

**Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Tübingen  
Abteilung IV (Schwerpunkte: Neonatologie, Neonatologische  
Intensivmedizin)  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. F. Poets**

**Einflussfaktoren auf Interleukin-8-Konzentrationen in  
Plasma und lysiertem Vollblut beim Neugeborenen**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Diana Siedler  
aus Augsburg  
2007**

**Dekan:**

**Professor Dr. I. B. Autenrieth**

**1. Berichterstatter:**

**Privatdozent Dr. T. Orlikowsky**

**2. Berichterstatter:**

**Privatdozentin Dr. U. Schumacher**

„The way of a fool seems right to him,  
but a wise man listens to advice.”

The Bible, Proverbs 12:15

**Meinem Großvater  
In Dankbarkeit gewidmet**

## Inhaltsverzeichnis

### Abkürzungen

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Zytokine	1
1.2 Interleukin-8	3
1.3 Duffy-Antigen-Rezeptor	6
1.4 Zielsetzung der Arbeit	7
<b>2 Patienten, Material und Methoden</b>	<b>9</b>
2.1 Patientenkollektiv	9
2.2 Beschreibung der Erhebungsbögen	9
2.3 Studiendurchführung	10
2.4 Ausschlusskriterien	13
2.5 Einschlusskriterien und Gruppeneinteilung	14
2.6 Grundbedingungen der Interleukin-8 Bestimmung (Präanalytik)	14
2.7 IMMULITE® Immunoassay	15
2.8 Bestimmung von Interleukin-8 in Plasma	15
2.9 Bestimmung von Interleukin-8 in lysiertem Vollblut (Lysat)	16
2.10 Bestimmung des Hämatokrits	17
2.11 Statistische Auswertung	17
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>19</b>
3.1 Merkmale der Patienten	19
3.1.1 Geschlecht	20
3.1.2 Geburtsmodus	20
3.1.3 Geburtsgewicht	20
3.1.4 Gestationsalter	21
3.1.5 Hämatokrit	21
3.2 Einfluss des Geschlechts auf Interleukin-8-Konzentrationen	21
3.3 Einfluss des Geburtsmodus auf Interleukin-8-Konzentrationen	23
3.4 Einfluss des Geburtsgewichts auf Interleukin-8-Konzentrationen	29
3.5 Einfluss des Gestationsalters auf Interleukin-8-Konzentrationen	31
3.6 Einfluss des Hämatokrits auf Interleukin-8-Konzentrationen	35
3.7 Zusammenfassung	38

<b>4 Diskussion</b>	<b>40</b>
4.1 Ziel der Studie	40
4.2 Methodenkritik	41
4.2.1 Patientenkollektiv	41
4.2.2 Diagnose der neonatalen bakteriellen „early-onset“ Infektion	41
4.2.3 Interleukin-8-Bestimmung	43
4.2.4 Statistische Methode	44
4.3 Einfluss des Geschlechts auf Interleukin-8-Konzentrationen	44
4.4 Einfluss des Geburtsmodus auf Interleukin-8-Konzentrationen	45
4.5 Einfluss des Geburtsgewichts auf Interleukin-8-Konzentrationen	46
4.6 Einfluss des Gestationsalters auf Interleukin-8-Konzentrationen	46
4.7 Einfluss des Hämatokrits auf Interleukin-8-Konzentrationen	48
4.7.1 Einfluss des Hämatokrits auf Interleukin-8-Konzentrationen in Plasma	48
4.7.2 Einfluss des Hämatokrits auf Interleukin-8-Konzentrationen in lysiertem Vollblut	50
4.8 Schlussfolgerung der Diskussion	51
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>53</b>
<b>6 Anhang</b>	<b>55</b>
6.1 Abbildungsverzeichnis	55
6.2 Tabellenverzeichnis	57
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	<b>58</b>
<b>8 Danksagung</b>	<b>71</b>
<b>9 Lebenslauf</b>	<b>72</b>

## Abkürzungsverzeichnis

In der vorliegenden Arbeit wurden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Abb.	Abbildung
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
ca.	circa
CRP	C-reaktives Protein
CTG	Cardiotokogramm
d	Tag/e
DARC	Duffy-Antigen-Rezeptor for Chemokines
d.h.	das heißt
EDTA	Ethylene Diamine Tetra-Acetate
EOBI	Early Onset Bacterial Infection
et al.	et alteri
etc.	et cetera
FG	Frühgeborene/s
g	Gramm
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
I/T-Quotient	Immature to Total-Quotient (bei neutrophilen Granulozyten)
Kap.	Kapitel
kDA	Kilodalton
LPS	Lipopolysaccharid
m	männlich
p.p.	post partum
prim.	primär/e
RG	Reifgeborene/s

## Abkürzungsverzeichnis

---

SD	Standardabweichung
sek.	sekundär/e
SSW	Schwangerschaftswoche/n
Tab.	Tabelle
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
u.a.	und andere
VE	Vakuumextraktion
vgl.	vergleiche
Vol.-%	Volumenprozent
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel

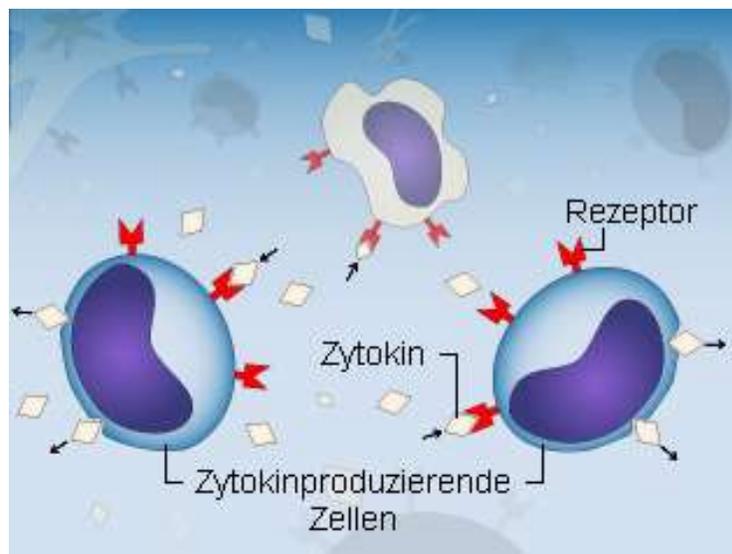
# 1 Einleitung

## 1.1 Zytokine

Im Jahre 1957 entdeckten der britische Virologe Alick Isaac und sein Schweizer Kollege Jean Lindenmann am „National Institute for Medical Research“ in Mill Hill London das Interferon in Embryozellen von Hühnern. Diese Entdeckung stellte einen Meilenstein der medizinischen Forschung dar. Mit Interferon wurde das erste der sogenannten Zytokine beschrieben. Seit diesem Zeitpunkt wurden die Zytokine weltweit immer mehr erforscht. Mittlerweile sind über 100 verschiedene bekannt und werden zur Diagnose und Therapie von Erkrankungen, wie z.B. multipler Sklerose, Tumoren, Leukämien, Hepatitis oder Lymphomen, vielfältig eingesetzt [71].

Zytokine sind zellregulatorische Proteine mit einem Molekulargewicht unter 60'000 kDA (meist unter 25'000 kDA), die von Immunzellen, aber auch von nicht immunologischen Zellen (z.B. Endothelzellen) gebildet und freigesetzt werden. Sie werden lokal produziert, haben sehr kurze Halbwertszeiten (Sekunden bis Minuten) und sind in pikomolaren Konzentrationen wirksam. Zytokine können systemisch oder parakrin (in der Nähe des Produktionsortes) wirken, die produzierende Zelle kann aber auch gleichzeitig als Zielzelle reagieren (autokrin) [54/61/82].

Zytokine müssen nicht in die Zelle eindringen, um eine Wirkung zu erzielen. Sie werden auf bestimmte äußere Signale hin von der Zelle ausgeschüttet und binden an einen Rezeptor der Zielzelle. Durch diese Bindung werden bestimmte biologische Reaktionen innerhalb der Zelle ausgelöst und weitergeleitet [114] (vgl. Abb. 1):



**Abb. 1:** Zytokine werden von Zellen gebildet (meist Immunzellen) und vermitteln ihre Wirkung durch Bindung an Oberflächenrezeptoren: diese können sich sowohl auf der zytokinproduzierenden Zelle als auch auf anderen (Immun-)Zellen befinden

Die Zytokinrezeptoren werden in Abhängigkeit von ihrer Struktur und dem Mechanismus der Signalweiterleitung allgemein in drei Gruppen eingeteilt: in Rezeptor-Tyrosinkinasen, Rezeptoren mit assoziierten Tyrosinkinasen und heptahelikale Rezeptoren (Serpentinrezeptoren) [70].

Die Verteilung und Dichte der Rezeptoren in den verschiedenen Geweben unterliegen dabei ebenso Regulationsmechanismen wie die Zytokinproduktion selbst. Manche Zytokine, wie z.B. IL-2, induzieren die Expression des eigenen Rezeptors. Andere Zytokinrezeptoren werden durch Antigen-Stimulation exprimiert, z.B. Zytokinrezeptoren auf B- und T-Zellen. Es existieren sowohl membrangebundene Rezeptoren als auch lösliche Rezeptoren (z.B. für IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ). Lösliche Rezeptoren entstehen entweder durch Abspaltung der membranständigen Rezeptoren oder durch eigene Syntheseprozesse [117].

Zytokine sind dafür verantwortlich, die Proliferation und Differenzierung von Zielzellen einzuleiten bzw. zu regulieren. Sie werden dementsprechend als Wachstumsfaktoren bezeichnet. Viele Zytokine spielen außerdem eine wichtige

Rolle für immunologische Reaktionen und werden dann allgemein als Mediatoren bezeichnet [115].

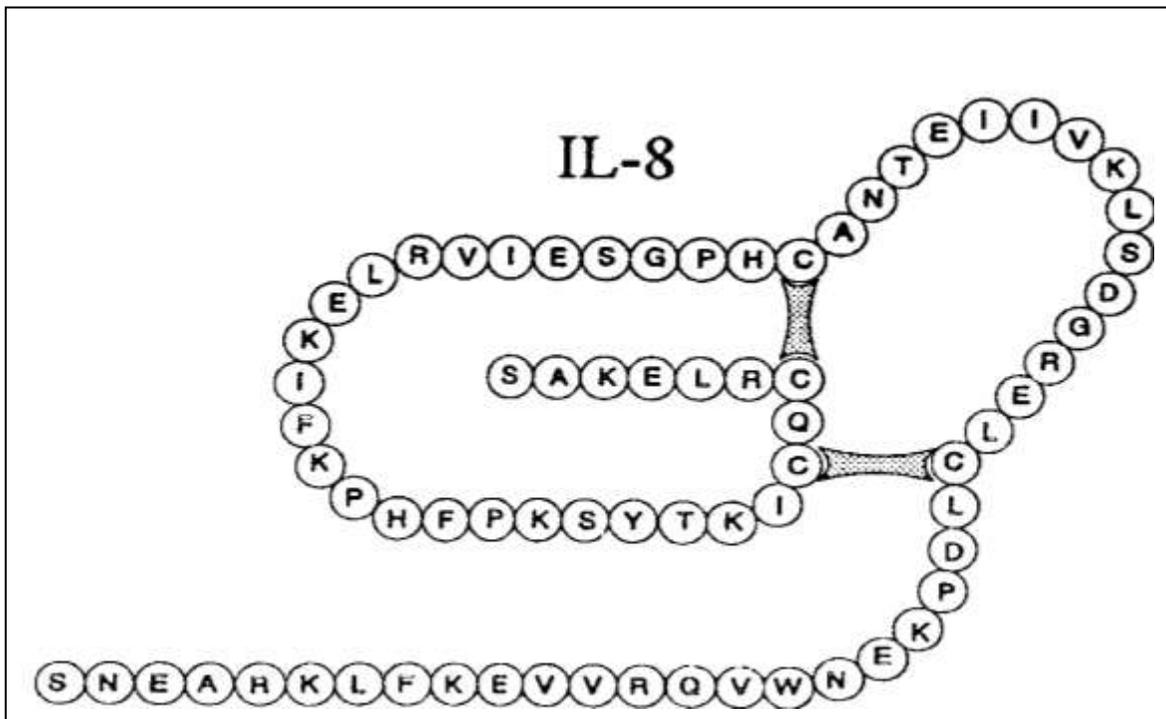
Zytokine haben meistens pleiotrope Wirkung, d.h. sie entfalten mehrere gleiche oder unterschiedliche Wirkungen auf eine oder mehrere Zellarten. Tabelle 1 zeigt einige ausgewählte Zytokine und ihre Wirkung [47/61/82]:

**Tabelle 1:** Zytokine und ihre Wirkungen

Zytokin	Produzierende Zellen	Wirkungen
IL-1	Monozyten/Makrophagen, u.a.	Fieber, T-Zell-Aktivierung, Makrophagenaktivierung
IL-2	T-Zellen	Wachstum von T-Zellen
IL-6	Monozyten/Makrophagen, T-Zellen, Endothelzellen	Wachstum und Differenzierung von T- und B-Zellen, Produktion von Proteinen der akuten Phase, Fieber
IFN- $\gamma$	T-Zellen, NK-Zellen	Aktivierung von Makrophagen, erhöhte Menge von MHC-Molekülen, tötet T <sub>H</sub> 2-Zellen
TNF- $\alpha$	Monozyten/Makrophagen, T-Zellen, NK-Zellen	Lokale Entzündung, Endothelaktivierung

## 1.2 Interleukin 8

Ein weiteres Mitglied der Zytokinfamilie ist Interleukin-8 (IL-8). Es wurde 1987 als neues Zytokin entdeckt und stellt ein nicht glykosiliertes Protein mit einem Molekulargewicht von 8,38 kDA dar [3]. Es enthält vier Cysteine, die zwei Disulfid-Brücken bilden (vgl. Abb. 2). IL-8 besteht aus einer Sequenz von 72 Aminosäuren, jedoch existieren auch andere Formen mit 69, 77 und 79 Aminosäuren [17/48/57/79].



**Abb. 2:** Struktur von IL-8

Als ein relativ stabiles Protein ist es resistent gegen die meisten Verfahren, die Proteine denaturieren und inaktivieren, wie zum Beispiel Hitze, hoher bzw. niedriger pH-Wert oder organische Lösungsmittel [21/89/102]. Bestehen die Disulfid-Brücken nicht mehr, wird es sehr schnell inaktiviert [3]. Wie bei den meisten Zytokinen ist seine Plasma-Halbwertszeit kurz und umfasst weniger als vier Stunden. Dabei wird von einer biologischen Halbwertszeit von ungefähr einer Stunde ausgegangen [92/93].

IL-8 kann von einer Vielzahl von Zellen produziert werden, wie beispielsweise von Makrophagen, Fibroblasten oder Keratinozyten [2/52/99]. Seine Sezernierung erfolgt hauptsächlich durch Monozyten und Endothelzellen und in einer geringeren Menge durch T-Lymphozyten [45]. Diese Zellen werden durch ein breites Spektrum an Stimuli (z.B. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , LPS, Harnstoffkristalle, Immunkomplexe, Bakterien) dazu angeregt, das Interleukin zu synthetisieren [23/24/39/46]. Bei genügend starker Stimulation sind auch andere Zellen fähig,

IL-8 zu sezernieren [108]. Experimente zeigten, dass bei gesunden Erwachsenen bereits ein bis zwei Stunden nach LPS-Injektionen die Serumspiegel von IL-8 anstiegen [75/104].

Gehemmt wird die IL-8-Produktion beispielsweise durch Dexamethason, IFN- $\alpha$ , IL-4, IL-10 oder 1,25-Dihydroxycholecalciferol. Die Hemmstoffe haben dabei auf die verschiedenen Zellen eine unterschiedlich starke Wirkung [4/74].

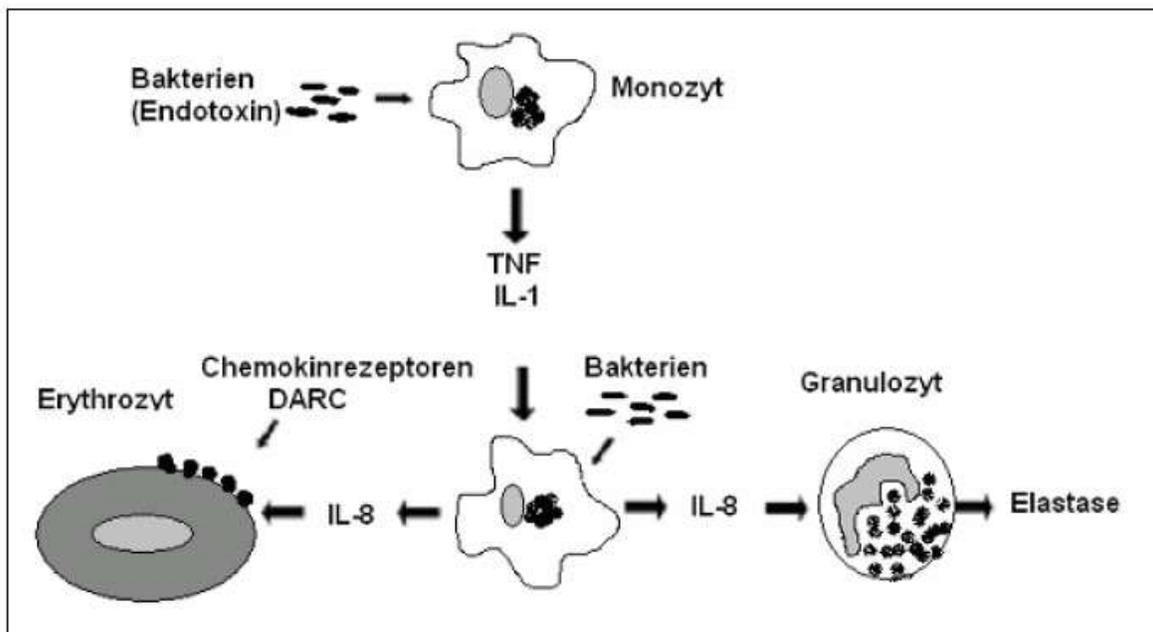
Sezerniertes IL-8 wird an zwei verschiedene IL-8-Rezeptoren, IL-8RA und IL-8RB, gebunden [4/53/101]. Interessanterweise bindet IL-8RA nur IL-8 hochaffin, während IL-8RB sowohl gegenüber IL-8 als auch anderen Zytokinen eine hohe Affinität aufweist. Dadurch wird IL-8RA als IL-8 spezifischer Rezeptor gesehen, IL-8RB dagegen als Rezeptor, der auf verschiedene Zytokine reagiert [6/19/28/69/105]. Beide Rezeptoren sind reichlich auf der Zelloberfläche von neutrophilen Granulozyten vorhanden, den primären Zielzellen von IL-8. Monozyten oder Lymphozyten dagegen besitzen nur eine kleine Anzahl von IL-8-Rezeptoren, während auf Gewebszellen, wie Fibroblasten oder Epithelialzellen, keine IL-8-Rezeptoren gefunden wurden [60/73].

