

Diplomarbeit

**Blutbildveränderungen
bei Early- und Late-onset-Sepsis
des Neugeborenen**

eingereicht von

Silvia Edlinger

Matrikelnummer: 0533651

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Klinische Abteilung für Neonatologie

unter Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Bernhard Resch

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20. Dezember 2010

Silvia Edlinger

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich in der Zeit, in der diese Arbeit entstanden ist, und während meines gesamten Studiums in verschiedenster Weise unterstützt haben.

Ganz oben auf meiner Liste stehen dabei natürlich meine Eltern, die mich immer unterstützt haben und ursächlich dafür verantwortlich sind, wer und was ich heute bin und ohne die ich meinen Weg nicht gehen hätte können. Außerdem möchte ich meinen Schwestern Bianca, Daria und Sonja danken, dafür dass sie immer ein offenes Ohr für mich haben.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich bei Hari, dem Mann an meiner Seite, der mich schon seit dem ersten Jahr meines Medizinstudiums begleitet und der mich mit einer nahezu unendlichen Geduld unterstützt und liebt.

Ein besonderer Dank gebührt auch meinem Betreuer Univ.-Prof. Dr. Bernhard Resch, der mir mit viel Geduld das wissenschaftliche Arbeiten nähergebracht hat. Ich bin sehr dankbar, dass er im vergangenen Jahr immer für mich erreichbar war und schnell und zuverlässig auf alle meine Fragen eine Antwort hatte.

Zum Schluss möchte ich mich bei allen Freunden bedanken, die mich in den letzten Jahren begleitet haben: Natürlich meine Studienkollegen, allen voran Melanie, die mich seit dem ersten Tag auf der medizinischen Universität in Graz begleitet und mich immer wieder mit ihrer Motivation angesteckt hat. Außerdem meine Kollegen Tom, Vici, Lorenz und Vera, die mir meine Studienzeit mit sehr vielen amüsanten Stunden unvergesslich gemacht haben. Weiters möchte ich nicht auf meine Mitbewohnerinnen Barbara und Claudia vergessen, mit denen ich immer gerne eine Wohnung geteilt habe und die bei vielen nächtlichen Kaffees immer ein Ohr für meine Freuden und auch Sorgen hatten. Vielen Dank auch an meine Freundin Eliss, die, wenn auch nicht immer in greifbarer Nähe, immer für mich da war.

Auch an alle, die ich hier nicht namentlich erwähnt habe ein herzliches Dankeschön für alles, was sie in den letzten Jahren für mich getan haben.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	II
DANKSAGUNG	III
INHALTSVERZEICHNIS.....	IV
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VII
TABELLENVERZEICHNIS.....	IX
ZUSAMMENFASSUNG	XII
ABSTRACT	XIII
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 SEPSIS NEONATORUM	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Pathogenese	1
1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren.....	2
1.1.4 Klinische Manifestation.....	4
1.1.5 Diagnostik	6
1.1.6 Therapie.....	8
1.2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	10
2 MATERIAL UND METHODEN.....	11
2.1 STUDIENDESIGN	11
2.1.1 Early-onset-Sepsis.....	11
2.1.2 Late-onset-Sepsis.....	11
2.2 DEFINITION DER SEPSIS	13
2.3 BESTIMMUNG DER LABORWERTE.....	15
2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG	16
2.4.1 Early-onset-Sepsis.....	16
2.4.2 Late-onset-Sepsis.....	17
3 ERGEBNISSE	18
3.1 EARLY-ONSET-SEPSIS.....	18
3.2 DIE EOS UND DAS BLUTBILD	20
3.2.1 Leukozyten in der Diagnostik der EOS.....	21

