

Aus der
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Schwarz)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Untersuchung der pathogenetischen Rolle
antimikrobieller Peptide der Haut bei Neugeborenen
mit Erythema toxicum neonatorum**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Schirin Filsoof-Krull

aus Stuttgart

Kiel 2019

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. Regina Fölster-Holst

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. Susanna Nikolaus

Tag der mündlichen Prüfung: 06 November 2020

Zum Druck genehmigt, Kiel den 15 Juli 2020

gez.: Prof. Dr. Stephan Weidinger
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Abwehrmechanismus der Haut	1
1.2	Die Haut des Neugeborenen.....	2
1.3	Erythema toxicum neonatorum.....	3
1.4	Antimikrobielle Peptide.....	4
1.4.1	Psoriasin	8
1.4.2	RNase 7	10
1.5	Ziel der Arbeit.....	11
2	Material und Methoden	12
2.1	Patienten und Kontrollen	12
2.2	Rekrutierung der Patienten	12
2.3	Untersuchungen der Neugeborenen einschließlich der Hautspülungen	13
2.4	Geräte und verwendete Materialien	14
2.5	ELISA-Untersuchungen der antimikrobiellen Peptide von Psoriasin und RNase 7	16
2.5.1	Psoriasin- und RNase 7-ELISA	16
2.6	Demografische Daten und Statistische Analyse.....	18
3	Ergebnisse	20
3.1	Wie hoch ist die Prävalenz des Erythema toxicum neonaturum bei den untersuchten Neugeborenen?	20
3.2	Gibt es Geschlechterunterschiede bezüglich der Ausbildung eines Erythema toxicum neonaturum?.....	21
3.3	Spielt eine Frühgeburt für die Ausbildung eines Erythema toxicum neonaturum und die Expression der AMP eine Rolle?	22
3.4	Spielt eine Antibiotikatherapie der Mutter oder des Neugeborenen für die Ausbildung eines Erythema toxicum neonaturum eine Rolle? ...	23
3.5	Unterscheidet sich die Expression der antimikrobiellen Peptide (Psoriasin und RNase 7) bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum und ohne Erythema toxicum neonatorum?.....	25
3.6	Ändert sich die Expression der antimikrobiellen Peptide Psoriasin, RNase 7 im Verlauf der Neugeborenenphase V1 (Tag 2 bis Tag 5) und V2 (Tag 28 bis Tag 33)?.....	35
3.7	Vergleich der Mittelwerte der Konzentrationen der AMP an verschiedenen Lokalisationen	43
4	Diskussion.....	45

5	Zusammenfassung.....	53
6	Abkürzungsverzeichnis	55
7	Verzeichnis der Abbildungen	56
8	Verzeichnis der Tabellen.....	59
9	Literaturverzeichnis.....	60
10	Danksagung	66
11	Lebenslauf	67
12	Anhang.....	68

1 Einleitung

1.1 Abwehrmechanismus der Haut

Mehrzellige Organismen haben zum Schutz vor Krankheitserregern verschiedene Abwehrmechanismen entwickelt mit dem Ziel, ein Eindringen der Erreger zu verhindern und Eindringlinge zu vernichten. Die Haut ist permanent einer Vielzahl schädlicher Umweltfaktoren ausgesetzt, zu denen eine große Anzahl verschiedener Mikroorganismen zählt. Trotz dieser Tatsache kommt es selten zu einer Infektion der Haut durch pathogene Keime wie Bakterien, Pilze und Viren. Die Haut ist ein Immunorgan, das neben seiner Funktion als physikalische Barriere auch eine chemische Barriere als Abwehrsystem besitzt (Boman 2000). Diese Abwehrmechanismen beinhalten ein komplexes System aus zellulären und humoralen Bestandteilen, die das Immunsystem bilden. Grundsätzlich ist zwischen einem angeborenen und einem erworbenen Immunsystem zu unterscheiden (Medzithov, Janeway 1997 und 1998). Das angeborene besitzt im Gegensatz zum erworbenen Immunsystem kein Gedächtnis und reagiert auf eine Anzahl verschiedener Bakterien, kann aber zahlreiche Krankheitserreger beim ersten Zusammentreffen zerstören. Es setzt sich vor allem aus Makrophagen, Komplementsystem, Toll-like-Rezeptoren und den antimikrobiellen Peptiden zusammen.

In den letzten Jahren wurde den antimikrobiellen Peptiden (AMP) als Teil des angeborenen Immunsystems viel Aufmerksamkeit geschenkt (Schröder 1999). Die AMP sind nicht nur bei Menschen, sondern auch im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet und übernehmen eine Kontrollfunktion im Wachstum von Mikroorganismen (Boman 1995).

Das erworbene Immunsystem entwickelt sich während der gesamten Lebenszeit und ist darauf ausgerichtet, eine Reaktion auf ein bestimmtes Antigen auszulösen. Es beansprucht mehrere Tage, bis es eine Infektion bekämpft. Bis dahin ist das angeborene Immunsystem für den Schutz des Körpers verantwortlich. Am erworbenen Immunsystem sind hauptsächlich Antigen-präsentierende Zellen, B- und T-Lymphozyten beteiligt. Die antikörpervermittelte Immunantwort zeichnet sich durch eine Produktion von Antikörpern als Reaktion auf ein Antigen aus. Daran sind hauptsächlich B-Lymphozyten beteiligt, die die Antikörper

produzieren. Für die zellvermittelte Reaktion sind T-Lymphozyten verantwortlich. Sie beinhaltet die Produktion von T-Killerzellen sowie aktivierte Makrophagen und das Ausschütten von Botenstoffen (De Castro, Von Zuben 1999).

1.2 Die Haut des Neugeborenen

Das Neugeborenenalter umfasst die ersten vier Lebenswochen. Der Wechsel vom intrauterinen zum extrauterinen Leben ist mit unterschiedlichen Anpassungsreaktionen verbunden, die auch das Organ Haut betreffen. Die Haut Reifgeborener ist dafür gut gerüstet, während Frühgeborene (Geburt vor der Vollendung der 37. SSW) erhebliche Defizite aufweisen, besonders auch die Funktion der epidermalen Barriere betreffend (Rutter 2000). Neben Wärme- und Wasserverlust sind auch erhöhte kutane Infektionen und Intoxikationen die Folge. Aber auch bei Reifgeborenen bestehen noch Defizite in der epidermalen Barrierefunktion, die sich im erhöhten transepidermalen Wasserverlust (TEWL), verminderter Hydratation und neutral-alkalischem pH-Wert widerspiegeln (Nikolovski et al. 2008). Generell unterscheidet sich die Haut der Neugeborenen von der des Erwachsenen durch eine erleichterte Bläschen- und Pustelbildung, die auf einen fragilen Verbund der Keratinozyten untereinander sowie der Epidermis mit der Dermis zurückzuführen ist. Nach den Untersuchungsergebnissen von Nikolovski und Mitarbeitern ist frühestens nach dem ersten Lebensjahr davon auszugehen, dass die Barrierefunktion der Haut der eines Erwachsenen entspricht. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob sich die Anpassungsschwierigkeiten der Neugeborenen möglicherweise auch auf Veränderungen der Expression von antimikrobiellen Peptiden der Haut beziehen können.

Insbesondere ist von Interesse, ob Unterschiede in der Verteilung an verschiedene Lokalisationen antimikrobieller Peptide bei Neugeborenen mit und ohne Erythema toxicum neonatorum bestehen.

1.3 Erythema toxicum neonatorum

Die Erstbeschreibung des Erythema toxicum neonatorum (ETN) erfolgte durch Netlinger im Jahr 1472, eine zweite durch Leiner 1912. Es ist ein papulöses oder pustulöses Exanthem, das bei mindestens 50 % der Neugeborenen innerhalb der ersten Lebenstage bei nicht beeinträchtigtem Allgemeinzustand auftritt (Menni et al. 2005).

Es klingt nach wenigen Tagen bis Wochen ohne Behandlung wieder ab. Die Ursache dieser physiologischen Hautveränderung ist nicht bekannt (Menni et al. 2005). Neben mechanischen und thermischen Stimuli wird auch die postpartale Umstellung des Neugeborenen diskutiert (Fölster-Holst, Höger 2010), die sich in Form des Exanthems widerspiegelt. Die Diagnose wird klinisch gestellt. Disseminierte konfluierende, unscharf begrenzte Erytheme werden hauptsächlich am Stamm und den Extremitäten beobachtet. Palmae und Plantae sind frei. Die Hautveränderungen beginnen mit kleinen Maculae, die im Zentrum Papulo-pusteln oder Pusteln aufweisen. Die Pusteln sind steril und enthalten zahlreiche eosinophile Granulozyten (Schoenlaub et al. 1999). Neben Morphologie und Verteilung der Hautveränderungen sind Anamnese und der unbeeinträchtigte Allgemeinzustand diagnoseweisend. Der Abstrich mit Nachweis überwiegend eosinophiler Granulozyten bestätigt die Diagnose. Das ETN tritt unabhängig von Rasse, Geschlecht und Jahreszeit auf. Reifgeborene Kinder sind wesentlich häufiger betroffen als Frühgeborene (Fölster-Holst 2010). Das „physiologische“ Auftreten, das Wohlbefinden der Neugeborenen und der selbstlimitierte Verlauf sprechen gegen eine toxische Genese, so dass der Begriff des Erythema toxicum neonatorum hier als historisch anzusehen ist. Die wichtigste Differentialdiagnose ist die transiente neonatale pustulöse Melanose, die nach Abheilung Hyperpigmentierungen hinterlässt und im Gegensatz zum Erythema toxicum neonatorum mit einer Beteiligung von Palmae und Plantae einhergeht. Weiterhin sind Infektionen wie Herpes simplex, Varizellen und Candida auszuschließen, die jedoch mit einer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes verbunden sind (Fölster-Holst, Höger 2010).

Abb. 1: Erythema toxicum neonatorum bei einem zwei Tage alten Neugeborenen, das für die vorliegende Untersuchung rekrutiert wurde. Disseminierte verwaschene Erytheme mit Papulopusteln im Zentrum.

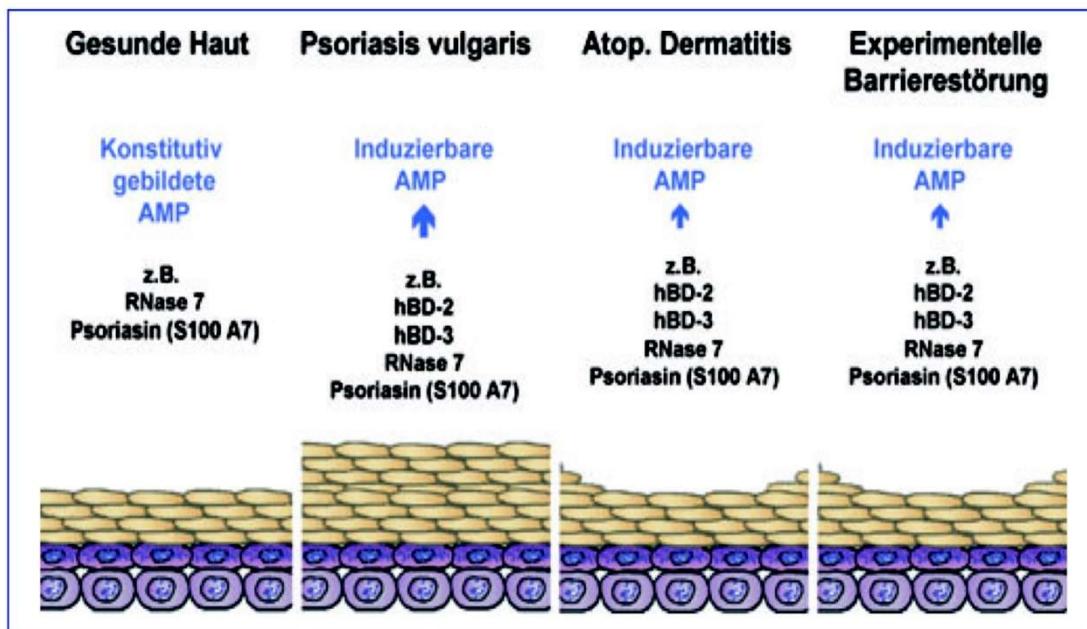


1.4 Antimikrobielle Peptide

Die antimikrobiellen Peptide (AMP) sind ein wichtiger Teil des angeborenen Immunsystems und als chemische Barriere befähigt, Mikroorganismen abzutöten oder deren Wachstum zu behindern. Sie werden in verschiedenen Zelltypen gebildet, insbesondere in Abwehrzellen wie Makrophagen oder Neutrophilen sowie in Epithelzellen von Säugetieren (Boman 1995; Schröder 1999b). AMP sind kleine Proteine aus einer heterogenen Proteinfamilie, die sich durch ihre dreidimensionale Struktur stark unterscheiden (Cordes et al. 2014).

Verschiedene Studien zeigen, dass auch durch enzymatische Hydrolyse von Proteinen wie Hämoglobin, Lactoferrin und Histonen AMP entstehen. Diese Proteine haben eine weit größere antimikrobielle Aktivität als die Vorläuferproteine (Kim et al. 2000; Andreu, Rivas 1998). Sie können auch aus Proteinen, die ursprünglich keine antimikrobielle Aktivität besitzen, entstehen. Das ist der Fall für Fragmente von Casein, die nach Proteolyse aus Milch isoliert wurden (Liepke et al. 2001; Zucht et al. 1995).

Abb. 2: Expression von antimikrobiellen Peptiden in der gesunden Haut sowie bei Psoriasis, atopischer Dermatitis und nach akuter Verletzung der Haut.
(JDDG 2011; mit freundlicher Genehmigung Prof. Gläser)



Da AMP bei einer Infektion sehr schnell aktiv werden, stellen sie als effizientes Abwehrsystem die erste immunologische Barriere gegen viele Eindringlinge wie Viren, Bakterien und Pilze dar (Bulet et al. 2004). AMP induzieren zudem die Zellproliferation (Murthy et al. 1993), die extrazelluläre Matrixproduktion, begünstigen die Wundheilung (Schröder 1999a), die Angiogenese (Li et al. 2000) und die zelluläre Immunantwort (Yang et al. 2004).

Einige AMP sind in der Lage, sich durch ihre dreidimensionale Struktur und ihre positive Ladung an die vorwiegend negative Ladung der Bakterienoberfläche zu binden. Dadurch können sie in die bakterielle Zellmembran eindringen und diese zerstören. Die AMP vereinigen sich dann zu Poren und führen so zur Lyse des Bakteriums (Cordes et al. 2014).

Die Wirkung des Psoriasin gegen *E. coli* ist über die Bindung an das für das Bakterium lebenswichtige Zink zu erklären (Cordes et al. 2014).

Verrucae vulgares und Condyloma acuminata zeigten im Vergleich zur gesunden Haut eine erhöhte Expression der AMP humanes Beta-Defensin 2 (hBD 2) und humanes Beta-Defensin 3 (hBD 3) (Meyer-Hoffert et al. 2008).

Bei Patienten mit Acne vulgaris mit dem Nachweis von *Propionibacterium acnes* wurde eine erhöhte Expression von einigen AMP wie hBD 2 nachgewiesen

(Beylot et al. 2014). Die eigentliche Rolle der AMP bei der Pathogenese der Acne vulgaris wurde noch nicht geklärt (Harder et al. 2013).

Zur äußeren Anwendung bei Infektionen der Haut werden bakterielle AMP wie z. B. Polymyxin B, Tyrocidin, Gramicidin und Daptomycin verwendet (Pirri et al. 2009).

Die Nutzung der antimikrobiellen Peptide zur Bekämpfung von Mikroorganismen ist in der Natur weit verbreitet. Es konnten über 600 verschiedene Vertreter dieser Klasse in Säugetieren, Pflanzen, Insekten, Fischen und Amphibien identifiziert werden (Tossi et al. 2000). In menschlicher Haut werden AMP hauptsächlich von Keratinozyten, neutrophilen Granulozyten und Schweißdrüsen produziert (Boman et al. 1995; Gallo et al. 1998).

Zu den konstitutiven exprimierten AMP der Haut gehören Psoriasin, RNase 7 und Dermcidin. Induzierbar sind die Beta-Defensine (hBD 2/3) und LL-37. Darüber hinaus sind Psoriasin und RNase 7 auch induzierbar (Cordes et al. 2014).

Aus dem Stratum corneum gesunder Haut wurde die antimikrobiell aktive Ribonuklease RNase 7 isoliert (Harder und Schröder 2002). Diese RNase 7 wird in Keratinozyten und respiratorischen Epithelien exprimiert und zeigt unabhängig von ihrer Ribonuklease-Aktivität ein breites antimikrobielles Spektrum gegen pathogene Erreger wie *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Propionibacterium acnes*, *Candida albicans* und *Enterococcus faecium* (Harder und Schröder 2002).

In der Hautklinik der Universität Kiel konnte auch das AMP Psoriasin aus Keratinozyten gesunder Probanden isoliert werden (Gläser et al. 2005). Psoriasin gehört zu den Calcium-bindenden Proteinen, wird in den Keratinozyten vermehrt gebildet und wirkt bevorzugt gegen verschiedene *E.-coli*-Stämme.

Die meisten der AMP sind gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien, verschiedene humanpathogene Pilze und gegen einige Viren wirksam (Schröder 2010).

Auch bei neoplastischen Erkrankungen konnten veränderte AMP-Expressionen nachgewiesen werden. So wurden niedrigere hBD 1- und hohe hBD 2-Expressionen bei Basalzellkarzinomen gefunden (Gambichler et al. 2006). Das wurde auch bei kutanen T-Zell-Lymphomen beobachtet (Gambichler et al. 2006). Bei oralen

Plattenepithelkarzinomen wurde eine verminderte Expression von hBD 1, 2 und 3 nachgewiesen (Joly et al. 2009).

Ein herausragendes Merkmal der AMP ist deren breites Wirkungsspektrum, das auch multiresistente Erreger einschließt, sowie der schnelle Wirkungseintritt.

Die Expression von RNase 7, hBD 2/3 und Psoriasin wurden beim Fetus während der Pränatalzeit von Schuster und Kollegen untersucht (Schuster et al. 2013). Immunhistochemisch ließ sich im ersten Trimester eine geringe Expression von RNase 7 feststellen, während die Expression von hBD 2/3 und Psoriasin nicht nachzuweisen war. Am Ende des zweiten Trimesters wird RNase 7 schwach in allen Schichten der Epidermis, am stärksten im Stratum corneum nachgewiesen. Psoriasin und hBD 3 waren fokal, hBD 2 nicht nachweisbar. Eine kombinierte Expression von RNase 7, hBD 3 und Psoriasin stellt möglicherweise eine Entwicklung eines breiten Spektrums an antimikrobieller Aktivität in der Fruchthöhle dar, um die Sterilität zu wahren (Schuster et al. 2013).

Die Arbeitsgruppe um Gläser wies bei Patienten mit atopischer und psoriatischer Haut eine erhöhte Expression der AMP Psoriasin und RNase 7 nach. Die Psoriasin-Konzentration läisionaler und nicht läisionaler atopischer Haut war signifikant erhöht im Vergleich zu gesunder Haut. Demgegenüber zeigen sich die Expression und Sekretion der AMP RNase 7 und Psoriasin im Vergleich zur Psoriasis erniedrigt (Gläser 2009).

Auch durchgeführte Studien durch Gambichler bestätigen die verminderte Expression bestimmter antimikrobieller Peptide bei atopischer Dermatitis im Vergleich zu Psoriasis, aber gleichzeitig eine signifikant höhere Expression in atopischer Haut im Vergleich zu gesunder Haut (Gambichler et al. 2008).

Die Bedeutung der antimikrobiellen Peptide und ihre Relevanz für bisher unerforschte klinische Phänomene wurden erst in den letzten Jahren erkannt. Die Zukunft wird zeigen, ob diese Peptide für therapeutische Zwecke und sogar als Infektionsprophylaxe eingesetzt werden können (Kozulla et al. 2003).

Antimikrobielle Peptide werden in der Phagentherapie, zur Verwendung als topisch angewendete Biozide untersucht, insbesondere zur Behandlung multi-resistenter Keime und zur Behandlung von Haut- und Wundinfektionen. Weiterhin wird untersucht, ob sie sich auch zur Therapie von Tumoren eignen

(Laverty et al. 2011; Malmsten 2014; Habets et al. 2012; Gunzman-Rodriguez et al. 2015).

1.4.1 Psoriasin

Psoriasin ist ein Mitglied der S100-Familie und wird auch als S100A7 bezeichnet. Es ist in der Lage, Calcium zu binden. Psoriasin wurde als ein 11,4 kDa großes, sezerniertes Protein identifiziert, das in psoriatischer Haut gebildet wird (D'Amico et al. 2016).

Das AMP Psoriasin wird im Bereich des epidermalen Differenzierungskomplexes auf dem Chromosom 1q21 kodiert und nimmt bei epidermalen Funktionen eine wichtige Rolle ein. Der Komplex kodiert verschiedene wichtige Gene (Filaggrin, Trichohyalin etc.). Diese Gene werden in der differenzierten Epidermis exprimiert (Mischke et al. 1996). Psoriasin wird kontinuierlich von Keratinozyten der normalen Epidermis produziert (Broome et al. 2003; Gläser et al. 2005). Eine verstärkte Expression lässt sich z. B. durch UV-B-Exposition induzieren (Di Nuzzo et al. 2000).

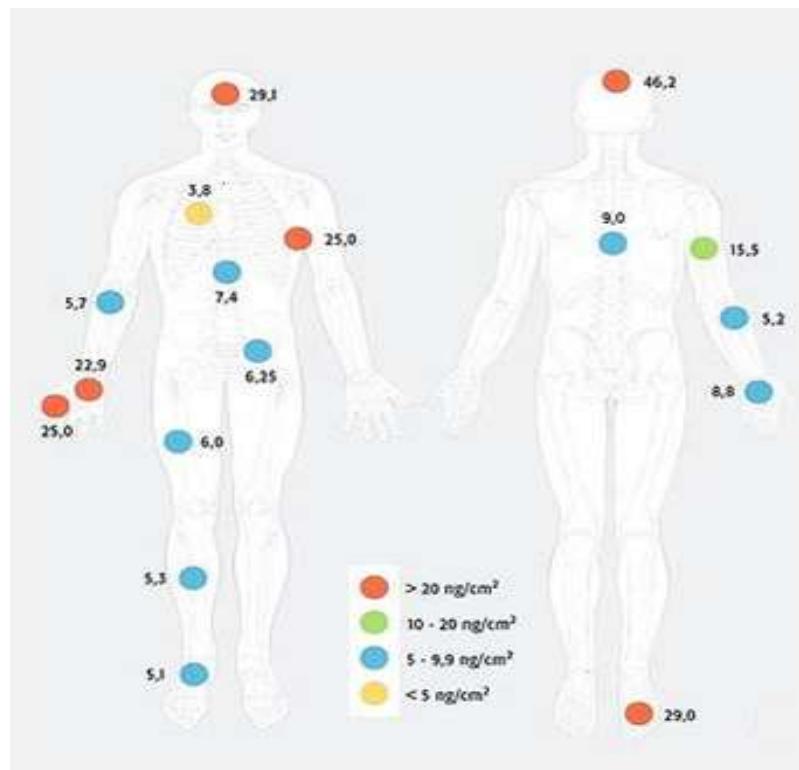
Eine direkte Aktivierung der AMP-Produktion in Haut und Schleimhaut nach Kontakt mit Bakterien ist möglich. Ein wichtiger bakterieller AMP-Induktor ist das Flagellin, das über TLR 5 in den Epithelzellen die Synthese von Psoriasin und hBD 2 stimuliert (Schröder 2010).

Die Induktion durch Bakterien wie *E. coli* und einige proinflammatorische Zytokine wie IFN- γ , IL-1 β und im geringeren Ausmaß TNF- α ist bei Psoriasin bekannt (Gläser et al. 2005).

Die Expressionsrate ist bei Psoriasis-Patienten fünffach erhöht (Brodersen et al. 1999; Moog-Lutz et al. 1995). Ein verändertes Expressionsmuster von Psoriasin ist mit einer veränderten Keratinozyten-Differenzierung assoziiert. Es wurde gezeigt, dass das von Keratinozyten produzierte Protein Psoriasin die Haut vor Infektionen mit dem Bakterium *E. coli* schützt (Gläser et al. 2005).

Das aus Hautschuppen isolierte Protein entzieht Darmbakterien das lebenswichtige Zink und tötet die Bakterien ab. Die höchsten Psoriasin-Konzentrationen konnten an bakterienreichen Hautarealen wie Kopfhaut und Achselhöhle nachgewiesen werden.

Abb. 3: Verteilungsmuster von Psoriasin auf der Hautoberfläche.
Konzentration in ng/cm² (mit freundlicher Genehmigung Prof. Dr. J. Schröder,
pharmazeutische Online Zeitung 16/2010).



Das AMP Psoriasin wird nicht nur bei Psoriasis, sondern auch bei anderen Hauterkrankungen mit Hyperproliferation und Entzündungen verstärkt gebildet. In der Haut von Patienten mit atopischem Ekzem, Mycosis fungoides, Lichen sclerosus et atrophicus und Morbus Darier wurde ebenfalls eine erhöhte Expression von Psoriasin nachgewiesen (Gläser et al. 2009). Beispielsweise wurde mittels ELISA bei Patienten mit einem atopischen Ekzem eine bis zu 1500-fache Zunahme der Psoriasisinsekretion der Hautoberfläche im Vergleich zu Gesunden gefunden (Gläser et al. 2009).