Neben der Rekrutierung von Lymphozyten, der Regulation der IgE-Synthese, dem Wachstum von epidermalen Zellen oder der Angiogenese ist die wichtigste biologische Aufgabe von IL-8 die Mobilisierung, Aktivierung und Degranulierung von neutrophilen Granulozyten [18/20/106]. Deshalb wurde IL-8 anfangs auch als Neutrophile aktivierender Faktor (NAF), Neutrophile aktivierendes Protein-1 (NAP-1) oder Monozyten-produzierter neutrophiler chemotaktischer Faktor (MDNCF) bezeichnet [2/31/46].

Klinische Einsatzmöglichkeiten von IL-8 sind beispielsweise das postoperative Monitoring [110] oder die Überwachung nach Organtransplantationen [90]. Weiterhin hat sich IL-8 als diagnostischer Parameter bei der Erkennung der neonatalen bakteriellen Infektion bewährt.

### 1.3 Duffy-Antigen-Rezeptor

Es hat sich gezeigt, dass neben den beiden spezifischen IL-8-Rezeptoren auf neutrophilen Granulozyten noch ein weiterer unspezifischer Rezeptor auf Erythrozyten existiert, der ebenfalls IL-8 binden kann (vgl. Abb. 3). Dieser ist mit dem Duffy-Blutgruppen-Antigen identisch und wurde deshalb als „Duffy Antigen Receptor for Chemokines“ (DARC) bezeichnet [5/55/79]. IL-8 wird von DARC mit niedrigerer Affinität gebunden als von neutrophilen Granulozyten. Im Gegensatz dazu wird nach IL-8-Bindung an diesen Rezeptor keine signaltransduzierende Wirkung ausgelöst [25/78/88].



**Abb. 3:** Sezernierung und Bindung von IL-8 an DARC Chemokinrezeptoren auf Erythrozyten

DARC-gebundenes IL-8 zeigt keine biologische Aktivität an neutrophilen Granulozyten. Da neben IL-8 noch andere Zytokine oder Pathogene an diesen Rezeptor binden können, kann IL-8 rezirkulieren und somit seine biologische Aktivität wiedergewinnen [50/67/78]. Experimente zeigten, dass aber vor allem IL-8 außergewöhnlich schnell und effizient an diesen Rezeptor gebunden wird [22]. Die

Bindung ist lang anhaltend und wahrscheinlich auf die Überlebenszeit der Erythrozyten beschränkt [14/55].

Erythrozyten tragen auf ihrer Oberfläche ca. 2'000 Rezeptoren, die IL-8 binden und dadurch die Konzentration von IL-8 im Blut verändern können. Zwar können auch andere Proteine, wie z.B. Insulin oder Insulin-Like-Growth-Factor, gebunden werden, jedoch wurde dadurch bei keinem anderen eine Veränderung der Blutkonzentration beobachtet [22].

Im Gegensatz zu Erythrozyten besitzen neutrophile Granulozyten deutlich mehr IL-8-Rezeptoren, ca. 30'000 pro Zelle [9/95]. Dennoch ist der größte Teil von IL-8 an Erythrozyten gebunden, da diese in einer vielfach höheren Zahl (1'000fach höher) im peripheren Blut vorhanden sind (vgl. Tab. 2).

**Tabelle 2:** Anteile der einzelnen Zellfraktionen am Gesamtblutvolumen

<b>Blut</b>	<b>Blutplasma:</b> 55 Vol.-%	
	<b>Blutzellen:</b> 45 Vol.-%:	Erythrozyten ca. 44 Vol.-%
		Leukozyten ca. 0,5 Vol.-%
		Thrombozyten ca. 0,4 Vol.-%

Ein hoher Prozentsatz (96-97%) des Gesamtgehalts an IL-8 im Blut ist zellgebunden, 85% davon an Erythrozyten [29/94]. Dadurch gelten Erythrozyten als eine Art „Pool“ für IL-8 [22/84/97].

#### 1.4 Zielsetzung der Arbeit

Die neonatale bakterielle Infektion ist trotz wirksamer Antibiotikatherapie immer noch mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden [8/66/81/109]. Aufgrund dieser Tatsache ist eine frühe Diagnosestellung wichtig, um eine Infektion

frühzeitig zu erkennen und durch gezielte antibiotische Therapie mögliche Spätfolgen, wie z.B. Entwicklungsstörungen, mentale Retardierungen oder Hör- und Sehverlust, zu verhindern [7/62]. Aufgrund der oft unspezifischen Symptome und möglichen Differentialdiagnosen ist diese jedoch nicht immer einfach [58/68/96/98]. Bei näherer Betrachtung zeigen auch etablierte biochemische und hämatologische Parameter eine diagnostische Lücke [15/40/44/65/77]. IL-8 hat sich hier als zuverlässiger Infektionsparameter erwiesen. Es verfügt über eine gute Sensivität und Spezifität sowie einen hohen prädiktiven Wert insbesondere innerhalb der ersten Lebensstunden. Im Gegensatz zum CRP ist es schon bei Einsetzen der ersten klinischen Zeichen erhöht [76/113]. IL-8 stellt mittlerweile ein anerkanntes und schnell verfügbares Diagnostikum bei der Erkennung einer neonatalen bakteriellen Infektion dar [34/37] und ist bereits in vielen Perinatalzentren als diagnostischer Parameter zur frühzeitigen Erkennung einer EOBI etabliert [64].

Ziel der Studie war es, den Einfluss von prä-, peri- und postnatalen Faktoren, hierbei insbesondere des Erythrozytenstatus, auf IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut zu bestimmen, um eine bessere Interpretation der Werte zu ermöglichen bzw. mögliche Einflussgrößen zu bestimmen.

Die untersuchten Einflussfaktoren waren Geschlecht, Geburtsmodus, Geburtsgewicht, Gestationsalter und Erythrozytenstatus. Der Erythrozytenstatus wurde anhand des Hämatokritwertes untersucht. Der Hämatokritwert entspricht dem prozentualen Volumenanteil der Blutzellen an der Gesamtblutmenge. Da Erythrozyten mit ca. 99 Volumenprozent den größten Anteil der einzelnen Zellfraktionen am Gesamtzellvolumen des Blutes darstellen, entspricht allein ihr Volumenanteil praktisch dem Hämatokritwert [51]. Angenommen IL-8-Konzentrationen wären von den untersuchten Faktoren abhängig, müsste bei Interpretation der Werte hierauf geachtet werden.

## **2 Patienten, Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Zur Überprüfung der oben genannten Fragestellung wurden die Datensätze von 174 Neugeborenen erfasst. Davon konnten 128 in die Studie eingeschlossen und ausgewertet werden. 46 Patienten konnten aufgrund der Ausschlusskriterien (vgl. Kap. 2.4) nicht in die Studie aufgenommen werden. Alle Patienten wurden im Zeitraum zwischen Dezember 2000 und November 2001 in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen geboren und im Kinderzimmer der Frauenklinik oder auf den Neugeborenenstationen der Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen betreut. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt. Eine elterliche Einverständniserklärung lag vor.

### **2.2 Beschreibung der Erhebungsbögen**

Das Datenmaterial, welches die Grundlage der Studie bildet, wurde mittels zweier standardisierter Erhebungsbögen zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes der Neugeborenen erfasst.

Der erste Erhebungsbogen beinhaltete Patientendaten sowie Informationen zum Schwangerschaftsverlauf und zur Mutter:

- Geschlecht
- Tag und Zeitpunkt der Geburt
- Gestationsalter in Schwangerschaftswochen
- Geburtsgewicht

- Geburtsmodus
- Risikofaktoren
- klinische Zeichen (vgl. Kap. 2.3)
- mikrobiologische Befunde (z.B. Abstriche, Blutkultur, Lumbalpunktion)
- Medikamente und Einnahmedauer (z.B. Antibiotikatherapie).

Mit dem zweiten Erhebungsbogen wurden die Laborparameter des Kindes erfasst:

- Abnahmezeitpunkt mit Datum und Uhrzeit
- IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut
- Leukozytenzahl
- Differentialblutbild
- CRP
- klinische Parameter (Puls, Blutdruck, etc.).

### **2.3 Studiendurchführung**

Mit Hilfe der Erhebungsbögen wurden die Daten von Neugeborenen prospektiv erfasst, bei denen zum Ausschluss einer neonatalen bakteriellen Infektion die IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut innerhalb der ersten 72 Lebensstunden gemessen wurden. Kriterien zur IL-8-Bestimmung waren klinischer Infektionsverdacht sowie Risikofaktoren in der mütterlichen Anamnese.

Bei der neonatalen bakteriellen Infektion handelte es sich ausschließlich um die früh einsetzende Form („early-onset bacterial infection“), die innerhalb der ersten 72 Lebensstunden auftritt und auf einer Infektion um den Zeitpunkt der Geburt beruht [80]. Eine „early-onset“ Infektion (EOBI) lag nach unserer Definition im Einklang zu anderen Studien [37/38] vor, wenn innerhalb der ersten drei

Lebenstage neben dem Auftreten von mindestens einem klinischen Zeichen mindestens einer der folgenden Laborparameter erhöht bzw. erniedrigt war:

- CRP-Erhöhung  $>1,0$  mg/dl ( $\leq 24$  Stunden nach klinischem Verdacht)
- Leukopenie ( $<5 \cdot 1000/\text{mm}^3$ ),
- Leukozytose ( $>30 \cdot 1000/\text{mm}^3$  am ersten Lebenstag bzw.  $>20 \cdot 1000/\text{mm}^3$  am zweiten Lebenstag),
- erhöhter I/T-Quotient ( $>0,20$ ),
- positive Blutkultur.

Als klinische Zeichen einer EOBI wurden im Einklang zu anderen Studien [35/36/85] definiert:

- Fieber ( $\geq 38,0^\circ\text{C}$  rektal) oder Hypothermie ( $\leq 36,5^\circ\text{C}$ )
- Temperaturinstabilität ( $\geq 1,5^\circ\text{C}$ )
- blasser/grauer/zyanotischer Hautkolorit
- graues Munddreieck
- Trinkschwäche
- Tachypnoe ( $>60/\text{Minute}$ ) oder Dyspnoe (Nasenflügeln, Stöhnen, Retraktionen der Rippen beim Atmen)
- steigender Sauerstoffverbrauch bei vorher stabilem Kind
- respiratorische Insuffizienz oder Apnoe
- schlechte Perfusion (verzögerter kapillärer Refill  $>2$  Sekunden)
- arterielle Hypotension (mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg  $<$  Gestationsalter in Wochen am 1. Lebenstag)
- muskuläre Hypotonie oder Hypertonie
- Hyperexzitabilität
- Lethargie

Als mütterliche Risikofaktoren für eine EOBI wurden definiert:

- intrapartales Fieber (rektale Temperatur  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ )
- maternale Leukozytose ( $>15\cdot 10^3$  Granulozyten/ $\text{mm}^3$ ) und/oder Erhöhung des mütterlichen CRP-Wertes ( $>1,0$  mg/dl)
- Amnioninfektionssyndrom
- positiver vaginaler Abstrich auf  $\beta$ -Streptokokken
- frühzeitiger Blasensprung ( $\geq 12$  h)
- protrahierter Geburtsverlauf
- Geburt aus dick-grünem Fruchtwasser
- fetale Tachykardie ( $>160$  Schläge/Minute)

Bei allen Kindern wurden neben gründlicher Beobachtung durch erfahrene Neonatologen gemäß den Vorgaben unseres Institutes in einem Intervall vom Zeitpunkt der Geburt bis 72 Stunden post partum zum Ausschluss einer Infektion maximal drei Blutkontrollen durchgeführt. Dabei wurden Leukozytenzahl, Differenzialblutbild, CRP, I/T-Quotient sowie IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut bestimmt. Stellte sich durch klinische und laborchemische Kontrollen heraus, dass die Neugeborenen keine Infektion hatten, wurden sie im Nachhinein als nicht erkrankt bezeichnet und in die Studie als „nicht-infektiös“ aufgenommen. Keines der Kinder musste innerhalb der nächsten vier Wochen aufgrund einer Infektion („late-onset“ Form) erneut stationär aufgenommen werden. Weiterhin wurden die IL-8-Konzentrationen bestimmt, wenn aus anderen medizinischen Gründen (z.B. bei Hypoglykämie) eine venöse Blutabnahme notwendig war.

Alle Blutentnahmen erfolgten ausschließlich bei klinisch notwendigen Blutentnahmen. Es wurden keine zusätzlichen Blutentnahmen durchgeführt.

## 2.4 Ausschlusskriterien

Das häufigste Ausschlusskriterium stellte die Diagnose einer EOBI dar. Es handelte sich dabei, wie bereits oben erwähnt, ausschließlich um die früh einsetzende Form einer neonatalen bakteriellen Infektion (EOBI), die innerhalb der ersten 72 Lebensstunden auftritt. Insgesamt mussten 27 Neugeborene aufgrund der Diagnose einer EOBI ausgeschlossen werden.

Ein weiteres Ausschlusskriterium stellte das Vorhandensein von angeborenen Fehlbildungen (z.B. Malrotation, Gastroschisis, Ösophagusatresie, etc.) dar. Ferner wurden Patienten ausgeschlossen, deren Datensätze unvollständig waren, und Patienten mit gleichzeitigem Vorhandensein von anderen Erkrankungen oder Syndromen, die veränderte IL-8-Konzentrationen bedingen könnten (z.B. chromosomale Anomalitäten oder Behandlung nach Operationen). Ein Patient konnte aufgrund einer Hausgeburt nicht in die Studie aufgenommen werden. Weiterhin wurden Neugeborene ausgeschlossen, die eine antibiotische Therapie erhielten, auch wenn sich im Nachhinein herausstellte, dass keine neonatale bakterielle Infektion vorlag. Dies geschah, um eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse durch eine antibiotische Behandlung zu vermeiden. 19 Neugeborene konnten aufgrund eines dieser Kriterien nicht in die Studie aufgenommen werden.

Insgesamt mussten 46 Neugeborene aufgrund eines dieser Kriterien von der Studie ausgeschlossen werden.

## 2.5 Einschlusskriterien und Gruppeneinteilung

Kriterien für die Aufnahme der Neugeborenen in die Studie waren demnach:

- Durch klinische und laborchemische Kontrollen wurde eine neonatale bakterielle Infektion ausgeschlossen.
- Es war keine antibiotische Behandlung erfolgt.
- Es wurden die IL-8-Konzentrationen sowohl in Plasma als auch in lysiertem Vollblut bestimmt.
- Die Blutabnahme fand zu definierten Zeitpunkten (bis sechs Stunden nach Geburt und/oder 24 bis 30 Stunden nach Geburt) statt.
- Es lag kein anderes Ausschlusskriterium vor.

In die Studie aufgenommene Neugeborene wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 beinhaltete die Neugeborenen, bei denen innerhalb der ersten sechs Lebensstunden die IL-8-Konzentrationen bestimmt wurden. In Gruppe 2 wurden Neugeborene eingeteilt, bei denen 24 bis 30 Stunden nach Geburt IL-8 in Plasma und lysiertem Vollblut gemessen wurde.

## 2.6 Grundbedingungen der Interleukin-8 Bestimmung (Präanalytik)

Alle Blutproben wurden innerhalb der ersten zwei Stunden nach Abnahme im Hauptlabor der Universitätsfrauenklinik Tübingen bearbeitet und analysiert. Voraussetzung war eine technisch einwandfreie Abnahme, die durch Venenpunktion erfolgte. Ausgeschlossen wurden hämolytische Blutproben und Blutproben, die nicht innerhalb von zwei Stunden bearbeitet wurden. Die Messungen des IL-8 aus lysiertem Vollblut erfolgten aus überschüssigen Restbeständen des Differentialblutbildes. Es wurden keine Blutproben eingefroren.

## 2.7 IMMULITE® Immunoassay

IL-8 wurde mittels eines vollautomatischen Festphasen-Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay-Verfahrens (IMMULITE®; DPC Biermann, Bad Nauheim, Deutschland) bestimmt. Die Ergebnisse waren 50 Minuten nach Blutabnahme verfügbar. Die Eigenschaften des IMMULITE® Immunoassays sind in Tabelle 3 zusammengefasst [30]:

<b>Tabelle 3:</b> Eigenschaften des IMMULITE® IL-8 Immunoassays	
Erforderliche Probenmenge	50 µl
Reichweite des Messbereichs	bis 7·500 pg/ml
Analytische Sensivität	2 pg/ml
Inter- und Intra-Assay-Abweichung	<5% (bei 100 pg/ml)

Für alle Assays erfolgte eine Eichung gegen den internationalen Standard (IL-8: NIBSC 89/520), welcher vom „National Institute for Biological Standards and Controls“ (NIBSC), Potters Bar, UK, vorgehalten wird. Bei jedem Messvorgang wurden Präzisionskontrollen mitgeführt (DPC Zytokine-Kontrollen, Art.-Nr. LILCM). Der Interleukin-8-Assay ist hochspezifisch für IL-8. Eine Kreuzreaktion mit anderen im Serum vorhandenen Substanzen ist vernachlässigbar niedrig. Bilirubin hat keinen signifikanten Einfluss auf die Messung.

In einer Studie des Herstellers wurden 50 Seren gesunder Blutspender gemessen und ausgewertet. Hierbei zeigten sich Normalwerte für gesunde Erwachsene bis zu 62 pg/ml.

## 2.8 Bestimmung von Interleukin-8 in Plasma

Die Blutproben für die Bestimmung von IL-8 in Plasma wurden in Lithium-Heparin-Cups gesammelt und zehn Minuten bei 8'000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Nach Abpipettieren von 25 µl Plasma wurde dieses mit 100 µl

IL-8-Verdünnungspuffer (1:5) (L8PZ; DPC Biermann®) verdünnt. Anschließend wurde der Gehalt an IL-8 in Plasma mittels des IMMULITE® IL-8 Immunoassays bestimmt. Bei diesem Verfahren werden mit murinen monoklonalen Antikörpern besetzte Polystyren-Kugeln als feste Phase verwendet. Enzymbehaftete polyklonale Antiseren (von Hasen) dienen als Erkennungsantikörper.

Die Inkubationszeit für die Proben beträgt 30 Minuten. Die ungebundenen Bestandteile werden mit Hilfe einer patentierten zentrifugalen Waschtechnik entfernt. Anschließend wird mittels des automatisch zugefügten Adamantylidioexetanphenylphosphat (ADPP<sup>2-</sup>), einem sehr sensitiven Chemilumineszenzsubstrat, die Menge des gebundenen Enzymkonjugats bestimmt. In der zehn Minuten dauernden Inkubationsphase wird nun durch enzymkatalysierte Dephosphorylierung ein instabiles Adamantylidioxetanphenyl-Anion (ADP<sup>-</sup>) gebildet, dessen Zerfall zu einer Lichtemission führt. Diese ist direkt proportional zu der IL-8-Konzentration in der Probe.

Aufgrund der dauernden Bildung des instabilen Zwischenproduktes, und der somit anhaltenden Aussendung von Licht, ist die Durchführung von Mehrfachmessungen möglich. Dadurch wird eine Erhöhung der Messgenauigkeit erreicht.

