

Bianca Alexandra Maier
Dr. sc. hum.

Einfluß der Zytokine und Chemokine Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist, Interleukin-6, Granulozytenelastase, MCP-1 und MIP-1a auf den Schwangerschaftsverlauf und Wertigkeit von Zytokinen und Chemokinen als Prognosefaktoren für neonatale Infektionen

Geboren am 02.01.1973 in Stuttgart

Reifeprüfung am 19.05.1992 in Stuttgart

Studiengang der Fachrichtung Pharmazie vom SS 1993 bis SS 1998

1. Staatsexamen Pharmazie am 21.03.1995 an der Universität Heidelberg
2. Staatsexamen Pharmazie am 11.04.1997 an der Universität Heidelberg
3. Staatsexamen Pharmazie am 05.06.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. J. Pöschl

In der vorliegenden Studie wurde die prognostische Wertigkeit folgender Zytokine für eine peripartale Infektion des Neugeborenen bei Infektionen der Mutter vor oder unmittelbar unter der Geburt untersucht.

Die Serum-Konzentrationen der Zytokine IL-6, IL-1 ra, Granulozytenelastase, MIP-1a und MCP-1 wurden bei insgesamt 183 Frauen sowohl im Verlauf ihrer Schwangerschaft als auch bei Geburt und bei 226 Kindern am Tag der Geburt und im Verlauf der ersten sieben Lebenstage untersucht.

Dabei wurde das Risiko der Infektion bei der Mutter für eine Frühgeburt näher betrachtet. Folgen einer Infektion wie vorzeitige Wehentätigkeit und vorzeitiger Blasensprung wurden im weiteren Verlauf der Schwangerschaft verfolgt und mit den Zytokinen korreliert.

Anamnese, Untersuchungsbefunde bei der Aufnahme, klinische und laborchemische Infektionsparameter sowie bakteriologische Untersuchungen wurden erfaßt.

Der Verlauf der Schwangerschaft, einschließlich der Latenzzeit bis zur Entbindung und den Zustand des Neugeborenen am Tag der Geburt und im Verlauf der ersten sieben Lebenstage wurden dokumentiert und mit den gemessenen Serum-Konzentrationen der Zytokine verglichen.

Die Zytokine im Serum wurde mit Immunoassays gemessen. Dazu waren nur sehr geringe Serummengen nötig. Dabei kamen Immunoassays der Firma Biosource, Biermann, Hölzl und Cytimmune Science zum Einsatz. Alle Immunoassays zeigten eine hohe Sensitivität und Spezifität. Nur wenige Serumproben lagen unter der Nachweisgrenze und waren alle aus der gesunden Kontrollgruppe.

Die vermessenen Zytokine im Serum bei Mutter und Kind zeigten alle sicher eine Infektion an. Der Prognosewert, eine Infektion schon früh zu erkennen, ist bei den einzelnen Zytokinen unterschiedlich hoch. Ein Prognosewert wurde über eine ROC-Analyse (SPSS Student Version) berechnet. So wurde das Vorhersagepotential jedes einzelnen Zytokins über eine statistische Auswertung ermittelt und ein Grenzwert für die Unterscheidung der Gruppe mit bzw. ohne Infektion bei Mutter und Kind für unser Kollektiv bestimmt.

Die Serumkonzentrationen aller bestimmter Zytokine zeigen bei der **Mutter** am Tag der Geburt sicher die Infektion an und bestätigen die Diagnose einer Infektion durch einen

erhöhten CRP-Serumwert und oder durch eine entsprechende Klinik. Interessant jedoch ist der Prognosewert für eine Infektion, wenn diese Prognose schon Wochen vor Ausbruch der Infektion gemacht werden kann. Das Zytokin IL-6 konnte in dieser Studie den besten Prognosewert liefern. Als einziger Parameter konnte IL-6 eine latente Infektion bei der Mutter 3-4 Wochen vor Ausbruch der Infektion und damit früher als alle anderen bekannten klinischen Prognosefaktoren anzeigen. Bekannte Prognosefaktoren wie CRP, Leukozytenzahl und Körpertemperatur sind für eine Früherkennung zu unspezifisch. Der Grenzwert für IL-6 lag im Kollektiv der Mütter mit Infektion am Tag der Geburt bei 19,7 pg/ml mit einer Sensitivität von 61,5% und einer Spezifität von 75,6%.