In unterschiedlichen Tumoren kommt es ebenso zu einer Expression von Psoriasin. So wird beispielweise Psoriasin bei Patienten mit Blasenkarzinom gebildet und im Urin nachgewiesen (Celis et al. 1996; Ostergaard et al. 1997; Ostergaard et al. 1999). Ebenso ist es in aktinischen Keratosen und spinozellulären Karzinomen erhöht gefunden worden (Scola et al. 2012). Darüber hinaus ist es als Chemokin für neutrophile Granulozyten und CD4-T-Lymphozyten wirksam (Jinquan et al. 1996).

Zusammengefasst ist Psoriasin nicht nur als ein antimikrobielles Peptid (Gläser et al. 2005), sondern auch als ein Marker für Differenzierungs- und Entzündungsaktivität anzusehen.

1.4.2 RNase 7

Nach der Entdeckung der Beta-Defensine hBD 2 (Harder et al. 1997) und hBD 3 (Harder et al., 2001), die in gesunder Haut kaum exprimiert werden, wurde die Frage aufgeworfen, ob und durch welche antimikrobiellen Faktoren sich die gesunde Haut schützt. Dabei gelang es, aus dem Stratum corneum hautgesunder Probanden ein neues antimikrobielles Protein zu isolieren, das aufgrund seiner Ähnlichkeit zu Mitgliedern der humanen RNase-Familie als RNase 7 bezeichnet wurde (Harder und Schröder 2002). RNase 7 ist nicht das erste antimikrobielle Protein des Menschen mit Ribonuklease-Aktivität. Eine weitere Ribonuklease mit antimikrobieller Aktivität ist die in den eosinophilen Granulozyten produzierte RNase ECP („eosinophil cationic protein“; Gleich et al. 1986). ECP besitzt neben seiner Ribonuklease-Aktivität antiparasitische (Yazdanbaksh et al. 1987), antivirale (Domachowske et al. 1998) sowie antibakterielle Aktivität (Lehrer et al. 1989). Lehrer et al. konnten 1989 zeigen, dass ECP (50 µg/ml) innerhalb von 2 h eine über 99%ige Reduktion der koloniebildenden Einheiten von *S. aureus* bewirkt. Über die Bedeutung von antimikrobiell wirksamen Ribonukleasen in humanen Epithelien war bisher wenig bekannt. Die Expression kann in Epithelzellen durch Bakterien induziert werden (Harder und Schröder 2002).

RNase 7 wirkt auch gegen Enterokokken einschließlich der Vancomycin-resistenten *Enterococcus-faecium*-Bakterien (Wehkamp et al. 2007) und besitzt ein sehr breites Wirkspektrum. RNase 7 wurde aus Hautschuppen gesunder Probanden isoliert und in vergleichsweise hohen Mengen aufgereinigt. Es konnte dabei 10- bis 100-fach mehr RNase 7 pro Gramm Hautschuppen gewonnen werden als beispielsweise hBD 2 oder hBD 3. Auch in Schuppenextrakten von Patienten mit Psoriasis wurde RNase 7 identifiziert (Harder und Schröder 2002).

Deutlich höhere RNase 7-Konzentrationen wurden in der befallenen Haut von Patienten mit Psoriasis und atopischem Ekzem im Vergleich zu Gesunden gefunden. Hingegen bestand kein signifikanter Unterschied der nicht läsionalen

Haut bei Psoriasis und atopischem Ekzem im Vergleich zur gesunden Haut (Gläser et al. 2010).

1.5 Ziel der Arbeit

Das Erythema toxicum neonatorum ist quasi als „physiologische“ Hautveränderung bei Neugeborenen anzusehen, da über 50 % der Neugeborenen das Exanthem zeigen. Als Ursache werden Adaptationsschwierigkeiten an die neue Umgebung vermutet, jedoch ist die Genese letztendlich unklar.

Die vorliegende Dissertation fokussiert sich auf die Bedeutung der AMP bei Erythema toxicum neonatorum. Im Detail sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die Prävalenz des Erythema toxicum neonaturum bei den untersuchten Neugeborenen?
2. Gibt es Geschlechterunterschiede bezüglich der Ausbildung eines Erythema toxicum neonaturum?
3. Spielt eine Frühgeburt für die Ausbildung eines Erythema toxicum neonaturum eine Rolle?
4. Beeinflusst eine Antibiotikatherapie der Mutter oder des Neugeborenen die Ausbildung eines Erythema toxicum neonaturum?
5. Unterscheidet sich die Expression der antimikrobiellen Peptide bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonaturum und ohne Erythema toxicum neonaturum?
6. Wie ist die Expression der antimikrobiellen Peptide (Psoriasin, RNase 7) im Verlauf der Neugeborenenphase?
7. Wie ist die topografische Verteilung der antimikrobiellen Peptide in Abhängigkeit von den Lokalisationen (Stirn, Unterarm, Fuß) im Neugeborenenalter?

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Kontrollen

Für die Studie wurden 38 Neugeborene (15 weiblich, 23 männlich) rekrutiert. Es handelte sich um 17 Neugeborene mit einem Erythema toxicum neonatorum (45 %) und 21 hautgesunde Neugeborene (55 %). Die Rekrutierung erfolgte nach ausführlicher Aufklärung und Einwilligung der Eltern über Durchführung und Ziel der Untersuchung in der Universitäts-Frauenklinik Kiel. Die Teilnahme war freiwillig. Die Neugeborenen wurden über einen Zeitraum von sechs Monaten rekrutiert (10/2006 bis 04/2007). Zu den Ausschlusskriterien der Studie zählten Kinder mit schweren Haut- und/oder systemischen Erkrankungen. Eine Genehmigung durch die Ethikkommission (Aktenzeichen: 104/06) lag vor.

2.2 Rekrutierung der Patienten

Zum Zeitpunkt der Spülungen befanden sich alle Neugeborenen in einem guten Allgemeinzustand. Von den 38 Neugeborenen waren 36 (94,7 %) zum errechneten Geburtstermin geboren und bei 2 (5,3 %) handelte es sich um Frühgeburten (unter 36. Woche). Die erste Spülung wurde nach der Geburt (Tag 2 bis Tag 5) während des stationären Aufenthaltes in der Frauenklinik der Universitätsklinik Kiel durchgeführt. Die zweite Spülung fand nach vier Wochen in der Ambulanz der Universitäts-Hautklinik Kiel statt. In der Tabelle 5 (siehe Anhang) ist das Patientenkollektiv mit den Diagnosen und Nebendiagnosen der Säuglinge und Mütter aufgeführt. Zudem sind der Tabelle demografische Daten und verabreichte Antibiotika (siehe Anhang) zu entnehmen.

Die Studie wurde in Kooperation mit der Frauenklinik der Universitätsklinik, UKSH, Campus Kiel durchgeführt. Die Ärzte wurden zunächst in einer Informationsveranstaltung über das Studiendesign informiert. Mit den Schwestern und Hebammen der Neugeborenenstation wurde ein Termin vereinbart, bei dem der Ablauf der Studie besprochen wurde. Bei Geburten wurde unser Team von den Schwestern der Neugeborenenstation informiert, so dass wir nach Vorliegen der Einverständniserklärung der Eltern das Aufklärungsgespräch und anschließend die Untersuchungen bei den Neugeborenen durchführen konnten. Es wurde zudem eine Fotodokumentation der Neugeborenen, die ein Erythema toxicum neonatorum aufwiesen, vorgenommen.

2.3 Untersuchungen der Neugeborenen einschließlich der Hautspülungen

Die vorgesehenen Untersuchungen beinhalteten eine dermatologische Untersuchung zur Diagnosestellung, eine Fotodokumentation, bakterielle Abstriche sowie Spülungen der Haut mit einer Natriumphosphatpufferlösung. Zur Gewinnung der Hautschuppen der Neugeborenen wurde die Haut der Neugeborenen in einem standardisierten Hautareal mit einem Spülzylinder (1,3 cm Durchmesser, 1,3 cm² Fläche) mittels Pipette mit 900 µl der Pufferlösung dreimal gespült. Die Spülungen wurden an insgesamt drei Lokalisationen durchgeführt: Stirn, Beugeseite der oberen Extremität und plantar. Die gewonnenen Proben wurden anschließend mit 100 µl des gleichen Puffers mit einem Zusatz von 10 % BSA gemischt.

Abb. 4: Darstellung der Hautspülung bei einem Neugeborenen am Unterarm.



Die Proben wurden zu je 500 µl aliquotiert, um die gleiche Qualität der Proben für eine eventuelle Zweitmessung zu sichern. Die Spülflüssigkeiten wurden in Eppendorf-Röhrchen bei -80 °C für die Analyse eingefroren. Das BSA wurde zur Verhinderung der Anlagerung der kationischen antimikrobiellen Peptide an die Reaktionsgefäßwände zugegeben. Die Konzentrationsmessung der AMP erfolgte mittels ELISA (enzymgekoppelter Immunadsorptionstest).

Zusätzlich wurde eine qualitative Untersuchung der Bakterien des gespülten Hautareals durch paralleles Ausplattieren von 50 µl der Spüllösung auf einer TSB-Platte (Tryptic Soy Broth) gesichert. TSB ist ein nährstoffreiches Medium,

welches das Wachstum einer Vielzahl von Mikroorganismen unterstützt (30 g Trypton Soja ad 1000 ml VE-Wasser).

Die verschiedenen Mikroorganismen wurden in TSB-Medium kultiviert. Nach Inkubation der Platten für 24 Stunden bei 37 °C erfolgte die qualitative Bewertung der Kolonien bildenden Einheiten (KBE).

Für alle experimentellen Arbeiten wurden, sofern im Text nicht anders angegeben, autoklavierte Einwegartikel (z. B. Reaktionsgefäße, Pipettenspitzen) bzw. Glasmaterialien (z. B. Messzylinder, Vorratsflaschen) verwendet. Neben den unten aufgeführten Produkten wurden ausschließlich Chemikalien und Lösungen von den Firmen Sigma-Aldrich (Deisenhofen); Merck (Darmstadt); R&D Systems (Wiesbaden-Nordenstadt); Invitrogen (Karlsruhe) bezogen. Alle verwendeten Chemikalien waren von höchstem verfügbarem Reinheitsgrad.

2.4 Geräte und verwendete Materialien

Pipetten	(Eppendorf)
Verstellbarer Vortexer	(VF-2 Janke und Kunkel)
Photometer	(Sunrise, Tecan, Crailsheim)
Reader ELX800	(Bioteck Instruments)
Wascher für Multiwellplatten	(Nunc-Immuno Wasch 8)
ELISA Platten von Nunc	(Nunc-Immuno Omni Tray, Maxisorp)
Analysenwaagen	(R 160 P / L 610 Sartorius)
Inkubator	(Heraeus, Hanau, Deutschland)
Pipettierhilfe	(Hirschmann)
Brutschrank	(B 5060 EC / CO2 Heraeus)
Schüttler	(Eppendorf)
Sterile Werkbank	(Heraeus)
Pipettenspitzen	(Eppendorf, Hamburg)
Zentrifuge Biofuge 17RS	(Heraeus, Hanau)
Einwegspritzen	(Becton Dickinson, Fraga, Spanien)
Mikrotiterplatten	(Nunc, Langenselbold)
Tewameter	(Courage und Khazaka, Köln)
Streptavidin POD Konjugat	(Roche, Mannheim, Deutschland)
BSA	(Sigma, Steinheim)

Tween	(Sigma, Steinheim)
TSB	(Merck)
ABTS Puffer	(Roche, Mannheim)
Carbonatpuffer	(Merck, Darmstadt)
Natriumphosphatpuffer	(Merck, Darmstadt)
Aqua Spüllösung	(Deltaselect GmbH, Pfullingen)
Bovines Kollagen	(BD Biosciences, Bedford, USA)
H ₂ O	(Delta Select GmbH, Dreieich)
KCL	(Merck, Darmstadt)
KH ₂ PO ₄	(Merck, Darmstadt)
NaCl	(Merck, Darmstadt)
PBS	(Bioconcept, Umkirch)

RNase 7-Bestimmung

Antikörper im Hause hergestellt: (Köten et al. 2009)

1. Antikörper: Polyklonaler Ak gegen RNase 7 aus der Ziege,
Verdünnung 1:1000
2. Antikörper: Biotinylierter Ak, Verdünnung 1:7500

Psoriasin-Antikörper

Die Antikörper 1 und 2 wurden freundlicherweise von Herrn Dr. rer. nat. Hans Lange (Institut für Experimentelle Chirurgie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel) zur Verfügung gestellt. Diese gegen natürliches humanes Psoriasis gerichteten Antikörper wurden mittels standardisierter Methoden generiert und ihre Spezifität mittels Westernblot verifiziert (Gläser, Harder et al. 2005).

1. Antikörper: Monoklonaler Ak (Klon HL15-4) Verdünnung: 1:7500
2. Antikörper: Biotinylierter Ak (Klon HL44-8) Verdünnung: 1:8000

Nicht aufgeführte Chemikalien wurden über Merck (Darmstadt) oder Sigma-Chemie (Deisenhofen) bezogen.

2.5 ELISA-Untersuchungen der antimikrobiellen Peptide von Psoriasin und RNase 7

Der ELISA ist eine sensitive Methode zur Immundetektion von Proteinen. Es ist ein immunologisches Verfahren zum Nachweis bestimmter Moleküle in Körperflüssigkeiten, basiert auf einer enzymatischen Farbreaktion und gehört zu den enzymatischen Immunadsorptionsverfahren (EIA). Das nachzuweisende Antigen wird über einen Erstantikörper an eine Mikrotiterplatte adsorptiv gebunden und angereichert, ein Enzym-gekoppelter Zweitantikörper führt zur Reaktion des Farbstoffsubstrates. Die Signalstärke des Farbumschlags kann mit einem Photometer genau gemessen werden. Die Intensität der Farbe steigt mit Zunahme des zu bestimmenden Antigens in der Probe im Vergleich mit einer Verdünnungsreihe mit bekannter Konzentration (Standardreihe).

Für die Bestimmung von Psoriasisin und RNase 7 in den Hautspülungen wurde ein ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) durchgeführt. Spezifische primäre Antikörper binden dabei an den nachzuweisenden Stoff (= Antigen). Mit Hilfe sekundärer biotinylierter Antikörper und des an Streptavidin gekoppelten Enzyms Peroxidase zeigt sich im Photometer eine Farbreaktion. Die Intensität der Farbreaktion ist proportional zur Konzentration des nachzuweisenden Peptides. Dabei können Antigene, die in niedrigsten Konzentrationen vorliegen, quantifiziert werden.

2.5.1 Psoriasisin- und RNase 7-ELISA

Mit Hilfe des ELISAs wurden die Konzentrationen der AMP Psoriasisin und RNase 7 bei Neugeborenen mit und ohne Erythema toxicum neonatorum untersucht. Dazu wurden bei den Neugeborenen an verschiedenen Hautregionen (Unterarm, Stirn, Fuß) Hautwaschungen durchgeführt.

Der Arbeitsablauf beinhaltete folgende Schritte: Als Erstes wurde eine 96-Well-Platte (Nunc-Immuno-Platten Maxi Sorb, Nunc GmbH, Wiesbaden) mit dem primären Antikörper bestückt. Jede Vertiefung wurde mit entsprechendem erstem Antikörper, welcher in 50 µl 0,05 M Natriumcarbonatpuffer (pH 9,6) auf 1 ng/µl verdünnt war, beschichtet und 1 h schüttelnd bei 37 °C inkubiert. Alle weiteren Arbeitsschritte erfolgten bei Raumtemperatur. Nach Ablauf der Inkuba-

tionszeit des ersten Antikörpers erfolgte eine Sättigung unspezifischer Proteinbindungen durch eine 10-minütige Inkubation mit PBS/1 % BSA bei 37 °C. Danach wurde die Mikrotiterplatte dreimal mit Waschpuffer (0,01 % Tween 20 in PBS) gespült. Auf die Platten wurden dann neben einem Leerwert je 50 µl der zu testenden Überstände und eine jeweilige Konzentrationsreihe (RNase 7: 0,3 ng/ml – 40 ng/ml; Psoriasin: 0,6 ng/ml – 30 ng/ml als „Standards“ gegeben und 30 Minuten bei 37 °C inkubiert. Anschließend erfolgte wiederum dreimaliges Waschen mit Waschpuffer. Im nächsten Schritt wurde der biotinylierte Antikörper verdünnt in Waschpuffer aufgetragen (je 50 µl pro Kavität), wiederum 30 Minuten bei 37 °C inkubiert und anschließend dreimal gewaschen.

Im Folgenden wurden 50 µl pro Vertiefung aufgetragen und ebenfalls 30 Minuten inkubiert. Nach erneutem dreimaligem Waschen der Mikrotiterplatte erfolgte das Auftragen von 50 µl ABTS (2,2'Azino-bis-3-Ethylbenzthiazolin-6-Sulfonsäure) pro Vertiefung als Entwicklungsreagenz. Nach ca. 15 Minuten Inkubation im Dunkeln wurde die Farbreaktion durch Messung der Absorption bei 405 nm und Referenzwellenlänge 492 nm in einem Multikanal-Photometer (Sunrise, Tecan, Crailsheim) bestimmt.

Arbeitsschritte Psoriasisin ELISA	Dauer
Inkubation mit primärem Antikörper	1 Stunde
Benetzung mit PBS + 1 % BSA	10 Min
3 x waschen in PBS + 0,05 % Tween	
Inkubation der Standards und Proben	30 Min
3 x waschen in PBS + 0,05 % Tween	
Inkubation mit sekundärem Antikörper	30 Min
3 x waschen in PBS + 0,05 % Tween	
Inkubation mit Streptavidin-POD	30 Min
Auftragen des ABTS-Substarts, schütteln	15 Min
Absorptionsmessung der Extinktion	

Arbeitsschritte RNase 7 ELISA	Dauer
Inkubation mit primärem Antikörper	1 Stunde
Benetzung mit PBS 1 % BSA	10 Minuten
3 x waschen in PBS + 0,05 % Tween	
Inkubation der Standards und Proben	30 Minuten

3 x waschen in PBS + 0,05 % Tween	
Auftragen der biotinylierten Antikörper	30 Minuten
3 x waschen in PBS + 0,05 % Tween	
Auftragen von Streptavidin Konjugat	30 Minuten
3 x waschen in PBS + 0,05 % Tween	
Substratauftrag + kurz schütteln	15 Minuten
Absorptionsmessung der Extinktion	

Um genaue Messergebnisse zu erhalten, wurden die Mittelwerte der Extinktionen der dreifach pipettierten Standardkonzentrationsreihe und der Hautproben errechnet.

Die grafische Darstellung der Extinktionen der Standardkonzentrationsreihe in Relation zur Psoriasis- RNase 7-Konzentration zeigt den linearen Zusammenhang von Extinktion und Psoriasis- RNase 7-Konzentrationen. Es entsteht eine Gerade mit positiver Steigung, die Regressionsgerade bzw. „Standardkurve“, die verdeutlicht, dass die Farbintensität proportional zur Psoriasis/RNase 7-Konzentration ist. Die Stärke des linearen Zusammenhangs wurde mit dem Regressionskoeffizienten bestimmt. Mit der durch die Standard-Konzentrationsreihe generierten Standardkurve konnte die Psoriasis- bzw. RNase 7-Konzentration der einzelnen Hautproben aus den photometrischen Messwerten errechnet werden (Microsoft, Excel).

2.6 Demografische Daten und statistische Analyse

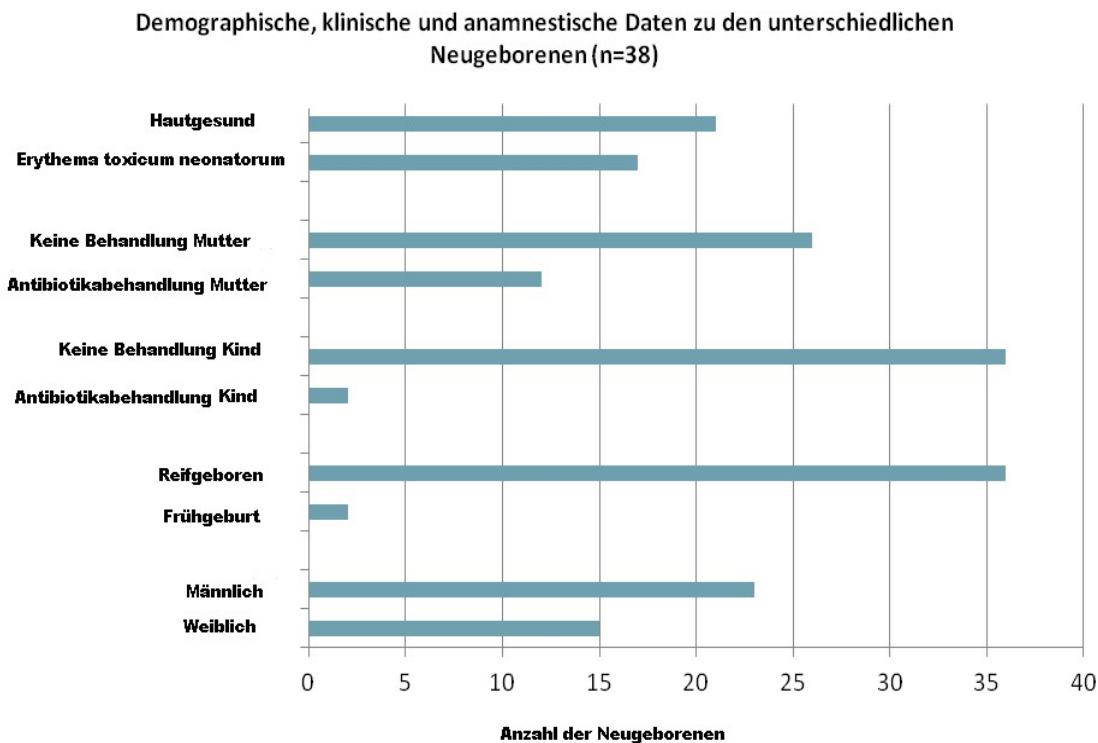
Für die Analyse der einzelnen Messgrößen wurden die Häufigkeiten der Neugeborenen, getrennt nach hautgesunden Neugeborenen und Neugeborenen mit einem Erythema toxicum neonatorum, angegeben. Die Gruppenunterschiede wurden mit dem Chi-Quadrat-Test und die drei Areale Stirn, Unterarm und Fuß zu den verschiedenen Messzeitpunkten V1 und V2 mit dem Friedman-Test verglichen. Im Anschluss wurden die Subgruppen mit dem Friedman-Test und die Expression der humanen Psoriasis/RNase 7 mit dem Mann-Whitney-Test zwischen den verschiedenen Lokalisationen verglichen. Darüber hinaus wurden multiple Vergleiche mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt, um das Verhältnis der Expression mit den Proben von Stirn, Unterarm und Fuß untereinander zu vergleichen. Bei der diagnostischen

Trennung von Neugeborenen mit und ohne ETN wurden die verschiedenen Aspekte und bestimmten Parameter der Neugeborenen, bezogen auf ihre Unterschiede, mit dem Chi Quadrat Tests verglichen.

Die Unterschiede des Geschlechtes und der Einfluss einer möglichen Antibiotikabehandlung der Mutter oder des Kindes auf die Ausbildung eines ETN und die Expression von AMP wurden mittels Chi-Quadrat-Tests verglichen.

Die statistische Auswertung und Darstellung erfolgte mit den Softwarepaketen SPSS 17,0 und Excel. Für die grafische Darstellung wurden Boxplot und Balkendiagramme verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt, wobei die multiplen Tests nicht berücksichtigt wurden.

Abb. 5: Demografische, klinische und anamnestische Daten zu den untersuchten Neugeborenen (n = 38).



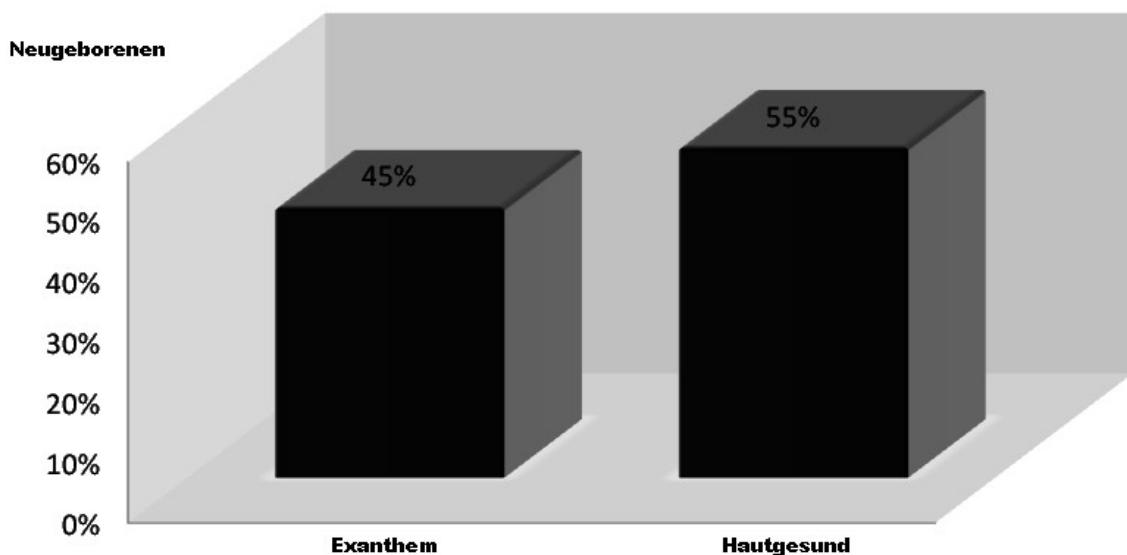
3 Ergebnisse

Im Jahre 2006 und 2007 (10/06–10/07) wurden auf der Neugeborenenstation der Universitäts-Frauenklinik Kiel bei Neugeborenen Hautspülungen an drei verschiedenen Lokalisationen durchgeführt. Die Bestimmung der Expression der antimikrobiellen Peptide Psoriasin und RNase 7 erfolgte bei 38 Neugeborenen. Es handelte sich um 23 (60,5 %) männliche und 15 (39,5 %) weibliche Neugeborene. Das durchschnittliche Alter bei der ersten Spülung lag bei 2,5 Tagen (Tag 2 bis 5). Bei der zweiten Spülung betrug das durchschnittliche Alter der Säuglinge 30,5 Tage (Tag 28 bis 33). Die Anamnese bezog sich auf zusätzlich bestehende Erkrankungen der Neugeborenen sowie auf eine mögliche Antibiotikatherapie der Mutter und des Kindes. Eine Antibiotikatherapie erfolgte bei 12 der Mütter während der Schwangerschaft. Von den untersuchten Neugeborenen erhielten zwei eine Antibiotikabehandlung. Bei den Neugeborenen handelte es sich um zwei (5,3 %) Frühgeborenen, 36 (94,7 %) kamen zum erwarteten Zeitpunkt auf die Welt.