3.2.2	Neutrophile Granulozyten in der Diagnostik der EOS	22
3.2.3	I/T-Ratio in der Diagnostik der EOS	24
3.2.4	Thrombozyten in der Diagnostik der EOS.....	25
3.2.5	Diagnostische Genauigkeit des Blutbildes in der Diagnostik der EOS ..	26
3.2.6	Kombination der Parameter des Blutbildes in der Diagnostik der EOS .	44
3.2.7	Mittlere Werte der Blutbild-Parameter bei EOS-positiven und -negativen Neugeborenen	46
3.3	DAS BLUTBILD BEI NICHTSEPTISCHEN NEUGEBORENEN.....	51
3.3.1	Verlauf der Leukozyten-Werte in den ersten 72 Lebensstunden	51
3.3.2	Verlauf der neutrophilen Granulozyten in den ersten 72 Lebensstunden	54
3.3.3	Verlauf der I/T-Ratio in den ersten 72 Lebensstunden	58
3.3.4	Verlauf der Thrombozyten in den ersten 72 Lebensstunden	60
3.4	LATE-ONSET-SEPSIS	62
3.4.1	Erregerspektrum der Late-onset-Sepsis.....	63
3.4.2	Verteilung der Blutbild Werte bei der LOS	64
4	DISKUSSION	69
4.1	DAS BLUTBILD UND DIE EOS	69
4.1.1	Leukozyten	69
4.1.2	Neutrophile Granulozyten und die I/T-Ratio	71
4.1.3	Thrombozyten.....	72
4.1.4	Kombinationen.....	73
4.2	VERLAUF DER BLUTBILD-WERTE BEI EOS-NEGATIVEN NEUGEBORENEN	75
4.2.1	Leukozyten	75
4.2.2	Neutrophile Granulozyten	76
4.2.3	I/T-Ratio	76
4.2.4	Thrombozyten.....	77
4.3	DAS BLUTBILD UND DIE LOS	78
4.3.1	Leukozyten und die LOS.....	78
4.3.2	Neutrophile Granulozyten und die LOS	79
4.3.3	I/T-Ratio und die LOS	80
4.3.4	Thrombozyten und die LOS.....	80
4.3.5	Kombinationen.....	81
4.4	LIMITATIONEN	82
4.5	ZUSAMMENFASSUNG.....	83
5	LITERATURVERZEICHNIS	84

Glossar und Abkürzungen

CRP	C- reaktives Protein
EOS	Early-onset-Sepsis
FG	Frühgeborene
h	Lebensstunden
I/T-Ratio	Immature to total neutrophil ratio
I/M-Ratio	Immature to mature neutrophil ratio
LR+	positive Likelihood-Ratio
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NICU	Neonatal intensive care unit
NPW	negativ prädiktiver Wert
RG	Reifgeborene
PPW	positiv prädiktiver Wert
Sens	Sensitivität
SFD	Small for gestional age
Spez	Spezifität
SSW	Schwangerschaftswoche
Stabw	Standardabweichung
Y	Youden-Index

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Weg der ascendierenden Infektion	2
Abbildung 2: Inzidenz der Kultur- und klinisch positiven EOS bei Neugeborenen in verschiedenen Altersgruppen.....	19
Abbildung 3: Häufigkeiten der Erreger bei den EOS Kultur-positiven Neugeborenen	26
Abbildung 4: Leukozyten-Werte bei EOS-positiven und -negativen Neugeborenen	46
Abbildung 5: Mittlere Werte der absoluten Neutrophilen-Zahlen bei EOS-positiven und -negativen Neugeborenen.....	47
Abbildung 6: Mittlere Werte der prozentuellen Neutrophilen-Zahlen bei EOS- positiven und -negativen Neugeborenen	48
Abbildung 7: Mittlere I/T-Ratio-Werte bei EOS-positiven und -negativen Neugeborenen	49
Abbildung 8: Mittlere Thrombozyten-Werte bei EOS-positiven und -negativen Neugeborenen	50
Abbildung 9: Verlauf der Leukozyten-Werte EOS-negativer, nicht kritisch kranker Früh- und Reifgeborener in den ersten 72 Lebensstunden	53
Abbildung 10: Verlauf der mittleren Leukozyten-Werte bei EOS-negativen, nicht kritisch kranken Früh- und Reifgeborenen in den ersten drei Lebenstagen.....	53
Abbildung 11: Verlauf der absoluten Neutrophilen-Werte EOS-negativer, nicht kritisch kranker Früh- und Reifgeborener in den ersten 72 Lebensstunden	56
Abbildung 12: Verlauf der mittleren Neutrophilen-Werte bei EOS-negativen, nicht kritisch kranken Früh- und Reifgeborenen in den ersten drei Lebenstagen.....	56
Abbildung 13: Verlauf der prozentuellen Neutrophilen-Werte EOS-negativer, nicht kritisch kranker Früh- und Reifgeborener in den ersten 72 Lebensstunden	57
Abbildung 14: Verlauf der mittleren prozentuellen Neutrophilen-Werte bei EOS- negativen, nicht kritisch kranken Früh- und Reifgeborenen in den ersten drei Lebenstagen.....	57
Abbildung 15: Verlauf der I/T-Ratio-Werte EOS-negativer, nicht kritisch kranker Früh- und Reifgeborener in den ersten 72 Lebensstunden	59