## **2.9 Bestimmung von Interleukin-8 in lysiertem Vollblut (Lysat)**

Für die Bestimmung des Gesamtgehaltes an IL-8 im Vollblut wurden 50 µl Vollblut aus EDTA-Cups verwendet. Diese wurden mit der gleichen Menge an MILENIA® Zell-Lyse-Lösung (DPC Biermann®) für fünf Minuten bei Raumtemperatur in verschlossenen Polypropylen-Cups inkubiert. Weiteres Zentrifugieren war nicht notwendig. Nach der Zelllyse wurde im resultierenden Lysat der Gesamtgehalt an IL-8 gemessen. Dieser Gesamtgehalt wurde, wie auch in Plasma, mittels des IMMULITE® IL-8 Immunoassay bestimmt (vgl. Kap. 2.8).

Die MILENIA® Zell-Lyse-Lösung, die aus einem herkömmlichen Kulturmedium besteht, ist mit einem geeigneten Detergens in einer solchen Konzentration

versetzt, dass alle Zellen lysiert werden und die Bindung an Antikörper während des Testes nicht beeinträchtigt wird [94].

## **2.10 Bestimmung des Hämatokrits**

Die Messung des Hämatokrits erfolgte im Rahmen der Blutbildbestimmung mit einem durchflusszytometrisch automatisierten Mehrkanalgerät der Firma Sysmex Deutschland GmbH (Sysmex XE-2100, Norderstedt, Deutschland).

## **2.11 Statistische Auswertung**

Die erhobenen Daten wurden skaliert in die Datenbank eines Computers eingegeben, wobei sichergestellt war, dass die Namen der Patienten nicht übernommen wurden. Auf diese Weise blieb der Datenschutz gewahrt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Kovarianzanalyse durch das Programm JMP. Das Signifikanzniveau ( $\alpha$ -Niveau) wurde auf  $\alpha = 5\%$  bzw.  $\alpha = 0,05$  festgesetzt. Ein Ergebnis wurde als signifikant gewertet, wenn die durch den diesbezüglichen Test ermittelte Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  kleiner als oder gleich dem Signifikanzniveau  $\alpha$  ( $p \leq \alpha$ ) war.

Bei der Auswertung der Daten waren für einige Neugeborene mehrere Messergebnisse vorhanden. Um eine zu große Beeinflussung dieser Kinder auf das Gesamtergebnis zu verhindern, erhielt deshalb jede Messung eine Gewichtung. Die Summe der Gewichtungen eines Kindes ergab jeweils 1.

Zur Übersicht über die Verteilung der Messergebnisse wurden Box-Whisker-Plots erstellt. Dabei wird die Darstellung der Mediane anstelle der Mittelwerte bevorzugt,

da die Mittelwerte durch so genannte Ausreißer (durch falsch-hohe bzw. falsch-niedrige Werte) deutlich verzerrt werden können.

Die Grenzen, festgelegt durch die Box, entsprechen der 25. und 75. Perzentile. Dadurch wird der Bereich markiert, in dem sich 50% aller Messwerte befinden. 25% aller Werte liegen zwischen dem Median und der oberen oder unteren Grenze der Box. Die oberen und unteren Begrenzungsstriche stellen die „Whiskers“ (=Katzenhaare) dar. Sie zeigen das Maximum bzw. Minimum und damit den Bereich, in welchem die gemessenen Werte liegen. Zwischen oberem bzw. unterem „Whisker“ und der oberen bzw. unteren Grenze der Box befinden sich ebenfalls 25% der Werte. Ausreißer außerhalb der „Whiskers“ wurden als Punkte dargestellt.

Die Darstellung der Daten in Form von Diagrammen und Schaubildern erfolgte mit dem Programm SPSS (Statistical Package for Social Sciences) für Windows, Version 10.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA, 1989 - 1999).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Merkmale der Patienten

Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien konnten 128 Neugeborene in die Studie aufgenommen und 146 Messwerte ausgewertet werden. 46 Kinder mussten aufgrund einer EOBI (n=27) oder anderer Kriterien, die die IL-8-Konzentrationen beeinflussen könnten (n=19), von der Studie ausgeschlossen werden (vgl. Kap. 2.4).

Die Verteilung der Neugeborenen in die beiden Gruppen erfolgte nach den in Kapitel 2.5 dargelegten Kriterien ohne Berücksichtigung der IL-8-Konzentrationen:

Gruppe 1: Die Gruppe der Neugeborenen, bei denen bis sechs Stunden nach Geburt die IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut gemessen wurden, umfasste 95 Patienten.

Gruppe 2: Die Gruppe der Neugeborenen, bei denen im Zeitraum zwischen 24 und 30 Stunden nach Geburt die IL-8-Konzentrationen in Plasma und Lysat bestimmt wurden, umfasste 51 Patienten.

**Tabelle 4:** Patientendaten

	<b>Gruppe 1 (n)</b>	<b>(%)</b>	<b>Gruppe 2 (n)</b>	<b>(%)</b>
Anzahl	95		51	
männlich	41	43,2	27	52,9
weiblich	54	56,8	24	47,1
Gestationsalter (SSW)	39+3		39+3	
Median (d) (range)	276 (232-296)		276 (235-292)	
Geburtsgewicht (g) (range)	3'320 (1'100-4'250)		3'400 (1'790-4'400)	

**Tabelle 5:** Geburtsmodus

	<b>Gruppe 1 (n)</b>	<b>(%)</b>	<b>Gruppe 2 (n)</b>	<b>(%)</b>
Anzahl	95		51	
Spontangeburt	38	40,0	29	56,9
Sectio caesarea	45	47,4	14	27,4
Vakuumentraktion	12	12,6	8	15,7

### 3.1.1 Geschlecht

43,2% (n=41) der Neugeborenen in Gruppe 1 waren männlichen Geschlechts. In Gruppe 2 fand sich ein Knabenanteil von 52,9% (n=27) (vgl. Tab. 4).

### 3.1.2 Geburtsmodus

Der Anteil der spontan geborenen Kinder der Gruppe 1 betrug 40,0% (n=38). Bei 12,6% (n=12) war eine Vakuumentraktion notwendig, bei 47,4% (n=45) musste ein Kaiserschnitt durchgeführt werden (vgl. Tab. 5).

Neugeborene aus der Gruppe 2 wurden zu 56,9% (n=29) spontan, zu 15,7% (n=8) durch Vakuumentraktion und zu 27,4% (n=14) durch Sectio caesarea geboren (vgl. Tab. 5).

### 3.1.3 Geburtsgewicht

Das mittlere Geburtsgewicht lag in Gruppe 1 bei 3'320 g (1'100-4'250 g), in Gruppe 2 bei 3'400 g (1'790-4'400 g) (vgl. Tab. 4).

### 3.1.4 Gestationsalter

Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 lag die mittlere Schwangerschaftsdauer bei 276 Tagen, entsprechend 39+3 Schwangerschaftswochen post menstruationem (vgl. Tab. 4).

### 3.1.5 Hämatokrit

Der mittlere Hämatokritwert für Gruppe 1 lag bei 52,3% (SD:  $\pm$  5,6%). Die Hämatokritwerte reichten von 39% bis 67% (vgl. Tab. 11).

In Gruppe 2 fand sich ein Mittelwert von 50,2% (SD:  $\pm$  5,5%). Es wurden Hämatokritwerte von 39% bis 62% gemessen (vgl. Tab. 11).

## 3.2 Einfluss des Geschlechts auf Interleukin-8-Konzentrationen

Es erfolgte eine Unterteilung der Patienten nach dem Geschlecht. Hier wurden in Gruppe 1 die Werte von 41 männlichen und 54 weiblichen und in Gruppe 2 von 27 männlichen und 24 weiblichen Neugeborenen untersucht.

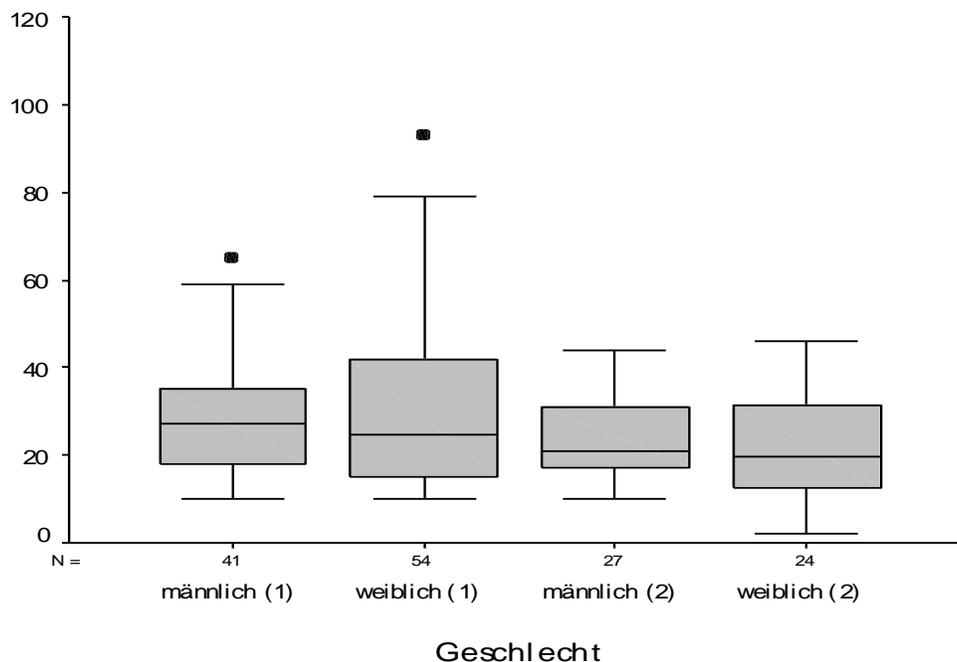
**Tabelle 6:** IL-8-Konzentrationen bei männlichen und weiblichen Neugeborenen

	Gruppe 1		Gruppe 2	
	m	w	m	w
Patienten (n)	41	54	27	24
IL-8 Plasma: Mittelwert (pg/ml)	28,3 (SD: $\pm$ 13,9)	30,8 (SD: $\pm$ 20,4)	26,0 (SD: $\pm$ 17,0)	22,0 (SD: $\pm$ 12,3)
IL-8 Lysat: Mittelwert (pg/ml)	11'266 (SD: $\pm$ 8'216)	11'702 (SD: $\pm$ 6'369)	12'042 (SD: $\pm$ 4'493)	12'268 (SD: $\pm$ 5'169)

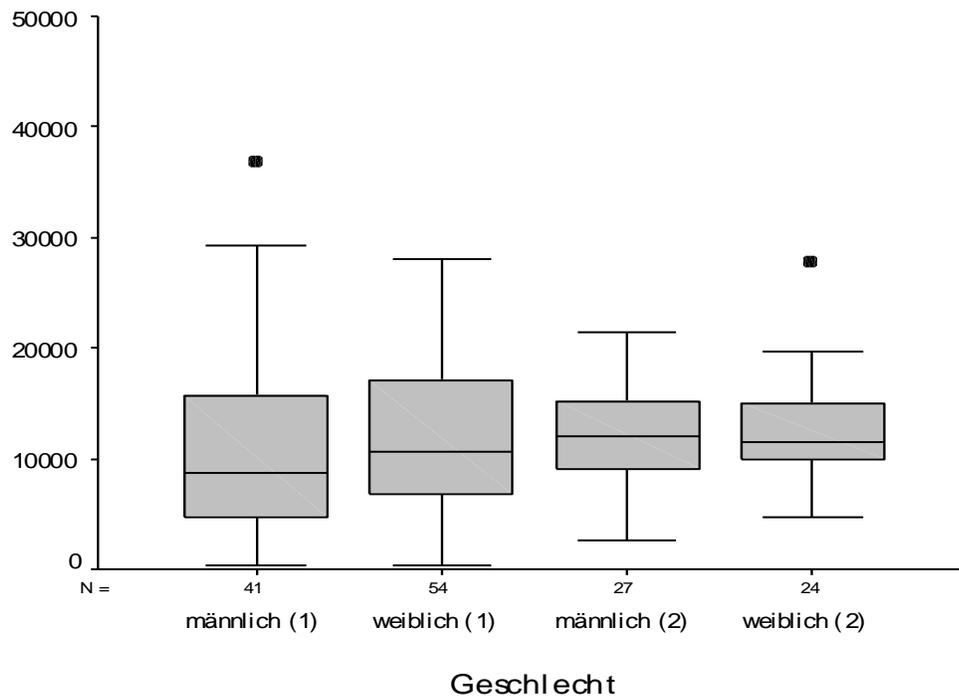
Sowohl für IL-8-Konzentrationen in Plasma als auch in Lysat zeigte sich in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Neugeborenen ( $p > 0,05$ ).

Der Mittelwert der IL-8-Plasma-Konzentrationen lag bei männlichen Neugeborenen der Gruppe 1 bei 28,3 pg/ml (SD:  $\pm 13,9$  pg/ml), bei den weiblichen Neugeborenen der Gruppe 1 bei 30,8 pg/ml (SD:  $\pm 20,4$  pg/ml). Bei Patienten der Gruppe 2 fand sich ein Mittelwert von 26,0 mg/dl (SD:  $\pm 20,4$  pg/ml) für Knaben und von 22,0 pg/ml (SD:  $\pm 12,3$  pg/ml) für Mädchen (vgl. Tab. 6, Abb. 4).

Bei IL-8-Konzentrationen in lysiertem Vollblut ergab sich für die Messungen in Gruppe 1 ein Mittelwert von 11'266 pg/ml (SD:  $\pm 8'216$  pg/ml) für männliche Patienten und von 11'702 pg/ml (SD:  $\pm 6'369$  pg/ml) für weibliche Patienten. In Gruppe 2 zeigte sich ein Mittelwert von 12'042 pg/ml (SD:  $\pm 4'493$  pg/ml) für die Jungen und von 12'268 pg/ml (SD:  $\pm 5'169$  pg/ml) für die Mädchen (vgl. Tab. 6, Abb. 5).



**Abb. 4:** IL-8-Konzentrationen in Plasma in Abhängigkeit vom Geschlecht bis sechs Stunden p.p. (1) und 24 bis 30 Stunden p.p. (2)



**Abb. 5:** IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Geschlecht bis sechs Stunden p.p. (1) und 24 bis 30 Stunden p.p. (2)

Zusammenfassung:

- + Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut.

### 3.3 Einfluss des Geburtsmodus auf Interleukin-8-Konzentrationen

Um beurteilen zu können, ob die Art der Geburt einen Einfluss auf IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut hat, wurden die Neugeborenen nach den unterschiedlichen Geburtsmodi getrennt. In Gruppe 1 wurden die Daten von 38 spontan geborenen, 45 durch Sectio caesarea geborenen und 12 durch Vakuumextraktion geborenen Kindern untersucht. In

Gruppe 2 gingen die Werte von 29 durch Spontangeburt, 14 durch Kaiserschnitt und 8 durch Vakuumextraktion entbundenen Kindern in die Auswertung ein.

**Tabelle 7:** IL-8-Konzentrationen bei verschiedenen Geburtsmodi (Gruppe 1)

	spontan	Sectio	VE
Patienten (n)	38	45	12
IL-8 Plasma: Mittelwert (pg/ml)	34,0 (SD: ± 17,7)	27,4 (SD: ± 17,3)	24,7 (SD: ± 18,5)
IL-8 Lysat: Mittelwert (pg/ml)	14'333 (SD: ± 8'408)	8'787 (SD: ± 4'567)	12'813 (SD: ± 7'773)

**Tabelle 8:** IL-8-Konzentrationen bei verschiedenen Geburtsmodi (Gruppe 2)

	spontan	Sectio	VE
Patienten (n)	29	14	8
IL-8 Plasma: Mittelwert (pg/ml)	24,9 (SD: ± 12,4)	25,9 (SD: ± 22,2)	19,6 (SD: ± 6,5)
IL-8 Lysat: Mittelwert (pg/ml)	12'461 (SD: ± 5'177)	11'314 (SD: ± 4'932)	12'480 (SD: ± 2'929)

Beim Vergleich der IL-8-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Geburtsmodus konnte in beiden Gruppen weder für Konzentrationen in Plasma noch für Konzentrationen in lysiertem Vollblut ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p > 0,05$ ).

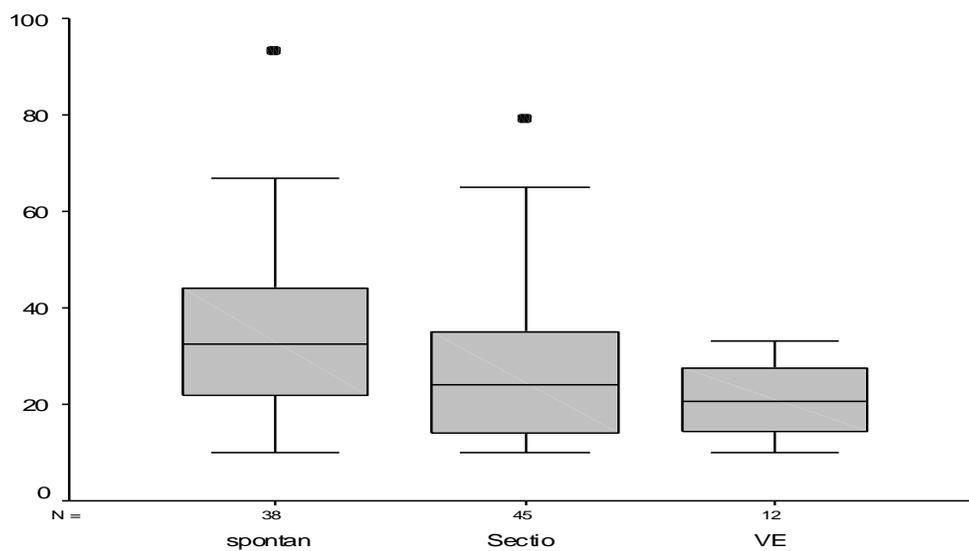
Bei Neugeborenen der Gruppe 1 lagen die mittleren IL-8-Plasma-Werte für Kinder mit Spontangeburt bei 34,0 pg/ml (SD: ± 17,7 pg/ml), für Kinder mit Sectio caesarea bei 27,4 pg/ml (SD: ± 17,3 pg/ml) und für Kinder mit Vakuumextraktion bei 24,7 pg/ml (SD: ± 18,5 pg/ml) (vgl. Tab. 7; Abb. 6).