3.1 Wie hoch ist die Prävalenz des Erythema toxicum neonaturum bei den untersuchten Neugeborenen?

Von den insgesamt 38 Neugeborenen (15 weiblich, 23 männlich) boten 17 (45 %) ein Erythema toxicum neonatorum (ETN), 21 waren hautgesund (55 %).

Abb. 6: Rekrutierte Neugeborene ($n = 38$). Erythema toxicum neonatorum ($n = 17$), hautgesund ($n = 21$).



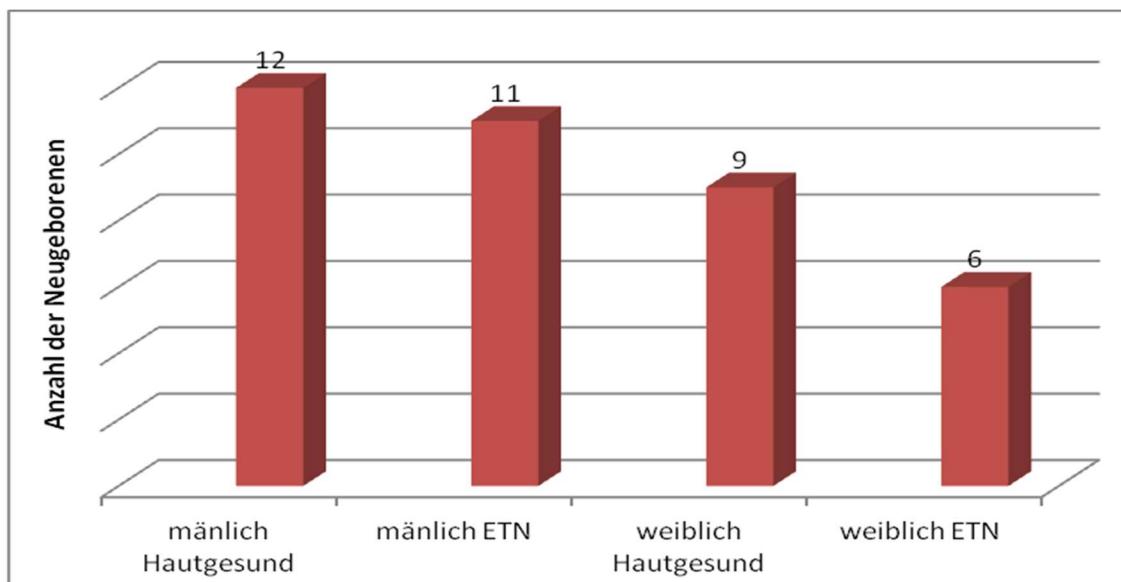
3.2 Gibt es Geschlechterunterschiede bezüglich der Ausbildung eines Erythema toxicum neonaturum?

Tab. 1: Zusammenhang von Geschlecht und Ausbildung des Erythema toxicum neonatorum (ETN).

		ETN Geschlecht		Anzahl	
		Kreuztabelle			
ETN	Geschlecht		Gesamt		
	weiblich	männlich			
nein	9	12	21		
ja	6	11	17		
Gesamt	15	23	38		

Von den 23 männlichen Neugeborenen zeigten elf ein ETN, zwölf waren hautgesund. Von den 15 weiblichen Neugeborenen zeigten sechs Neugeborene das Exanthem, neun waren hautgesund.

Abb. 7: Geschlechtsverteilung der Neugeborenen mit und ohne Erythema toxicum neonatorum (ETN). Männlich ($n = 23$), weiblich ($n = 15$).



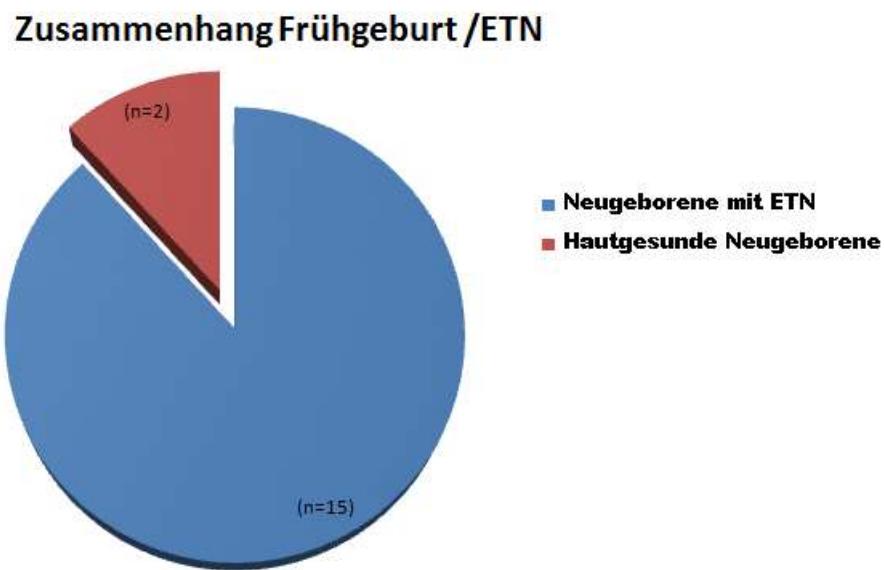
Es lässt sich in den durchgeführten Chi-Quadrat-Tests kein signifikanter Unterschied zwischen der Ausbildung eines ETN und dem Geschlecht des Neugeborenen feststellen ($p > 0,05$).

3.3 Spielt eine Frühgeburt für die Ausbildung eines Erythema toxicum neonaturum und die Expression der AMP eine Rolle?

Tab. 2: Zusammenhang von Frühgeburt und Ausbildung des Erythema toxicum neonatorum (ETN).

		ETN Frühgeburt		Anzahl
		Kreuztabelle		
ETN	Frühgeburt			
	nein	ja	Gesamt	
nein	21	0	21	
ja	15	2	17	
Gesamt	36	2	38	

Abb. 8: Zusammenhang von Frühgeburt und Ausbildung eines Erythema toxicum neonatorum (ETN). Frühgeburten ($n = 2$), reifgeborene Neugeborene ($n = 36$).



Von den 2 frühgeborenen Neugeborenen wiesen beide ein ETN auf. Von den 36 reifgeborenen Neugeborenen zeigten 15 das Exanthem, 21 waren hautgesund. Es lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Ausbildung eines ETN und der Frühgeburt eines Neugeborenen feststellen ($p > 0,05$). Allerdings ist die Probandenzahl sehr gering.

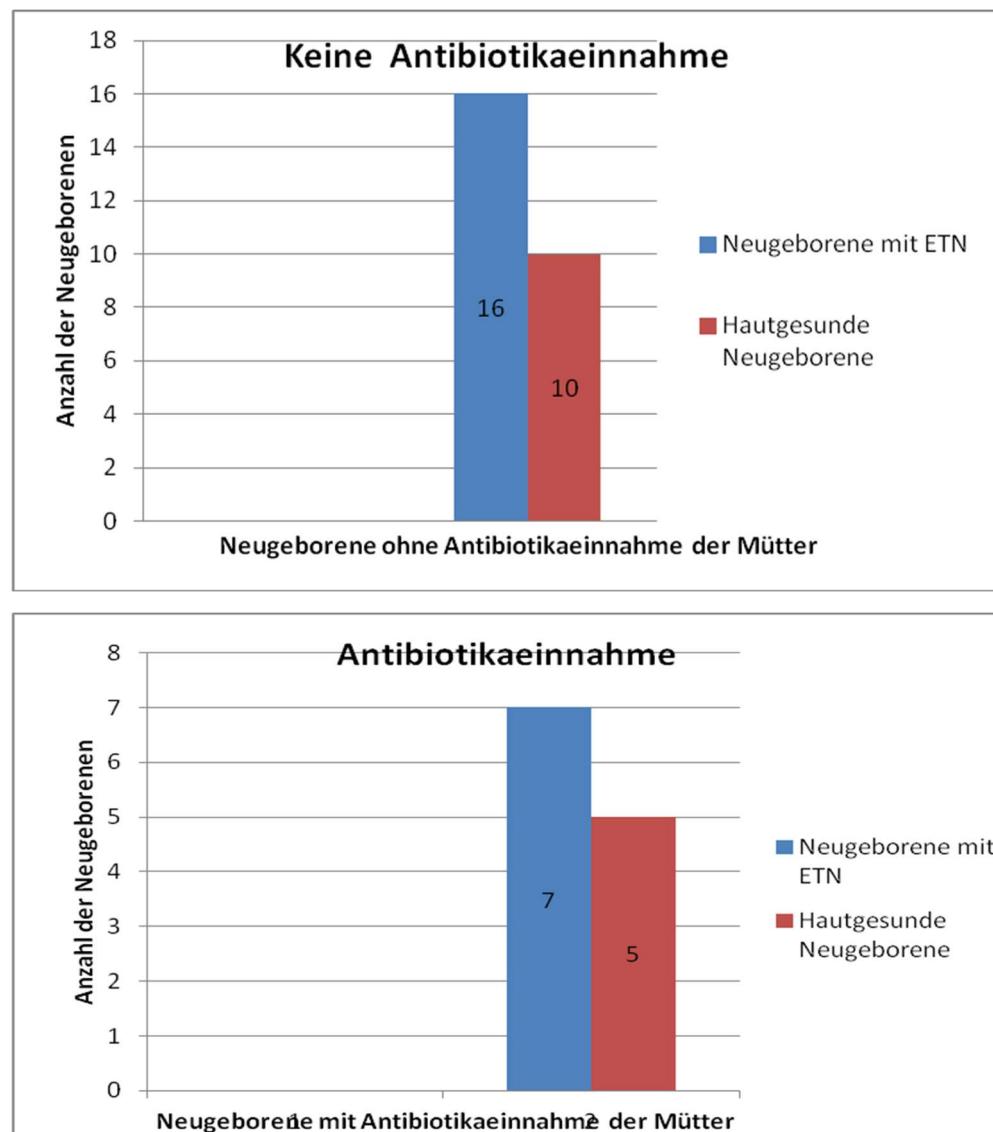
3.4 Spielt eine Antibiotikatherapie der Mutter oder des Neugeborenen für die Ausbildung eines Erythema toxicum neonaturum eine Rolle?

Tab. 3: Zusammenhang von Antibiotikaeinnahme der Mutter während der Schwangerschaft und Ausbildung des Erythema toxicum neonatorum (ETN).

Kreuztabelle

Anzahl		Antibiotika Behandlung Mutter		
		nein	ja	Gesamt
ETN	nein	16	5	21
	ja	10	7	17
Gesamt		26	12	38

Abb. 9: Zusammenhang von Antibiotikaeinnahme der Mutter während der Schwangerschaft und Ausbildung des Erythema toxicum neonatorum (ETN). Antibiotikaeinnahme Mutter ($n = 12$), keine Antibiotikaeinnahme Mutter ($n = 26$).



Von den zwölf Müttern, die während der Schwangerschaft Antibiotika einnahmen, wiesen sieben der Neugeborenen das ETN auf, fünf waren hautgesund. Von den 26 Müttern ohne Antibiotikatherapie während der Schwangerschaft zeigten zehn Neugeborene das ETN, 16 waren hautgesund.

Es lässt sich in den durchgeführten Chi-Quadrat-Tests kein signifikanter Unterschied zwischen der Antibiotikaeinnahme der Mutter während der Schwangerschaft und der Ausbildung eines ETN feststellen ($p > 0,05$).

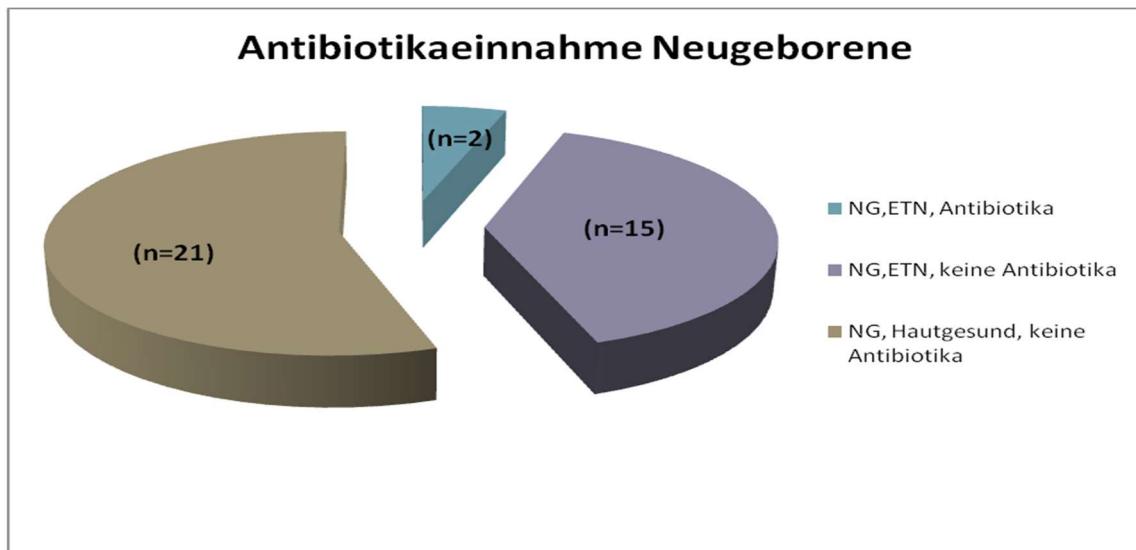
Tab. 4: Zusammenhang von Ausbildung eines Erythema toxicum neonatorum und einer Antibiotikaeinnahme des Neugeborenen.

Kreuztabelle

Anzahl

		Antibiotika Behandlung Kind		Gesamt
		nein	ja	
Exanthem	nein	21	0	21
	ja	15	2	17
Gesamt		38	2	38

Abb. 10: Zusammenhang von Erythema toxicum neonatorum (ETN) und Antibiotikaeinnahme des Neugeborenen. Antibiotikaeinnahme Kind (n = 2), keine Antibiotikaeinnahme Kind (n = 36).



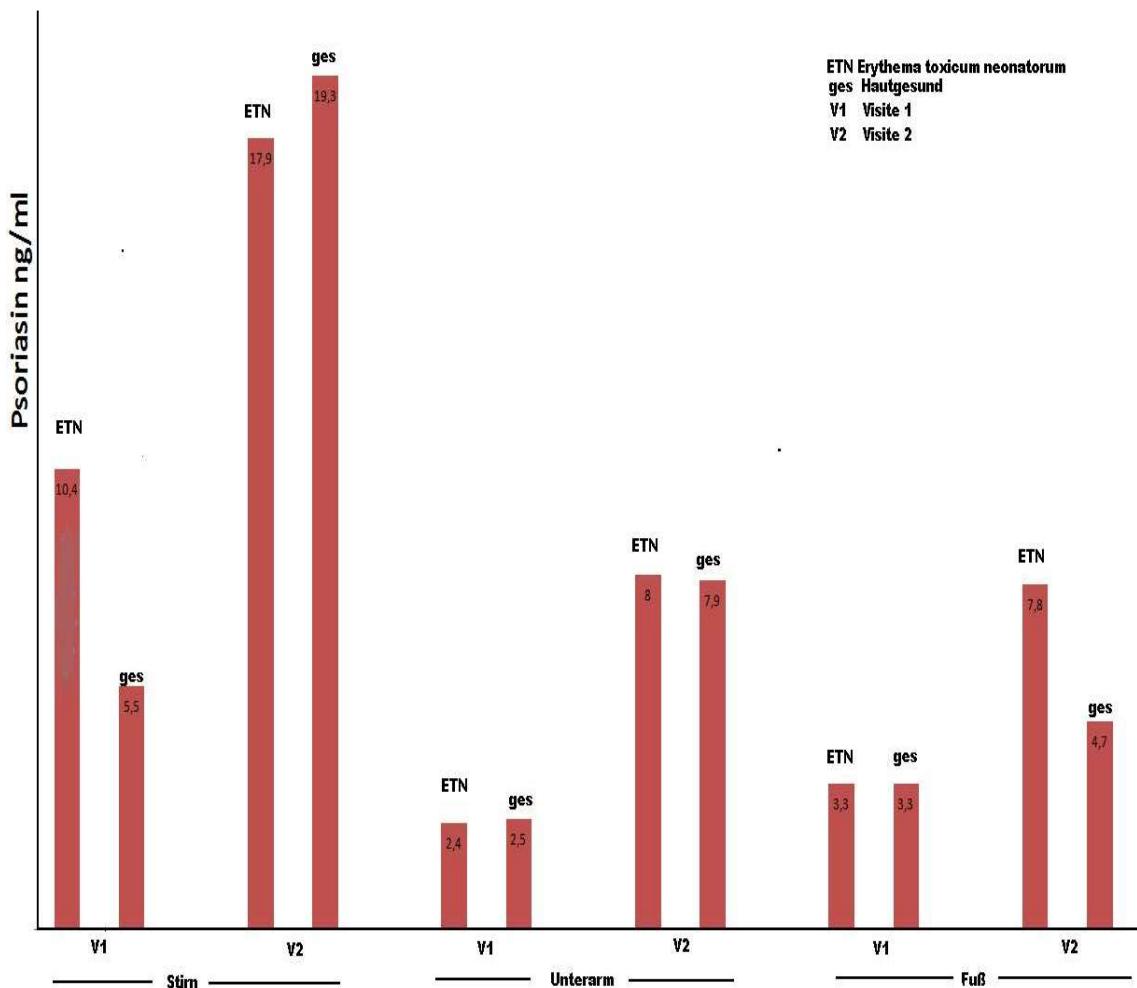
Die zwei Neugeborenen, die Antibiotika einnahmen, wiesen beide ein Erythema toxicum neonatorum auf.

Von den Neugeborenen ohne Antibiotikatherapie zeigten 15 Neugeborene das Erythema toxicum neonatorum, 21 waren hautgesund. Es lässt sich in den

durchgeführten Chi-Quadrat-Tests kein signifikanter Unterschied zwischen der Ausbildung eines Erythema toxicum neonatorum und der Antibiotikaeinnahme des Neugeborenen feststellen ($p > 0,05$). Allerdings ist die Probandenzahl sehr gering.

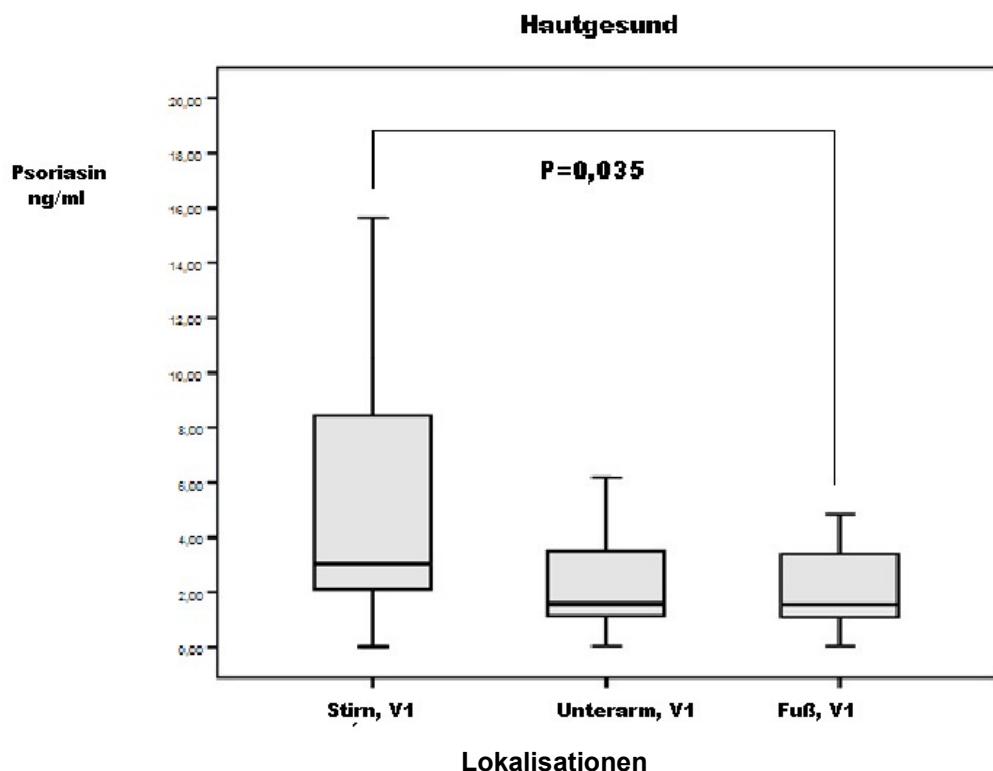
3.5 Unterscheidet sich die Expression der antimikrobiellen Peptide (Psoriasin und RNase 7) bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum und ohne Erythema toxicum neonatorum?

Abb. 11: Konzentrationen von Psoriasin (Mittelwerte) in der Spülflüssigkeit von Neugeborenen mit und ohne Erythema toxicum neonatorum (ETN) in Abhängigkeit von der Lokalisation (Stirn, Unterarm, Fuß) zu den Untersuchungszeitpunkten (Neugeborenenalter) V1 und V2.



Die höchsten Psoriasin-Konzentrationen (Mittelwerte) werden in der zweiten Visite im Bereich der Stirn bei Neugeborenen ohne Exanthem (19,3 ng/ml) und Neugeborenen mit ETN (17,9 ng/ml) festgestellt.

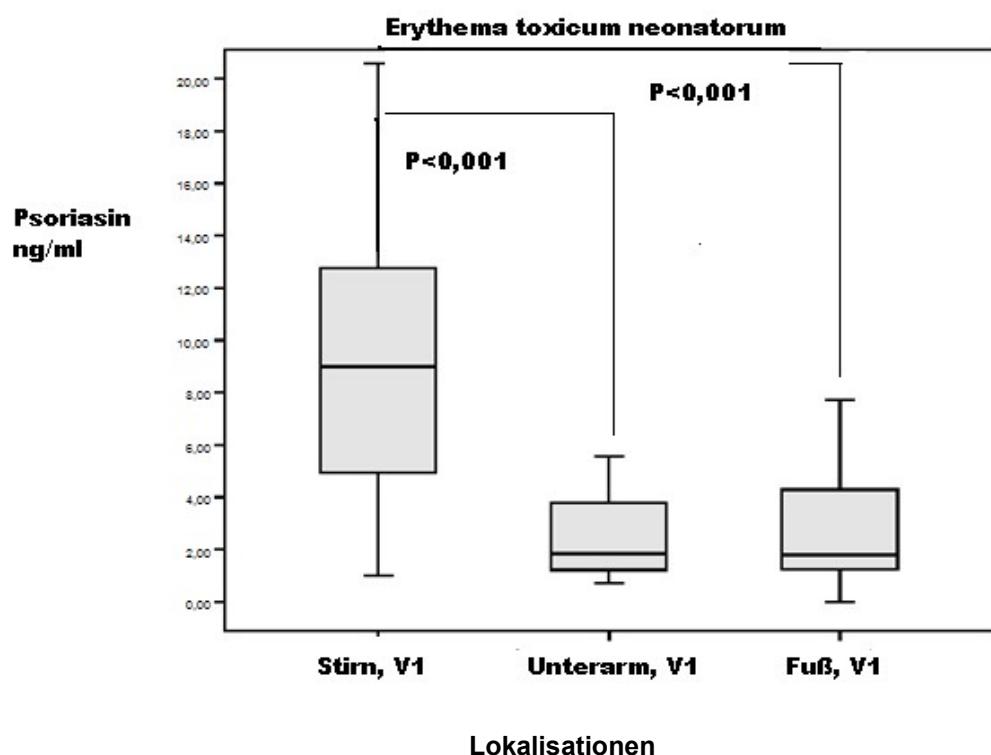
Abb. 12: Konzentrationen von Psoriasisin in Abhängigkeit von der Lokalisation (Stirn, Unterarm, Fuß) zum Untersuchungszeitpunkt V1 bei hautgesunden Neugeborenen (n = 21).



Bei hautgesunden Neugeborenen wurde in der Visite 1 (V1) für Psoriasisin an der Stirn eine durchschnittliche Konzentration von 8,56 ng/ml, am Unterarm eine Konzentration von 3,63 ng/ml und am Fuß eine Konzentration von 3,57 ng/ml gemessen ($p = 0,035$).