Abbildung 16: Verlauf der mittleren Werte der I/T-Ratio bei EOS-negativen, nicht kritisch kranken Früh- und Reifgeborenen in den ersten drei Lebenstagen.....	59
Abbildung 17: Verlauf der Thrombozyten-Werte EOS-negativer, nicht kritisch kranker Früh- und Reifgeborener in den ersten 72 Lebensstunden	61
Abbildung 18: Verlauf der mittleren Thrombozyten-Werte bei EOS-negativen, nicht kritisch kranken Früh- und Reifgeborenen in den ersten drei Lebenstagen.....	61
Abbildung 19: Verteilung des Gestationsalters in Wochen bei der LOS	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Perinatale Daten der Studienpopulation	19
Tabelle 2: Cut-off-Werte der Leukozyten in der Diagnose der EOS mit Youden-Index	21
Tabelle 3: Cut-off-Werte der Absolutzahlen der Neutrophilen Granulozyten in der Diagnose der EOS mit Youden-Index	22
Tabelle 4: Cut-off-Werte der Prozentzahlen der Neutrophilen in der Diagnose der EOS mit Youden-Index.....	23
Tabelle 5: Cut-off-Werte der I/T-Ratio in der Diagnostik der EOS mit Youden-Index	24
Tabelle 6: Cut-off-Werte der Thrombozyten in der Diagnostik der EOS mit Youden-Index	25
Tabelle 7: Mittels Kultur isolierte Keime und deren Korrelation mit pathologischen Leukozyten-Werten	26
Tabelle 8: Mittels Kultur isolierte Keime und deren Korrelation mit pathologischen Absolutzahlen der Neutrophilen.....	27
Tabelle 9: Mittels Kultur isolierte Keime und deren Korrelation mit pathologischen Prozentzahlen der Neutrophilen	27
Tabelle 10: Mittels Kultur isolierte Keime und deren Korrelation mit pathologischen I/T-Ratio-Werten	28
Tabelle 11: Mittels Kultur isolierte Keime und deren Korrelation mit pathologischen Thrombozyten-Werten	28
Tabelle 12: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) für verschiedene Cut-off-Werte in der Diagnostik der Kultur-positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen	29
Tabelle 13: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) für verschiedene Cut-off-Werte in der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen	30
Tabelle 14: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) der Leukozyten in den ersten drei Lebenstagen.....	31

Tabelle 15: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) für verschiedene Cut-off-Werte der absoluten Neutrophilen in der Diagnostik der Kultur-positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen	32
Tabelle 16: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) für verschiedene Cut-off-Werte der Prozentzahlen der Neutrophilen in der Diagnostik der Kultur-positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen	33
Tabelle 17: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) für verschiedene Cut-off-Werte der absoluten Neutrophilen in der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen	34
Tabelle 18: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) für verschiedene Cut-off-Werte der Prozentzahlen der Neutrophilen in der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen	35
Tabelle 19: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) der Absolutzahlen der neutrophilen Granulozyten in den ersten drei Lebenstagen	36
Tabelle 20: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) der neutrophilen Granulozyten in den ersten drei Lebenstagen	37
Tabelle 21: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) der I/T-Ratio für verschiedene Cut-off-Werte in der Diagnostik der Kultur-positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen	38
Tabelle 22: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) der I/T-Ratio für verschiedene Cut-off-Werte in der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen	39
Tabelle 23: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert (95%-Konfidenzintervall) der I/T-Ratio in den ersten drei Lebenstagen.....	40
Tabelle 24: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) der Thrombozyten für verschiedene Cut-off-Werte in der Diagnostik der Kultur-positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen	41

Tabelle 25: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) für verschiedene Cut-off-Werte in der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen	42
Tabelle 26: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) der Thrombozyten in den ersten drei Lebensstagen.....	43
Tabelle 27: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio bei der Kombination der Blutbild-Werte	44
Tabelle 28: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio bei Kombination der Blutbild-Werte.....	45
Tabelle 29: Verlauf der mittleren Leukozyten-Werte während der ersten 72 Lebensstunden	52
Tabelle 30: Verlauf der mittleren Neutrophilen-Werte während der ersten 72 Lebensstunden	55
Tabelle 31: Verlauf der mittleren I/T-Ratio-Werte während der ersten 72 Lebensstunden	58
Tabelle 32: Verlauf der mittleren Thrombozyten-Werte während der ersten 72 Lebensstunden	60
Tabelle 33: Perinatale Daten der Studienpopulation	62
Tabelle 34: Die in den Kulturen identifizierten Erreger und ihre Häufigkeiten.....	63
Tabelle 35: Mit den verschiedenen Parametern identifizierte Neugeborene mit LOS	64
Tabelle 36: Häufigkeiten von Leukozytose/-penie und aller pathologischen Werte bei der Late-onset-Sepsis.....	64
Tabelle 37: Häufigkeiten von Neutrophilie/-penie und gesamt pathologische Werte bei der Late-onset-Sepsis.....	65
Tabelle 38: Kombinationen der verschiedenen Blutbild-Parameter und ihre Häufigkeiten.....	67
Tabelle 39: Häufigkeiten der pathologischen Blutbild-Parameter im Verlauf der Late-onset-Sepsis.....	68