Bei Neugeborenen der Gruppe 2 zeigte sich bei spontan entbundenen Kindern ein Mittelwert von 24,9 pg/ml (SD: ± 12,4 pg/ml). Bei durch Kaiserschnitt geborenen

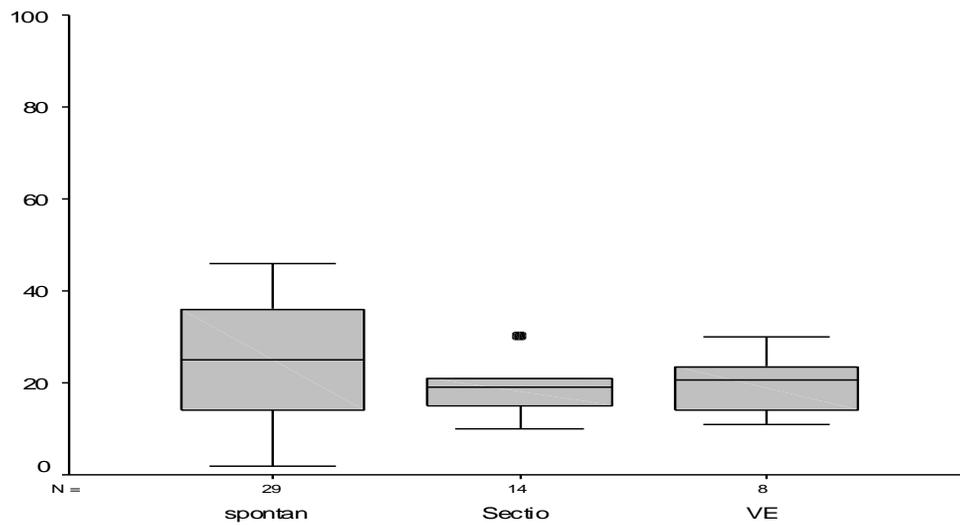
Kindern fand sich ein mittlerer Wert von 25,9 pg/ml (SD:  $\pm$  22,2 pg/ml) und bei Kindern mit VE-Geburt von 19,6 pg/ml (SD:  $\pm$  6,5 pg/ml) (vgl. Tab. 8; Abb. 7).

Bei IL-8-Konzentrationen in lysiertem Vollblut ergab sich für spontan geborene Kinder der Gruppe 1 ein Mittelwert von 14'333 pg/ml (SD:  $\pm$  8'408 pg/ml). Für durch Sectio caesarea entbundene Kinder lag der Mittelwert bei 8'787 pg/ml (SD:  $\pm$  4'567 pg/ml) und für durch VE-Geburt zur Welt gekommene Kinder bei 12'813 pg/ml (SD:  $\pm$  7'773 pg/ml) (vgl. Tab. 7; Abb. 8).

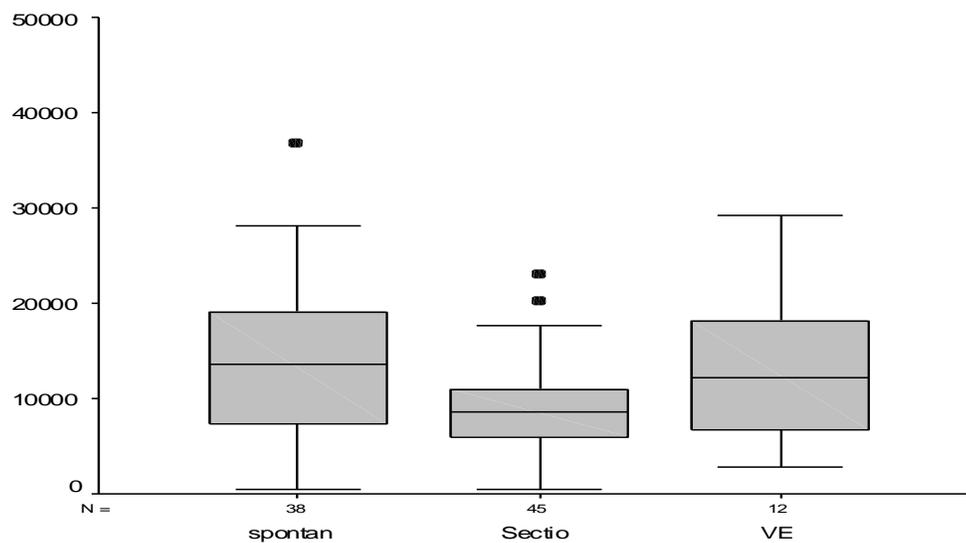
Für spontan entbundene Neugeborene der Gruppe 2 zeigte sich ein mittlerer IL-8-Wert von 12'461 pg/ml (SD:  $\pm$  5'177 pg/ml). Für Neugeborene, die durch Kaiserschnitt geboren wurden, war der Mittelwert 11'314 pg/ml (SD:  $\pm$  4'932 pg/ml). Bei Neugeborenen mit VE-Geburt fand sich ein mittlerer Wert von 12'480 pg/ml (SD:  $\pm$  2'929 pg/ml) (vgl. Tab. 8; Abb. 9).



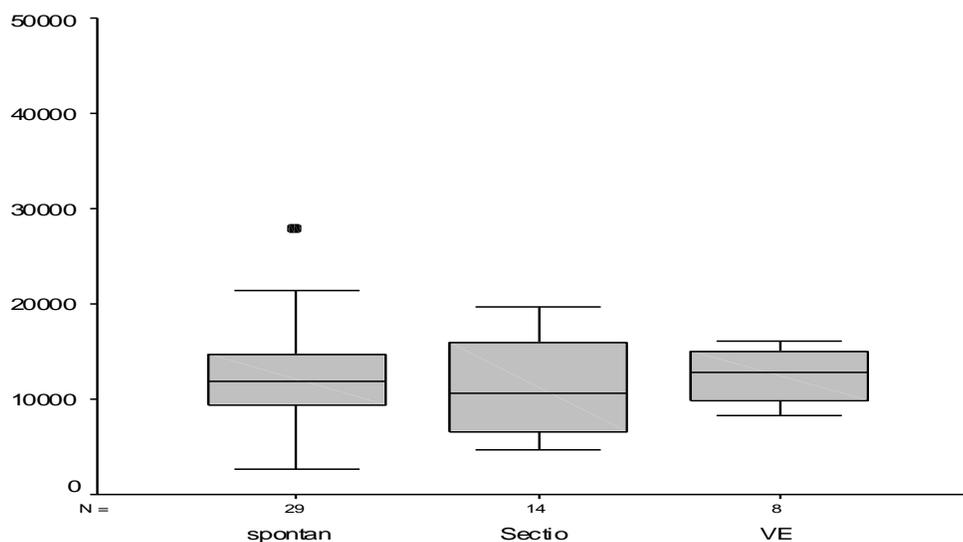
**Abb. 6:** IL-8-Konzentrationen in Plasma in Abhängigkeit vom Geburtsmodus (Gruppe 1)



**Abb. 7:** IL-8-Konzentrationen in Plasma in Abhängigkeit vom Geburtsmodus (Gruppe 2)



**Abb. 8:** IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Geburtsmodus (Gruppe 1)



**Abb. 9:** IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Geburtsmodus (Gruppe2)

In Gruppe 1 lag der Anteil von durch Sectio caesarea entbundenen Kindern bei 47,4% (n=45) (vgl. Tab. 5). Hiervon wurden 35,6% (n=16) mittels primärer Sectio geboren (vgl. Tab. 9). In Gruppe 2 ergab sich ein Anteil von 27,4% (n=14) für durch Kaiserschnitt entbundene Kinder (vgl. Tab. 5). 35,7% (n=5) der Neugeborenen kamen mittels primärer Sectio zur Welt (vgl. Tab. 9).

Für Kinder der Gruppe 1, die mittels primärer Sectio geboren wurden, zeigte sich ein mittlerer IL-8-Wert von 19,1 pg/ml (SD:  $\pm$  9,8 pg/ml) in Plasma und von 6'227 pg/ml (SD:  $\pm$  3'556 pg/ml) in lysiertem Vollblut. Bei durch sekundäre Sectio entbundenen Kindern lag der Mittelwert für IL-8-Konzentrationen in Plasma bei 32,0 pg/ml (SD:  $\pm$  19,0 pg/ml) und für IL-8-Konzentrationen in Lysat bei 10'199 pg/ml (SD:  $\pm$  4'494 pg/ml) (vgl. Tab. 9).

In Gruppe 2 ergab sich für Neugeborene, die durch primäre Sectio zur Welt kamen, ein mittlerer IL-8-Wert von 20,2 pg/ml (SD:  $\pm$  6,1 pg/ml) für Konzentrationen in Plasma. Bei Konzentrationen in Lysat lag der mittlere Wert bei 12'400 pg/ml (SD:  $\pm$  5'303 pg/ml). Bei Neugeborenen, die durch sekundäre Sectio geboren wurden, zeigte sich ein Mittelwert von 28,1 pg/ml (SD:  $\pm$  27,6 pg/ml) für

Konzentrationen in Plasma und von 10'711 pg/ml (SD:  $\pm$  4'932 pg/ml) für Konzentrationen in lysiertem Vollblut (vgl. Tab. 9).

In Gruppe 1 waren die IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut der durch primäre Sectio entbundenen Neugeborenen signifikant niedriger als bei Neugeborenen, die durch sekundäre Sectio zur Welt kamen ( $p < 0,001$ ). Ein Unterschied zeigte sich in Gruppe 2 auch für IL-8-Konzentrationen in Plasma ( $p < 0,05$ ), jedoch nicht für Konzentrationen in Lysat ( $p > 0,05$ ).

**Tabelle 9:** IL-8-Konzentrationen bei Sectio caesarea

	Gruppe 1 (n=45)		Gruppe 2 (n=14)	
	prim.	sek.	prim.	sek.
Patienten (n)	16	29	5	9
IL-8 Plasma: Mittelwert (pg/ml) (range)	19,1 (10-42)	32,0 (10-79)	20,2 (13-30)	28,1 (10-96)
IL-8 Lysat: Mittelwert (pg/ml) (range)	6'227 (400-15'240)	10'199 (3'680-23'040)	12'400 (6'600-19'680)	10'711 (4'640-16'680)

#### Zusammenfassung:

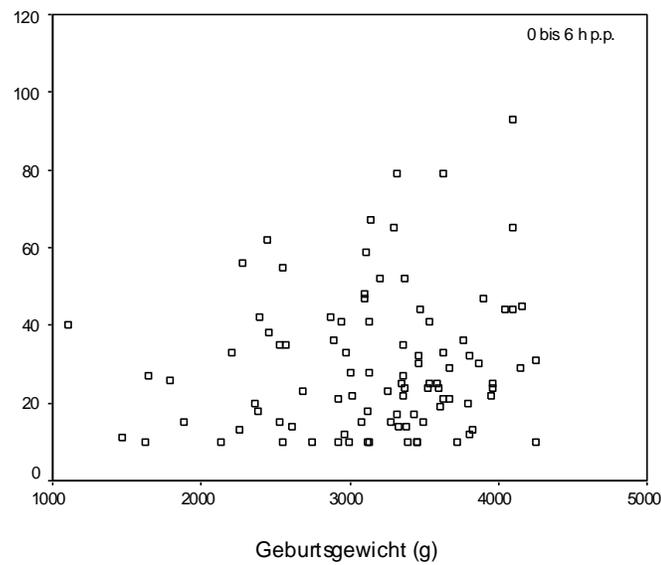
- + Der Geburtsmodus hatte keinen Einfluss auf IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut.
- + Neugeborene, die durch primäre Sectio zur Welt kamen, hatten in den ersten sechs Lebensstunden niedrigere IL-8-Konzentrationen als Neugeborene, die durch sekundäre Sectio entbunden wurden.

### 3.4 Einfluss des Geburtsgewichts auf Interleukin-8-Konzentrationen

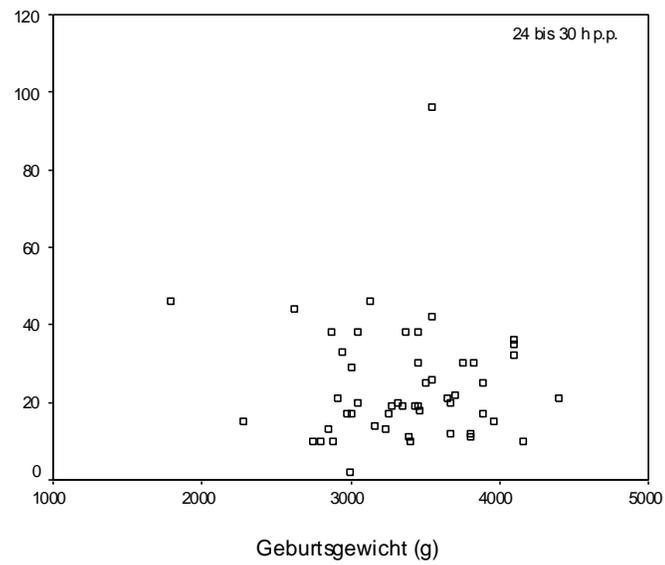
Es sollte festgestellt werden, ob das Geburtsgewicht einen Einfluss auf IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut hat. In beiden Gruppen zeigte sich sowohl für IL-8-Konzentrationen in Plasma als auch in lysiertem Vollblut kein signifikanter Einfluss des Geburtsgewichts ( $p > 0,05$ ).

Der mittlere Wert des Geburtsgewichts für Kinder der Gruppe 1 lag bei 3'320 g (SD:  $\pm 661$  g). Das leichteste Neugeborene wog 1'100 g, das schwerste 4'250 g (vgl. Tab. 4; Abb. 10, 12).

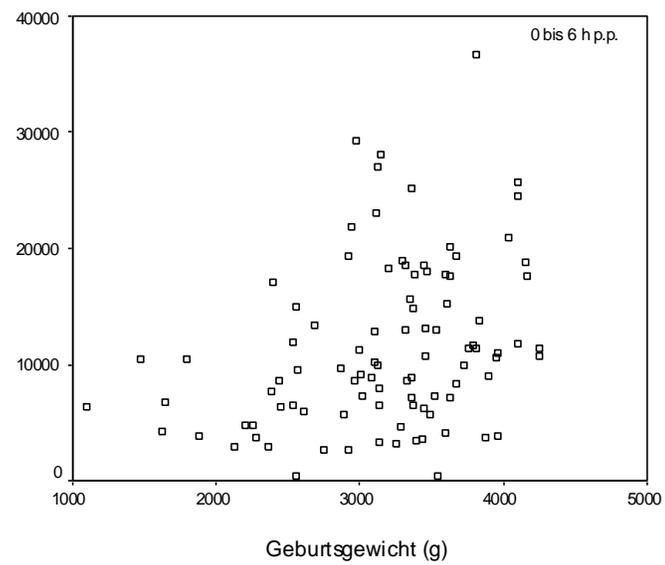
Bei Kindern der Gruppe 2 fand sich ein mittlerer Wert von 3'400 g (SD:  $\pm 499$  g). Das leichteste Neugeborene war 1'790 g schwer. Das Kind mit dem höchsten Geburtsgewicht wog 4'400 g (vgl. Tab. 4; Abb. 11, 13).



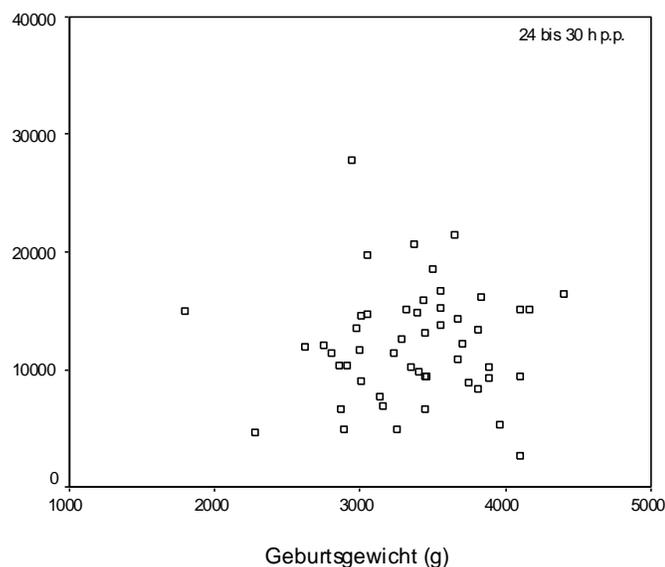
**Abb. 10:** IL-8-Konzentrationen in Plasma in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht (Gruppe 1)



**Abb. 11:** IL-8-Konzentrationen in Plasma in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht (Gruppe 2)



**Abb. 12:** IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht (Gruppe 1)



**Abb. 13:** IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht (Gruppe 2)

#### Zusammenfassung:

- + Das Geburtsgewicht hatte keinen Einfluss auf IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut.

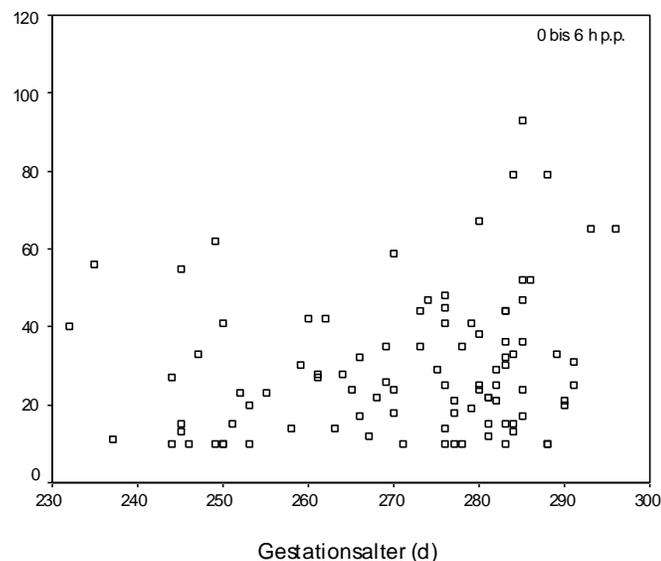
### 3.5 Einfluss des Gestationsalters auf Interleukin-8-Konzentrationen

Im Schnitt beträgt die Dauer einer normalen Schwangerschaft 280 Tage, entsprechend 40 Wochen post menstruationem. Bei Kindern der Gruppe 1 fand sich ein mittlerer Wert von 276 Tagen (SD:  $\pm 15$  d), entsprechend 39+3 Schwangerschaftswochen post menstruationem. Das jüngste Kind wurde mit einem Gestationsalter von 232 Tagen, entsprechend 33+1 Schwangerschaftswochen post menstruationem, geboren. Die längste Schwangerschaft dauerte 296 Tage, entsprechend 42+2 Schwangerschaftswochen post menstruationem (vgl. Tab. 4).

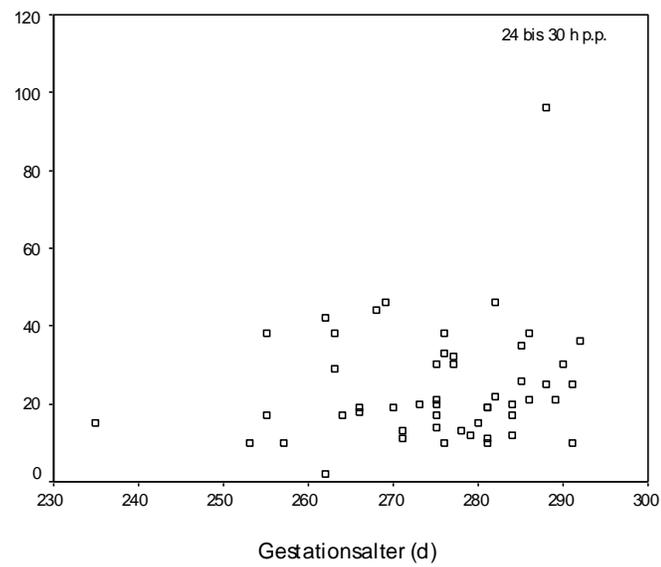
Bei Kindern der Gruppe 2 lag der mittlere Wert ebenfalls bei 276 Tagen (SD:  $\pm 12$  d), entsprechend 39+3 Schwangerschaftswochen post menstruationem. Die kürzeste Schwangerschaftsdauer betrug 235 Tage, entsprechend 33+4 Schwangerschaftswochen post menstruationem. Das älteste Kind wurde nach einer Schwangerschaftsdauer von 292 Tagen, entsprechend 41+5 Schwangerschaftswochen post menstruationem, geboren (vgl. Tab. 4).