An der Stirn sind signifikant höhere Werte an Psoriasisin im Vergleich zum Fuß nachweisbar. Zwischen Unterarm und Fuß sowie Unterarm und Stirn konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

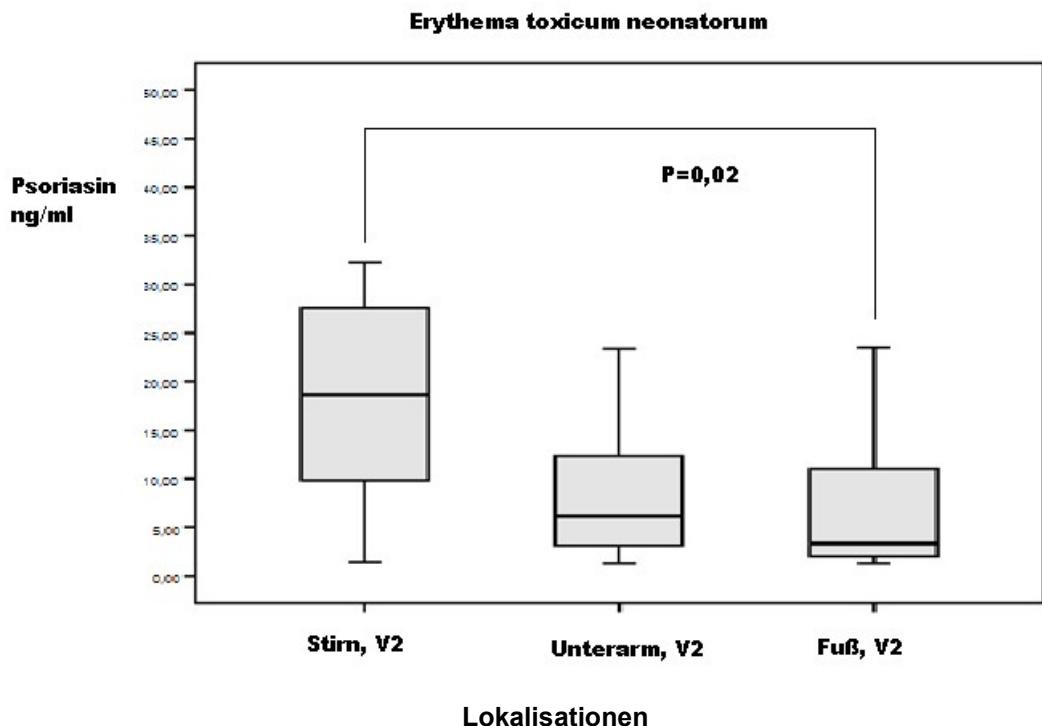
Abb. 13: Konzentrationen von Psoriasin in Abhängigkeit von der Lokalisation (Stirn, Unterarm, Fuß) zum Untersuchungszeitpunkt V1 bei Neugeborenen mit einem Erythema toxicum neonatorum ($n = 17$).



Bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum wurden in der Visite 1 (V1) an der Stirn mit 14,2 ng/ml signifikant höhere Werte als am Fuß mit 4,4 ng/ml und Unterarm mit 4,1 ng/ml gemessen ($p < 0,001$).

Nachweisbar unterscheiden sich die Psoriasis-Konzentrationen von Stirn und Fuß sowie von Stirn und Unterarm signifikant bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum am 1. Untersuchungstag (V1).

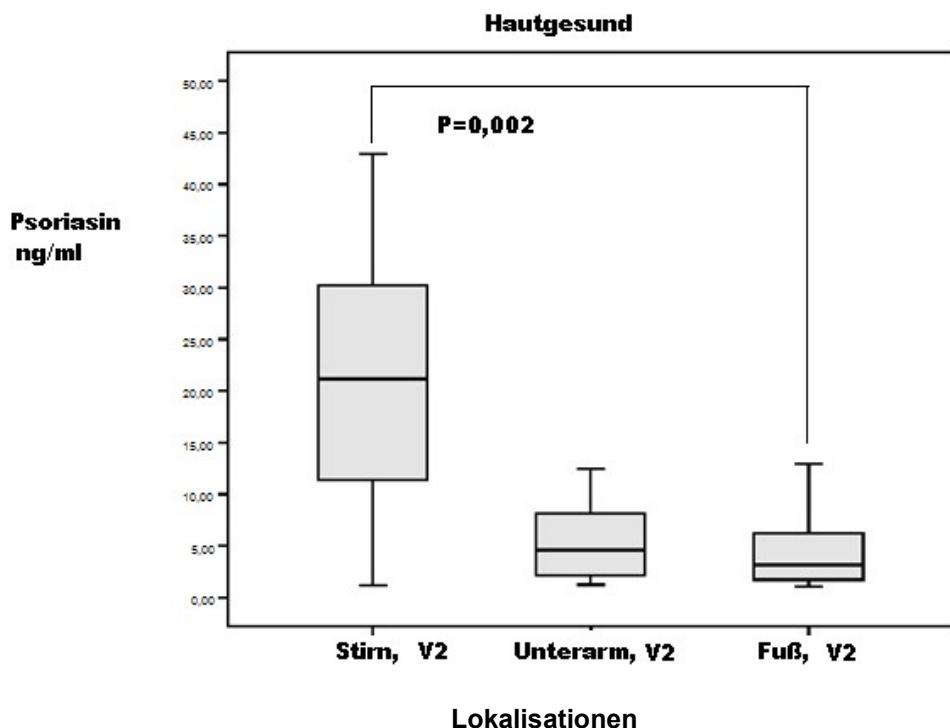
Abb. 14: Konzentrationen von Psoriasin in Abhängigkeit von den Lokalisationen Stirn, Unterarm und Fuß zum Untersuchungszeitpunkt V2 bei Neugeborenen mit einem Erythema toxicum neonatorum (n = 17).



Bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum wurde in der Visite 2 (V2) für Psoriasin an der Stirn eine höhere Konzentration von 29,34 ng/ml im Vergleich zum Unterarm mit 12,76 ng/ml und Fuß mit 12,13 ng/ml gemessen ($p = 0,02$).

An der Stirn sind signifikant höhere Werte an Psoriasin im Vergleich zum Fuß in der zweiten Visite nachweisbar. Zwischen Unterarm und Fuß sowie Unterarm und Stirn konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Abb. 15: Konzentrationen von Psoriasin in Abhängigkeit von den Lokalisationen (Stirn, Unterarm, Fuß) zum Untersuchungszeitpunkt V2 bei hautgesunden Neugeborenen ($n = 21$).



Bei hautgesunden Neugeborenen wurde in der Visite 2 (V2) für Psoriasin die höchste Konzentration an der Stirn (30,18 ng/ml) im Vergleich zu Unterarm (9,23 ng/ml) und Fuß (6,56 ng/ml) gemessen ($p = 0,002$).

An der Stirn sind signifikant höhere Werte an Psoriasin im Vergleich zum Fuß in der zweiten Visite nachweisbar.

Insgesamt zeigen sich signifikant höhere Psoriasin-Konzentrationen an der Stirn im Vergleich zum Fuß bei Neugeborenen mit und ohne ETN zu den Untersuchungszeitpunkten V 1 und V 2.

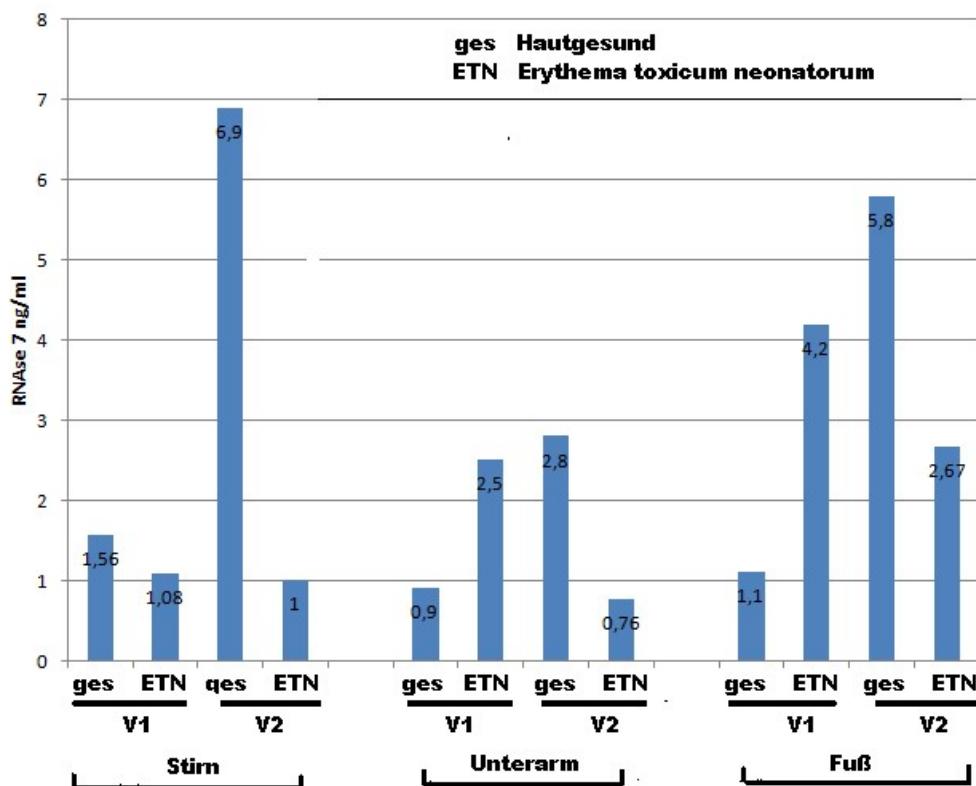
Nach vier Wochen waren die Psoriasin-Konzentrationen bei der 2. Spülung signifikant erhöht im Vergleich zur 1. Spülung. Dies ließ sich sowohl für Neugeborene mit ETN als auch für hautgesunde Neugeborene feststellen.

Bestimmung der RNase 7

Hinsichtlich der unterschiedlichen Lokalisationen zeigten sich die höchsten RNase 7-Konzentrationen im Bereich der Füße, es folgten Stirn und Unterarme.

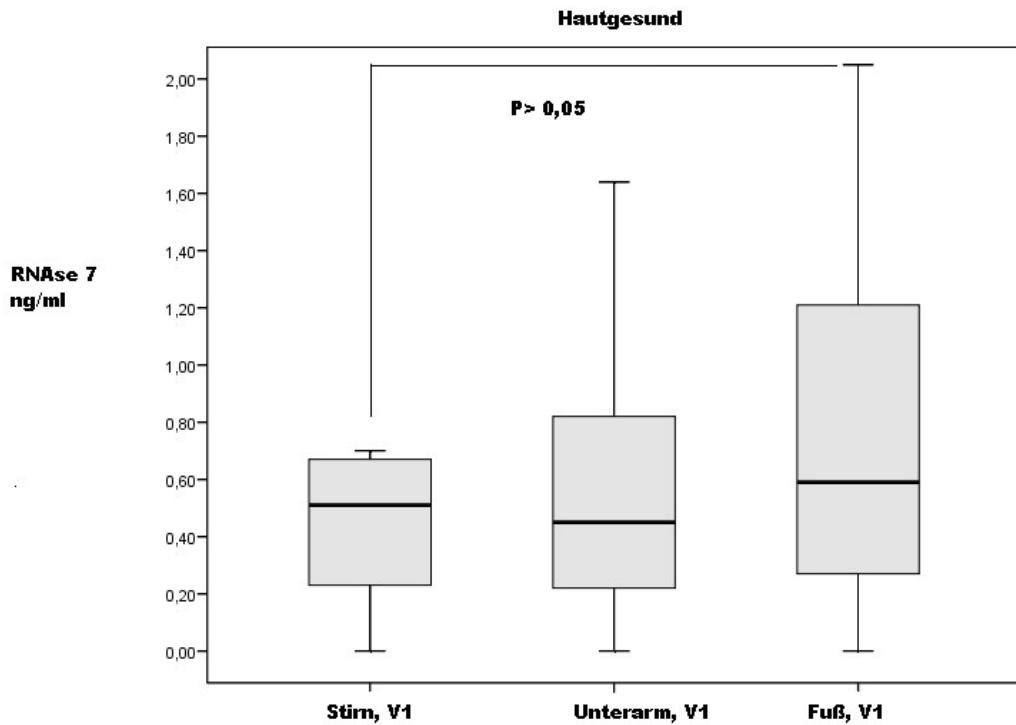
Entsprechend dem Psoriasin wurden auch für RNase 7 bei der 2. Spülung signifikant höhere Konzentrationen gemessen im Vergleich zur 1. Spülung. Dies ließ sich sowohl für Neugeborene mit ETN als auch für hautgesunde Neugeborene feststellen.

Abb. 16: Konzentrationen von RNase 7 (Mittelwerte) in der Spülflüssigkeit von Neugeborenen mit und ohne Erythema toxicum neoantorum in Abhängigkeit von der Lokalisation (Stirn, Unterarm, Fuß) zu den Untersuchungszeitpunkten (Neugeborenenalter) V1 und V2.



Die höchsten RNase 7-Konzentrationen (Mittelwerte) werden in der zweiten Visite (V2) im Bereich der Stirn bei Neugeborenen ohne Exanthem (6,9 ng/ml) und am Fuß bei Neugeborenen ohne Exanthem (5,8 ng/ml) festgestellt.

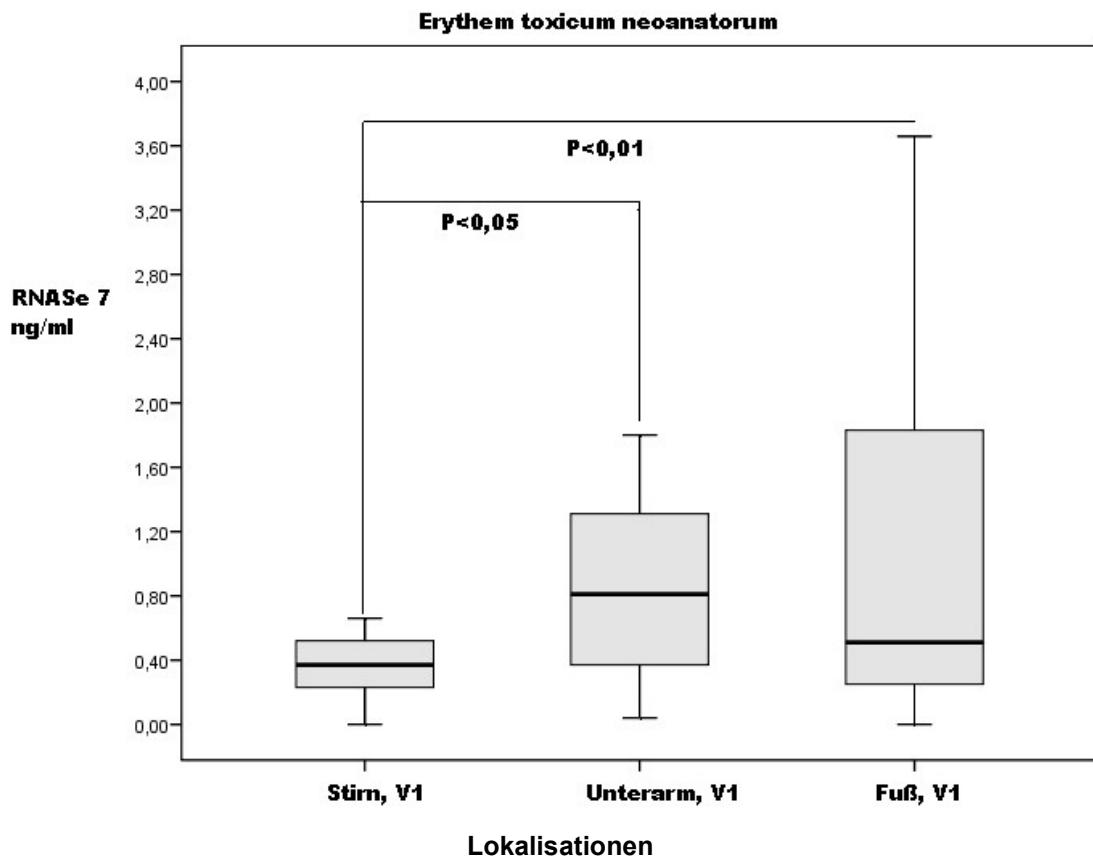
Abb. 17: Konzentrationen von RNase 7 in Abhängigkeit von der Lokalisation (Stirn, Unterarm, Fuß) zum Untersuchungszeitpunkt V1 bei Neugeborenen ohne Erythema toxicum neonatorum (ETN) (n = 21).



Bei hautgesunden Neugeborenen wurde in der Visite 1 (V1) für RNase 7 an der Stirn eine Konzentration von 0,685 ng/ml, am Unterarm eine Konzentration von 1,1 ng/ml und am Fuß eine Konzentration von 1,62 ng/ml gemessen ($p = 0,07$).

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Konzentrationen der RNase 7 an den verschiedenen Lokalisationen (Stirn, Unterarm, Fuß) bei gesunden Neugeborenen zum Untersuchungszeitpunkt 1 (V1).

Abb. 18: Konzentrationen von RNase 7 in Abhängigkeit von der Lokalisation (Stirn, Unterarm und Fuß) zum Untersuchungszeitpunkt V1 bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum (ETN), (n = 17).

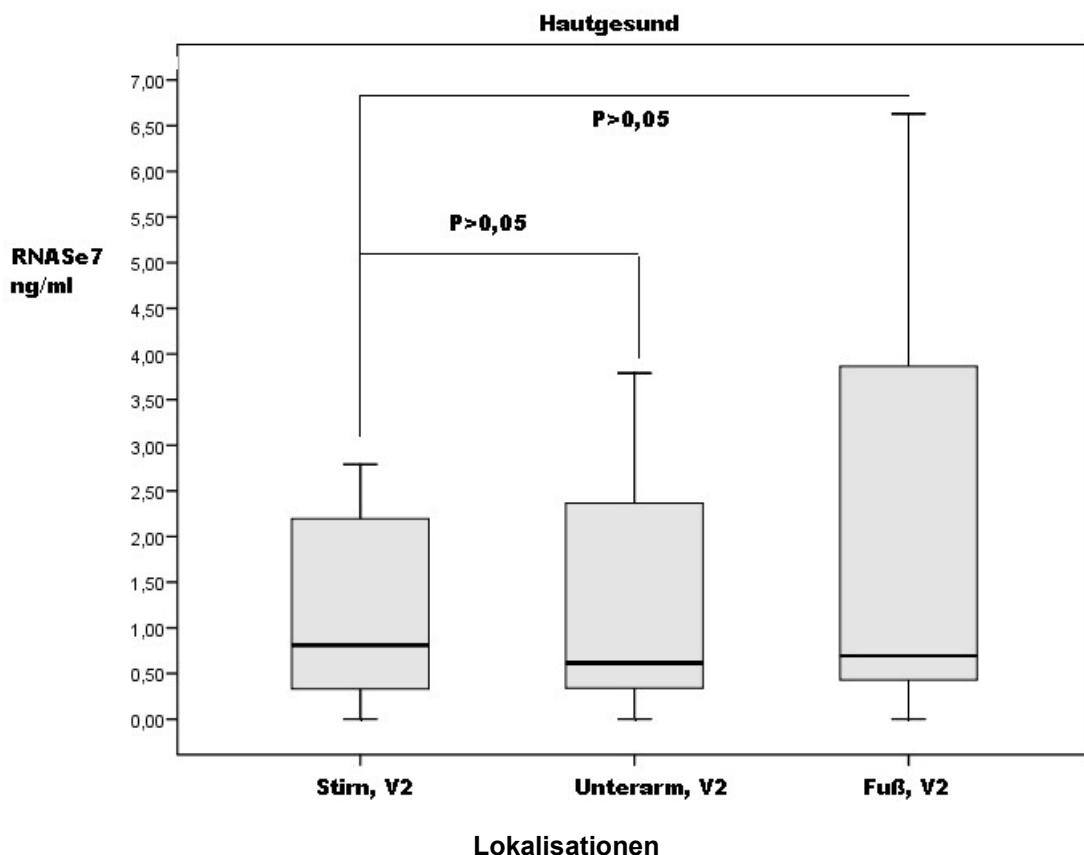


Bei Neugeborenen mit ETN wurde in der Visite 1 (V1) für RNase 7 an der Stirn eine Konzentration von 0,59 ng/ml, am Unterarm von 1,35 ng/ml und am Fuß von 2,745 ng/ml gemessen.

Es bestehen signifikante Unterschiede zwischen der Konzentration der RNase 7 an der Stirn im Vergleich zum Unterarm und Fuß bei Neugeborenen mit ETN zum Untersuchungszeitpunkt 1 (V1). Zwischen Unterarm und Fuß gab es keine signifikanten Unterschiede.

Am Fuß und Unterarm sind signifikant höhere Werte an RNase 7 im Vergleich zur Stirn in der ersten Visite nachweisbar.

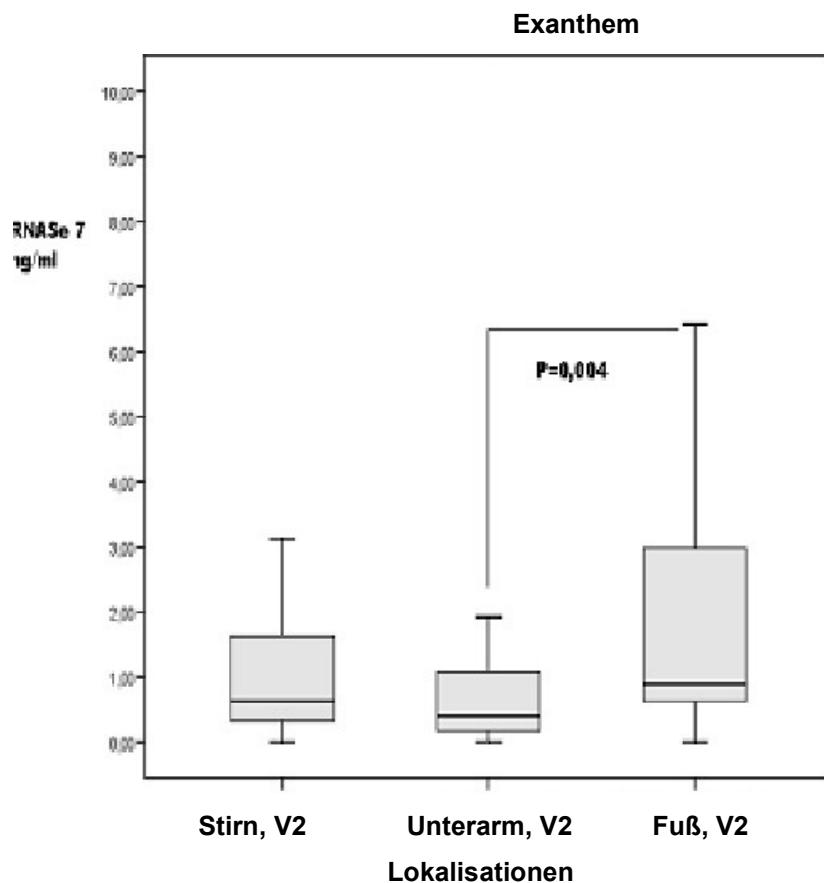
Abb. 19: Konzentrationen von RNase 7 in Abhängigkeit von der Lokalisation (Stirn, Unterarm, Fuß) zum Untersuchungszeitpunkt V2 bei hautgesunden Neugeborenen (n = 21).



Bei hautgesunden Neugeborenen wurde in der Visite 2 (V2) für RNase 7 an der Stirn eine Konzentration von 2,67 ng/ml, am Unterarm von 3,07 ng/ml und am Fuß von 4,52 ng/ml gemessen (p jeweils $> 0,05$).

Es sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Konzentrationen der RNase 7 an den verschiedenen Lokalisationen (Stirn, Unterarm, Fuß) bei gesunden Neugeborenen zur zweiten Visite festzustellen.

Abb. 20: Konzentrationen von RNase 7 in Abhängigkeit von der Lokalisation (Stirn, Unterarm und Fuß) zum Untersuchungszeitpunkt V2 bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum (ETN), (n = 17).

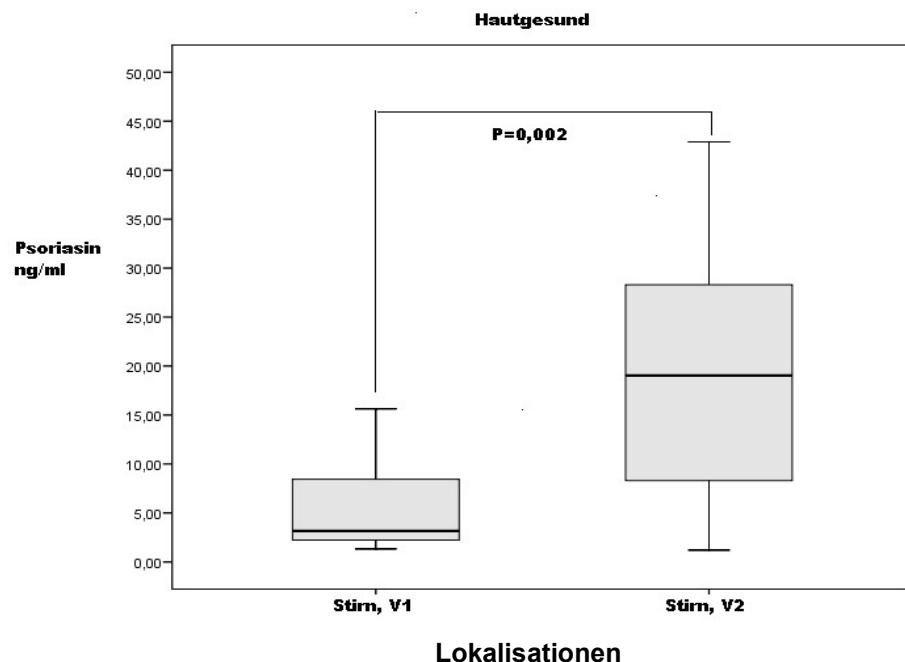


Bei Neugeborenen mit ETN wurde in der Visite 2 (V2) für RNase 7 an der Stirn eine Konzentration von 1,97 ng/ml, am Unterarm von 1,13 ng/ml und am Fuß von 3,67 ng/ml gemessen ($p = 0,004$).