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Diagnose der neonatalen Sepsis erweist sich in der Klinik als Herausforderung, denn klinische Zeichen sind oft sehr unspezifisch und die Ergebnisse der Kulturen häufig falsch negativ. Ziel dieser Arbeit war die Aufarbeitung der Blutbild-Parameter im Zusammenhang mit der Early-onset-Sepsis (EOS) und der Late-onset-Sepsis (LOS) und eine Überarbeitung der in der Literatur etwas vernachlässigten Normwerte in den ersten drei Lebenstagen.

Methoden: Im Rahmen dieser retrospektiven Studien wurden im Zeitraum zwischen 2004 und 2008 alle an der neonatologischen Intensivstation der Universitätsklinik Graz hospitalisierten Neugeborenen hinsichtlich Sepsis untersucht. Im speziellen wurden das Differentialblutbild, die Linksverschiebung (I/T-Ratio) und die Thrombozyten-Werte in der Diagnostik der EOS und der LOS analysiert und eine Normwertverteilung bei EOS-negativen Neugeborenen dargestellt.

Ergebnisse: In der Diagnostik der EOS zeigten die Blutbild-Parameter nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Die der Literatur entnommenen Grenzwerte der Leukozyten und der I/T-Ratio erwiesen sich mit einer Sensitivität von maximal 45% beziehungsweise maximal 20% als nicht hilfreich. Es wurden neue Grenzwerte der einzelnen Parameter berechnet und evaluiert. Ein Sepsis-Score aus allen untersuchten Parametern ergab bei zwei positiven Werten eine Sensitivität von 82% bei einer Spezifität von 55%.

In der EOS-negativen Studienpopulation wurden die Normwerte berechnet und im Verlauf der ersten drei Lebenstage analysiert. Während die Werte der neutrophilen Granulozyten und der Thrombozyten denen der Literatur sehr ähnlich waren differierten die Leukozyten-gesamt-Werte und die I/T-Ratio deutlich.

Bei der LOS erwiesen sich die neutrophilen Granulozyten als bester diagnostischer Parameter und waren in über 80% der LOS-Fälle richtig positiv. Der aus allen Parametern resultierende Sepsis-Score identifizierte mit zwei positiven Werten 74% der Neugeborenen.

Zusammenfassung: Das Differentialblutbild ist nur sehr eingeschränkt als Diagnosekriterium bei der neonatalen Sepsis anwendbar. Bei nicht-septischen, nicht kritisch kranken Neugeborenen ergab sich eine Normwertverteilung different zu bisherigen Literaturangaben, die jedoch somit den lokalen Gegebenheiten besser angepasst erscheint.

Abstract

Changes in the differential white blood cell count and thrombocyte values in early and late onset sepsis of the neonate

Background: The diagnosis of neonatal septicaemia is a daily challenge because the clinical signs are often non-specific and bacterial cultures false negative. Aim of this study was to analyse the differential white blood cell count and thrombocyte values in association with early (EOS) and late onset sepsis (LOS) of the neonate. Furthermore, the normal distribution of leukocyte and thrombocyte counts in non-septic infants was performed and compared to data from the literature.

Method: In this retrospective study all neonates hospitalised at the Neonatal Intensive Care Unit of the Paediatric Department of the Medical University of Graz between 2004 and 2008 were analysed. The diagnostic accuracy (sensitivity, specificity, positive and negative predictive value) of the differential white blood cell and thrombocyte counts in the diagnosis of neonatal septicaemia was calculated and the normal distribution of the values in non-septic infants presented.

Results: The differential white blood cell and thrombocyte counts were of limited value in the diagnosis of septic newborns. The cut-off values reported in the literature for leucocyte counts and I/T-ratio revealed a sensitivity of 45% and 20%, respectively. New cut-off values were calculated and evaluated. A sepsis score including all parameters showed sensitivity by using at least two abnormal values of 82% and a specificity of 55%.

Calculation of normal values in non-septic neonates during the first three days of life was performed. The values of neutrophils and thrombocytes showed values similar to the literature whereas the total leucocyte counts and the I/T-ratio were quite different.