Es sollte geprüft werden, ob IL-8-Konzentrationen vom Gestationsalter des Kindes abhängig sind. Bei IL-8-Plasma-Konzentrationen fand sich in beiden Gruppen kein Einfluss des Gestationsalters ( $p > 0,05$ ) (vgl. Abb. 14, 15).

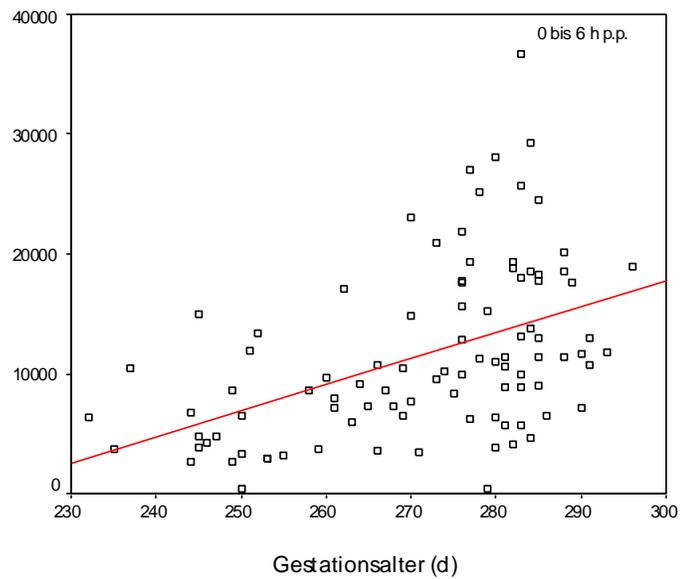
IL-8-Konzentrationen in lysiertem Vollblut zeigten sich in beiden Gruppen vom Gestationsalter abhängig ( $p < 0,001$ ): die Konzentrationen waren umso höher, je reifer das Kind bei der Geburt war (vgl. Abb. 16, 17).



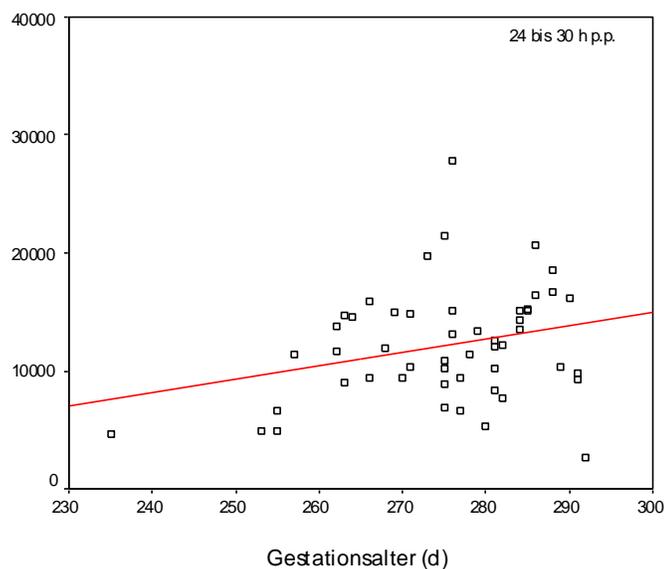
**Abb. 14:** IL-8-Konzentrationen in Plasma in Abhängigkeit vom Gestationsalter (Gruppe 1)



**Abb. 15:** IL-8-Konzentrationen in Plasma in Abhängigkeit vom Gestationsalter (Gruppe 2)



**Abb. 16:** IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Gestationsalter (Gruppe 1)



**Abb. 17:** IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Gestationsalter (Gruppe 2)

Es fand sich ein Anteil von 20,9% Frühgeborenen (<37+0 SSW) bei Kindern der Gruppe 1 und von 10,2% bei Kindern der Gruppe 2.

Die Messung der IL-8-Konzentrationen in Lysat bei Kindern der Gruppe 1 ergab einen Mittelwert von 5'934 pg/ml (SD:  $\pm$  3'875 pg/ml) für frühgeborene Kinder und von 13'199 pg/ml (SD:  $\pm$  7'115 pg/ml) für reifgeborene Kinder ( $\geq$ 37+0 SSW). Die in Gruppe 2 bestimmten IL-8-Lysat-Konzentrationen zeigten einen mittleren Wert von 6'456 pg/ml (SD:  $\pm$  2'848 pg/ml) für Frühgeborene und von 12'768 pg/ml (SD:  $\pm$  4'541 pg/ml) für Reifgeborene (vgl. Tab. 10).

Sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 waren die IL-8-Lysat-Konzentrationen für reifgeborene Kinder signifikant höher als für frühgeborene Kinder ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 10:** IL-8-Lysat-Konzentrationen bei Früh- und Reifgeborenen

	Gruppe 1		Gruppe 2	
	FG	RG	FG	RG
Patienten (n)	22	73	5	46
Gestationsalter: Mittelwert (d) (SSW)	248 (35+3)	278 (39+5)	251 (35+6)	278 (39+5)
IL-8 Lysat: Mittelwert (pg/ml)	5'934 (SD: ± 3'875)	13'199 (SD: ± 7'115)	6'456 (SD: ± 2'848)	12'768 (SD: ± 4'541)

**Zusammenfassung:**

- + Das Gestationsalter hatte keinen Einfluss auf IL-8-Konzentrationen in Plasma.
- + IL-8-Konzentrationen in lysiertem Vollblut waren vom Gestationsalter abhängig: sie waren umso höher, je reifer das Kind bei Geburt war.

**3.6 Einfluss des Hämatokrits auf Interleukin-8-Konzentrationen**

Weiterhin sollte geprüft werden, ob IL-8-Konzentrationen vom Hämatokritwert des Kindes abhängig sind.

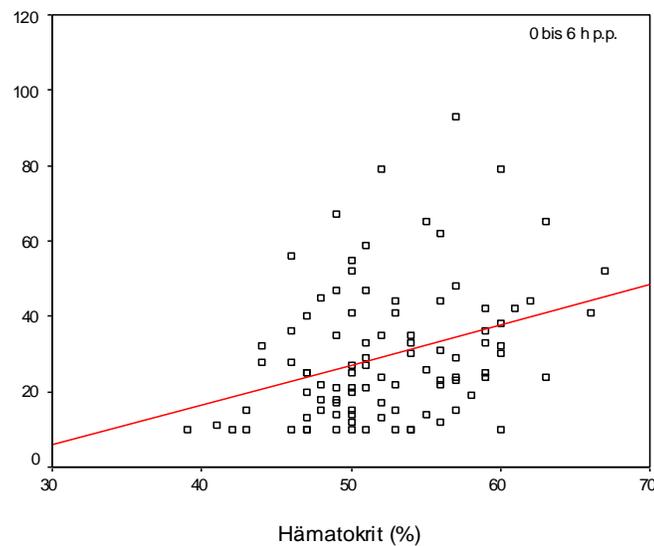
Es zeigte sich in beiden Gruppen ein signifikanter Einfluss des Hämatokritwertes auf IL-8-Konzentrationen in Plasma ( $p < 0,01$ ): die IL-8-Konzentrationen waren umso höher, je höher der Hämatokritwert des Kindes war (vgl. Abb. 18, 19).

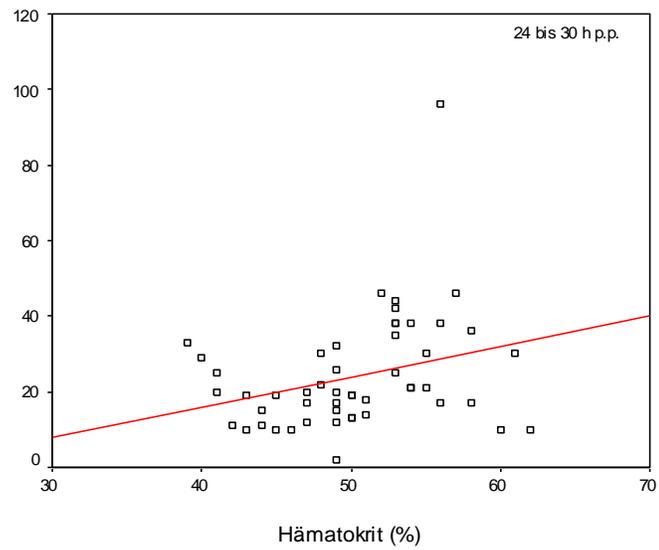
Bei Kindern der Gruppe 1 zeigte sich ein mittlerer IL-8-Wert von 29,7 pg/ml (SD: ± 17,8 pg/ml). Es wurden Werte von 10 pg/ml bis 93 pg/ml gemessen (vgl. Tab. 11). Bei Kindern der Gruppe 2 lag der Mittelwert für IL-8-Plasma-Konzentrationen bei 24,2 pg/ml (SD: ± 15,0 pg/ml). Die Werte reichten von 2 pg/ml bis 96 pg/ml (vgl. Tab. 11).

**Tabelle 11:** IL-8-Konzentrationen und Hämatokritwerte

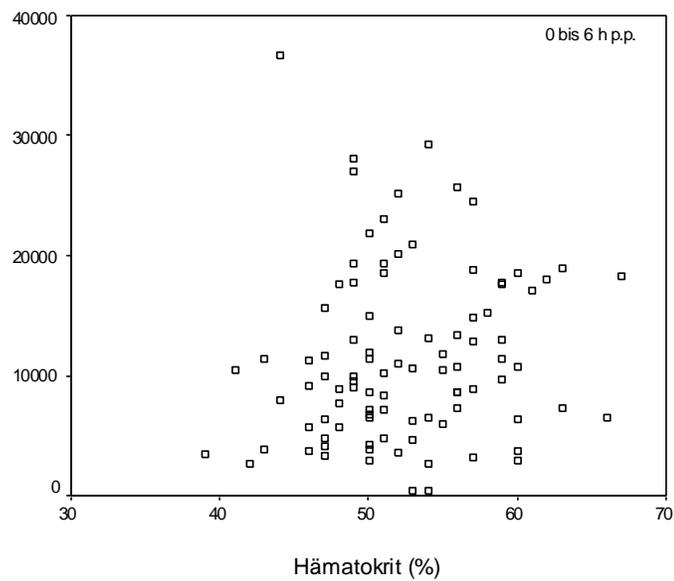
	Gruppe 1	Gruppe 2
Patienten (n)	95	51
IL-8 Plasma: Mittelwert (pg/ml) (range)	29,7 (10-93)	24,2 (2-96)
IL-8 Lysat: Mittelwert (pg/ml) (range)	11'513 (400-36'680)	12'149 (2'680-27'760)
Hämatokrit: Mittelwert (%) (range)	52,3 (39-67)	50,2 (39-62)

Bei IL-8-Konzentrationen in Lysat fand sich in beiden Gruppen kein Einfluss des Hämatokritwertes ( $p > 0,05$ ). Der mittlere Wert für Neugeborenen der Gruppe 1 lag bei 11'513 pg/ml (SD:  $\pm 7'186$  pg/ml). Es wurden Werte zwischen 400 pg/ml und 36'680 pg/ml bestimmt (vgl. Tab. 11; Abb. 20). Bei Neugeborenen der Gruppe 2 zeigte sich ein IL-8-Mittelwert von 12'149 pg/ml (SD:  $\pm 4'775$  pg/ml). Die bestimmten Werte reichten von 2'680 pg/ml bis 27'760 pg/ml (vgl. Tab. 11, Abb. 21).

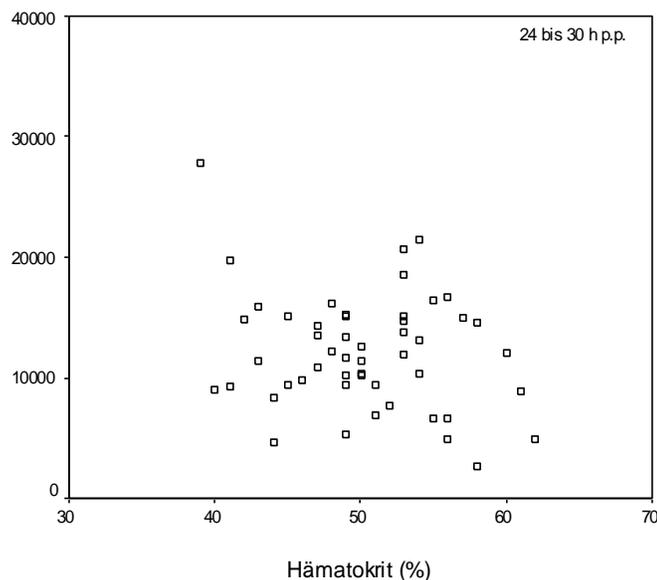
**Abb. 18:** IL-8-Konzentrationen in Plasma in Abhängigkeit vom Hämatokritwert (Gruppe 1)



**Abb. 19:** IL-8-Konzentrationen in Plasma in Abhängigkeit vom Hämatokritwert (Gruppe 2)



**Abb. 20:** IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Hämatokritwert (Gruppe 1)



**Abb. 21:** IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Hämatokritwert (Gruppe 2)

#### Zusammenfassung:

- + IL-8-Konzentrationen in Plasma waren vom Hämatokritwert abhängig: die Werte waren umso höher, je höher der Hämatokritwert war.
- + Der Hämatokritwert hatte keinen Einfluss auf IL-8-Konzentrationen in lysiertem Vollblut.

### 3.7 Zusammenfassung

Es zeigte sich, dass Geschlecht, Geburtsmodus, Geburtsgewicht und Gestationsalter keinen Einfluss auf IL-8-Konzentrationen in Plasma hatten. Ein Einfluss fand sich einzig beim Hämatokritwert: IL-8-Konzentrationen in Plasma waren umso höher, je höher der Hämatokritwert war. Dieser Einfluss war sowohl kurz nach Geburt (Gruppe 1) als auch mit einem Lebensalter von 24 bis 30 Stunden (Gruppe 2) nachweisbar (vgl. Tab. 12). Bei IL-8-Konzentrationen in

lysiertem Vollblut zeigte sich keine Abhängigkeit von Geschlecht, Geburtsmodus, Geburtsgewicht sowie Hämatokritwert. Es fand sich ein Einfluss des Gestationsalters des Kindes: IL-8-Konzentrationen in lysiertem Vollblut waren umso höher, je reifer das Kind bei der Geburt war. Diese Abhängigkeit ließ sich sowohl mit einem Lebensalter bis sechs Stunden nach Geburt (Gruppe 1) als auch mit einem Lebensalter von 24 bis 30 Stunden (Gruppe 2) feststellen (vgl. Tab. 12).

**Tabelle 12:** Einflussfaktoren auf IL-8-Konzentrationen

IL-8 in Plasma		IL-8 in Lysat	
Einfluss hatte:	keinen Einfluss hatte:	Einfluss hatte:	keinen Einfluss hatte:
Hämatokrit	Geschlecht	Gestationsalter	Geschlecht
	Geburtsmodus		Geburtsmodus
	Geburtsgewicht		Geburtsgewicht
	Gestationsalter		Hämatokrit

## 4 Diskussion

### 4.1 Ziel der Studie

Die neonatale bakterielle Infektion zählt aufgrund einer hohen Morbidität und Mortalität immer noch zu den Hauptgefahren für das neugeborene Kind [8/81/109]. Um durch eine gezielte antibiotische Therapie mögliche Spätfolgen zu verhindern, sind verlässliche diagnostische Infektionsparameter von größter Wichtigkeit [7/62]. IL-8 in Plasma hat sich hierbei an vielen perinatalen Zentren als bedeutender Parameter bei der frühzeitigen Erkennung einer EOBI erwiesen [64]. Jedoch ist seine Halbwertszeit in Plasma kurz und beträgt ungefähr eine Stunde [92/93]. IL-8, in Vollblut-Lysat bestimmt, hingegen zeigte sich - im Vergleich zu den Plasma-Konzentrationen - länger erhöht. Es wird von einem „IL-8-Gedächtnis“ in Lysat von ungefähr 24 Stunden ausgegangen [85]. Zudem fand sich zum Zeitpunkt des Verdachts auf EOBI eine höhere Sensivität für IL-8 in Lysat im Vergleich zu IL-8 in Plasma [85]. Die IL-8-Bestimmung in Lysat bedeutet somit einen entscheidenden Vorteil im kritischen Zeitfenster einer beginnenden EOBI.

Ziel dieser Studie war es, den Einfluss von prä-, peri- und postnatalen Faktoren auf IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut zu untersuchen, um eine bessere Interpretation der Werte zu ermöglichen bzw. mögliche Einflussgrößen zu bestimmen. Hierbei sollte neben den Faktoren Geschlecht, Geburtsmodus, Geburtsgewicht und Gestationsalter insbesondere auf den Erythrozytenstatus (gemessen am Hämatokritwert) eingegangen werden. Da ein hoher Prozentsatz (96-97%) des Gesamtgehalts an IL-8 im Blut zellgebunden ist [73/94], davon allein 85% an Erythrozyten [29], könnte dieser „Erythrozyten-Pool“ einen Einfluss auf die im Blut bestimmten IL-8-Konzentrationen haben [22]. Somit wäre bei Interpretation der Werte auf die Eigenschaften des roten Blutbildes zu achten.

## **4.2 Methodenkritik**

### **4.2.1 Patientenkollektiv**

Das Patientenkollektiv unserer Studie setzte sich aus Neugeborenen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen zusammen. Dabei handelte es sich um Neugeborene, bei denen aufgrund von definierten mütterlichen sowie kindlichen Risikofaktoren (vgl. Kap. 2.3) eine Blutabnahme zur Erkennung oder zum Ausschluss einer EOBI erfolgte. Daher sind die hier gewonnenen Erkenntnisse nicht allgemein für gesunde Neugeborene gültig, sondern nur für Neugeborene mit dem Risikoprofil einer EOBI. Unsere Patientenpopulation repräsentiert somit keine Idealpopulation im Sinne von Patienten ohne jegliches Infektionsrisiko. Es wäre jedoch ethisch nicht zu rechtfertigen gewesen, von gesunden, unauffälligen Neugeborenen ohne Risikofaktoren in der Anamnese Blut zu wissenschaftlichen Zwecken zu entnehmen.

Zudem kann es für den klinischen Gebrauch von Vorteil sein, dass unser Patientenkollektiv eine gemischte Population mit Risikofaktoren, welche im klinischen Alltag von Bedeutung sind, darstellt.