Am Fuß sind signifikant höhere Werte an RNase 7 im Vergleich zum Unterarm in der ersten Visite nachweisbar. Zwischen Stirn und Unterarm sowie Stirn und Fuß konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

3.6 Ändert sich die Expression der antimikrobiellen Peptide Psoriasin, RNase 7 im Verlauf der Neugeborenenphase V1 (Tag 2 bis Tag 5) und V2 (Tag 28 bis Tag 33)?

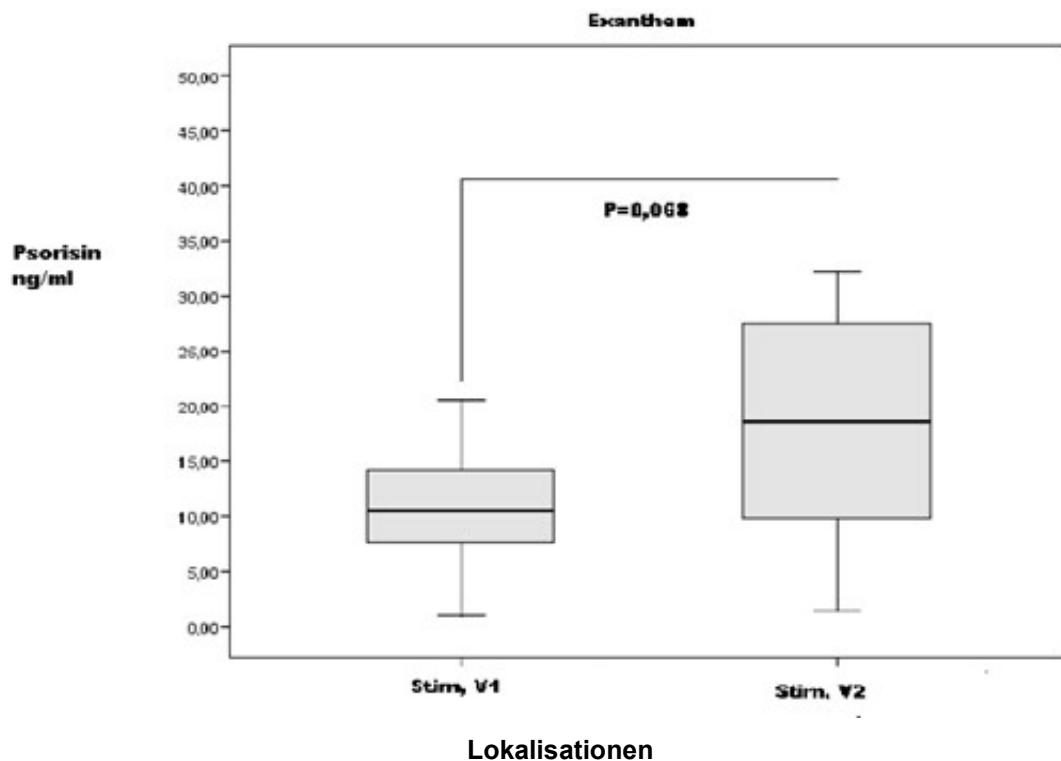
Abb. 21: Konzentrationen von Psoriasisin an der Stirn zu den Untersuchungszeitpunkten V1 (Tag 2 bis 5) und V2 (Tag 28 bis Tag 33) bei hautgesunden Neugeborenen ($n = 21$), $p = 0,002$



Es zeigt sich eine signifikant erhöhte Expression von Psoriasisin zum Zeitpunkt Visite 2 (V2) von 30,18 ng/ml im Vergleich zu Visite 1 (V1) von 8,56 ng/ml.

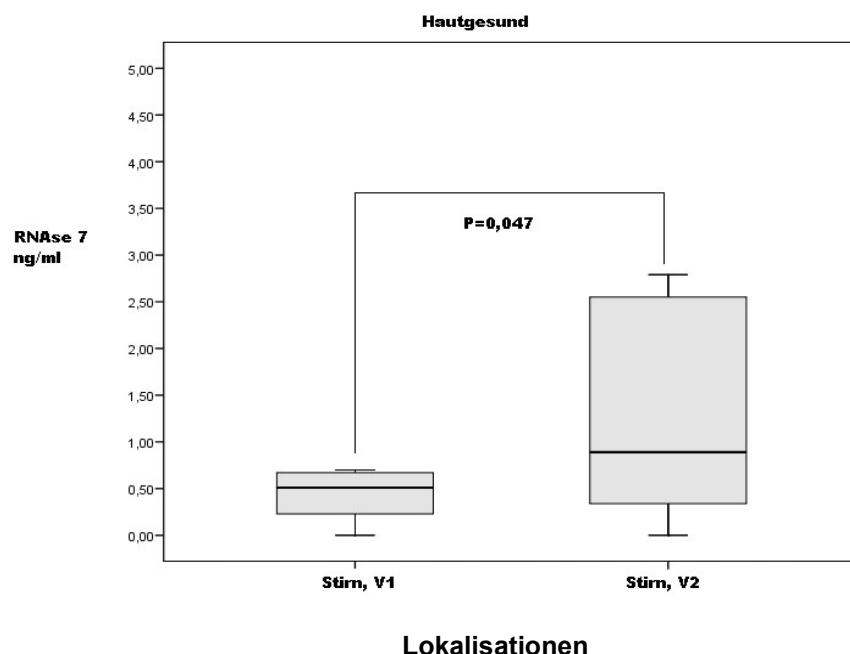
Es bestehen signifikante Unterschiede der Psoriasisin-Konzentrationen an der Stirn bei hautgesunden Neugeborenen zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2.

Abb. 22: Konzentrationen von Psoriasin an der Stirn zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum (ETN), ($n = 17$), $p = 0,068$.



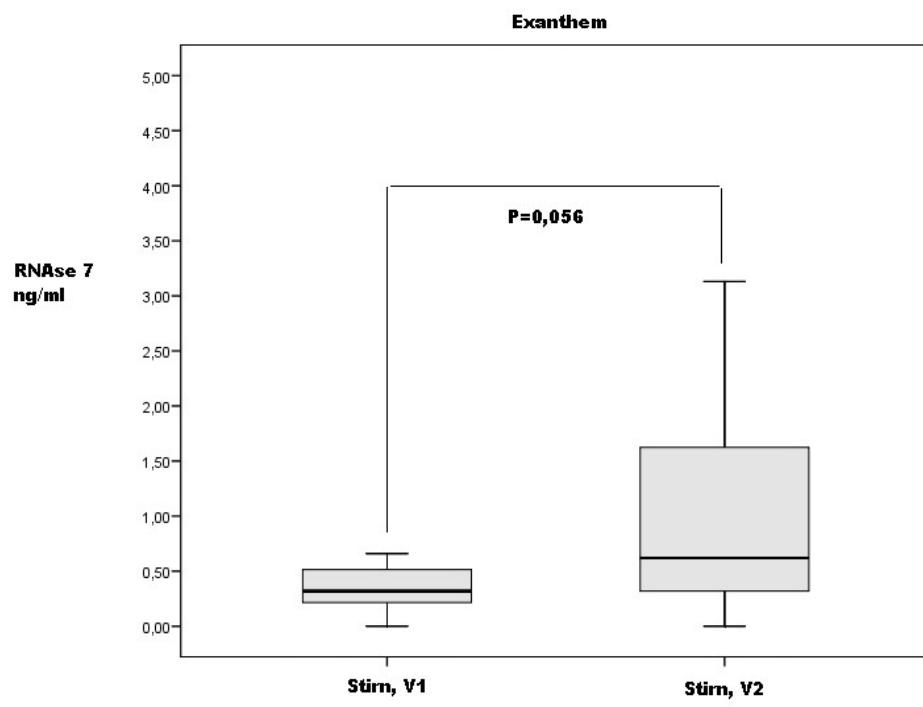
Es bestehen keine signifikanten Unterschiede der Psoriasin-Konzentrationen an der Stirn bei Neugeborenen mit ETN zu den Untersuchungszeitpunkten Visite 1 (V1) von 14,2 ng/ml im Vergleich zur Visite 2 (V2) von 29,34 ng/ml.

Abb. 23: Konzentrationen von RNase 7 an der Stirn zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei hautgesunden Neugeborenen ($n = 21$), $p = 0,047$.



Es zeigt sich eine signifikant erhöhte Expression von RNase 7 zum Zeitpunkt Visite 2 (V2) von 2,67 ng/ml im Vergleich zu Visite 1 (V1) von 0,685 ng/ml.

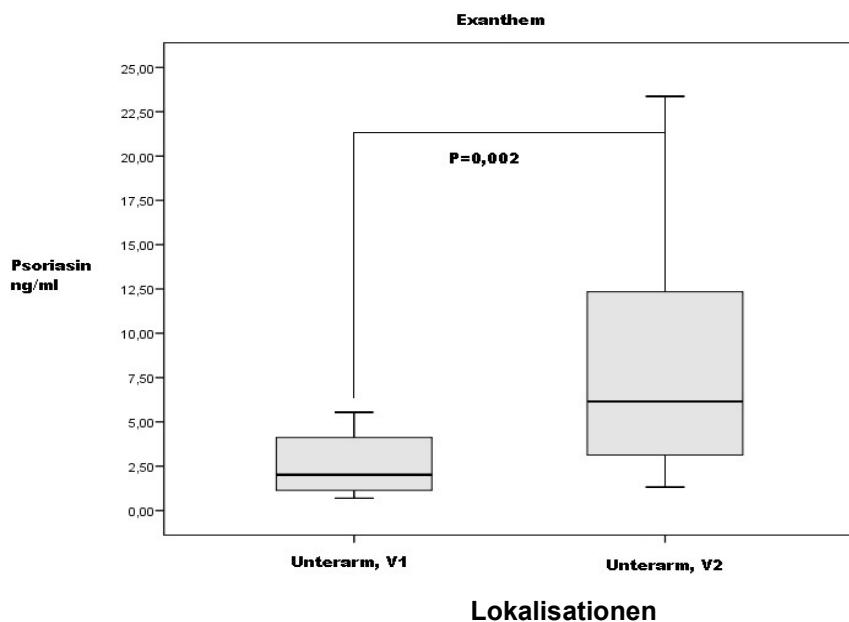
Abb. 24: Konzentrationen von RNase 7 an der Stirn zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum (ETN), ($n = 17$), $p = 0,056$.



Lokalisierungen

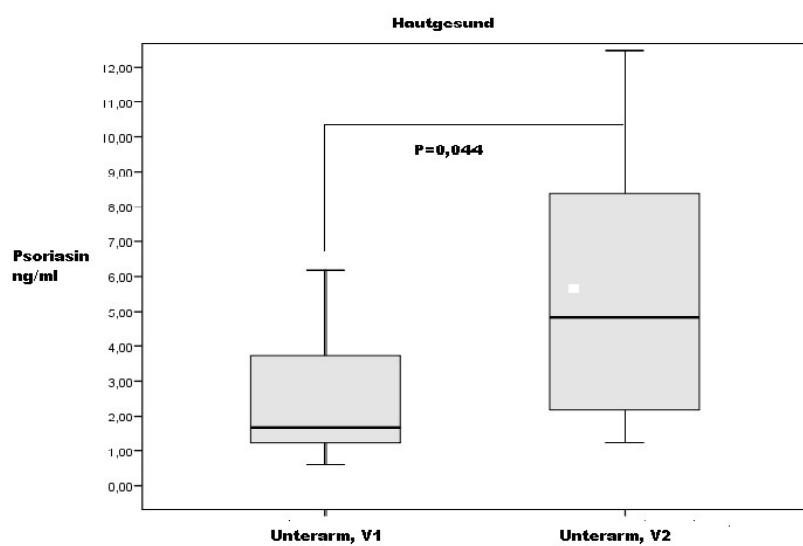
Es bestehen keine signifikanten Unterschiede der RNase 7-Konzentrationen an der Stirn bei Neugeborenen mit ETN zu den Untersuchungszeitpunkten Visite 1 (V1) von 0,59 ng/ml im Vergleich zur Visite 2 (V2) von 1,97 ng/ml.

Abb. 25: Konzentrationen von Psoriasin am Unterarm zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum (ETN), (n = 17), p = 0,002.



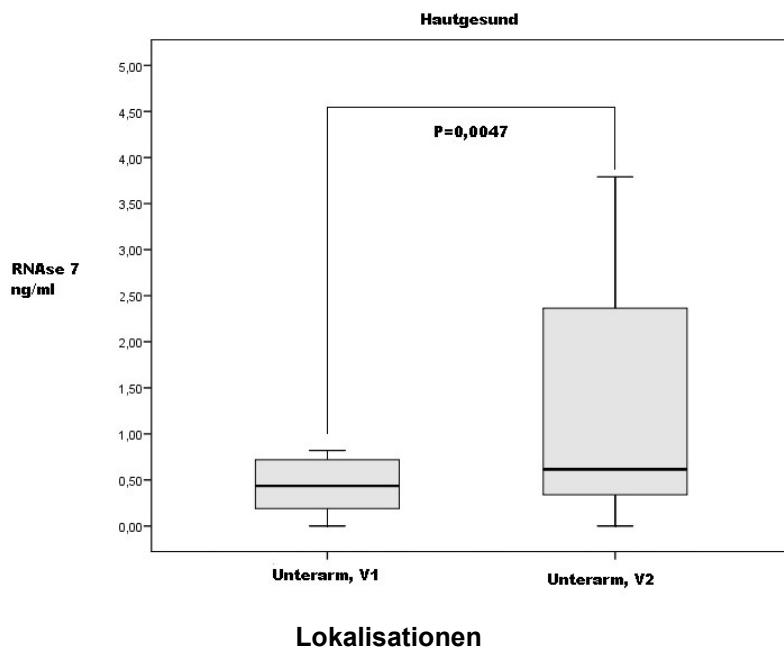
Es zeigt sich eine signifikant erhöhte Expression von Psoriasin zum Zeitpunkt Visite 2 (V2) von 12,76 ng/ml im Vergleich zur Visite 1 (V1) von 4,1 ng/ml.

Abb. 26: Konzentrationen von Psoriasin am Unterarm zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei hautgesunden Neugeborenen (n = 21), p = 0,044.



Es zeigt sich eine signifikant erhöhte Expression von Psoriasin zum Zeitpunkt Visite 2 (V2) von 9,23 ng/ml im Vergleich zur Visite 1 (V1) von 3,57 ng/ml.

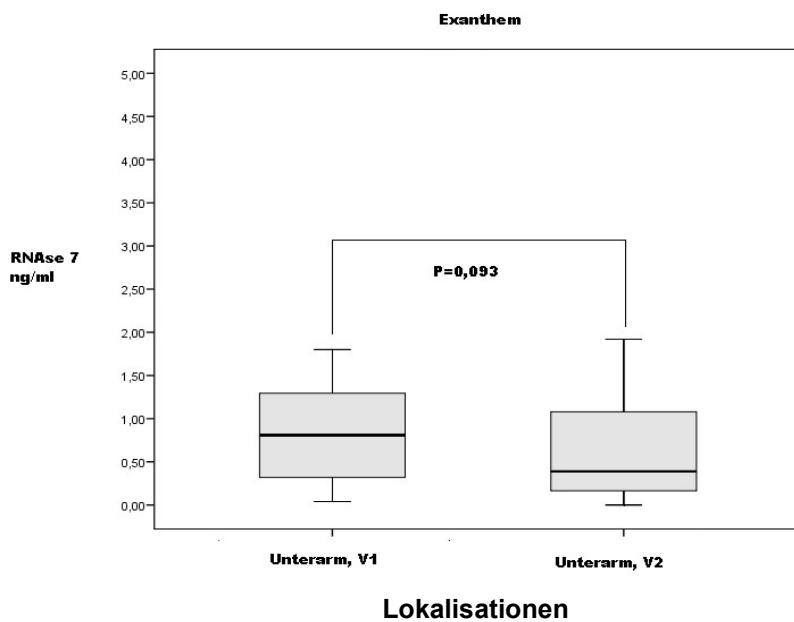
Abb. 27: Konzentrationen von RNase 7 am Unterarm zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei hautgesunden Neugeborenen (n = 21), p = 0,0047.



Lokalisationen

Es zeigt sich eine signifikant erhöhte Expression von RNase 7 zum Zeitpunkt Visite 2 (V2) von 3,07 ng/ml im Vergleich zur Visite 1 (V1) von 1,1 ng/ml.

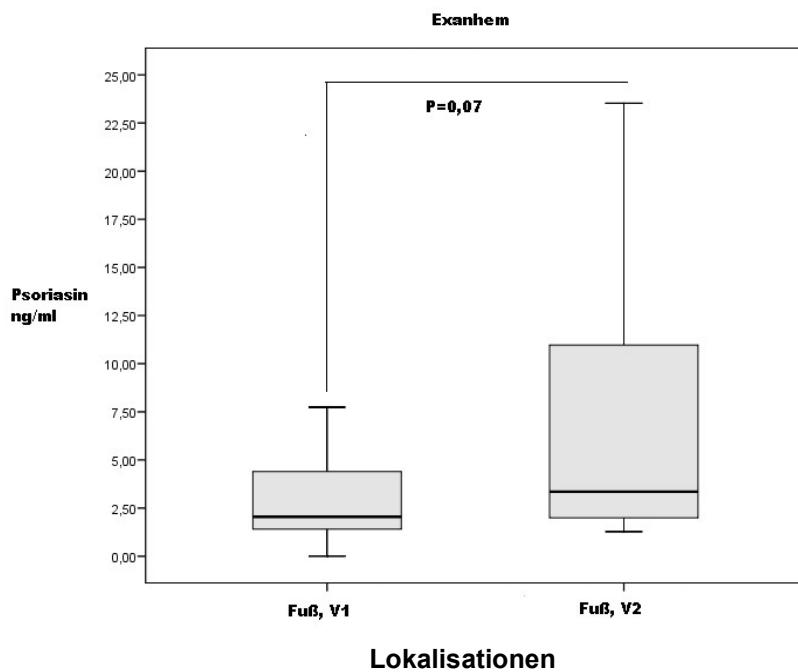
Abb. 28: Konzentrationen von RNase 7 am Unterarm zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum (ETN), (n = 17), p = 0,093.



Lokalisationen

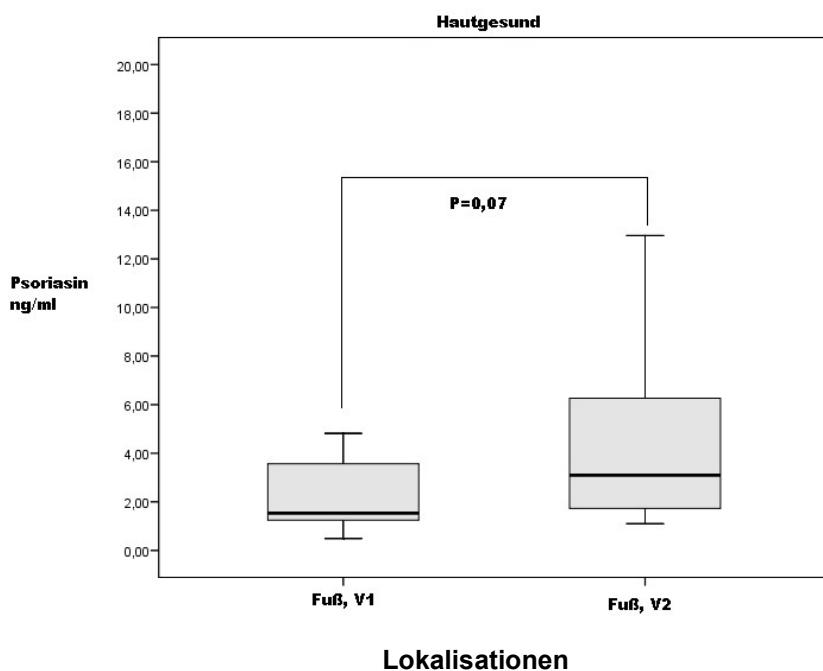
Es bestehen keine signifikanten Unterschiede der RNase 7-Konzentrationen am Unterarm bei Neugeborenen mit ETN zu den Untersuchungszeitpunkten Visite 1 (V1) von 1,35 ng/ml im Vergleich zur Visite 2 (V2) von 1,13 ng/ml.

Abb. 29: Konzentrationen von Psoriasin am Fuß zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum (ETN), (n = 17), p = 0,07.



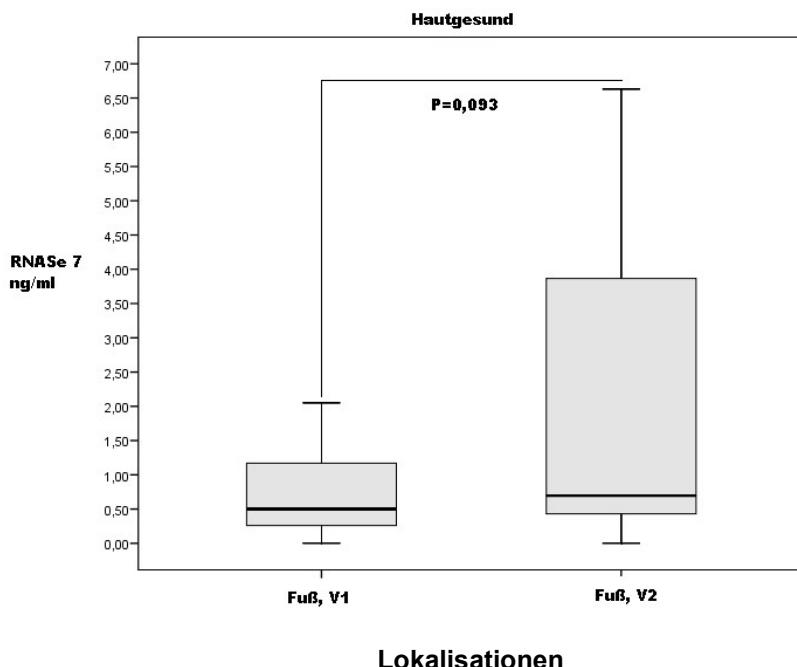
Es bestehen keine signifikanten Unterschiede der Psoriasisin-Konzentrationen am Fuß bei Neugeborenen mit ETN zu den Untersuchungszeitpunkten Visite 1 (V1) von 4,4 ng/ml im Vergleich zur Visite 2 (V2) von 12,13 ng/ml.

Abb. 30: Konzentrationen von Psoriasin am Fuß zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei hautgesunden Neugeborenen (n = 21), p = 0,07.



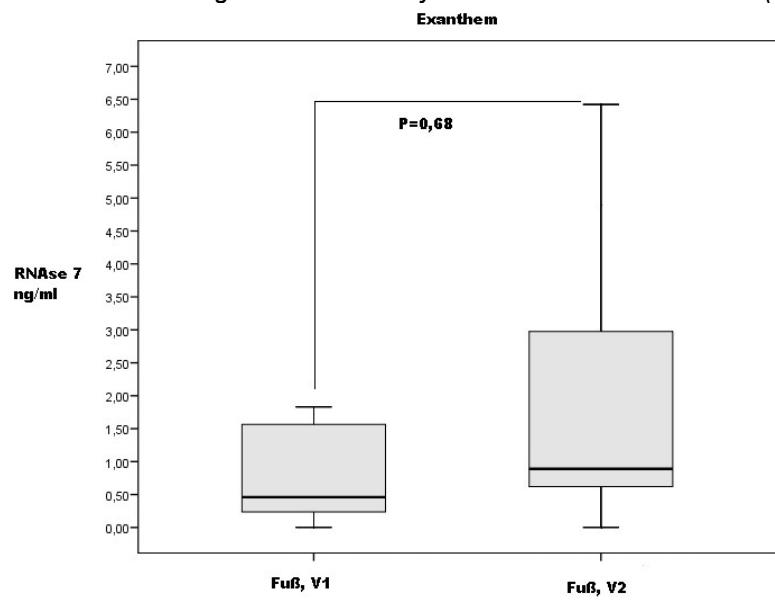
Es bestehen keine signifikanten Unterschiede der Psoriasisin-Konzentrationen am Fuß bei hautgesunden Neugeborenen zu den Untersuchungszeitpunkten Visite 1 (V1) von 3,57 ng/ml im Vergleich zur Visite 2 (V2) von 6,56 ng/ml.

Abb. 31: Konzentrationen von RNase 7 am Fuß zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei hautgesunden Neugeborenen ($n = 21$), $p = 0,093$.



Es bestehen keine signifikanten Unterschiede bei den Konzentrationen der RNase 7 am Fuß bei hautgesunden Neugeborenen zu den Untersuchungszeitpunkten Visite 1 (V1) von 4,52 ng/ml im Vergleich zur Visite 2 (V2) von 1,62 ng/ml.

Abb. 32: Konzentrationen von RNase 7 am Fuß zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum (ETN), (n = 17), p = 0,068.