In the diagnosis of LOS the neutrophils correctly identified over 80% of cases. A sepsis score including all parameters showed sensitivity by using at least two abnormal values of 74%.

Conclusion: The differential white blood cell and thrombocyte count are of limited value in the diagnosis of neonatal sepsis. In non-septic infants normal distribution of white blood cell and thrombocyte counts revealed different results compared to published data from the literature but, hence, values are more appropriate for institutional use.

1 Einleitung

1.1 Sepsis Neonatorum

Von einer neonatalen Sepsis spricht man bei einer invasiven bakteriellen Infektion eines Neugeborenen innerhalb des ersten Lebensmonats (je nach Lehrmeinung auch der ersten drei Lebensmonate). Man unterscheidet dabei die Early-onset-Sepsis (EOS), die innerhalb der ersten 72 Lebensstunden auftritt und die Late-onset-Sepsis (LOS), die zwischen dem vierten und dem 90. Tag diagnostiziert wird. Die EOS präsentiert sich meistens als fulminante, systemische Erkrankung innerhalb der ersten 24 Lebensstunden und auch die übrigen Fälle der EOS treten hauptsächlich am zweiten Lebenstag auf. Während die EOS häufig mit geburtshilflichen und mütterlichen Risikofaktoren verbunden ist, findet man diesen Zusammenhang bei der LOS nur in extrem seltenen Ausnahmefällen.^{i,ii,iii}

1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der neonatalen Sepsis liegt zwischen ein und zehn Fälle pro 1000 Lebendgeburten.^{i,iv,v,vi,vii,viii,ix} Betrachtet man nur die Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (weniger als 1500 Gramm), steigt die Inzidenz auf 17 pro 1000 Lebendgeburten.^x Berger et al^{xi} untersuchten in einem Zeitraum von sieben Jahren die epidemiologischen Daten der neonatalen Sepsis in Wien und kamen dabei auf sechs Kultur-positive Fälle pro 100 stationären Aufnahmen einer NICU. Unter den Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm findet man in Wien 12,8 septische Patienten pro 100 stationären Aufnahmen.^{xi}

Die Mortalität der EOS variiert zwischen 3% und 50% und liegt bei der LOS mit 2% bis 40% deutlich darunter.^{ii,xii} Berger et al^{xi} fanden eine Gesamtmortalität von 14%, wobei ein Zusammenhang zwischen höherer Mortalität und Zeitpunkt der Infektion, niedrigem Geburtsgewicht, frühem Gestationsalter und Erreger (etwa zwei Drittel der letalen Fälle waren durch Gram-negative Keime verursacht) gefunden wurde.

1.1.2 Pathogenese

Es gibt vier verschiedene präpartale Wege, auf denen Mikroorganismen in die Amnionhöhle und damit zum Feten vordringen können: 1. Aszendierend aus der Vagina und der Zervix (siehe Abbildung 1); 2. Hämatogen durch die Plazenta; 3. Retrograd aus dem Peritonealraum über die Tuben; und 4. Iatrogen durch diagnostische oder therapeutische Eingriffe.

Am häufigsten ist der ascendierende Weg, bei dem die Keime über die Vagina oder die Zervix nach oben bis zur Amnionhöhle wandern.^{xiii,xiv} Im Mutterleib ist der Fetus durch Barrieren vor Krankheitserregern von außen sehr gut geschützt. Kommt es zur Durchbrechung dieser Barrieren, entweder physiologisch zum Zeitpunkt der Geburt oder durch pathologische oder auch iatrogene Einflüsse von außen, so wird das Kind, dessen Immunsystem noch nicht vollständig ausgereift ist, gefährdet.^{xiv}