### **4.2.2 Diagnose der neonatalen bakteriellen „early-onset“ Infektion**

Die Infektionsrate bei Neugeborenen liegt normalerweise bei 0,1-3,5% [42/100/103]. Bei unserer Studie mussten 27 Patienten aufgrund der Diagnose einer EOBI ausgeschlossen werden, entsprechend einer Prozentzahl von 21,1%. Diese vergleichsweise hohe Zahl lässt sich einerseits dadurch erklären, dass die Studie an einem universitären Perinatalzentrum durchgeführt wurde und hier das Patientenkollektiv nicht repräsentativ ist, andererseits wurde nur bei Neugeborenen Blut abgenommen, bei denen entweder Risikofaktoren in der Anamnese für eine

Infektion bestanden oder die klinische Auffälligkeiten zeigten und die Blutabnahmen zum Erkennen oder zum Ausschluss einer EOBI dienen.

Auch in unserer Studie stellte sich das Problem, eine EOBI zu definieren. Die Diagnosekriterien wurden im Einklang zu zahlreichen anderen Studien gestellt und sind in Kapitel 2.3 dargelegt [13/35/87]. Da in keiner der abgenommenen Blutkulturen ein Keimnachweis gelang, wurde die Diagnose einer EOBI allein aufgrund klinischer Zeichen und laborchemischer Parameter gestellt. Der Grund für den fehlenden Erregernachweis kann in einer peripartalen mütterlichen Antibiotikatherapie liegen, welche die Sensivität einer Blutkultur verringert [56]. Weiterhin wurden bei den Neugeborenen aufgrund des geringen Blutkreislaufvolumens jeweils nur kleine Blutmengen entnommen. Da das Volumen der Blutkultur neben dem Zeitpunkt, der Temperatur, der Technik, der Erregerdichte und dem Kulturmedium die Sensivität eines Keimnachweises beeinflussen kann, könnte hierin eine weitere Ursache liegen. Die Beobachtung, dass sich in den abgenommenen Blutkulturen nur selten ein Keimnachweis zeigt, wurde auch in anderen bereits veröffentlichten Studien gemacht [12/41/91]. Eine sichere Bestätigung der Diagnose EOBI bleibt deshalb wenigen Fällen vorbehalten.

Die ausgeschlossenen Patienten wurden somit allein durch den klinischen Aspekt als krank eingestuft, d.h. mindestens ein klinisches Symptom sowie erhöhte Infektionsparameter in den Laborergebnissen mussten vorhanden sein. Die klinische Entscheidung wurde dabei immer von erfahrenen Neonatologen getroffen. Trotz dieser Tatsache sind wir uns bewusst, dass darin stets eine subjektive Komponente enthalten ist, die bei der Interpretation der Ergebnisse und beim Vergleich mit anderen Studien bedacht werden muss.

### 4.2.3 Interleukin-8-Bestimmung

Bei allen Neugeborenen wurden die IL-8-Konzentrationen in Plasma und in lysiertem Vollblut mittels eines vollautomatischen Enzymimmunoassays der Firma IMMULITE® bestimmt. Dazu war bei Messung in Plasma ein Probenvolumen von 25 µl notwendig, bei Messung in lysiertem Vollblut von 50 µl.

Die Qualität der IL-8-Bestimmung nach Zelllyse ist dabei, mehr noch als die Messung in Plasma, stark von den Bedingungen zwischen Abnahmezeitpunkt und Probenverarbeitung abhängig [73/94]. Wird zum Beispiel nicht hämolysiertes Blut bei Raumtemperatur gelagert, so kann ein Anstieg des IL-8 in Lysat um bis zu einem Vierfachen der Ausgangskonzentration beobachtet werden, während sich die Plasma-Konzentration nicht verändert. Bei Aufbewahrung in Eis hingegen war bis zu 48 Stunden nach Abnahme weder ein Anstieg in Lysat noch in Plasma zu beobachten.

Dagegen fand sich ein signifikanter Abfall der IL-8-Konzentration, wenn hämolysiertes Blut bei Raumtemperatur gelagert wurde. Wurde es in Eis aufbewahrt, so waren auch hier die IL-8-Konzentrationen über mindestens drei Tage stabil. Nach acht Tagen zeigte sich ein Abfall der IL-8-Konzentration auf 32% des Ausgangswertes [63/94].

Dies zeigt, dass - wie oben bereits erwähnt - die Qualität der IL-8-Messung vor allem in Lysat stark von den Bedingungen zwischen Abnahmezeitpunkt und Probenverarbeitung abhängig ist. Werden jedoch bestimmte Voraussetzungen bei der Vorbereitung der Proben beachtet, erlaubt die evaluierte Methode eine Feststellung der IL-8-Konzentrationen mit guten Ergebnissen [22/94].

In unserer Studie war die hauptsächliche Fehlerquelle der IL-8-Bestimmung die Hämolysen vor dem Zentrifugieren. Durch zu langes Stauen bei der Blutabnahme oder zu langes Stehen der Proben bei Raumtemperatur wurden teilweise extrem hohe IL-8-Konzentrationen ermittelt. Die Ergebnisse dieser Proben wurden deshalb verworfen.

#### 4.2.4 Statistische Methode

Statistisch wurden die Ergebnisse mit Hilfe der Kovarianzanalyse berechnet. Dabei wurde das Signifikanzniveau auf  $\alpha \leq 0,05$  festgesetzt. Die statistische Signifikanz eines Testergebnisses ist jedoch nicht gleichzusetzen mit dessen praktischer Bedeutung. Ein signifikantes Ergebnis besagt lediglich, dass von einem Unterschied ausgegangen wird, weil die Auftretenswahrscheinlichkeit für ein solches Ergebnis kleiner oder gleich 5% beträgt. Über die Größe und die Ursachen des Unterschieds wird jedoch keine Aussage gemacht. Hierzu sind weitere wissenschaftliche Studien notwendig.

Umgekehrt lässt ein nicht-signifikantes Testergebnis keineswegs den Schluss zu, dass die zu vergleichenden Grundgesamtheiten homogen seien, da auch der  $\beta$ -Fehler bei varianzanalytischen Berechnungen eine Rolle spielt. Dieser besagt, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass tatsächlich Unterschiede vorliegen, aber statistisch nicht signifikant werden.

Außerdem kann ein Unterschied vorliegen, der nur wegen eines zu kleinen Stichprobenumfangs nicht nachzuweisen ist. Da aber die vorliegende Stichprobe über 100 Probanden betrug, hätte ein solcher Effekt nur ein sehr geringes Ausmaß und wäre klinisch nicht von großem Interesse.

#### 4.3 Einfluss des Geschlechts auf Interleukin-8-Konzentrationen

Unsere Untersuchungen zeigten, dass IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut nicht vom Geschlecht des Kindes abhängig sind. Auch in anderen Studien ließ sich ein Einfluss des Geschlechts auf IL-8-Konzentrationen bei gesunden Früh- und Reifgeborenen nicht feststellen [64/72/85].

Einzig eine Studie von Reinsberg et al. fand bei erwachsenen Frauen einen signifikanten Anstieg von IL-8 in lysiertem Vollblut mit zunehmendem Alter. Dies

soll geschlechtsbezogene Unterschiede in der Hormon- und Zytokin-Produktion darstellen [94].

#### 4.4 Einfluss des Geburtsmodus auf Interleukin-8-Konzentrationen

Eine Abhängigkeit der IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut von der Art des Geburtsmodus konnte nicht festgestellt werden. Dies steht im Einklang zu anderen Studien [26/59].

Jokic et al. zeigten, dass die IL-8-Konzentrationen weniger von der Art des Geburtsmodus als von dem Vorhandensein und der Länge der Wehentätigkeit beeinflusst werden. Die IL-8-Werte waren nach Wehentätigkeit signifikant höher als ohne Wehentätigkeit, unabhängig vom Geburtsmodus [59]. In unserer Studie zeigte eine Unterscheidung zwischen primären Sectiones (Sectiones aus mütterlichem Wunsch/Indikation bei unauffälligem CTG) und sekundären Sectiones (Sectiones aufgrund CTG-Verschlechterung bei vorhandener bzw. verstärkter Wehentätigkeit) für IL-8-Konzentrationen bis 6 Stunden nach Geburt (Gruppe 1) dasselbe Ergebnis. Mit 19,1 pg/ml (SD:  $\pm$  9,8 pg/ml) für Plasma und 6'227 pg/ml (SD:  $\pm$  3'556 pg/ml) für Lysat waren die IL-8-Mittelwerte für Kinder, die durch primäre Sectio zur Welt kamen, deutlich niedriger als für Kinder, die durch sekundäre Sectio geboren wurden. Hier lagen die mittleren IL-8-Werte bei 32,0 pg/ml (SD:  $\pm$  19,0 pg/ml) für Konzentrationen in Plasma und bei 10'199 pg/ml (SD:  $\pm$  4'494 pg/ml) für Konzentrationen in lysiertem Vollblut. Der Anteil an primären Sectiones betrug 35,6% (n=16).

In Gruppe 2 zeigte sich mit 35,7% (n=5) ein gleichwertiger Anteil an primären Sectiones. Es fanden sich mittlere IL-8-Konzentrationen für primäre Sectiones von 20,2 pg/ml (SD:  $\pm$  6,1 pg/ml) für Plasma-Konzentrationen und von 12'400 pg/ml (SD:  $\pm$  5'303 pg/ml) für Konzentrationen in lysiertem Vollblut. Bei den sekundären Sectiones lag auch hier der Mittelwert für IL-8-Konzentrationen in Plasma mit 28,1 pg/ml (SD:  $\pm$  27,6 pg/ml) höher als bei primären Sectiones. Bei

Konzentrationen in Lysat hingegen ergab sich mit 10·711 pg/ml (SD: ± 4·932 pg/ml) ein niedrigerer Mittelwert als bei den primären Sectiones.

Neben dem Einfluss der Wehentätigkeit, der bereits von anderen Autoren beschrieben wurde [11/32/107], spielen die Belastungen des Kindes während der Geburt eine wichtige Rolle. Studien zeigten, dass neben Infektionen und anderen entzündungsbedingten Auslösern auch Stress und Angstsituationen zu erhöhten IL-8-Konzentrationen führen können [43]. Bei einer hohen Belastung des Kindes unter der Geburt steigen die initialen Werte von IL-8 signifikant an [49].

Der Einfluss der Wehentätigkeit sowie des Geburtsstresses spielt für die Interpretation der Werte sicherlich eine wesentliche Rolle und wird in weiteren Studien detaillierter zu untersuchen sein.

#### **4.5 Einfluss des Geburtsgewichts auf Interleukin-8-Konzentrationen**

Es fand sich weder bei IL-8-Konzentrationen in Plasma noch bei IL-8-Konzentrationen in lysiertem Vollblut ein Einfluss des Geburtsgewichts der Neugeborenen. Auch in anderen Studien wird ein Einfluss des Geburtsgewichts auf Zytokin-Konzentrationen nicht beschrieben [16/64].

#### **4.6 Einfluss des Gestationsalters auf Interleukin-8-Konzentrationen**

IL-8-Konzentrationen in Plasma werden nicht vom Gestationsalter des Kindes beeinflusst. Dies steht im Einklang zu den Ergebnissen von Dembinski et al. [26].

IL-8-Konzentrationen in lysiertem Vollblut hingegen zeigten eine Abhängigkeit vom Gestationsalter des Neugeborenen: je reifer das Kind zum Zeitpunkt der Geburt war, desto höher waren die IL-8-Konzentrationen in lysiertem Vollblut. Dies bedeutet, dass frühgeborene Kinder niedrigere IL-8-Lysat-Konzentrationen haben als reifgeborene Kinder. Als frühgeboren werden alle Kinder bezeichnet, die vor

der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geboren werden [1/33]. Der Anteil an Frühgeborenen in Europa liegt bei 4-8% [5]. In unserer Studie fand sich ein Anteil von 20,9% Frühgeborener bei Kindern der Gruppe 1 und 10,2% bei Kindern der Gruppe 2. In beiden Gruppen waren die IL-8-Konzentrationen in lysiertem Vollblut bei Frühgeborenen niedriger als bei Reifgeborenen. Bei den Messungen bis zu einem Lebensalter von sechs Stunden fand sich ein mittlerer IL-8-Wert von 5·934 pg/ml (SD: ± 3·875 pg/ml) für Frühgeborene. Mit 13·199 pg/ml (SD: ± 7·115 pg/ml) lag der Mittelwert für Reifgeborene deutlich höher. Das gleiche Ergebnis stellte sich auch mit einem Lebensalter von 24 bis 30 Stunden dar. Der Mittelwert für frühgeborene Kinder war mit 6·456 pg/ml (SD: ± 2·848 pg/ml) niedriger als für reifgeborene Kinder mit 12·768 pg/ml (SD: ± 4·541 pg/ml).

Die höheren IL-8-Spiegel bei Reifgeborenen könnten in der Tatsache begründet liegen, dass bei Frühgeborenen die Organe sowie das Immunsystem häufig noch nicht ganz ausgereift und somit nicht voll funktionstüchtig sind [109]. Dies hat auch Auswirkungen auf das Zellsystem der Kinder und somit auf die IL-8-Konzentrationen. Weiterhin liegt bei Frühgeborenen in den meisten Fällen ein Grund für die Entbindung vor dem normalen Geburtszeitpunkt vor (z.B. HELPP-Syndrom der Mutter, Gestationsdiabetes, Störungen der Plazentafunktion). Dies hat Einfluss auf den Kreislauf der Frühgeborenen und kann veränderte Konzentrationen des Interleukins bewirken.

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen zeigte eine Studie von Dembinski et al. keinen Einfluss des Gestationsalters bei gesunden Reif- und Frühgeborenen bis zur 28. Schwangerschaftswoche auf die Konzentrationen von IL-8 in lysiertem Vollblut [26].

#### **4.7 Einfluss des Hämatokrits auf Interleukin-8-Konzentrationen**

Bei Neugeborenen findet sich in der Regel ein höherer Hämatokritwert als bei Erwachsenen. Der Normwert liegt zwischen 44% und 65% [111/116], ein Mittelwert von 53% ist für reife Neugeborene normal [86].

Der Grund für die höheren Hämatokritwerte ist in der plazentaren Transfusion unter und nach der Geburt zu sehen, die einen Anstieg des Blutvolumens bewirkt. Dies wird in den ersten Lebensstunden durch einen Abfall des Plasmavolumens reguliert. Das Erythrozytenvolumen bleibt dabei konstant. So kommt es indirekt einige Stunden nach der Geburt zu einem Anstieg des Hämoglobins, des Hämatokrits und der Erythrozyten [111]. Diese Veränderungen treten in der Regel immer auf, ihr Ausmaß ist von der Menge der plazentaren Transfusion abhängig [83]. Sie werden nicht durch das Gestationsalter beeinflusst [27].

Am zweiten Lebenstag ist der Hämatokritwert etwas höher als direkt nach der Geburt und liegt normalerweise zwischen 50% und 70%. Ab dem vierten Lebenstag fallen die Werte wieder ab [111].

Die in unserer Studie gemessenen Werte lagen zwischen 39% und 67% und somit überwiegend im normwertigen Bereich. Der Mittelwert für gesunde Neugeborene mit einem Lebensalter bis zu sechs Stunden nach Geburt lag mit 52,3% (SD:  $\pm 5,6\%$ ) gering unterhalb des Referenzwertes.

Es wird deutlich, dass nach der Geburt Anpassungsvorgänge stattfinden, die die Werte für Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozyten beeinflussen und bei der Interpretation berücksichtigt werden sollten.

##### **4.7.1 Einfluss des Hämatokrits auf Interleukin-8-Konzentrationen in Plasma**

IL-8, welches - wie oben beschrieben - vor allem bei bakteriellen Infektionen freigesetzt wird, hat eine kurze Halbwertszeit im Plasma. Es wird sofort an IL-8 spezifische und nicht-spezifische Rezeptoren gebunden und in die Zelle

aufgenommen. Der Anteil an freiem IL-8 im Blut ist gering. In einer Studie von Orlikowsky et al. fand sich unter 1% IL-8 in Plasma von Neugeborenen [85]. Es wurden Normwerte für IL-8-Konzentrationen in Plasma zwischen  $\geq 53$  pg/ml bis  $\geq 70$  pg/ml beschrieben [7/10/35/85]. In unserer Studie lagen die IL-8-Konzentrationen in Plasma bei gesunden Neugeborenen zwischen 2 pg/ml und 96 pg/ml. Dembinski et al. fanden bei gesunden Reif- und Frühgeborenen IL-8-Konzentrationen in Plasma zwischen 5 pg/ml und 270 pg/ml [26]. In einer weiteren Studie der Autoren wird von einer möglichen Beeinflussung der IL-8-Konzentration in Plasma und folglich seiner biologischen Aktivität durch die Bindung an Erythrozytenmembranen gesprochen [27].

In unserer Studie untersuchten wir diesen Einfluss anhand des Hämatokritwertes. Es zeigte sich, dass IL-8-Konzentrationen in Plasma vom Hämatokritwert der Neugeborenen abhängig waren. Je höher der Hämatokritwert der Neugeborenen war, desto höher waren die IL-8-Konzentrationen in Plasma. Diese Abhängigkeit fand sich sowohl kurz nach der Geburt (Gruppe 1) als auch nach 24 Lebensstunden (Gruppe 2). Dabei lag der mittlere Wert für IL-8-Plasma-Konzentrationen, bis zu sechs Stunden nach Geburt gemessen, bei 29,7 mg/dl (SD:  $\pm 17,8$  pg/ml), der mittlere Hämatokritwert bei 52,3% (SD:  $\pm 5,6\%$ ).

Nach 24 bis 30 Stunden Lebensstunden zeigte sich ein Mittelwert von 24,2 pg/ml (SD:  $\pm 15,0$  pg/ml) sowie ein Hämatokrit-Mittelwert von 50,2% (SD:  $\pm 5,5\%$ ). Damit lagen beide Werte etwas niedriger als kurz nach der Geburt.

Im Einklang mit unseren Ergebnissen fanden Darbonne et al. eine signifikante Beeinflussung der IL-8-Konzentrationen in Plasma durch die Bindung an Erythrozytenmembranen [22]. In einer Studie von Franz et al. hingegen zeigte sich keine Beeinflussung der IL-8-Plasma-Konzentrationen durch den Hämatokritwert [38]. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden jedoch infizierte und nicht-infizierte Neugeborene untersucht. Hierdurch ist eine Beeinflussung der Ergebnisse vorstellbar und könnte den Unterschied zu unseren Ergebnissen erklären.

#### 4.7.2 Einfluss des Hämatokrits auf Interleukin-8-Konzentrationen in lysiertem Vollblut

Über die Konzentrationsverhältnisse von IL-8 in lysiertem Vollblut bei Neugeborenen ist wenig bekannt. In unserer Studie lagen die Werte zwischen 400 pg/ml und 36'680 pg/ml, und damit um ein Vielfaches höher als die in Plasma gemessenen Spiegel. Dies steht im Einklang zu den Ergebnissen von Franz et al. [38]. In einer Studie von Orlikowsky et al. fanden sich Normwerte in Lysat  $\geq 18'000$  pg/ml [85]. Kohse et al. beschrieben IL-8-Konzentrationen zwischen 120-2'000 ng/l (Median 416 ng/l) bei 78 Routineproben von gesunden Neugeborenen [63].