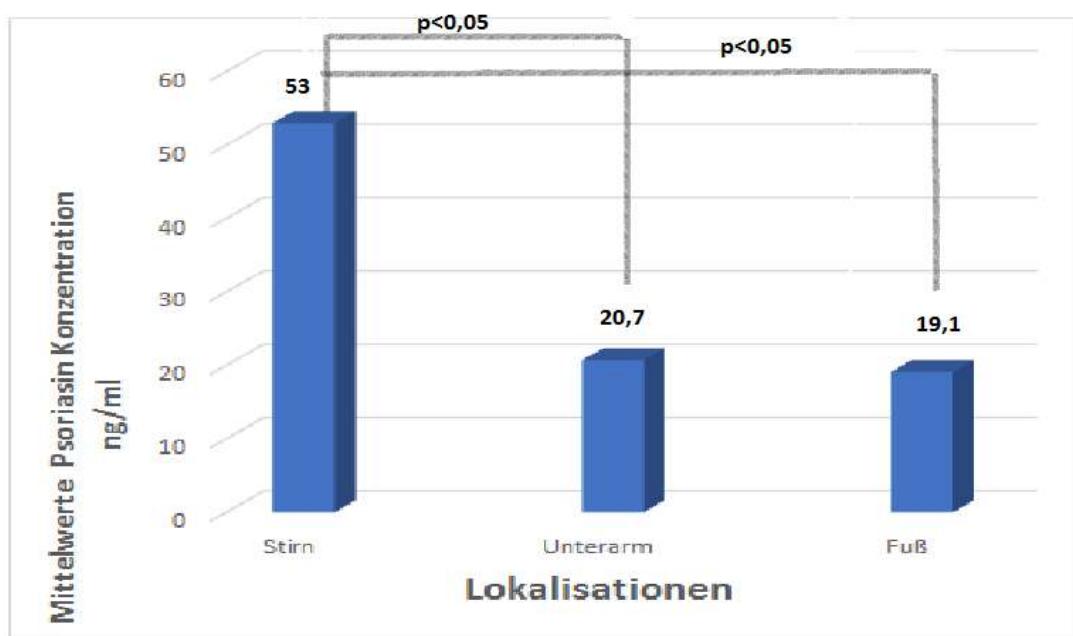


Lokalisationen

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede bei den Konzentrationen der RNase 7 am Fuß bei Neugeborenen mit ETN zu den Untersuchungszeitpunkten Visite 1 (V1) von 2,743 ng/ml im Vergleich zur Visite 2 (V2) von 3,67 ng/ml.

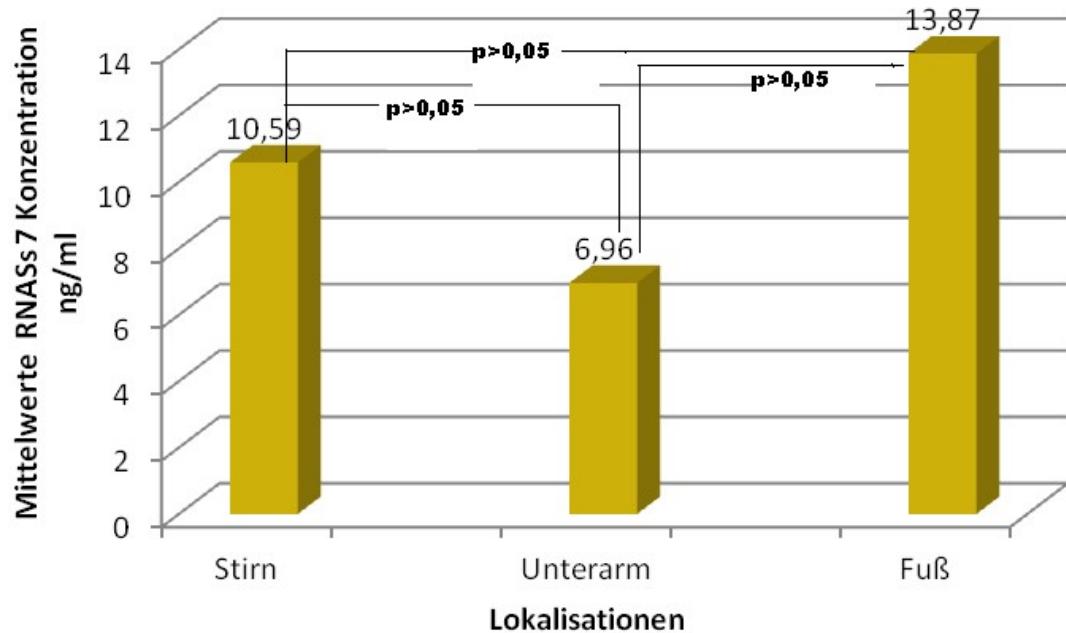
3.7 Vergleich der Konzentrationen der AMP an verschiedenen Lokalisationen

Abb. 33: Vergleich der untersuchten Körperlokalisierungen. Die Balken stellen die Psoriasin-Konzentrationen aller Lokalisationen (Stirn, Unterarm und Fuß) der gesamten Neugeborenen dar.



Die Stirn (53 ng/ml) zeigt signifikant erhöhte Psoriasisin-Konzentration, es folgen Unterarm (20,7 ng/ml) und Fuß (19,1 ng/ml).

Abb. 34: Vergleich der untersuchten Körperlokalisierungen. Die Balken stellen die RNase 7-Konzentrationen aller Lokalisationen (Stirn, Unterarm und Fuß) der Neugeborenen dar.



Die höchste RNase 7-Konzentration zeigt sich am Fuß (13,87 ng/ml), es folgen Stirn (10,59 ng/ml) und Unterarm (6,96 ng/ml). Die RNase 7-Konzentration ist abhängig von der Körperlokalisierung.

Bestimmung der Bakterienpopulation

Bei allen Neugeborenen mit ETN wurden bakterielle Abstriche aus den Läsionen entnommen. Die bakteriologischen Abstriche zeigten Keime der physiologischen Standortflora (*Staphylococcus epidermidis*, stäbchenförmige Korynebakterien, Hefepilz *Malassezia furfur*).

4 Diskussion

Antimikrobielle Peptide (AMP) sind Bestandteil des angeborenen Immunsystems („innate immune system“) und zur Abwehr von Infektionserregern unerlässlich.

In den letzten Jahren wurden von unterschiedlichen Fachdisziplinen viele Publikationen zu diesem Thema veröffentlicht. Diese sind jedoch für das Neugeborenenalter spärlich. Das ätiopathogenetische noch unklare Neugeborenenexanthem (Erythema toxicum neonatorum, ETN), das bei der Hälfte der Neugeborenen auftritt und vermutlich als physiologische Anpassungsschwierigkeit an die Umgebung zu betrachten ist, hat uns veranlasst, diese Studie durchzuführen.

Eine verstärkte Reaktion des noch unreifen Immunsystems im Erstkontakt mit apathogenen Keimen wurde von Marchini et al. vermutet, so dass der Verdacht nahelag, dass die Expression der antimikrobiellen Peptide bei Neugeborenen mit einem ETN hochreguliert sein könnte (Marchini et al. 2005).

Auch eine erhöhte Expression von HMGB-1 (High-Mobility Group Box 1) konnte in den Hautläsionen von Neugeborenen mit einem ETN gefunden werden (Marchini G 2007). Somit stellen wir uns die Frage, ob auch die Expression von AMP wie Psoriasin und RNase 7 bei Neugeborenen mit ETN verändert sind.

Zur Klärung dieser Fragestellung wurden 38 Neugeborene der Frauenklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel rekrutiert. Die AMP wurden in der Hautspülflüssigkeit mittels ELISA bestimmt. Wir erwarteten eine veränderte Konzentration von AMP in der Spülflüssigkeit der Neugeborenen, die mit den Hautveränderungen des ETN als Anpassungsschwierigkeit vom intrauterinen zum extrauterinen Leben zu vereinbaren wären.

Die Ergebnisse zeigten, dass in den gemessenen Konzentrationen von Psoriasin und RNase 7 zwischen Neugeborenen (NG) mit und ohne ETN keine Unterschiede bestehen.

Damit bleibt das Krankheitsbild des ETN, das sich wenige Stunden nach der Geburt als papulopustulöses Exanthem für wenige Tage zeigt, auch weiterhin ätiopathogenetisch unklar.

Der Nachweis aktiverter Makrophagen und dendritischer Zellen sowie die Synthese proinflammatorischer Zytokine und Chemokine sprechen für die überschießende Aktivierung des unreifen Immunsystems beim Erstkontakt mit apathogenen Hautbakterien (Marchini et al. 2001).

Weitere wichtige und bisher nicht untersuchte Fragestellungen dieser Dissertation waren, ob sich die AMP-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Lokalisation und dem Alter der NG ändern. Ebenso interessierten uns der Einfluss von Antibiotika und die Dauer der Schwangerschaft (Frühgeborene, Reifgeborene) und deren Einfluss auf das Auftreten eines ETN sowie auf die AMP-Konzentrationen.

Im Folgenden werden die anfangs gestellten Fragen beantwortet und diskutiert.

1. Wie hoch ist die Prävalenz des Erythema toxicum neonaturum bei den untersuchten Neugeborenen?

Von den 38 untersuchten Neugeborenen zeigten 17 (45 %) das ETN und 21 (55 %) Neugeborene waren hautgesund. Die Verteilung des Auftretens des ETN (zwischen 19 % und 72 %) konnte somit bestätigt werden (Menni S et al. 2005).

In einer epidemiologischen Studie von Monteagudo et al. wurde eine wesentlich niedrigere Prävalenz (16,7 %) ermittelt (Monteagudo et al. 2012). Diese ist vermutlich auf den Untersuchungszeitpunkt zurückzuführen. So wurden über 80 % der NG am ersten Lebenstag untersucht. Der Manifestationsgipfel des Exanthems ist aber der 2. und 3. Lebenstag, so dass hier wahrscheinlich die meisten Neugeborenen mit ETN gar nicht erfasst wurden. Eine andere Ursache für die hier niedrige Prävalenz kann die stärkere Pigmentierung der Haut sein. Eine vor Jahren durchgeführte große prospektive Studie an 1000 Neugeborenen zeigte eine höhere Prävalenz von weißen Neugeborenen (Monteagudo et al. 2012).

2. Gibt es Geschlechterunterschiede bezüglich der Ausbildung eines Erythema toxicum neonaturum?

Liu wies in einer Studie einen signifikanten Unterschied der Geschlechter nach. Es wurden 783 Neugeborene, davon 427 männliche und 356 weibliche Neugeborene, untersucht. 342 der Neugeborenen zeigten ein ETN und 441 waren hautgesund.

Bei 54,57 % der männlichen und 30,62 % der weiblichen Neugeborenen bestand das ETN (Liu 2005). Warum es zu diesen Unterschieden kam, hat Liu in seiner Arbeit nicht erklärt. In Studien aus Spanien (Monteagudo et al. 2012) wurde das ETN bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g seltener beobachtet. Da die weiblichen NG häufig ein niedrigeres Geburtsgewicht als die männlichen NG aufweisen, kann das die Ursache der Unterschiede der Geschlechtsverteilung bei Lius Studie sein.

In dieser Studie konnten wir keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Geschlechterverteilung feststellen.

In vielen anderen Studien (Mahajan et al. 2010) und auch in der vorliegenden Untersuchung wurde kein Geschlechterunterschied nachgewiesen.

Somit spielen hormonelle Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen NG bei der Ausbildung eines ETN offensichtlich keine Rolle.

3. Spielt eine Frühgeburt für die Ausbildung eines Erythema toxicum neonaturum eine Rolle?

In unserer Untersuchung fanden wir keinen Anhalt des Einflusses einer Frühgeburt auf das Auftreten des ETN. Allerdings erlaubt die niedrige Anzahl der Neugeborenen mit einer Frühgeburt (zwei Neugeborene) keine aussagekräftige Antwort auf diese Frage.

Es ist jedoch aus der Literatur bekannt, dass Frühgeburten und auch Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht eine niedrigere Prävalenz des ETN aufweisen (Mahajan 2010). Dazu passen auch die Ergebnisse früherer Arbeiten mit einem höheren Auftreten des ETN bei Reifgeborenen und Vaginalgeburten mit einem Geburtsgewicht über 2,5 kg (O'Connor et al. 2008; Sachdeva et al. 2002; Goyal et al. 2011).

Das Fehlen der Käseschmiere bei übertragenen Neugeborenen kann eine Ursache der Häufung des ETN in dieser Gruppe darstellen. Die Käseschmiere hat eine Schutzfunktion für das Neugeborene, wirkt antibakteriell und schützt es vor Infektionen (Blume-Peytavi et al. 2009).

Von den 38 untersuchten Neugeborenen war keines übertragen, so dass wir zur Prävalenz des ETN bei übertragenen Neugeborenen keine Aussage machen können.

Bei einer Vaginalgeburt hat das Neugeborene schon während der Geburt Kontakt zum Scheidenmilieu und muss sich mit der Bakterienflora der Vagina auseinandersetzen. Bei Kaiserschnittgeburten fehlt diese Auseinandersetzung. Der Kontakt mit den vaginalen Keimen könnte bei Vaginalgeburten zu einer veränderten Sekretion von AMP in der Haut führen.

4. Beeinflusst eine Antibiotikatherapie der Mutter oder des Neugeborenen die Ausbildung eines Erythema toxicum neonaturum?

Marchini et al. vermuten die Ursache des ETN in einer überschießenden Aktivierung des noch unreifen Immunsystems, möglicherweise als Reaktion auf den Erstkontakt mit apathogenen Hautbakterien (Marchini et al. 2001). Auch in bakteriologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden Koagulase-negative Staphylokokken im und um den Follikel gefunden (Marchini 2005). Neugeborene mit einer Antibiotikaehrnahe der Mutter während der Schwangerschaft zeigten zu 66 % ein ETN (Hussein et al. 2014).

In unseren Untersuchungen konnte kein Zusammenhang zwischen der Ausbildung eines ETN und einer Antibiotikatherapie der Mutter oder des Kindes gefunden werden.

Da die Antibiotikatherapie in der Regel bei den Müttern und Neugeborenen zeitlich begrenzt durchgeführt worden ist, hatte sie offensichtlich keinen Einfluss auf den Endzustand der bakteriologischen Beschaffenheit des Hautfollikels und der Ausbildung eines ETN beim Neugeborenen.

Auch besteht die Möglichkeit, dass die Antibiose nicht das Spektrum der verantwortlichen Keime getroffen hat. Ebenso wäre möglich, dass die Dosierung und Dauer der Behandlung zu kurz oder mit einem zu großen Zeitabstand zum ETN erfolgt ist.

5. Unterscheidet sich die Expression der antimikrobiellen Peptide bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonaturum und ohne Erythema toxicum neonaturum?

In einer Arbeit aus dem Jahre 2002 wurden in immunhistochemischen Hautbiopsien von Säuglingen mit dem ETN eine konstitutive Expression des humanen Beta-Defensin 1 und die induzierte Expression von LL-37 nachgewiesen. Darüber hinaus wurden LL-37 und Lysozym in den Proteinfraktionen aus der Käseschmiere identifiziert, die eine deutliche antibakterielle Aktivität zeigten (Marchini et al. 2002). So können die AMP eine wichtige Verteidigung gegen Infektionen und eine Förderung des adaptiven Immunsystems darstellen (Marchini et al. 2002).

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob bei Neugeborenen mit ETN auch die Expression der AMP Psoriasin/RNase 7 verändert ist. Wir haben im Unterschied zu Marchini, der immunhistochemische Hautbiopsien verwendet hat, Hautspülungen vorgenommen und die Konzentrationen der AMP mittels ELISA quantifiziert.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Expression der AMP Psoriasin und RNase 7 bei Neugeborenen mit und ohne ETN. Das könnte darauf hinweisen, dass die Ätiologie des Erythema toxicum neonatorum nicht in der antimikrobiellen Aktivität der Haut, sondern in einer überschießenden Reaktion des kutanen Immunsystems auf die Erstbesiedlung der Haut mit apathogenen Keimen liegt (Höger 2011).

6. Wie ist die Expression der antimikrobiellen Peptide (Psoriasin, RNase 7) im Verlauf der Neugeborenenphase?

Anatomisch gleicht die Haut des NG der des Erwachsenen. Allerdings ist die Haut des Neugeborenen insgesamt dünner (Höger, Harper 2011). Der Durchmesser des Stratum corneum beträgt bei Neugeborenen durchschnittlich ca. 0,9 – 1 mm, bei Erwachsenen ca. 1–1,5 mm.

Funktionen und Strukturen sind beim NG noch nicht ausgereift. Das trifft auch für die Schweißdrüsen zu, so dass der Säugling die Temperatur nur ungenügend regulieren kann (Höger, Harper 2011).

Beim Neugeborenen macht die Haut 10 % bis 13 % des Körpergewichtes aus. Beim Erwachsenen sind es nur 3 % (Nonato et al. 2002). Da die anatomische Reife nur zum Teil mit der funktionellen Reife des Hautorgans korreliert, gibt es Unterschiede in der Barrierefunktion, der Thermoregulation, der mechanischen Belastbarkeit und der transkutanen Resorption (Fölster-Holst 2010; Höger 2006). Somit ist anzunehmen, dass die chemische Barriere, die auch die antimikrobiellen Peptide beinhaltet, erst im weiteren Verlauf der Säuglingszeit vollständig ausgereift ist.

Auch die Sebumsekretion kann für die Expression der antimikrobiellen Peptide eine Rolle spielen. Nach der Geburt steigt die Sebumsekretion der Neugeborenen bis zur ersten Lebenswoche signifikant an (Agache et al. 1980). Ein halbes Jahr nach der Geburt kommt die Sebumsynthese bis zur Pubertät zum Erliegen. Während der Pubertät kommt es durch Aktivitätszunahme der Nebennierenrinden und Gonaden zu einem Androgenanstieg mit nachfolgender Stimulation der Talgdrüsen (Henderson et al. 2000). Der Schluss liegt nahe, dass der Anstieg der antimikrobiellen Peptide zwischen der Geburt und dem ersten Lebensmonat auch durch einen Anstieg der Sebumsekretion verursacht sein könnte.

In der Arbeit von K. Reithmayer konnte nachgewiesen werden, dass die Talgdrüse und der Haarfollikel ein komplexes und teilweise induzierbares antimikrobielles Abwehrsystem besitzen, einschließlich der Peptide RNase 7, Psoriasin, Hornerin und LEKTI-2. RNase 7 und Psoriasin lassen sich durch bakterielle Zellwandbestandteile induzieren, während Hornerin konstitutiv exprimiert wird und bei Kontakt mit bakteriellen Pathogenitätsfaktoren weitgehend unverändert bleibt (Reithmayer 2009).

Die Zunahme der Keratinozytenzahl im Laufe des ersten Lebensmonats ist auch für eine Zunahme von Immunzellen und erhöhte Freisetzung von Zytokinen und AMP in der Epidermis verantwortlich. Darüber hinaus erhöht sich auch die Anzahl der Schweißdrüsen.

Mit den Ergebnissen dieser Arbeit zeigen wir erstmals, dass die Expression von Psoriasin im Laufe der Neugeborenenphase zunimmt, unabhängig vom Vorliegen eines ETN.

Soweit scheint die chemische Barriere mit Bereitstellung von Psoriasin in den ersten Lebenstagen noch nicht vollkommen ausgereift zu sein. Auch für RNase 7 wurde dieser Anstieg nach einem Monat deutlich, jedoch lediglich bei hautgesunden Neugeborenen, während die mit ETN einen Abfall von RNase 7 zeigten.

Das kann bedeuten, dass RNase 7 bei Neugeborenen mit ETN hochreguliert ist und erst im Laufe der Neugeborenenphase abnimmt. Da RNase 7 ein breites Wirkspektrum gegen Bakterien zeigt und eine Hypothese der Entstehung des ETN auf Erstkontakt mit apathogenen Keimen (Marchini et al. 2001) besteht, könnte auch die RNase 7 in den ersten Tagen der Neugeborenenphase durch Kontakt zu Bakterien induziert sein und sich im Laufe der Wochen normalisieren.

Die konstitutive Expression von hBD 2, hBD 3, S100-Proteinfamilienmitglieder und Cathelicidin ist in den Keratinozyten der fetalen Haut signifikant höher als in der postnatalen Haut. Die Fähigkeit, die AMP-Produktion zu erhöhen, ist vergleichbar zwischen prä- und postnatalen Keratinozyten (Gschwandtner et al. 2014). Die Analyse von Hautäquivalenten (SE) zeigte eine starke konstitutive Expression von S100-Proteinen der fetalen, aber nicht der Neugeborenen- und Erwachsenenhautäquivalente (Gschwandtner et al. 2014). Die Erhöhung der AMP in der pränatalen Haut könnte eine wichtige Verteidigungsstrategie des Ungeborenen darstellen (Gschwandtner et al. 2014).

Antimikrobielle Peptide (AMPs) spielen eine wichtige Rolle in der Immunabwehr der Haut. Während des intrauterinen Lebens hat das Immunsystem der Haut die Fähigkeit zu erwerben, das Neugeborene vor einer Infektion in der „feindlichen Umgebung“ nach der Geburt zu schützen. Schuster et al. fanden eine niedrige RNase 7-Expression im Periderm (Embryogenese), aber keine Expression von hBD 2/3 und Psoriasin im ersten Trimester der Schwangerschaft in der menschlichen Haut.

Am Ende des zweiten Trimesters wurde in allen epidermalen Schichten eine schwache Expression von RNase 7 mit einem deutlichen Signal im Stratum corneum nachgewiesen. Die Expression von hBD 3 und Psoriasin war fokal nachweisbar, während hBD 2 nicht nachweisbar war. Eine Analyse aus Überständen kultivierter pränataler Hautzellen zeigte, dass im Gegensatz zur Erwachsenenhaut RNase 7 und Psoriasin nicht exprimiert wird. Es ist denkbar,

dass die kombinierte Expression von RNase 7, hBD 3 und Psoriasin in fetaler Haut notwendig ist, um antimikrobielle Aktivität auszuüben und die Sterilität in der Amnionhöhle damit zu gewährleisten (Schuster et al. 2013).

7. Wie ist die topografische Verteilung der antimikrobiellen Peptide in Abhängigkeit von der Lokalisation (Stirn, Unterarm, Fuß) im Neugeborenenalter?

Es lassen sich, wie auch frühere Untersuchungen bei Erwachsenen zeigten, deutliche Unterschiede in den Konzentrationen der AMP Psoriasin und RNase 7 hinsichtlich der Lokalisationen feststellen. Bei den Erwachsenen zeigen Stirn, Fußsohle und die Achseln die höchsten Konzentrationen an Psoriasin (Schröder 2010). Bei den Neugeborenen dieser Studie ließ sich an der Stirn die höchste Konzentration des AMP Psoriasin feststellen. Der Grund der unterschiedlichen AMP-Konzentrationen ist am ehesten auf die Verteilung der Hautanhangsdrüsen, die bakterielle Besiedlung der Haut, den Feuchtigkeitsgehalt und die Dicke der Haut zurückzuführen. Die Freisetzung von Talg in den Talgdrüsen wird sogar als möglicher Sekretionsmechanismus für Psoriasin vermutet (Gräser et al. 2005). Auch die Besiedlung der Stirn mit lipophilen Mikroorganismen wie Corynebakterien, Propionibakterien und *Malassezia furfur* könnte die verstärkte Expression von Psoriasin an dieser Lokalisation erklären (Lovell et al. 1945).

Die chemische Barriere passt sich offensichtlich den unterschiedlichen Aufgaben der Haut, auch gegenüber der Umwelt an.

Zudem wurde eine UV-abhängige Induktion von Psoriasin beschrieben (Gläser et al. 2009b), die die höhere AMP-Konzentration der Stirn erklären könnte.

Die Konzentrationen des antimikrobiellen Peptides RNase 7 bei Neugeborenen waren am Fuß am höchsten, am Unterarm am niedrigsten. Bei den Erwachsenen zeigten sich die höchsten Werte der RNase 7 im Bereich der ventralen Unterschenkel und des Nackens, die niedrigste Konzentration konnte an der Stirn gemessen werden (Rudolph 2006). Bei den von uns untersuchten Neugeborenen wurden die Konzentrationen der AMP am Fuß und nicht am Unterschenkel gemessen. Somit ist ein direkter Vergleich nicht möglich.

In der menschlichen Haut sind die Keratinozyten die Hauptquelle für die AMP. Zusätzlich können neutrophile Granulozyten, Mastzellen und T-Zellen in der Haut

sowie ekkrine Schweißdrüsen, Haarwurzelzellen und Sebozyten AMP produzieren (Harder 2001). Die Expression ist besonders im Stratum corneum und in der äußereren im Vergleich zur inneren Haarwurzelscheide erhöht (Dressel et al. 2010). Diese Unterschiede, einschließlich der Verteilung der ekkrienen Schweißdrüsen, Sebozyten und Haarfollikel, können die unterschiedliche Expression der RNase 7 an den verschiedenen Lokalisationen erklären.

5 Zusammenfassung

Unsere Haut ist ständig einer großen Zahl an pathogenen Mikroorganismen ausgesetzt. Trotzdem erkrankt der Mensch selten an Infektionen. Neben der physikalischen Barriere ist die chemische Barriere von Bedeutung, vor allem aufgrund der antimikrobiellen Peptide (AMP).

Zu diesen AMP gehören RNase 7 und Psoriasin, die in dieser Arbeit bei Neugeborenen (NG) mit und ohne Erythema toxicum neonatorum (ETN) untersucht worden sind.

Das Erythema toxicum neonatorum ist ein „physiologisches“ Exanthem, das sich bei ca. 50 % der Neugeborenen zeigt, wenige Stunden nach der Geburt auftritt und von transienter Natur ist.