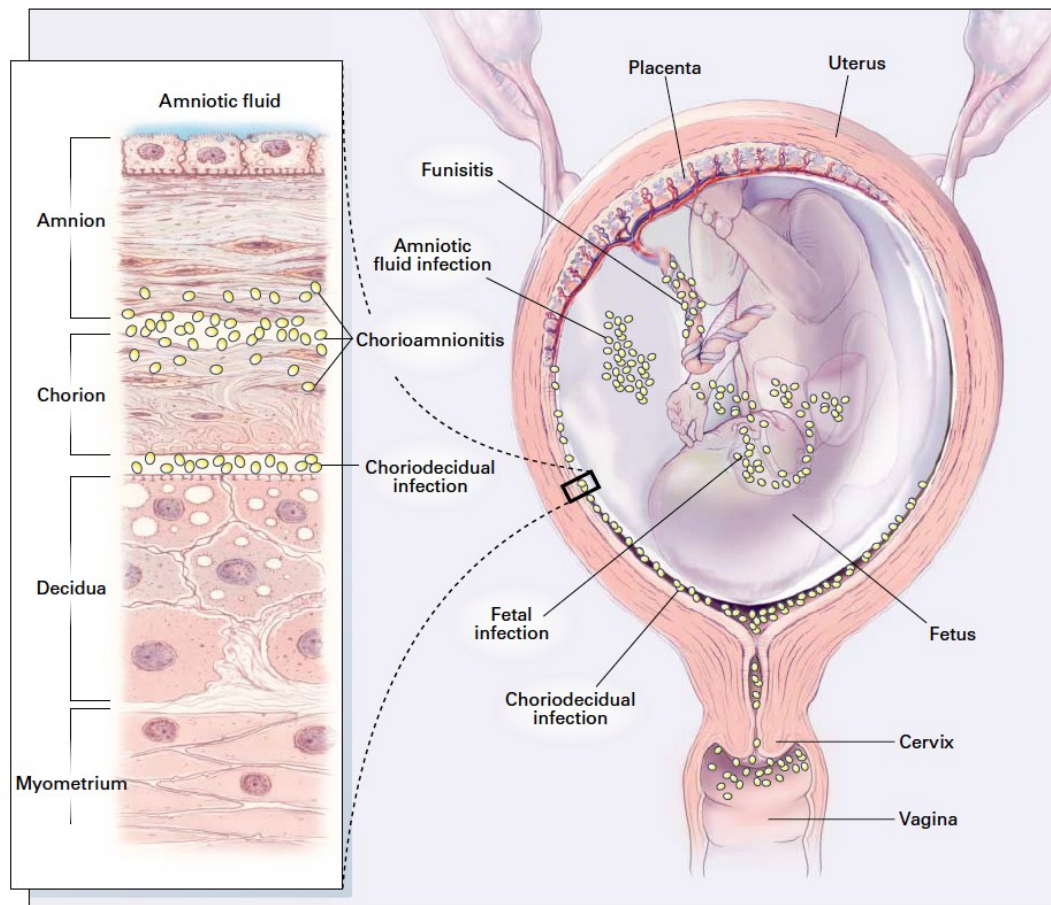


Abbildung 1: Weg der ascendierenden Infektion^{xxiv}

1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Je nach Zeitpunkt der Infektion variiert auch der Übertragungsweg und der zu Grunde liegende Keim der Infektion. Während bei der Early-onset-Sepsis die Erreger des mütterlichen Genitaltraktes überwiegen, stammt der Großteil der Erreger der Late-onset-Sepsis aus dem direkten Umfeld des Kindes und damit auch häufig aus dem Krankenhaus.ⁱⁱ Die Inzidenz der LOS lässt sich daher auch durch strenge Hygienemaßnahmen des Krankenhauspersonals reduzieren.^{xv}

Erreger

Wie bereits erwähnt, unterscheiden sich die Erreger der EOS von jenen der LOS. In der Studie von Berger et al^{xi} waren bei den EOS innerhalb der ersten 24 Lebensstunden in 62% der Fälle Streptokokken der Gruppe B verantwortlich für die Infektion, gefolgt von Klebsiella spp, die in 15% der Fälle isoliert werden konnten. Bei den Late-onset-Infektionen wuchsen in 35% der Kulturen Koagulase-negative-Staphylokokken, wobei davon 94% als Staphylokokkus epidermidis identifiziert werden konnte. Am zweit- und dritthäufigsten waren Enterokokkus faecalis und Candida albicans mit jeweils etwa 20% zu finden.