Die Messung von IL-8 in lysiertem Vollblut beruht auf der Zellyse mittels eines Detergens [73]. Da der größte Teil des zellgebundenen IL-8 an Erythrozyten gebunden ist [22/29], wäre eine mögliche Beeinflussung der Erythrozytenzahl auf die Konzentrationen in Lysat denkbar. Wir untersuchten diesen Einfluss anhand des Hämatokritwertes.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass IL-8-Konzentrationen in lysiertem Vollblut nicht vom Hämatokritwert des Kindes beeinflusst werden. Der mittlere Wert bei gesunden Neugeborenen mit einem Lebensalter bis 6 Stunden nach Geburt (Gruppe 1) lag bei 11'513 pg/ml (SD:  $\pm 7'186$  pg/ml). Auch 24 Stunden später stellte sich keine Abhängigkeit vom Hämatokritwert dar (Gruppe 2). Es fand sich ein gering höherer Mittelwert von 12'149 pg/ml (SD:  $\pm 4'775$  pg/ml).

In einer Studie von Franz et al. zeigte sich im Einklang zu unseren Ergebnissen keine Beeinflussung von IL-8-Konzentrationen in lysiertem Vollblut durch den Hämatokritwert [38].

Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen in Plasma, bei denen sich eine relevante Beeinflussung zeigte. Da sich nur ein kleiner Teil des Gesamtgehaltes an IL-8 in Plasma findet, zeigt sich hier zum einen eine Beeinflussung sicher stärker als im Lysat. Zum anderen ist in Lysat zwar ein Großteil von IL-8 an Erythrozyten gebunden [29], jedoch ca. 15% auch an andere Zellen, z.B. Granulozyten,

Monozyten, etc. Dieser Teil geht in die Messung mit ein und beeinflusst somit das Ergebnis. Eine Studie mit einer größeren Fallzahl könnte dementsprechend andere Ergebnisse liefern und wird weiter zu untersuchen sein.

#### **4.8 Schlussfolgerung der Diskussion**

Ziel unserer Studie war es, mögliche Einflussfaktoren auf die in Plasma und lysiertem Vollblut gemessenen IL-8-Konzentrationen innerhalb der ersten 30 Lebensstunden bei gesunden Neugeborenen zu untersuchen, um eine bessere Interpretation der Werte zu ermöglichen.

Bei IL-8-Konzentrationen in Plasma fand sich keine Beeinflussung durch Geschlecht, Geburtsmodus, Geburtsgewicht oder Gestationsalter. Es ließ sich eine Abhängigkeit vom Hämatokritwert, und damit auch von der Anzahl der Erythrozyten des Kindes, nachweisen. Je höher der Hämatokritwert des Kindes war, desto höher waren die gemessenen IL-8-Plasma-Konzentrationen.

IL-8-Konzentrationen in lysiertem Vollblut waren nicht vom Geschlecht, Geburtsmodus, Geburtsgewicht oder Hämatokritwert abhängig. Eine Beeinflussung zeigte sich durch das Gestationsalter. Je reifer das Kind bei der Geburt war, desto höher waren die IL-8-Konzentrationen in Lysat.

Zusammenfassend kann damit festgestellt werden, dass sich IL-8 als ein von den untersuchten äußeren Faktoren wenig beeinflusster Parameter erweist. Es zeigte sich eine Abhängigkeit vom Hämatokritwert und Gestationsalter des Kindes, was bei der Interpretation der Werte bei Frühgeburtlichkeit und Polyglobulie zu berücksichtigen ist. Auch muss an eine Beeinflussung durch hämolytische Erkrankungen (z.B. AB0- bzw. Rhesus-Inkompatibilität, Ikterus praecox, Hyperbilirubinämie) gedacht werden. Diese Erkrankungen können zu ausgeprägten Hämolysen führen, die eine Veränderung des Hämoglobin- und Hämatokritwertes und somit des roten Blutbildes bewirken. Da sich

IL-8-Konzentrationen in Plasma als vom Hämatokritwert abhängig zeigten, sollte bei der Interpretation der Werte hierauf geachtet werden. IL-8-Konzentration in Lysat, die sich vom Hämatokritwert unbeeinflusst zeigten, weisen hier einen eindeutigen Vorteil auf und sind bei diesen Krankheitsbilder zur Interpretation sicher besser geeignet.

Es bleibt zu erwähnen, dass neben den untersuchten Faktoren auch andere nicht untersuchte Faktoren existieren können, die einen möglichen Einfluss auf IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut bei Neugeborenen haben und diese verändern können (z.B. Geburtsstress).

Auch sollte IL-8 nie als alleiniger Marker zur Diagnose einer EOBI herangezogen werden. Wichtig ist eine Korrelation mit anderen aussagekräftigen Parametern, z.B. CRP-Wert, I/T-Quotient, Leukozytenzahl [38/112].

## 5 Zusammenfassung

Trotz wirksamer Antibiotikatherapie ist die frühe neonatale bakterielle Infektion (EOBI) auch heute noch mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Deshalb ist die frühzeitige Diagnose und Behandlung wichtig, um mögliche Spätfolgen zu verhindern und eine normale Entwicklung des Kindes zu gewährleisten.

IL-8 ist ein Akutphase-Zytokin, welches früh und spezifisch bei bakteriellen Infektionen ausgeschüttet wird. Es wird neben den spezifischen IL-8-Rezeptoren auf Granulozyten auch unspezifisch an Erythrozyten gebunden. Im Plasma gemessen ist seine Halbwertszeit kurz und beträgt ein bis drei Stunden.

In lysiertem Vollblut erwies es sich als diagnostischer Parameter, welcher der Plasmabestimmung im Hinblick auf die Sensivität, Spezifität sowie den prädiktiven Werten bei EOBI überlegen war.

Ziel der Studie war es, den Einfluss von prä-, peri- und postnatalen Faktoren, hierbei insbesondere des Erythrozytenstatus, auf IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut zu untersuchen, um eine bessere Interpretation der Werte zu ermöglichen bzw. mögliche Einflussgrößen zu bestimmen.

Die Messung der IL-8-Konzentrationen erfolgte mittels eines vollautomatischen Enzymimmunoassays der Firma IMMULITE®.

Die statistische Auswertung erfolgte über die Kovarianzanalyse. Es wurden bei 128 nicht-infizierten Neugeborenen bei bestehenden Risikofaktoren zum Ausschluss einer EOBI die IL-8-Konzentrationen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten bis zu 72 Stunden postnatal bestimmt. Anhand zweier Gruppen wurde der Einfluss der Faktoren Geschlecht, Geburtsmodus, Gestationsalter, Geburtsgewicht und Hämatokritwert auf IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut untersucht. Gruppe 1 umfasste die Patienten (n=95; mittleres

Gestationsalter 276 Tage (232-296 d); Knabenanteil 43,2%), bei denen bis sechs Stunden post partum die IL-8-Konzentrationen in Plasma und lysiertem Vollblut gemessen wurden. Gruppe 2 umfasste die Neugeborenen, bei denen im Zeitraum zwischen 24 und 30 Stunden post partum die IL-8-Konzentrationen in Plasma und Lysat bestimmt wurden (n=51; mittleres Gestationsalter 276 Tage (235-292 d); Knabenanteil 52,9%).

Von den untersuchten Faktoren zeigte in den ersten 24 Lebensstunden einzig der Hämatokritwert der Neugeborenen einen Einfluss auf IL-8-Konzentrationen in Plasma: die Konzentrationen waren umso höher, je höher der Hämatokritwert war ( $p < 0,01$ ). Keinen Einfluss auf IL-8-Plasma-Konzentrationen hatten Geschlecht, Geburtsmodus, Gestationsalter oder Geburtsgewicht (jeweils  $p > 0,05$ ).

IL-8-Konzentrationen in lysiertem Vollblut in den ersten 24 Lebensstunden waren nur vom Gestationsalter der Neugeborenen abhängig: je reifer das Kind bei Geburt war, desto höher waren die IL-8-Konzentrationen im Lysat ( $p < 0,001$ ). Geschlecht, Geburtsmodus, Geburtsgewicht und Hämatokritwert zeigten keinen Einfluss auf IL-8-Konzentrationen in lysiertem Vollblut (jeweils  $p > 0,05$ ).

IL-8 erweist sich als ein Parameter, der von den untersuchten äußeren Faktoren wenig beeinflusst wird. Es zeigt sich, dass der IL-8 Wert vom Hämatokritwert und Gestationsalter des Kindes abhängig ist, was bei der Interpretation der Werte bei Frühgeburtlichkeit und Polyglobulie zu berücksichtigen ist.

## 6 Anhang

<b>6.1 Abbildungsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
Abb. 1: Zytokine und ihre Wirkung	2
Abb. 2: Struktur von IL-8	4
Abb. 3: Sezernierung und Bindung von IL-8 an DARC-Chemokinrezeptoren auf Erythrozyten	6
Abb. 4: IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Geschlecht bis sechs Stunden p.p. und 24 bis 30 Stunden p.p.	22
Abb. 5: IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Geschlecht bis sechs Stunden p.p. und 24 bis 30 Stunden p.p.	23
Abb. 6: IL-8-Konzentrationen in Plasma in Abhängigkeit vom Geburtsmodus (Gruppe 1)	25
Abb. 7: IL-8-Konzentrationen in Plasma in Abhängigkeit vom Geburtsmodus (Gruppe 2)	26
Abb. 8: IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Geburtsmodus (Gruppe 1)	26
Abb. 9: IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Geburtsmodus (Gruppe 2)	27
Abb. 10: IL-8-Konzentrationen in Plasma in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht (Gruppe 1)	29
Abb. 11: IL-8-Konzentrationen in Plasma in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht (Gruppe 2)	30
Abb. 12: IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht (Gruppe 1)	30
Abb. 13: IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht (Gruppe 2)	31
Abb. 14: IL-8-Konzentrationen in Plasma in Abhängigkeit vom Gestationsalter (Gruppe 1)	32

---

Abb. 15: IL-8-Konzentrationen in Plasma in Abhängigkeit vom Gestationsalter (Gruppe 2)	33
Abb. 16: IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Gestationsalter (Gruppe 1)	33
Abb. 17: IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Gestationsalter (Gruppe 2)	34
Abb. 18: IL-8-Konzentrationen in Plasma in Abhängigkeit vom Hämatokritwert (Gruppe 1)	36
Abb. 19: IL-8-Konzentrationen in Plasma in Abhängigkeit vom Hämatokritwert (Gruppe 2)	37
Abb. 20: IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Hämatokritwert (Gruppe 1)	37
Abb. 21: IL-8-Konzentrationen in Lysat in Abhängigkeit vom Hämatokritwert (Gruppe 2)	38

---

<b>6.2 Tabellenverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
Tab. 1: Zytokine und ihre Wirkungen	3
Tab. 2: Anteile der einzelnen Zellfraktionen am Gesamtblutvolumen	7
Tab. 3: Eigenschaften des IMMULITE® IL-8 Immunoassays	15
Tab. 4: Patientendaten	19
Tab. 5: Geburtsmodus	20
Tab. 6: IL-8-Konzentrationen bei männlichen und weiblichen Neugeborenen	21
Tab. 7: IL-8-Konzentrationen bei verschiedenen Geburtsmodi (Gruppe 1)	24
Tab. 8: IL-8-Konzentrationen bei verschiedenen Geburtsmodi (Gruppe 2)	24
Tab. 9: IL-8-Konzentrationen bei Sectio caesarea	28
Tab. 10: IL-8-Lysat-Konzentrationen bei Früh- und Reifgeborenen	35
Tab. 11: IL-8-Konzentrationen und Hämatokritwerte	36
Tab. 12: Einflussfaktoren auf IL-8-Konzentrationen	39

## 7 Literaturverzeichnis

1. Alexander GR, Kogan M, Bader D, Carlo W, Allen M, Mor J (2003)  
US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, hispanics, and blacks  
*Pediatrics*, 111: S.61-66
2. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL (1989)  
Neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8, a novel cytokine that activates neutrophils  
*Journal of Clinical Investigation*, 84: S.1045-1049
3. Baggiolini M, Clark-Lewis I (1992)  
Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine  
*Federation of European Biochemical Societies: FEBS Letters*, 307: S.97-101
4. Baggiolini M, Dewald B, Moser B (1994)  
Interleukin-8 and related chemotactic cytokines – CXC and CC chemokines  
*Advances in Immunology*, 55: S.97-179
5. Barnwell JW, Nichols ME, Rubinstein P (1989)  
In vitro evaluation of the role of the Duffy Blood Group in erythrocyte invasion by *Plasmodium vivax*  
*Journal of Experimental Medicine*, 169: S.1795-1802
6. Ben-Baruch A, Bengali K, Tani K, Xu L, Oppenheim JJ, Wang JM (1997)  
IL-8 and NAP-2 differ in their capacities to bind and chemoattract 293 cells transfected with either IL-8 receptor type A or type B  
*Cytokine*, 9: S.37-45
7. Berner R, Niemeyer CM, Leititis JU, Funke A, Schwab C, Rau U, Richter K, Tawfeek MSK, Clad A, Brandis M (1998)  
Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-1beta, IL-6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis  
*Pediatric Research*, 44: S.469-477
8. Berner R, Tuxen B, Clad A, Forster J, Brandis M (2000)  
Elevated gene expression of interleukin-8 in cord blood is a sensitive marker for neonatal infection  
*European Journal of Pediatrics*, 159: S.205-210

9. Besemer J, Hujber A, Kuhn B (1989)  
Specific binding, internalization, and degradation of neutrophil activating factor by human polymorphonuclear leukocytes  
Journal of Biological Chemistry, 264: S.17409-17415
10. de Bont ES, Martens A, van Raan J, Samson G, Fetter WP, Okken A, de Leij LH (1993)  
Tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis  
Pediatric Research, 33: S.383-380
11. Buonocore G, de Filippo M, Gioia D, Picciolini E, Luzzi E, Bocci V, Bracci R (1995)  
Maternal and neonatal plasma cytokine levels in relation to mode of delivery  
Biology of the Neonate, 68: S.104-110
12. Buck C, Bundschu J, Gallati H, Bartmann P, Pohlandt F (1994)  
Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection  
Pediatrics, 93: S.54-58
13. Buttery JP (2002)  
Blood cultures in newborn and children: optimising an everyday test  
Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition, 87: S.25-28
14. Chaudhuri A, Nielsen S, Elkjaer ML, Zbrzezna V, Fang F, Pogo AO (1997)  
Detection of Duffy Antigen in the plasma membranes and caveolae of vascular endothelial and epithelial cells of nonerythroid organs  
Blood, 89: S.701-712
15. Chiesa C, Panero A, Rossi N, Stegagno M, de Giusti M, Osborn JF, Pacifico L (1998)  
Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates  
Clinical Infectious Diseases, 26: S.664-672
16. Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, Pacifico L (2001)  
Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders  
Clinical Chemistry, 47: S.1016-1022

17. Chollet-Martin S, Montravers P, Gibert C, Elbim E, Desmonts JM, Fagon JY, Gougerot-Pocidalo MA (1993)  
High levels of interleukin-8 in the blood and alveolar spaces of patients with pneumonia and adult respiratory distress syndrome  
*Infection and Immunity*, 61: S.4553-4559
18. Chuntharapai A, Lee J, Hébert CA, Kim KJ (1994)  
Monoclonal antibodies detect different distribution patterns of IL-8 receptor A and IL-8 receptor B on human peripheral blood leukocytes  
*Journal of Immunology*, 153: S.5682-5688
19. Chuntharapai A, Kim KJ (1995)  
Regulation of the expression of IL-8 receptor A/B by IL-8: possible functions of each receptor  
*Journal of Immunology*, 155: S.2587-2594
20. Clark-Lewis I, Moser B, Walz A, Baggiolini M, Scott GJ, Aebbersold R (1991)  
Chemical synthesis, purification, and characterization of two inflammatory proteins, neutrophil activating peptide 1 (interleukin-8) and neutrophil activating peptide 2  
*Biochemistry*, 30: S.3128-3135
21. van Damme J (1994)  
Interleukin-8 and related chemotactic cytokines  
*The Cytokine Handbook*, 2. Auflage, San Diego
22. Darbonne WC, Rice GC, Mohler MA, Apple T, Hébert CA, Valente AJ, Baker JB (1991)  
Red blood cells are a sink for interleukin 8, a leukocyte chemotaxin  
*Journal of Clinical Investigation*, 88: S.1362-1369
23. Davenport RD, Strieter RM, Standiford TJ, Kunkel SL (1990)  
Interleukin-8 production in red blood cell incompatibility  
*Blood*, 76: S.2439-2442
24. Davenport RD, Burdick M, Moore SA, Kunkel SL (1993)  
Cytokine production in IgG-mediated red cell incompatibility  
*Transfusion*, 33: S.19-24
25. Dawson TC, Lentsch AB, Wang Z, Cowhig JE, Rot A, Maeda N, Peiper SC (2000)  
Exaggerated response to endotoxin in mice lacking the Duffy antigen/receptor for chemokines (DARC)  
*Blood*, 96: S.1681-1684

26. Dembinski J, Behrendt D, Heep A, Dorn C, Reinsberg J, Bartmann P (2002)  
Cell-associated interleukin-8 in cord blood of term and preterm infants  
*Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 9: S.320-323
27. Dembinski J, Behrendt D, Martini R, Heep A, Bartmann P (2003)  
Modulation of pro- and anti-inflammatory cytokine production in very preterm infants  
*Cytokine*, 21: S.200-206
28. Desbaillets I, Diserens AC, de Tribolet N, Hamou MF, van Meir EG (1997)  
Upregulation of interleukin 8 by oxygen-deprived cells in glioblastoma suggests a role in leukocyte activation, chemotaxis, and angiogenesis  
*Journal of Experimental Medicine*, 186: S.1201-1212
29. DeWinter RJ, Manten A, De-Jong YP, Adams R, Van-Deventer SJ, Lie KI (1997)  
Interleukin 8 released after acute myocardial infarction is mainly bound to erythrocytes  
*Heart*, 78: S.598-602
30. DPC Biermann GmbH (1998)  
Interleukin-8 – Immulite, Festphasen-Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von Interleukin-8 im Serum, Heparin/EDTA-Plasma, Kulturüberstände  
S.1-2
31. DPC Biermann GmbH  
Interleukin-8 – Review  
S.1-23
32. Elliott CL, Slater DM, Dennes W, Poston L, Bennett PR (2000)  
Interleukin 8 expression in human myometrium: changes in relation to labor onset and with gestational age  
*American Journal of Reproductive Immunology*, 43: S.272-277
33. Engle WA (2006)  
A recommendation for the definition of “late preterm” (near-term) and the birth weight-gestational age classification system  
*Seminars in Perinatology*, 30: S.2-7
34. Franz AR, Steinbach G, Pohlandt F (1997)  
Interleukin-8 (IL-8) is a sensitive marker for early-onset bacterial infections (EOBI) and nosocomial bacterial infections (NBI) in preterm infants  
*Pediatric Research*, 42: S.401

35. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G (1999 a)  
Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants  
*Pediatric Infectious Disease Journal*, 18: S.666-671
36. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F (1999 b)  
Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infection  
*Pediatrics*, 104: S.447-453
37. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F (2001)  
Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants  
*Acta Paediatrica*, 90: S.1025-1032
38. Franz AR, Sieber S, Pohlandt F, Kron M, Steinbach G (2004)  
Whole blood interleukin 8 and plasma interleukin 8 levels in newborn infants with suspected bacterial infection  
*Acta Paediatrica*, 93: S.648-653
39. Gähler A, Stallmach T, Schwaller J, Fey MF, Tobler A (2000)  
Interleukin-8 expression by fetal and neonatal pulmonary cells in hyaline membrane disease and amniotic infection  
*Pediatric Research*, 48: S.299-303
40. Gendrel D, Assicot M, Raymond J, Moulin F, Francoual C, Badoual J, Bohuon C (1996)  
Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection  
*Journal of Pediatrics*, 128: S.570-573
41. Gerdes JS, Polin RA (1987)  
Sepsis screen in neonates with evaluation of plasma fibronectin  
*Pediatric Infectious Disease Journal*, 6: S.443-446
42. Gerdes JS (1991)  
Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis  
*Clinics in Perinatology*, 18: S.361-381
43. van Gool J, van Vugt H, Helle M, Aarden A (1990)  
The relation among stress, adrenalin, interleukin-6 and acute phase proteins in the rat  
*Clinical Immunology and Immunopathology*, 57: S.200-210

44. Gramm HJ, Dollinger P, Beier W (1995)  
Procalcitonin – ein neuer Marker der inflammatorischen Wirtsantwort.  
Longitudinalstudien bei Patienten mit Sepsis und Peritonitis  
Chirurgische Gastroenterologie, 11: S.51-54
45. Gregory H, Young J, Schroder JM, Mrowietz U, Christophers E (1988)  
Structure determination of a human lymphocyte derived neutrophil activating peptide (LYNAP)  
Biochemical and Biophysical Research Communications, 151: S.883-890
46. Grob PM, David E, Warren TC, DeLeon RP, Farina PR, Homon CA (1990)  
Characterization of a receptor for human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor/interleukin-8  
Journal of Biological Chemistry, 265: S.8311-8316
47. Harris MC, Costarino AT, Sullivan JS, Dulkerian S, McCawley L, Corcoran L, Butler S, Kilpatrick L (1994)  
Cytokine elevations in critically ill infants with sepsis and necrotizing enterocolitis  
Journal of Pediatrics, 124: S.105-111
48. Härter L, Petersen F, Flad HD, Brandt E (1994)  
Connective tissue-activating peptide III desensitizes chemokine receptors on neutrophils  
Journal of Immunology, 153: S.5698-5708
49. Hata T, Kawamura T, Inada K, Fujiwaki R, Ariyuki Y, Hata K, Kitao M (1996)  
Interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte elastase in newborns with fetal distress  
Gynecologic and Obstetric Investigation, 42: S.174-177
50. Hesselgesser J, Chitnis CE, Miller LH, Yansura DG, Simmons LC, Fairbrother WJ, Kotts C, Wirth C, Gillece-Castro BL, Horuk R (1995)  
A mutant of melanoma growth stimulating activity does not activate neutrophils but blocks erythrocyte invasion by malaria  
Journal of Biological Chemistry, 270: S.11472-11476
51. Hick C (1995)  
Physiologie  
1. Auflage, Jungjohann Verlag, Neckarsulm, Lübeck, Ulm
52. Hof H, Müller L, Dörries R (2000)  
Mikrobiologie  
1. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

53. Holmes WE, Lee J, Kuang WJ, Rice GC, Wood WI (1991)  
Structure and functional expression of a human interleukin-8 receptor  
*Science*, 253: S.1278-1280
54. Horn F, Lindenmeier G, Moc I, Grillhösl C, Berghold S, Schneider N, Münster B (2002)  
Biochemie des Menschen  
1. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
55. Horuk R, Chitnis CE, Darbonne WC, Colby TJ, Rybicki A, Hadley TJ, Miller LH (1993)  
A receptor for the malarial parasite *Plasmodium vivax*: the erythrocyte chemokine receptor  
*Science*, 261: S.1182-1184
56. Hsu KK, Pelton SI, Shapiro DS (2003)  
Detection of group B streptococcal bacteremia in simulated intrapartum antimicrobial prophylaxis  
*Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 45: S.23-27
57. Janeway CA (1999)  
Host defense against infection  
*Immunobiology*, 4. Auflage, New York
58. Jaye DL, Waites KB (1997)  
Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics  
*Pediatric Infectious Disease Journal*, 16: S.735-747
59. Jokic M, Guillois B, Cauquelin B, Giroux JD, Bessis JL, Morello R, Levy G, Ballet JJ (2000)  
Fetal distress increases interleukin-6 and interleukin-8 and decreases tumour necrosis factor-alpha cord blood levels in noninfected full-term neonates  
*BJOG*, 107: 420-25
60. Karakurum M, Shreeniwas R, Chen J, Pinsky D, Yan SD, Anderson M, Sunouchi K, Major J, Hamilton T, Kuwabara K, Rot A, Nowygrod R, Stern D (1994)  
Hypoxic induction of interleukin-8 gene expression in human endothelial cells  
*Journal of Clinical Investigation*, 93: S.1564-1570
61. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM (2001)  
Medizinische Mikrobiologie  
10. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York

62. Klein J (1986)  
Current concepts of infectious diseases in the newborn infant  
Current Problems in Pediatrics, 31: S.405
63. Kohse KP, Carl A, Steinbach G (2002)  
Whole blood interleukin-8 concentrations in capillary and cord blood of neonates for the diagnosis of systemic inflammatory states  
Clinical Laboratory, 48: S.497-503
64. Krueger M, Nauck MS, Sang S, Hentschel R, Wieland H, Berner R (2001)  
Cord blood levels of interleukin-6 and interleukin-8 for the immediate diagnosis of early-onset infection in premature infants  
Biology of the Neonate, 80: S.118-123
65. Kunz D, Kohse KP (2002)  
Entzündungsdiagnostik in der Pädiatrie  
Journal of Laboratory Medicine, 26: S.335-340
66. Küster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, Geiger R, Lipowsky G, Simbruner G (1998)  
Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation  
Lancet, 352: S.1271-1277
67. Lachgar A, Jaureguiberry G, Le Buenac H, Bizzini B, Zagury JF, Rappaport J, Zagury D (1998)  
Binding of HIV-1 to RBCs involves the Duffy antigen receptors for chemokines (DARC)  
Biomedicine and Pharmacotherapy, 52: S.436-439
68. Lacour AG, Gervaix A, Zamora SA, Vadas L, Lombard PR, Dayer JM, Suter S (2001)  
Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs  
European Journal of Pediatrics, 160: S.95-100
69. Lee J, Horuk R, Rice GC, Bennett GL, Camerato T, Wood WI (1992)  
Characterization of two high affinity human interleukin-8 receptors  
Journal of Biological Chemistry, 267: S.16283-16287
70. Löffler G, Petrides PE (2003)  
Biochemie und Pathobiochemie  
7. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg

71. Löffler G (2005)  
Basiswissen Biochemie  
6. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg
72. Malamitsi-Puchner A, Sarandakou A, Tziotis J, Economou E, Protonotariou E, Rigopoulou O (2004)  
Chemokines Rantes and interleukin-8 in the perinatal period: changes in serum concentrations  
American Journal of Perinatology, 21: S.235-240
73. Marie C, Fitting C, Cheval C, Losser MR, Carlet J, Payen D, Foster K, Cavaillon JM (1997)  
Presence of high levels of leukocyte-associated interleukin-8 upon cell activation and in patients with sepsis syndrome  
Infection and Immunity, 65: S.865-871
74. Marie C, Fitting C, Muret J, Payen D, Cavaillon JM (2000)  
Interleukin 8 production in whole blood assays: is interleukin 10 responsible for the downregulation observed in sepsis?  
Cytokine, 12: S.55-61
75. Martich GD, Danner RL, Ceska M, Suffredini AF (1991)  
Detection of interleukin 8 and tumor necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin: the effect of antiinflammatory agents  
Journal of Experimental Medicine, 173: S.1021-1024
76. Mehr SS, Doyle LW, Rice GE, Vervaart P, Henschke P (2001)  
Interleukin-6 and interleukin-8 in newborn bacterial infection  
American Journal of Perinatology, 18: S.313-324
77. Messer J, Eyer D, Donato L, Gallati H, Matis J, Simeoni U (1996)  
Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection  
Journal of Pediatrics, 129: S.574-580
78. Neote K, Darbonne W, Ogez J, Horuk R, Schall TJ (1993)  
Identification of a promiscuous inflammatory peptide receptor on the surface of red blood cells  
Journal of Biological Chemistry, 268: S.12247-12249
79. Neote K, Mak JY, Kolakowskie LF, Schall TJ (1994)  
Functional and biochemical analysis of the cloned Duffy Antigen: identity with the red blood cell chemokine receptor  
Blood, 84: S.44-52

80. Ng PC (2004)  
Diagnostic markers of infection in neonates  
Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition, 89: F229-235
81. Nupponen I, Andersson S, Järvenpää AL, Kautiainen H, Repo H (2001)  
Neutrophil CD11b expression and circulating interleukin-8 as diagnostic markers for early-onset neonatal sepsis  
Pediatrics, 108: S.e12
82. Oethinger M (1997)  
Mikrobiologie und Immunologie  
9. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm
83. Oh W, Lind J (1966)  
Venous and capillary hematocrit in newborn infants and placental transfusion  
Acta Paediatrica Scandinavica, 55: S.38-40
84. Olszyna DP, de Jonge E, Dekkers PE, van Deventer SJ, van der Poll T (2001)  
Induction of cell-associated chemokines after endotoxin administration to healthy humans  
Infection and Immunity, 69: S.2736-2738
85. Orlikowsky TW, Neunhoeffler F, Goelz R, Eichner M, Henkel C, Zwirner M, Poets CF (2004)  
Evaluation of IL-8-concentrations in plasma and lysed EDTA-blood in healthy neonates and those with suspected early onset bacterial infection  
Pediatric Research, 56: S.1-6
86. Oski FA, Naiman JL (1982)  
Hematologic problems in the newborn  
3. Auflage, Philadelphia
87. Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, Cason S, Ottolini MG (2003)  
Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn  
Pediatric Infectious Disease Journal, 22: S.430-434
88. Peiper SC, Wang Z, Neote K, Martin AW, Showell HJ, Conklyn MJ, Osborne K, Hadley TJ, Lu Z, Hesselgesser J, Horuk R (1995)  
The Duffy Antigen/Receptor for chemokines (DARC) is expressed in endothelial cells of Duffy negative individuals who lack the erythrocyte receptor  
Journal of Experimental Medicine, 181: S.1311-1317

89. Peveri P, Walz A, Dewald B, Baggiolini M (1988)  
A novel neutrophil-activating factor produced by human mononuclear phagocytes  
Journal of Experimental Medicine, 167: S.1547-1559
90. Pirenne J, Pirenne-Noizat F, de Groote D, Vrindts Y, Lopez M, Gathy R (1994)  
Cytokines and organ transplantation - a review  
Nuclear Medicine and Biology, 21: S.83-88
91. Pourcyrous M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP(1993)  
Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders  
Pediatrics, 92: S.431-435
92. Redl H, Schlag G, Bahrami S, Schade U, Ceska M, Stutz P (1991)  
Plasma neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8 and neutrophil elastase in a primate bacteremia model  
Journal of Infectious Diseases, 164: S.383-388
93. Redl H, Schlag G, Bahrami S, Dinges HP, Schade U, Ceska M (1991)  
Markers of endotoxin related leukocyte activation and injury mechanisms  
Progress in Clinical and Biological Research, 367: S.83-100
94. Reinsberg J, Dembinski J, Dorn C, Behrendt D, Bartmann P, van der Ven H (2000)  
Determination of total interleukin-8 in whole blood after cell lysis  
Clinical Chemistry, 46: S.1387-1394
95. Samanta AK, Oppenheim JJ, Matsushima K (1989)  
Identification and characterization of specific receptors for monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF) on human neutrophils  
Journal of Experimental Medicine, 169: S.1185-1189
96. Santana Reyes C, Garcia-Muñoz F, Reyes D, Dominguez C, Domenech E (2003)  
Role of cytokines (interleukin-1 $\beta$ , 6, 8, tumour necrosis factor- $\alpha$ , and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis  
Acta Paediatrica, 92: S.221-227
97. Schnog JB, Keli SO, Pieters RA, Rojer RA, Duits J (2000)  
Duffy phenotype does not influence the clinical severity of sickle cell disease  
Clinical Immunology, 96: S.264-268

98. Schollin J (2001)  
Interleukin-8 in neonatal sepsis  
*Acta Paediatrica*, 90: S.961-964
99. Schönbeck U, Brandt E, Petersen F, Flad HD, Loppnow H (1995)  
IL-8 specifically binds to endothelial but not to smooth muscle cells  
*Journal of Immunology*, 154: S.2375-2383
100. Schrag SJ, Zywicki SS, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, Hadler JL, Danila R, Cieslak PR, Schuchat A (2000)  
Group B streptococcal disease in the era of intrapartum prophylaxis  
*New England Journal of Medicine*, 151: S.6418-6428
101. Schraufstatter IU, Barritt DS, Ma M, Oades ZG, Cochrane CG (1993)  
Multiple sites on IL-8 responsible for binding to  $\alpha$  and  $\beta$  IL-8 receptors  
*Journal of Immunology*, 151: S.6418-6428
102. Schröder JM, Mrowietz U, Morita E, Christophers E (1987)  
Purification and partial biochemical characterization of a human monocyte-derived, neutrophil-activating peptide that lacks interleukin 1 activity  
*Journal of Immunology*, 139: S.3474-3483
103. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, Patel D, Peters MT, Stoll B, Levine OS (2000)  
Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study  
*Pediatrics*, 105: S.21-26
104. Schultz C, Rott C, Temming P, Schlenke P, Möller JC, Bucsky P (2002)  
Enhanced interleukin-6 and interleukin-8 synthesis in term and preterm infants  
*Pediatric Research*, 51: S.317-322
105. Sprenger H, Lloyd AR, Meyer RG, Johnston JA, Klevin DJ (1994)  
Genomic structure, characterization, and identification of the promoter of the human IL-8 receptor A gene  
*Journal of Immunology*, 153: S.2524-2532
106. Stack G, Baril L, Napychank P, Snyder EL (1994)  
Cytokine generation in stored, white cell-reduced, and bacterially contaminated units of red cells  
*Transfusion*, 35: S.199-203

107. Steinborn A, Sohn C, Sayehli C, Baudendistel A, Hüwelmeier D, Solbach C, Schmitt E, Kaufmann M (1999)  
Spontaneous labour at term is associated with fetal monocyte activation  
*Clinical and Experimental Immunology*, 117: S.147-152
108. Strieter RM, Phan SH, Showell HJ, Remick DG, Lynch JP, Genord M, Raiford C, Eskandari M, Marks RM, Kunkel SL (1989)  
Monokine-induced neutrophil chemotactic factor gene expression in human fibroblasts  
*Journal of Biological Chemistry*, 264: S.10621-10626
109. Sullivan SE, Staba SL, Gersting JA, Hutson AD, Theriaque D, Christensen RD, Calhoun DA (2002)  
Circulating concentrations of chemokines in cord blood, neonates, and adults  
*Pediatric Research*, 51: S.653-657
110. Tarnok A, Hamsch J, Emmerich F, Sack U, van Son J, Bellinghausen W (1999)  
Complement activation, cytokines, and adhesion molecules in children undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass  
*Pediatric Cardiology*, 20: S.113-125
111. Usher R, Shepard M, Lind J (1963)  
The blood volume of the newborn infant and placental transfusion  
*Acta Paediatrica*, 52: S.497-512
112. Volante E, Moretti S, Pisani F, Bevilacqua G (2004)  
Early diagnosis of bacterial infection in the neonate  
*The Journal of Maternal-fetal and Neonatal Medicine*, 16: S.13-16
113. Weitkamp JH, Reinsberg J, Bartmann P (2002)  
Interleukin-8 (IL-8) preferable to IL-6 as a marker for clinical infection  
*Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 9: S.1401
114. [http://www.onmeda.de/lexika/anatomie/immunsystem/immunsystem\\_zytokine.html](http://www.onmeda.de/lexika/anatomie/immunsystem/immunsystem_zytokine.html)
115. <http://www.wikipedia.org/wiki/Zytokine>
116. <http://www.akh-consilium.at/daten/blutbildveränderungen.htm>
117. <http://www.dpc-buehlmann.at/html/index.php>

## 8 Danksagung

Ich möchte mich als erstes bei meinem Betreuer dieser Arbeit Herrn PD Dr. med. Thorsten Orlikowsky bedanken, der mich mit seiner Ruhe und Geduld sowie seinen zahlreichen Anregungen und seiner konstruktiven Kritik immer wieder unterstützt hat.

Mein weiterer Dank gilt allen Ärztinnen und Ärzten der Abteilung Neonatologie sowie dem dort arbeitenden Pflegepersonal für die freundliche Unterstützung bei der Erhebung der Daten.

Auch bei Herrn Eichner (Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen) möchte ich mich recht herzlich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten bedanken.

Mein besonderer Dank aber gilt meiner Familie für die vielen ermutigenden und unterstützenden Worte, Sonja Häcker und Katrin Bruchmüller für die Beratung bei statistischen Fragen, Cornelius Lipponer für die Hilfe am Computer, Corinna Siedler, Percy Schröttner und Nikolay Tzaribachev für das Korrekturlesen und die vielen konstruktiven Verbesserungsvorschläge, sowie all denen, die während dieser Zeit immer wieder für mich gebetet haben! Vielen Dank für all Eure Hilfe, ohne die diese Arbeit nie zustande gekommen wäre!

## 9 Lebenslauf

### PERSÖNLICHE ANGABEN

---

Name: Siedler  
Vorname: Diana  
Geburtsdatum: 28. Dezember 1977  
Geburtsort: Augsburg

### SCHULBILDUNG

---

1984 – 1988 Grund- und Volksschule Firnhaberau, Augsburg  
1988 – 1997 Maria-Theresia-Gymnasium, Augsburg

### HOCHSCHULAUSSCHULUNG

---

1997 – 2000 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München  
09/99 Ärztliche Vorprüfung  
2000 – 2004 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen  
09/00 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
03/03 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
17.11.04 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

---

**FAMULATUREN**

---

04/00 – 04/00	Innere Medizin, Städtisches Klinikum München-Harlaching
02/01 – 04/01	Neonatologie, Universitäts-Kinderklinik Tübingen
07/01 – 09/01	Chirurgie, Community Hospital, Port of Spain, Trinidad & Tobago
03/02 – 04/02	Kinderinfektionsambulanz, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Österreich

---

**PRAKTISCHES JAHR**

---

04/03 – 08/03	Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Hechingen
08/03 – 10/03	Chirurgie, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australien
10/03 – 02/04	Chirurgie, Kreiskrankenhaus Hechingen
02/04 – 05/04	Kinderchirurgie, Universitäts-Kinderklinik Tübingen

---

**BERUFLICHE LAUFBAHN**

---

01/05 – 01/06	Assistenzärztin in der kinderchirurgischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik Tübingen
03/06 – 09/06	Assistenzärztin in der kinderchirurgischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik Tübingen
seit 09/06	Assistenzärztin in der hämatologisch-onkologischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik Tübingen