Die Ätiologie ist nach wie vor unklar. Da das ETN als „Anpassungsschwierigkeit“ der NG an seine neue Umgebung aufgefasst wird, interessierte uns die Frage, ob AMP eine pathogenetische Rolle spielen könnten. Unsere Ergebnisse zeigen eindeutig, dass das nicht der Fall ist. Die AMP Psoriasin und RNase 7 wurden in der Hautspülflüssigkeit untersucht und zeigten keine Unterschiede in ihrer Konzentration zwischen NG mit und NG ohne ETN.

Zudem waren die Konzentrationen unabhängig vom Geschlecht und der Antibiotikagabe, die den Müttern während der Schwangerschaft oder den NG verabreicht wurden. Ebenso spielte die Gestationszeit keine Rolle. In den AMP-Konzentrationen ließen sich keine Unterschiede im Vergleich von Reif- und Frühgeborenen feststellen.

In dieser Untersuchung konnten wir erstmals zeigen, dass die AMP-Konzentrationen im Verlauf der NG-Periode zunehmen.

Hierfür wurden die AMP-Konzentrationen der ersten Visite (Tag 2 bis Tag 5) mit der zweiten Visite (vier Wochen nach der Geburt) verglichen. Sowohl für Psoriasin als auch RNase 7 ließ sich ein signifikanter Anstieg feststellen, der die Anpassung des Immunsystems an die neue Umgebung widerspiegelt.

Entsprechend der Erwachsenen waren lokalisationsabhängige Unterschiede der AMP festzustellen. Dies ist im Wesentlichen auf die Dichte der Talgdrüsen zurückzuführen, die mit einer erhöhten Expression der AMP verbunden sind. Die höchste Konzentration stellten wir für Psoriasin im Stirnbereich fest. Die Konzentrationen des Psoriasin erhöhten sich bei der 2. Spülung nach einem Monat drastisch, ein Indiz dafür, dass sich die AMP im weiteren Verlauf immer stärker ausbilden. Auch bei den RNase 7-Konzentrationen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der NG mit und ohne Exanthem festgestellt werden. Die höchsten Konzentrationen wurden für RNase 7 im Bereich der Füße und Unterarme festgestellt. Die Konzentrationen von RNase 7 erhöhten sich nach vier Wochen deutlich.

6 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AMP	Antimikrobielles Peptid
Aqua.	Destilliertes Wasser
BSA	Bovines Serumalbumin
ECP	Eosinophil cationic protein
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
et al.	et alii (und andere)
ETN	Erythema toxicum Neonatorum
h	Stunde
M	Molar
min	Minute
nm	Nanometer
NG	Neugeborenen
PBS	Phosphat-buffered Saline
RNase	Ribonuklease
RT	Raumtemperatur
s.	siehe
s	Sekunde
std.	Standard
Tab.	Tabelle
TEWL	Transepidermaler Wasserverlust
TBS	Tris-buffered Saline
TSB	Tryptic Soy Broth
U	Unit
UV	Ultraviolette Strahlung

7 Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1: Erythema toxicum neonatorum bei einem zwei Tage alten Neugeborenen,	4
Abb. 2: Expression von antimikrobiellen Peptiden in der gesunden Haut sowie bei Psoriasis, atopischer Dermatitis und nach akuter Verletzung der Haut	5
Abb. 3: Verteilungsmuster von Psoriasin auf der Hautoberfläche.	9
Abb. 4: Darstellung der Hautspülung bei einem Neugeborenen am Unterarm.....	13
Abb. 5: Demografische, klinische und anamnestische Daten zu den untersuchten Neugeborenen (n = 38).	19
Abb. 6: Rekrutierte Neugeborene (n = 38). Erythema toxicum neonatorum (n = 17), hautgesund (n = 21).	20
Abb. 7: Geschlechtsverteilung der Neugeborenen mit und ohne Erythema toxicum neonatorum (ETN). Männlich (n = 23), weiblich (n = 15).	21
Abb. 8: Zusammenhang von Frühgeburt und Ausbildung eines Erythema toxicum neonatorum (ETN). Frühgeburten (n = 2), reifgeborene Neugeborene (n = 36).....	22
Abb. 9: Zusammenhang von Antibiotikaeinnahme der Mutter während der Schwangerschaft und Ausbildung des Erythema toxicum neonatorum (ETN). Antibiotikaeinnahme Mutter (n = 12), keine Antibiotikaeinnahme Mutter (n = 26).	23
Abb. 10: Zusammenhang von Erythema toxicum neonatorum (ETN) und Antibiotikaeinnahme des Neugeborenen. Antibiotikaeinnahme Kind (n = 2), keine Antibiotikaeinnahme Kind (n = 36).	24
Abb. 11: Konzentrationen von Psoriasin (Mittelwerte) in der Spülflüssigkeit von Neugeborenen mit und ohne Erythema toxicum neonatorum (ETN) in Abhängigkeit von der Lokalisation (Stirn, Unterarm, Fuß) zu den Untersuchungszeitpunkten (Neugeborenenalter) V1 und V2.	25
Abb. 12: Konzentrationen von Psoriasin in Abhängigkeit von der Lokalisation (Stirn, Unterarm, Fuß) zum Untersuchungszeitpunkt V1 bei hautgesunden Neugeborenen (n = 21).	26
Abb. 13: Konzentrationen von Psoriasin in Abhängigkeit von der Lokalisation (Stirn, Unterarm, Fuß) zum Untersuchungszeitpunkt V1 bei Neugeborenen mit einem Erythema toxicum neonatorum (n = 17).	27
Abb. 14: Konzentrationen von Psoriasin in Abhängigkeit von den Lokalisationen Stirn, Unterarm und Fuß zum Untersuchungszeitpunkt V2 bei Neugeborenen mit einem Erythema toxicum neonatorum (n = 17).	28
Abb. 15: Konzentrationen von Psoriasin in Abhängigkeit von den Lokalisationen (Stirn, Unterarm, Fuß) zum Untersuchungszeitpunkt V2 bei hautgesunden Neugeborenen (n = 21).	29

Abb. 16: Konzentrationen von RNase 7 (Mittelwerte) in der Spülflüssigkeit von Neugeborenen mit und ohne Erythema toxicum neoantorum in Abhängigkeit von der Lokalisation (Stirn, Unterarm, Fuß) zu den Untersuchungszeitpunkten (Neugeborenenalter) V1 und V2.....	30
Abb. 17: Konzentrationen (Medianwerte) von RNase 7 in Abhängigkeit von der Lokalisation (Stirn, Unterarm, Fuß) zum Untersuchungszeitpunkt V1 bei Neugeborenen ohne Erythema toxicum neonatorum (ETN) (n = 21).....	31
Abb. 18: Konzentrationen von RNase 7 (Medianwerte) in Abhängigkeit von der Lokalisation (Stirn, Unterarm und Fuß) zum Untersuchungszeitpunkt V1 bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum (ETN), (n = 17).....	32
Abb. 19: Konzentrationen von RNase 7 (Medianwerte) in Abhängigkeit von der Lokalisation (Stirn, Unterarm, Fuß) zum Untersuchungszeitpunkt V2 bei hautgesunden Neugeborenen (n = 21).	33
Abb. 20: Konzentrationen von RNase 7 (Medianwerte) in Abhängigkeit von der Lokalisation (Stirn, Unterarm und Fuß) zum Untersuchungszeitpunkt V2 bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum (ETN), (n = 17).....	34
Abb. 21: Konzentrationen von Psoriasin (Medianwerte) an der Stirn zu den Untersuchungszeitpunkten V1 (Tag 2 bis 5) und V2 (Tag 28 bis Tag 33) bei hautgesunden Neugeborenen (n = 21), p = 0,002	35
Abb. 22: Konzentrationen von Psoriasin (Medianwerte) an der Stirn zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum (ETN), (n = 17), p = 0,068.	36
Abb. 23: Konzentrationen von RNase 7 an der Stirn (Medianwerte) zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei hautgesunden Neugeborenen (n = 21), p = 0,047.....	36
Abb. 24: Konzentrationen von RNase 7 (Medianwerte) an der Stirn zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum (ETN), (n = 17), p = 0,056.	37
Abb. 25: Konzentrationen von Psoriasin (Medianwerte) am Unterarm zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum (ETN), (n = 17), p = 0,002.	38
Abb. 26: Konzentrationen von Psoriasin (Medianwerte) am Unterarm zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei hautgesunden Neugeborenen (n = 21), p = 0,044.....	38
Abb. 27: Konzentrationen von RNase 7 (Medianwerte) am Unterarm zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei hautgesunden Neugeborenen (n = 21), p = 0,0047.....	39
Abb. 28: Konzentrationen von RNase 7 (Medianwerte) am Unterarm zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum (ETN), (n = 17), p = 0,093.	39

Abb. 29: Konzentrationen von Psoriasin (Medianwerte) am Fuß zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum (ETN), (n = 17), p = 0,07.	40
Abb. 30: Konzentrationen von Psoriasin am Fuß zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei hautgesunden Neugeborenen (n = 21), p = 0,07.....	40
Abb. 31: Konzentrationen von RNase 7 (Medianwerte) am Fuß zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei hautgesunden Neugeborenen (n = 21), p = 0,093.....	41
Abb. 32: Konzentrationen von RNase 7 (Medianwerte)am Fuß zu den Untersuchungszeitpunkten V1 und V2 bei Neugeborenen mit Erythema toxicum neonatorum (ETN), (n = 17), p = 0,068.	42
Abb. 33: Vergleich der untersuchten Körperlokalisationen. Die Balken stellen die Psoriasin-Konzentrationen (Mittelwerte) aller Lokalisationen (Stirn, Unterarm und Fuß) der gesamten Neugeborenen dar.....	43
Abb. 34: Vergleich der untersuchten Körperlokalisationen. Die Balken stellen die RNase 7-Konzentrationen (Mittelwerte) aller Lokalisationen (Stirn, Unterarm und Fuß) der Neugeborenen dar....	43

8 Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1: Zusammenhang von Geschlecht und Ausbildung des Erythema toxicum neonatorum (ETN).....	21
Tab. 2: Zusammenhang von Frühgeburt und Ausbildung des Erythema toxicum neonatorum (ETN).....	22
Tab. 3: Zusammenhang von Antibiotikaeinnahme der Mutter während der Schwangerschaft und Ausbildung des Erythema toxicum neonatorum (ETN)	23
Tab. 4: Zusammenhang von Ausbildung eines Erythema toxicum neonatorum und einer Antibiotikaeinnahme des Neugeborenen.	24
Tab. 5: Gegenüberstellung Neugeborene mit/ohne Exanthem. Deskriptive Statistiken	68
Tab. 6: Patientenkollektiv und Diagnosen der Neugeborenen und der Mütter.....	69

9 Literaturverzeichnis

- Agache** P, Blanc D, Barrand C, Laurent R. Br J Dermatol (1980) Sebum levels during the first year of life. 103: 643–649.
- Andreu** D, Rivas L (1998) Animal antimicrobial peptides: an overview, Biopolymers 47: 415–433.
- Beylot** C, Auffret N, Poli F, Claudel J-P, Leccia M-T, Del Giudice P, Dreno P (2014) Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. JEDV 271–278.
- Blume-Peytavi** U, Cork MJ, Faergemann J, Vanaclocha F, Gelmetti C. Dermatol Venerol (2009) Bathing and cleansing in newborns from day 1 to first year of life. J Eur Acad; 23 (7): 751–759.
- Boman** HG, Immunol Rev (2000) Innate immunity and the normal microflora, 173: 5–16.
- Boman** HG, Annu Rev Immunol (1995) Peptide antibiotics and their role in innate immunity, 13: 61–92.
- Bordersen** DE, Etzerodt M, Madsen P, Celis JE, Thogersen HC, Nyborg J (1998) The structure of human psoriasin (S100A7) solved by MAD phasing, 6 (4): 477–489.
- Brodersen** DE, Nyborg J, Kjeldgaard M. Biochemistry (1999) Zinc-binding site of an S100 protein revealed. Two crystal structures of Ca²⁺ bound human psoriasin in the Zn²⁺ - loaded and Zn²⁺- free states. Feb 9; 38 (6): 1695–1704.
- Broome** AM, Ryan D, Eckert RL, J Histochem Cytochrom (2003) S100 protein subcellular localization during epidermal differentiation and psoriasis. 51: 675–685.
- Bulet** P, Stöcklin R, Menin L, Immunol Rev (2004) Anti-microbial peptides: from invertebrates to vertebrates 198: 169–184.
- Celis** JE, Rasmussen HH, Vorum H, Madsen P, Honore B, Wolf H, Orntoft TF, J Urol (1996) Bladder squamous cell carcinomas express psoriasin and externalize it to the urine. 155: 2105–2112.
- Coredes** J, Wittersheim M, Harder J, Gläser R. Hauteigene Antibiotika, Hautarzt (2014) 65: 50, doi:10.1007/s00105-013-2638-6.
- Cordes** J, Wittersheim M, Meyer-Hoffert U, Sunderkötter C, Gläser R (2010) Differential expression of antimicrobial peptides in margins of chronic wounds 1; 19 (7): 628–632.
- De Castro** LN, Von Zuben FY, (1999) Artificial immune systems: Part I-basic theory and applications. Technical Report TR-DCA 01/99
- D'Amico** F, Skarmoutsou E, Granata M, Trovato C, Rossi GA, Mazzarino MC, (2016) S100A7: A rAMPing up AMP molecule in Psoriasis. 32: 97–104.

- Dressel** S, Harder J, Cordes J, Wittersheim M, Meyer-Hoffert U, Sunderkötter C, Gläser R, *Exp Dermatol* (2010) Differential expression of antimicrobial peptides in margins of chronic wounds, 19: 628–632.
- Nuzzo** S, Sylva-Steenland RM, Koomen CW, de Rie MA, DasPK, Bos JD, Teunissen MB (2000) Exposure to UVB induces accumulation of LFA-1 + Tcells and enhanced of the chemokine psoriasin in normal human skin. *Photoch Photobiol* 72: 374–382.
- Domachowske** JB, Dyer KD, Adams AG, Leto TL, Rosenberg HF, (1998) Eosinophil cationic protein/RNase 3 is another RNase A-family ribonuclease with direct antiviral activity, *Nucleic Acids* 26 (14): 3358–3363.
- Fölster-Holst** R, Höger P, *JDDG* 7 (2010) Pustulöse Hauterkrankungen des Neugeborenen, 569–579.
- Gallo** RL, Huttner KM. *J Invest Dermatol* (1988) Antimicrobial peptides: an emerging concept in cutaneous biology. Nov; 111 (5): 739–743.
- Gallo** RL, Murakami M, Ohtake T and Zaiou M, *J Allergy Clin Immunol* (2002) Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides 110: 823–831.
- Gambichler** T, Skrygan M, Huyn J, Bechara F, Sand M, Altmeyer P, Kreuter A, *BMC Cancer* (2006) Pattern of mRNA expression of B-defensins in basal cell carcinoma. 6: 163.
- Gambichler** T, Skrygan M, Tomi NS, Othlinghaus N, Brockmeyer NH, Altmeyer P, Kreuter A, *Int. Arch. Allergy Immunol* (2008) Differential mRNA expression of antimicrobial peptides and proteins in atopic dermatitis as compared to psoriasis vulgaris and healthy skin. 147: 17–24.
- Gläser** R, Harder J, Lange H, Bartels J, Christophers E, Schröder JM, *Nat Immunol* (2005) Antimicrobial psoriasin (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. 6: 57–64.
- Gläser** R, Meyer-Hoffert U, Harder J, *Hautarzt* (2009) Antimicrobial peptides in atopic dermatitis. A paradigm shift? Sep; 60 (9): 761–762.
- Gschwandtner** M, Zhong S, Tschachler A, Mlitz V, Karner S, Elbe-Bürger A, Mildner M, *J Invest Dermatol* (2014) Fetal human keratinocytes produce large amounts of antimicrobial peptides: involvement of histone-methylation processes. Aug; 134 (8): 2192–2201.
- Goyal** T, Varshney A, Bakshi SK, *Indian J Pediatr* (2011) Incidence of Vesicobullous and Erosive Disorders of Neonates: Where and How Much to worry? 592- 599.
- Gunzman-Rodriguez** JJ, Ochoa-Zarzosa A, Lopez-Gomez R, Lopez-Meza JE, *Biomed Res Int* (2015) Plant antimicrobial peptides as potential anticancer agents: 2015:735087.

- Habets MG, Rozen DE, Brockhurst MA** (2012) Variation in *Streptococcus pneumoniae* susceptibility to human antimicrobial peptides may mediate intraspecific competition. *279*: 3803–3811.
- Harder J, Schröder JM, J Biol Chem** (2002) RNase7, a novel innate immune defense antimicrobial protein of healthy human skin *277*: 46779–46784.
- Harder J, Bartels J, Christophers E, Schröder JM, Nature** (1997) A Peptide antibiotic from human skin. *387*: 861.
- Harder J, Bartels J, Christophers E, Schröder JM, J Biol Chem** (2001) Isolation and characterization of human beta-defensin-3, a novel human inducible peptide. *276*: 5707–5713.
- Harder J, Tsuruta D, Murakami M, Kurokawa I, Experimental Dermatology** (2013) What is the role of antimicrobial peptids (AMP) in acne vulgaris? *22*(6): 386–391.
- Henderson CA, Taylor J, Cunliffe WY, The British Journal of Dermatology** (2000) Sebum excretion rates in mothers and neonates; *142* (1): 110–111.
- Hussein M, Odeibat MD, Mohammad Al-Tawara MD, A retrospective review** (2014) *Erythema toxicum neonatorum*: *20* (1): 51–54.
- Höger PH, Kinderdermatologie, Differenzialdiagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen**, 3. Auflage (2011).
- Höger PH, Hamm H. Pädiatrische Dermatologie**, Berlin, Heidelberg (2006) Hautkrankheiten des Neugeborenen und angeborene Fehlbildungen. Anatomie und Physiologie der Haut des Neugeborenen: 10–14.
- Janeway CA, Chervonsky AV, Sant'Angelo D. Curr Biol** (1997) T-cell receptors: is the repertoire inherently MHC specific? *May 1; 158* (9): 4065–4073.
- Jinquan T, Vorum H, Larsen CG, Madsen P, Rasmussen HH, Gesser B, Etzerodt M, Honore B, Celis JE, Thestrup-Pedersen K, J Invest Dermatol** (1996) Psoriasin : a novel chemotactic protein. *Jul; 107* (1): 5–10.
- Joly S, Compton LM, Pujol C, Kurago ZB, Guthmiller JM, Oral Microbiol. Immunol** (2009) Loss of human beta-defensin 1,2, and -3 expression in oral squamous cell carcinoma: *24*, 353–360.
- Kozulla AR, Bals R** (2003) Antimicrobial peptides: current status and therapeutic potential. *Drugs 63*: 389–406.
- Kim HS, Yoon H, Minn I, Park CB, Lee WT, Zasloff M, Kim SC, J Immunol** (2000) Pepsin-mediated processing of the cytoplasmic histone HA to Strong anti-microbial peptide buforin I. *21*: 64–68.
- Laverty G, Gorman SP, Glimore BF** (2011) The potential of antimicrobial peptides as biocides *12*: 6566–6596.
- Lehrer RI, Barton A, Daher KA, Harwig SS, Ganz T, Selsted ME, J Clin Invest** (1989) Interaction of human defensins with *Escherichia coli*. Mechanism of bactericidal activity, *84*(2):553–561.

Lovell DL, Surgery Gyencology Obsteterics (1945) Skin bacteria;Their location with reference to skin sterilization. 80:174–177.

Liepke C, Zucht HD, Frossmann WG, Standker L, J Chromatogr B (2001) Purification of novel peptide antibiotics from human milk, 752: 369–377.

Li J, Post M, Volk R, Gao Y, Li M, Metais C, Sato K, Tsai J, Aird W, Rosenberg HD, Hampton TG, Sellke F, Carmeliet P, Simons M, Nat Med (2000) PR39, a peptide regulator of angiogenesis. 6: 49–55.

Liu C, Feng J, Qu R, Ma H, Niu X, Dang Q, Zhang X, Tian Z, Dermatology (2005) Epidemiologic study of the predisposing factors in erythema toxicum neonatorum; 210 (4): 269–272.

Mahajan VK, Sharma NL, Indian Pediatr (2010), Erythema toxicum neonatorum Sep; 47 (9): 793.

Marchini G, Ulfgren AK, Lore K, Stabi B, Berggren V, Loone-Rahm S, Pediatr Dermatol (2001) Erythema toxicum neonatorum: an immunohistochemical analysis. May; 18 (3): 177–187.

Marchini G, Lindow S, Brismar H, Stabi B, Berggren V, Ulfgren AK, Lonne-Rahm S, Agerberth B, Gudmundsson GH, Br J Dermatol (2002) The newborn infant is protected by an innate antimicrobial barrier: peptide antibiotics are present in the skin and vernix caseosa. Dec; 147 (6): 1127–1134.

Marchini G, Nelson A, Edner J, Lonne-Rahm S, Stavreus-Evers A, Hultenby K, Peiatr Res (2005), Erythema toxicum neonatorum is an innate immune response to commensal microbes penetrated into the skin of the newborn infant. Sep; 58 (3): 613–616.

Marchini G, Hultenby K, Nelson A, Yektaei-Karin E, Stabi B, Lonne-Rahm S, Ulfgren AK, Brismar H. Pediatr Dermatol (2007) Increased expression of HMGB-1 in the skin lesions of erythema toxicum. Sep; 24 (5): 474–482.

Malmsten M, (2014) Antimicrobial peptides 119 (2): 199–204.

Medzithov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CC Jr, Nature (1997) A human homologue of the *Drosophila* toll protein signals activation of adaptive immunity. 388: 394–397.

Menni S, Boccardi D, Crosti C, Neonatal toxic erythema: clinic-epidemiologic characteristics and recent pathogenic hypothesis (2005) May–Aug; 27 (3–4): 22–25.

Meyer-Hoffert U, Schwarz T, Schröder J-M Schröder, Gläser R, JEADV (2008) Expression of human beta-defensin-2 and -3 in verrucae vulgares and condylomata acuminate: 1050–1054.

Moog-Lutz C, Bouillet P, Regnier CH, Tomasetto C, Mattei MG, Chenard MP, Anglard P, Rio MC, Basset P, Int J Cancer (1995) Comparative expression of the psoriasin (S100A7) and S100C genes in breast carcinoma and co-localization to human chromosome 1q21–q22., 63: 297–303.

- Monteagudo B**, Labandeira J, Cabanillas M, Acevedo A, Toribio J, *Pediatr Dermatol* (2012) Prospective study of erythema toxicum neonatorum: epidemiology and predisposing factors. Mar–Apr; 29 (2): 166–168.
- Murthy AR**, Lehrer RI, Harwig SS, Miyasaki KT, *J Immunol* (1993) In vitro candidastatic properties of the human neutrophil calprotectin complex. 151: 6291–6301.
- Nikolovski J**, Stamates GN, Kollias N, Wiegand BC, *J Invest Dermatol* (2008) Barriere function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. 128 (7): 1728–1736.
- Nonato LB**, Kalia YN, Naik A, LundCH, Guy RH, (2002) The Development of skin Barrier Function in the Neonate. *Topical Absorption of Dermatological Products*: 43–75.
- O'Conner NR**, Mc Laughlin MR, Ham P, *Am Fm Physician* (2008) Newborn skin: Part I. common rashes. Jan 1; 77 (1): 47–52.
- Ostergaard M**, Rasmussen HH, Nielsen HV, Vorum H, Orntoft TF, Wolf H, Celis JE (1997) Proteome profiling of bladder squamous cell carcinomas: identification of markers that define their degree of Differentiation. *Cancer Res* 57: 4111–4117.
- Ostergraad M**, Wolf H, Oerntoft F, Celis JE (1999) Psoriasin (S100A7): a putative urinary marker for the follow-up of patients with bladder squamous cell carcinomas. *Electrophoresis* 20: 349–353.
- Pirri G**, Giuliani A, Nicolett S, Pizzuto L, Rinaldi A, *Central European Journal of Biology* (2009) Lipopeptides as anti-infectives: a practical perspective.: 258–273.
- Reitmayer K**, Meyer KC, Kleditzsch P, Tiede S, Uppalapati SK, Gläser R, Harder J, Schröder JM, Paus R, *Br J Dermatol* (2009) Human hair follicle epithelium has an antimicrobial defence system that includes the inducible antimicrobial peptide psoriasin (S100A7) and RNase 7, Jul; 161 (1): 78–89.
- Rutter N**, (2000) The newborn skin seminar in Neonatology 5: 271.
- Rudolph B**, Podschun R, Sahly H, Schubert S, Schröder JM, Harder J, (2006) Identification of RNase 8 as a novel human antimicrobial protein Sep; 50 (9): 3194–3196.
- Sachdeva M**, Kaur S, Nagpal M, Dewan SP, (2002) *Indian J Dermatol Venerol Leprol*, Cutaneus lesions in new born Nov–Dec; 68 (6): 334–337.
- Schoenlaub P**, Plantin P, Dupre D, Queinnec C, Broussine L, (1999) *Arch Pediatr* Neonatal toxic erythema: 3 atypical cases, May; 6 (5): 533–535.
- Schuster C**, Gläser R, Fiala C, Eppel W, Harder J, Schröder JM, Elbe-Bürger A (2013) *Dermatol*, Prenatal human skin expresses the antimicrobial peptide RNase 7, ,305: 545–549.