Maternale Risikofaktoren

Zu den maternalen Risikofaktoren einer EOS zählen vorzeitiger Blasensprung, Kaiserschnitt, Chorioamnionitis, Endometritis und Kolonisation der vaginalen Flora mit Streptokokken der Gruppe B.^{ix,xvi,xvii,xviii,xix,xx,xxi} Das Risiko einer Chorioamnionitis steigt wiederum mit zunehmender Dauer zwischen Blasensprung und Geburt.^{xxii} Einige Autoren fanden eine Korrelation zwischen wiederholten vaginalen Untersuchungen und intravaginalem Monitoring und dem Auftreten einer EOS.^{xvi,xvii} Der wichtigste Risikofaktor der neonatalen Sepsis ist das sogenannte Amnioninfektionssyndrom, das klinische Korrelat einer Chorioamnionitis.^{xiii,xiv} Zeichen eines Amnioninfektionssyndroms sind Fieber der Mutter $>37,5^{\circ}$ C, übelriechendes Fruchtwasser, Bauchschmerzen, eine Leukozytose $>15\ 000/\text{mm}^3$ und Tachykardie der Mutter ($>100/\text{min}$) und/oder des Feten ($>160/\text{min}$).^{xiii,xiv,xxiii} Aber viele der Chorioamniotiden verlaufen asymptomatisch und weisen keine der genannten Zeichen auf. Die Infektion wird als einer der häufigsten Gründe für eine Frühgeburt gesehen, allerdings ist nicht immer ganz klar, ob die Infektion den vorzeitigen Geburtseintritt oder ein vorzeitiger Blasensprung die Infektion auslöst. Kommt es zu einem vorzeitigen Blasensprung, so fehlt dem Kind eine wichtige Schutzbarriere und Keime können leichter in die Amnionhöhle einwandern. Umgekehrt können Mikroorganismen auch durch die intakte Blase durchsiedeln und über die Infektion vorzeitige Wehen und einen Blasensprung auslösen.^{xiii,xiv,xxiv,xxv,xxvi,xxvii}

Mit einer Antibiotikaphylaxe vor der Geburt soll ebenfalls das Risiko der EOS verringert werden, was allerdings nur bedingt nachgewiesen wurde. In einigen Studien wurden tatsächlich eine niedrigere Inzidenz der EOS bei Kindern, deren Mütter eine intrapartale Antibiotikaphylaxe erhalten hatten^{ix,xvii} gefunden, allerdings zeigen Langzeitstudien zwar eine Reduktion der Gruppe-B-Streptokokken-Sepsis seit Einführung dieser Prophylaxe, allerdings keine Reduktion der Gesamtinzidenz der neonatalen Sepsis.^{xi,xxviii,xxix,xxx}

Neonatale Risikofaktoren

Die wichtigsten kindlichen Risikofaktoren der Early-onset-Sepsis sind niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit und ein niedriger APGAR-Score nach 5 Minuten. Das Risiko einer EOS steigt umgekehrt proportional zum Gestationsalter und Geburtsgewicht.^{ix,xvi,xx,xxi,xxii,xxxi,xxxii}

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass männliche Neugeborene ein höheres Risiko aufweisen, an einer neonatalen Sepsis zu erkranken, als weibliche Neugeborene.^{xvii,xxi}

1.1.4 Klinische Manifestation

Auch klinisch unterscheiden sich die EOS und die LOS nicht nur durch den Zeitpunkt der Infektion. Während die EOS meist generalisiert den gesamten Körper des Kindes befällt, bleibt eine spätere Infektion des Neugeborenen häufig fokal. In jedem Fall sind die Symptome unspezifisch und schwer zu interpretieren, da sie auch durch andere Erkrankungen ausgelöst werden können. Häufig ist es eine Krankenschwester, der primär auffällt, dass das Kind "nicht gut aussieht". Zunehmende Berührungsempfindlichkeit, graue, fahle Hautfarbe und schlechtes Trinkverhalten sind sehr unspezifische Zeichen, die auftreten können. Etwas spezifischer sind Symptome wie Atemnot und Apnoen, Lethargie, Fieber oder Hypothermie, Ikterus, Erbrechen oder Durchfall und Hautmanifestationen, wie Petechien.^{ii,xxxiii,xxxiv,xxxv,xxxvi,xxxviii,xxxix}

Direkt bei der Geburt können eine fetale Tachykardie und eine verzögerte Adaptation im Sinne von erniedrigten APGAR-Werten auf eine Infektion hinweisen, allerdings können auch Frühgeburtlichkeit, niedriges Geburtsgewicht oder verschiedene Komplikationen während der Geburt zu einer derartigen Symptomatik führen.ⁱⁱ

Fieber und Hypothermie

Eine neonatale Sepsis kann mit erhöhter oder erniedrigter, aber auch mit normaler Körperkerntemperatur assoziiert sein.^{ii,xxxiii,xxxiv,xxxv} Von Hyperthermie spricht man ab einer rektal gemessenen Temperatur von über 37,5°C, von Hypothermie bei weniger als 36°C rektal.^{xxxvi} In der Literatur wird meist erst ab 38°C von Fieber gesprochen. Während Reifgeborene häufiger mit Fieber auf eine Infektion reagieren, neigen Frühgeborene in der Sepsis zur Hypothermie.ⁱⁱ Voora et al^{xxxvii} fanden in ihrer Studie heraus, dass mit zunehmender Körpertemperatur auch die Inzidenz der Kultur-positiven Sepsis zunimmt.