Folgen einer latenten bzw. manifesten systemischen Infektion bei der Mutter konnten in dieser Studie klar dargelegt werden. Von den 42 Frauen mit Infektion im Verlauf der Schwangerschaft kam es bei 33% der Frauen nach einem vorzeitigen Blasensprung und bei 36% nach unstillbaren Wehen zu einer Frühgeburt. Nur 10% der Infektionen im Verlauf der Schwangerschaft blieben folgenlos. Bei 52 Frauen von insgesamt 151 Frauen mit Frühgeburt war eine Infektion die Ursache der Frühgeburt. Dieser Anteil von 34% könnte durch Früherkennung der latenten Infektion reduziert werden.

Beim **Frühgeborenen** zeigten IL-6, IL-1ra, Granulozytenelastase, MIP-1a und MCP-1 sicher die Infektion vor CRP, IT-Quotient und Leukozytenzahl.

Dabei konnte sowohl eine early onset, als auch eine late onset (Ausnahme MCP-1) Infektion (vom 4.-10.Lebenstag) am Tag der Geburt sicher erkannt werden, und die kranken Kinder zeigten schon am Tag der Geburt deutlich höhere Werte als die gesunden Kinder.

Eine Blutentnahme am Tag der Geburt aus der Nabelschnur konnte so eine sichere Prognose für den Gesundheitszustand des Neugeborenen geben.

Für das Kollektiv der Kinder mit einer early onset Infektion wurden Grenzwerte berechnet. Für IL-6 lag der Grenzwert im Serum bei 48,6 pg/ml mit einer Sensitivität von 78,9% und einer Spezifität von 93,2%.

Der Grenzwert für IL-1ra lag bei 3343,7 pg/ml mit einer Sensitivität von 73,7% und einer Spezifität von 83,8% und der Grenzwert von Granulozytenelastase lag bei 68,9 ng/ml bei einer Sensitivität von 94,7% und einer Spezifität von 80,4%.

MIP-1a hatte einen Grenzwert von 11,1 pg/ml mit einer Sensitivität von 78,9% und MCP-1 einen Grenzwert von 490,0 pg/ml mit einer Sensitivität von 68,4% und einer Spezifität von 80,4%.

Dabei zeigten die von uns gemessenen Parameter am Tag der Geburt beim Neugeborenen folgende Reihenfolge in der Qualität des Prognosewertes (AUC) für eine early onset Infektion : IL-6 (0,922) > GE (0,909) > MIP-1a (0,863) > IL-1ra (0,836) > IT-Quotient (0,757) > MCP-1 (0,731) > CRP (0,700) > Leukozytenzahl (0,562).

Aus dieser Arbeit kann geschlossen werden, dass für Kinder von Müttern mit Infektionen ein deutlich höheres Infektionsrisiko und Frühgeburtsrisiko besteht als für Kinder gesunder Mütter. Die Untersuchung zeigte deutlich, daß eine Infektion der Mutter am Tag der Geburt einen Einfluss auf den Allgemeinzustand des Kindes hat.

Das Infektionsrisiko des Kindes war erhöht, wenn die Mutter mit akuter Infektion das Kind zur Welt brachte. Von 52 Frauen mit Infektion am Tag ihrer Geburt bekamen 23% der Kinder eine early onset Infektion, die auf die Infektion der Mutter zurückzuführen war.

In der Gruppe der Kinder ohne Infektion hatten 30% der Mütter eine Infektion, in der Gruppe der Kinder mit early onset Infektion waren es dagegen 68% und in der Gruppe der Kinder mit late onset Infektion waren es 50%.

Zusammenfassend konnten IL-6, IL-1 ra, Granulozytenelastase, MIP-1a und MCP-1 sowohl bei der Mutter als auch beim Kind eine Infektion sicher anzeigen. Vor allem IL-6 zeigte eine Infektion spezifischer und früher an als alle anderen bekannten Laborparameter. Als Prognosewert schon Wochen vor klinisch manifester Infektion konnte nur der Parameter IL-6 überzeugen. Die Ergebnisse dieser Studie legen dringend nahe, die Bestimmung der Zytokine im Serum als Bestandteil der Routineuntersuchung zu integrieren und die herkömmliche Diagnosestellung neben dem CRP zu etablieren. Dabei sollte der Parameter IL-6 bei der Mutter und beim Neugeborenen als klinisch relevanter Laborparameter in die Routineuntersuchung aufgenommen werden. Für Frühgeborene spielt die Granulozytenelastase eine besonderer Rolle. Dieser Parameter war dem CRP in der Früherkennung einer Infektion deutlich überlegen.