- Schröder** JM, (1999), Biochem Pharmacol, Epithelial peptide antibiotics. 57: 121–134.
- Schröder** JM, Hautarzt (2002) Antimicrobial peptides: effector molecules of the skin as immune organ. 53: 424–434.
- Schröder** JM, (2010) Methods in molecular biology, Purification of antimicrobial peptides from human skin 618: 15–30.
- Schröder** J, Pharmazeutische Zeitung Ausgabe 16 (2010) Körpereigene Antibiotika schützen Haut und Schleimhaut.
- Scola** N, Gambichler T, Saklaoui H, Bechara FG, Georgas D, Stücker M, Gläser R, Kreuter A. Br J Dermatol (2012), The expression of antimicrobial peptides is significantly altered in cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. 167: 591–597.
- Tossi** A, Sandri L, Giangaspero A (2000) Amphipathic, alpha-helical antimicrobial peptids. Biopolymers 55: 4–30.
- Wehkamp** J, Schuber J, Stange EF (2007) Defensins and cathelicidins in gastrointestinal infections. Curr Opin Gastroenterol 23: 32–38.
- Yang** D, Biragyn A, Hoover DM, Lubkowski J, Oppenheim JJ, Annu Rev Immunol (2004) Multiple roles of antimicrobial D defensins, cathelicidins, and eosinophil-derived neurotoxin in host defense; 22: 181–215.
- Yazdanbakhsh** M, Tai PC, Spry CJ, Gleich GJ, Roos D (1987) Synergism between eosinophil cationic protein and oxygen metabolites in killing of schistosomula of *Schistosoma mansoni*, J Immunol 1987, 138 (10): 3443–3447.

10 Danksagung

Herrn Prof. Schwarz, Direktor der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, danke ich für die Zurverfügungstellung aller notwendigen apparativen und räumlichen Einrichtungen seiner Klinik. Ich danke vielmals Frau Prof. Dr. Fölster-Holst von der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie und Leiterin der Neurodermitis-Ambulanz für die Überlassung des Themas. Sie hat mich während der gesamten Zeit bestens betreut. Stets stand sie mir beratend zur Seite. Ich danke auch meiner Kollegin Frau Dr. Cordula Stratmann von der Neurodermitis Ambulanz, die mich bei der Durchführung der Spülungen der Neugeborenen kräftigt unterstützt hat. Ich danke auch Frau Prof. Dr. Regine Gläser und Prof. Dr. Jürgen Harder, die mich mit ihrem Laborteam unterstützt haben. Des Weiteren danke ich Frau Heilwig Janßen, der geduldigen MTA, die mir bei der Durchführung von Hautspülungen und den ELISAs im Labor geholfen hat. Ein ganz besonderer Dank an alle Mütter und Neugeborenen, die geduldig die Untersuchungen über sich ergehen ließen. Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. A. Strauß von der Gynäkologie, dass er mir die Möglichkeit gab, die Hautspülungen auf seiner Neugeborenenstation durchzuführen. Ich danke auch meinem Kollegen aus der Gynäkologie, Herrn Al Kasidi, der mich bei der Erhebung der Daten in der Neugeborenenstation sehr gut unterstützt hat.

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Schirin Filsoof-Krull
Familienstand:	verheiratet
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Geburtsort:	Stuttgart
Geburtstag:	10.02.1973

Schulbildung

1980–1985	Grundschule Isfahan/Iran
1985–1993	Gymnasium Isfahan/Iran
1993	Abitur
1993–1994	Studienkolleg Hamburg

Universität

SS 1995	WS 1997	Pharmaziestudium Universität Hamburg
WS 1997	WS 2003	Medizinstudium Universität Hamburg
	WS 1999	Physikum
	WS 2000	1. Staatsexamen
	WS 2002	2. Staatsexamen

Famulaturen

Dermatologie	Universitätsklinikum Eppendorf
Urologie	Marienkrankenhaus Hamburg
Radiologie	AK St. Georg Hamburg
Augenheilkunde	Praxis Dr. Partowi Isfahan/Iran

Praktisches Jahr

1. Tertiäl	Chirurgie im AK Eilbek
2. Tertiäl	Innere Medizin im AK St. Georg
3. Tertiäl	Dermatologie im UKE

Berufserfahrung

Juni 2004 bis Juni 2006	Assistenzärztin Praxis Dr. Brüning, Kiel
Juni 2006 bis Dezember 2007	Universitätsklinikum Kiel Hautklinik
Januar 2008	Krankenhaus Tabea
Februar 2008 bis Juni 2010	FUE Hairtransplant/Praxis Dr. Brüning
Juni 2010 bis Feb 2015	Fachärztin Gemeinschaftspraxis Brüning/Filsoof-Krull
Feb 2015 bis jetzt	Hautarztpraxis Filsoof-Krull

12 Anhang

Tab. 5: Gegenüberstellung Neugeborene mit/ohne Exanthem. Deskriptive Statistiken

Exanthem		N	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							75.	25.	50. (Median)
nein	Stirn Psoriasin Konzentration 1. Visite ng/ml	21	5,5071	5,05506	,02	18,49	2,0400	3,0400	8,5600
	Stirn RNase 7 Konzentration 1. Visite ng/ml	21	1,5614	2,93913	,00	10,23	,1800	,5100	,6850
	Unterarm Psoriasin Konzentration 1. Visite ng/ml	21	2,4671	2,26289	,04	9,87	1,0950	1,5800	3,6350
	Unterarm RNase 7 Konzentration 1. Visite ng/ml	21	,8971	1,27278	,00	5,01	,1900	,4500	1,1000
	Fuß Psoriasin Konzentration 1. Visite ng/ml	21	3,3157	4,21715	,03	15,63	1,0300	1,5500	3,5700
	Fuß RNase 7 Konzentration 1. Visite ng/ml	21	1,1948	1,59637	,00	6,83	,2600	,5900	1,6200
	Stirn Psoriasin Konzentration 2. Visite ng/ml	17	19,3059	12,37969	1,21	42,89	8,0600	19,0300	30,1800
	Stirn RNase 7 Konzentration 2. Visite ng/ml	17	6,9047	13,72464	,00	40,58	,3300	,8900	2,6700
	Unterarm Psoriasin Konzentration 2. Visite ng/ml	16	7,9469	9,57213	1,24	36,13	2,1475	4,8200	9,2325
	Unterarm RNase 7 Konzentration 2. Visite ng/ml	16	2,8200	4,55432	,00	13,51	,3300	,6150	3,0775
	Fuß Psoriasin Konzentration 2. Visite ng/ml	16	4,7481	4,27260	1,10	14,26	1,6950	3,1000	6,5675
	Fuß RNase 7 Konzentration 2. Visite ng/ml	16	5,8144	11,98806	,00	37,80	,3850	,6950	4,5275
ja	Stirn Psoriasin Konzentration 1. Visite ng/ml	17	10,4594	7,80370	1,00	31,37	3,9300	8,9900	14,2150
	Stirn RNase 7 Konzentration 1. Visite ng/ml	17	1,0853	2,10973	,00	8,13	,2150	,3700	,5900
	Unterarm Psoriasin Konzentration 1. Visite ng/ml	17	2,4165	1,65508	,70	5,54	1,1400	1,8500	4,1200
	Unterarm RNase 7 Konzentration 1. Visite ng/ml	17	2,5559	5,27820	,04	18,08	,3200	,8100	1,3500
	Fuß Psoriasin Konzentration 1. Visite ng/ml	17	3,3329	3,59390	,00	13,34	1,2300	1,7900	4,4000
	Fuß RNase 7 Konzentration 1. Visite ng/ml	17	4,2624	9,37897	,00	33,66	,2350	,5100	2,7450
	Stirn Psoriasin Konzentration 2. Visite ng/ml	15	17,9573	10,40343	1,47	32,25	8,7300	18,6200	29,3400
	Stirn RNase 7 Konzentration 2. Visite ng/ml	15	1,0500	1,03175	,00	3,13	,2500	,6200	1,9700

Exanthem		N	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
							75.	25.	50. (Median)
	Unterarm Psoriasisin Konzentration 2. Visite ng/ml	15	8,0053	6,41880	1,32	23,37	3,0500	6,1500	12,7600
	Unterarm RNase 7 Konzentration 2. Visite ng/ml	15	,7627	,85602	,00	2,99	,1100	,3900	1,1300
	Fuß Psoriasisin Konzentration 2. Visite ng/ml	15	7,8487	8,93437	1,28	30,34	1,9400	3,3500	12,1300
	Fuß RNase 7 Konzentration 2. Visite ng/ml	15	2,6733	4,06900	,00	15,85	,5700	,8900	3,6700

Tab. 6: Patientenkollektiv und Diagnosen der Neugeborenen und der Mütter

	Geb' datum	Geb' datum Mutter	Alter G/P	Gesta-tions-alter	Schwanger-schafts-und Geburtsrisiken, Infektionen	Entbindungsmodus Geburtsverlauf, Einleitung, Sectio	Kind, APGAR	Kind Verlauf, Infektionen, Antibiose
	24.10.2006 03:29	22.07.1974	32 j, I G / I P	ET+6	Terminüber-schreitung	Protrahierte EP, PDA, ODTI, susp. CTG, 3x MBU, Geburtsstillstand in AP, med-lat Epi, VE vom BM, Handgriff nach Kristeller	weiblich, 10/10/10, 3345 g, pH 7,19	Rooming in, keine Antibiose
	21.10.2006 17:08	02.09.1981	25 j, I G / I P	40+6	Unauffälliger SSV	SPP, Damm intakt, Labienschürfung bds.	weiblich, 9/10/10, 3760 g, pH 7,34	Rooming in, keine Antibiose
	23.10.2006 08:44	28.06.1975	31 j, II G / II P	38+5	Zn sek. Sectio in SPA bei pathol. CTg,	Primäre Sectio in SPA	männlich, 10/10/10, 3005 g, pH 7,35	Rooming in, keine Antibiose
	24.10.2006 10:10	10.08.1969	37 j, V G / II P	37+5	Unauffälliger SSV, mat. Hypothyreose	Primäre Re-Sectio,	weiblich, 8/9/10, 3265 g, pH 7,20	Resp. Adaptations-st., Hyperbilirubinämie, keine Antibiose
	14.11.2006 16:04	30.05.1986	20 j, I G / I P	41	Unauffälliger SSV	PDA, Amniotomie, ODTI, Susp. CTG, man-gelnde materne Kooperation, 2x MBU, SPP, med-lat Epi, Handgriff nach Kristeller	männlich, 8/9/10, 3815 g, pH 7,31	Rooming in, keine Antibiose
	14.11.2006 02:37	30.08.1984	21 j, I G / I P	39	Unauffälliger SSV	PDA, Amniotomie, KSE, ODTI, susp. CTG, Hand-griff nach Kristeller, SPP, unvollständige Plazenta, Cervix-Riss, Nachtastung in ITN	weiblich, 9/10/10, 3550 g, pH 7,33	Rooming in, keine Antibiose
	13.11.2006 19:07	23.08.1973	33 j, II G / II P	40	Unauffälliger SSV	Amniotomie, KSE, MBU, zeitw. Tokolyse, MBU, schnelle EP und AP, Handgriff nach Kristeller, SPP, DR III ° incomple-tus, Naht in LA	männlich, 9/10/10, 3395 g, pH 7,25	Rooming in, keine Antibiose
	13.11.2006 0:51	01.06.1977	29 j, I G / I P	41	Unauffälliger SSV	Sek. Sectio in SPA bei fet. Makrosomie	weiblich, 8/9/10, 3920 g, pH 7,14	Rooming in, keine Antibiose
	13.11.2006 16:23	25.06.1970	35 j, I G / I P	40	Terminüber-schreitung, unauffälliger SSV	Geburtseinleitung mit Cytotec, kein Geburts-fortschritt, sek. Sectio in SPA	weiblich, 9/10/10, 3640 g, pH 7,25	Rooming in, keine Antibiose
	23.11.2006 03:34	21.01.1969	37 j, I G / I P	40	Vorz. hoher Blasensprung, unauffälliger SSV	protrahierte EP und AP, susp. CTG, sek. Wehen-schwäche, MBU, ODTI,	männlich, 9/10/10, 3345 g, pH 7,43	Rooming in, keine Antibiose

	Geb' datum	Geb' datum Mutter	Alter G/P	Gesta-tions-alter	Schwanger-schafts-und Geburtsrisiken , Infektionen	Entbindungsmodus Geburtsverlauf, Einleitung, Sectio	Kind, APGAR	Kind Verlauf, Infektionen, Antibiose
	20.11.2006 01:52	23.08.1977	29 j, I G / I P	40	Unauffälliger SSV	Amniotomie, sek. Wehenschwäche, ODTI, susp. CTG, MBU, med-lat Epi, Handgriff nach Kristeller, SPP, Naht in LA	männlich, 9/10/10, 3620 g, pH 7,81	Rooming in, keine Antibiose
	22.11.2006 3:07	30.09.1981	25 j, I G / I P	39	Unauffälliger SSV, vorz. Blasensprung, Antibiose	Geburtseinleitung mit Cytotec, PDA, sek. Wehenschwäche, ODTI, Handgriff nach Kristeller, Spontanpartus	weiblich, 7/8/9, 3225 g, pH 7,291	Rooming in, keine Antibiose, Hyperbilirubinämie
	28.11.2006 13:22	30.08.1989	17 j, I G / I P	39	Pers. Becken-endlage, unauffälliger SSV	Primäre Sectio in SPA	männlich, 9/10/10, 3160 g, pH 7,25	Rooming in, keine Antibiose, Hypoglykämien, Hyperbilirubinämie, Maldescensus testis bds.
	29.11.2006 3:18	25.05.1983	23 j, I G / I P	ET+10	Nikotinabusus, Terminüber-schreitung	path. CTG, ODTI, Spontanpartus nach Handgriff nach Kristeller und med-lat Episiotomie	weiblich, 8/9/10, 3430 g, pH 7,09	Va. Amnioninfek-tionssyndrom, Entzugssyndrom bei mütterlichem Nikotinabusus, keine Antibiose
	04.12.2006 8:45	14.05.1977	29 j, II G / I P	38+2	Vorz. Blasen-sprung, unauf-fälliger SSV	PDA, sekundäre Wehenschwäche, ODTI, Spontanpartus	männlich, 9/10/10, 3485 g, pH 7,28	Rooming in, keine Antibiose
	04.12.2006 19:27	18.04.1969	37 j, II G / II P	38	Unauffälliger SSV, vorz. Blasensprung, Antibiose	Geburtseinleitung mit Cytotec, sek Wehen-schwäche, ODTI, Spontanpartus, Damm intakt	männlich, 9/10/10, 3740 g, pH 7,32	Rooming in, keine Antibiose
	04.12.2006 9:45	23.03.1975	31 j, III G / II P	41	Zn vorz. WT, sonst unauf-fälliger SSV	protrahierte AP, sek. Wehenschwäche, ODTI, Spontanpartus	männlich, 9/10/10, 3475 g, pH 7,37	Rooming in, keine Antibiose
	06.12.2006 22:02	18.04.1978	28 j, II G / II P	40	Unauffälliger SSV	Spontanpartus, Damm intakt	weiblich, 8/9/10, 3425 g, pH 7,344	Rooming in, keine Antibiose
	06.12.2006 12:56	03.09.1975	30 j, I G / I P	41	Zn ICSI, Va. Makrosomie,	Zn frustraner Geburts-einleitung, primäre Sectio in SPA	weiblich, 10/10/10, 3455 g, pH 7,32	Rooming in, keine Antibiose
	06.12.2006 20:20	20.03.1986	20 j, II G / I P	40	Unauffälliger SSV, vorz. Blasensprung	Susp. CTG, 2x MBU, ODTI, Geburtsstillstand in der Austreibungsperiode, sekundäre Sectio, Single-Shot-Antibiose	männlich, 8/10/10, 3925 g, pH 7,23	Rooming in, keine Antibiose
	06.12.2006 13:59	27.04.1971	35 j, III G / III P	40	Zn Sectio, Zn VE 2004 (Kind verstorben), unauffälliger SSV	Primäre Sectio in SPA	weiblich, 10/10/10, 3325 g, pH 7,35	Rooming in, keine Antibiose
	09.12.2006 1:21	28.11.1971	35 j, II G / II P	ET+3	Unauffälliger SSV	Amniotomie, mangelnde materne Kooperation, Handgriff nach Kristeller, Spontanpartus, DR I°	männlich, 9/9/10, 4245 g, pH 7,29	Rooming in, keine Antibiose
	13.12.2006 3:42	25.04.1986	20 j, I G / I P	ET+2	Unauffälliger SSV	Spontanpartus, Damm intakt	männlich, 9/10/10, 2850 g, pH 7:31	Rooming in, keine Antibiose
	12.12.2006 12:08	29.03.1966	40 j, I G / I P	39	Unauffälliger SSV, BEL	Primäre Sectio in SPA	männlich, 10/10/10, 3250 g, pH 7,30	Rooming in, keine Antibiose

	Geb' datum	Geb' datum Mutter	Alter G/P	Gesta-tions-alter	Schwanger-schafts-und Geburtsrisiken, Infektionen	Entbindungsmodus Geburtsverlauf, Einleitung, Sectio	Kind, APGAR	Kind Verlauf, Infektionen, Antibiose
	12.12.2006 21:54	09.07.1976	30 j, I G / I P	ET+2	Kugzell-anämie, unauf-fälliger SSV	Geburtseinleitung mit Cytotec, pathologisches CTG, ODTI, med-lat. Episiotomie, Spontan-partus	weiblich, 9/10/10, 3400 g, pH 7,24	Rooming in, keine Antibiose
		18.01.1963	43 j, II G / II P	40	Zn Sectio bei BEL, unauf-fälliger SSV	Geburtsstillstand in der Eröffnungsperiode und suspektes CTG, sekundäre Sectio in Spinal-anästhesie	männlich, 9/10/10, 3110 g, pH 7,27	Rooming in, keine Antibiose
	17.12.2006 21:51	14.12.1984	22 j, I G / I P	37+6	Antibiose bei Zystitis, vorzeitiiger Blasensprung, unauf-fälliger SSV	Spontanpartus, Damm intakt	weiblich, 9/10/10, 3745 g, pH 7,26	Rooming in, keine Antibiose
	16.01.2007 7:38	31.10.1971	35 j, II G / II P	40	Unauffälliger SSV	Spontanpartus, Damm intakt	männlich, 9/10/10, 3430 g, pH 7,22	Rooming in, keine Antibiose
	22.01.2007 10:26	07.12.1968	38 j, IV G / II P	38	Zn Sectio	Primäre Sectio in SPA	männlich, 9/10/10, 3300 g, pH 7,33	Rooming in, keine Antibiose
	20.01.2007 11:47	19.08.1978	27 j, I G / I P	ET+1	Unauffälliger SSV	Geburtsstillstand in der AP, hoher Geradstand, sekundäre Sectio in SPA	männlich, 8/9/10, 3400 g, pH 7,27	Rooming in, keine Antibiose
	16.12.2006 13:28	31.08.1975	31 j, II/II P	ET+10	EPH-Gestose, Zn Sectio 2003	Geburtseinleitung, pathologisches CTG, Cito-Sectio in ITN, Single-Shot-Antibiose	weiblich, 9/10/10, 2870 g, pH 7,07	Rooming in, keine Antibiose
	19.12.2006 3:57	04.12.1986	20 j, I G / I P	40	V.a. SGA, vorzeitiger Blasensprung, Antibiose	Geburtseinleitung, ODTI, susp. CTG, 2x MBU, drohende fet. Asphyxie, sek. Sectio in ITN	weiblich, 7/8/9, 2380 g, pH 7,244	Rooming in, keine Antibiose
	22.01.2007 21:45	31.08.1974	32 j, VG / III P[?]	40	Unauffälliger SSV	Spontanpartus, grünes Fruchtwasser, Atonie II, manuelle Nachräumung in ITN, Single-Shot-Antibiose, Atonieprophylaxe	männlich, 9/10/9, 3175 g, pH 7,314	Rooming in, keine Antibiose
	04.02.2007 15:12	16.02.1979	27 j, III G / II P	ET+3	Gestations-diabetis	Geburtseinleitung, Wehenschwäche, PDK, ODTI, Spontanpartus	männlich, 9/9/10, 3660 g, pH 7,20	Rooming in, keine Antibiose
	21.02.2007 4:31	13.03.1971	35 j, III G / III P	ET +1	Leistenhernie	Spontanpartus, Dammriss I°	weiblich, 9/10/10, 3120 g, pH 7,35	Rooming in, keine Antibiose
	01.04.2007 1:09	21.04.1980	26 j, I G / I P	41	Unauffälliger SSV	Einleitung, PDK, susp. CTG, 2 x MBU, sek. Wehenschwäche, path. CTG, Vakuumextraktion vom Beckenmitte, Handgriff nach Kristeller, med-lat Episiotomie, schwere Schulterdyssylie, hoher Scheidenriss	männlich, 3/8/8, 3800 g pH 7,19	Resp. Adaptations-st., peripartale Azidose, passagere Oligurie, Antibiose mit Cefuroxim
	05.02.2007 9:36	22.10.1979	27 j, I G / I P	40	V.a. fet. Makrosomie	Einleitung, PDK, ODT, path. CTG, MBU, Geburtsstillstand in der Eröffnungsperiode, sek. Sectio in Spinal-anästhesie	männlich, 8/10/10, 3930 g, pH 7,31	Rooming in, keine Antibiose
	05.02.2007 19:00	16.07.1970	36 j, IV G / I P	41	Unauffälliger SSV, vorz. Blasensprung, Antibiose	Sek. Wehenschwäche, PDA, ODTI, pathologisches CTG, 2xMBU, sek. Sectio in SPA,	weiblich, 9/9/10, 4050 g, pH 7,20	Rooming in, keine Antibiose
	05.02.2007 12:26	22.12.1975	31 j, II G / II P	40	Zn Sectio, unauffälliger SSV	Primäre Re-Sectio in SPA	weiblich, 10/10/10,	Rooming in, keine Antibiose

	Geb' datum	Geb' datum Mutter	Alter G/P	Gesta-tions-alter	Schwanger-schafts-und Geburtsrisiken , Infektionen	Entbindungsmodus Geburtsverlauf, Einleitung, Sectio	Kind, APGAR	Kind Verlauf, Infektionen, Antibiose
							3285 g, pH 7,30	
	13.03.2007, 16:49	01.08.1977	29 j, I G / I P	40	Unauffälliger SSV, vorzeitiger Blasensprung, Antibiose	Spontanpartus, med-lat. Episiotomie	weiblich, 9/9/10, 2870 g, pH 7,279	Rooming in, keine Antibiose
	13.03.2007, 9:49	04.06.1967	39 j, III G / II P	39	Unauffälliger SSV, vorz. Blasensprung, Antibiose	Spontanpartus, Damm intakt	weiblich, 9/9/10, 3620 g, pH 7,23	Rooming in, keine Antibiose
	04.04.2007, 6:23	27.06.1971	36 j, V G / VP	40	Unauffälliger SSV	Spontanpartus, Damm intakt	männlich, 9/10/10, 3500 g, pH 7,33	Rooming in, keine Antibiose
	13.04.2007, 23:43	12.04.1986	21 j, I G / I P	?	Unauffälliger SSV	Spontanpartus, Damm intakt	weiblich, 9/10/10, 3435 g, pH 7,14	Rooming in, keine Antibiose
	04.04.2007, 3:00	16.05.1971	28 j, I G / I P	38+5	Unauffälliger SSV	Spontanpartus, DR II°	weiblich, 10/10/10, 3000 g, pH 7,29	Rooming in, keine Antibiose
	20.04.2007, 1:19	26.02.1976	31 j, II G / II P	39	Unauffälliger SSV, vorzeitiger Blasensprung, Antibiose	Einleitung, ODTI, Spontanpartus	weiblich, 9/10/10, 3530 g, pH 7,25	Rooming in, keine Antibiose
	14.04.2007, 11:27	10.05.1977	29 j, I G / I P	36	Uterus subseptus, Zn Sectio 2005	Vorz. Blasensprung, sek. Wehenschwäche, pathologisches cTG, iv-Antibiose, eilige Sectio in Spinalanästhesie	männlich, 5/7/9, 3390 g, pH 7,158	Frühgeborenes, resp. Anpassungsst. Ikterus gravis, Polyglobulie
	08.10.2007	30.12.1969	36 j		Antibiose	Sectio	männlich 3710 g, 56 cm	Rooming in, keine Antibiose
	05.10.2007	21.11.1973	33 j		Unauffälliger SSV	3 Wochen zu früh	männlich 3620 g, 52 cm	Rooming in, keine Antibiose
	05.10.2007	28.05.1974	33 j		Unauffälliger SSV	Sectio	weiblich, 2790 g, 48 cm	Rooming in, keine Antibiose

	08.10.2007	08.11.1982	24 j		Antibiose	Glocke, Fruchtblase geplatzt	männlich, 2560 g, 48 cm	Rooming in, keine Antibiose
	08.10.2007	23.11.1981	25 j		Unauffälliger SSV	Spontanpartus	männlich, 4060 g	Ikterus gravis
	13.10.2007	19.06.1975	32 j		Unauffälliger SSV	Spontanpartus	männlich, 3995 g, 51 cm	CRP hoch, Antibiose (Ampicillin)
	23.10.2007	05.08.1988	19 j		Unauffälliger SSV	Spontanpartus	männlich, 3090 g, 49 cm	Rooming in, keine Antibiose
	24.10.2007	12.07.1970	37 j		Gestations-diabetes	Sectio	weiblich, 3860 g	Rooming in, keine Antibiose
	16.10.2007	02.02.1977	30 j		Zwillingssgeburt	Spontanpartus	männlich, 3175 g, 53 cm	Rooming in, keine Antibiose
	23.10.2007	15.05.1975	32 j		Unauffälliger SSV	Sectio, Antibiose während der Geburt	weiblich, 3180 g, 55 cm	Rooming in, keine Antibiose