Respiratorische Symptomatik

Durch den septischen Zustand kommt es einerseits zu einer sekundären Inaktivierung von Surfactant, andererseits aber zu vermehrtem Sauerstoffbedarf. Zu den respiratorischen Symptomen gehören Tachypnoe (Atemfrequenz über 60 pro Minute), Dyspnoe und in weiterer Folge Nasenflügeln und intercostale Einziehungen, Apnoen, Stridor, verminderte Atemgeräusche und Rasselgeräusche.^{ii,xxxiii,xxxv,xxxviii} Gonzalez et al^{xxxix} zeigten in einer prospektiven Studie, dass rund 50% der Kinder mit EOS mit Sauerstoffabfall reagieren, 33% weisen Apnoephasen auf, 10% leiden an Tachypnoe und in 17% der Fälle kommt es zu einem erhöhten Bedarf an mechanischer Atemunterstützung oder maschineller Beatmung.

Obwohl diese Symptome bei der neonatalen Sepsis sehr häufig auftreten, sind sie dennoch sehr unspezifisch, vor allem bei Frühgeborenen, die ohnehin an einem primären Surfactantmangel leiden.^{ii,xxxiii}

Kardiozirkulatorische Symptome

Kann man kongenitale Fehlbildungen im Bereich des Herzens und des Blutkreislaufs ausschließen, so sind kardiozirkulatorische Symptome sowohl sensitiv als auch spezifisch für die Diagnose einer EOS. Zu diesen gehören: Tachykardie (über 180 pro Minute) und Bradykardie (unter 100 pro Minute), Arrhythmien, Hypotonie und periphere Minderdurchblutung, die sich in Blässe und verlängerter Rekapillarierungszeit (drei Sekunden und länger) äußern.^{ii,xxxiv,xxxvi,xxxviii,xxxix}

Metabolische und gastrointestinale Symptome

Eines der ersten Zeichen einer neonatalen Infektion können Veränderungen im Verhalten bei Nahrungsaufnahme, wie Lethargie während des Fütterns, sein. Weitere gastrointestinale Symptome im Zusammenhang mit der neonatalen Sepsis sind Durchfall, Regurgitationen und Erbrechen und Motilitätsstörungen bis hin zum Ileus.^{ii,xxxiii,xxxiv,xxxv} Als metabolische Symptome werden bei einer Sepsis häufig Hypo- und Hyperglykämien, metabolische Azidose und Ikterus beobachtet.^{ii,xxxiii,xxxiii,xxxiv,xxxviii} Der Ikterus ist zwar bei der Neugeborenensepsis ein häufiges Symptom, weist allerdings eine sehr geringe Spezifität auf.^{xxxv}

Neurologische Symptome

Neurologische Auffälligkeiten im Zusammenhang mit einer EOS sind Lethargie, zunehmende Irritabilität, Hyperreflexie, muskuläre Hypotonie und Krampfanfälle.^{ii,xxxiii,xxxiv,xxxv,xxxviii} Eine Meningitis lässt sich nicht immer klar

abgrenzen, imponiert aber eher durch fokale Zeichen, wie Hemiparese, Hirnnervenausfälle und eine gespannte Fontanelle. Cerebrale Abszesse, als eine Komplikation der Meningitis, führen zu erhöhtem Hirndruck und können so durch Erbrechen, Auseinanderweichen der Schädelnähte und fokalen neurologischen Ausfällen auf sich aufmerksam machen.^{ii,xxxv}

Haut

Im Rahmen der Sepsis kann es zu Hautveränderungen wie Petechien und Purpura, die durch disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) entstehen, Erythema multiforme, Erysipel und Veränderungen des Hautkolorits durch verminderte periphere Perfusion kommen.^{ii,xxxviii}

1.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik der neonatalen Sepsis stellt auch zur heutigen Zeit noch ein großes Problem dar, dem sich auch diese Arbeit widmet.

Der Goldstandard zur Diagnose der Sepsis ist die Blutkultur, die allerdings in der Klinik aus verschiedenen Gründen einen nicht so großen Stellenwert hat. Zum einen ist es schwierig, bei sehr kleinen Neugeborenen die benötigte Menge an Blut abzunehmen, woraus sich meist ein falsch negatives Ergebnis ergibt. Zum anderen sind die Befunde einer Kultur erst nach mindestens 24 bis 48 Stunden verfügbar, aber ein verzögerter Beginn der Antibiotikatherapie wäre fatal. Und selbst wenn die Kultur als Goldstandard gehandhabt wird, muss erwähnt werden, dass weder die Sensitivität noch die Spezifität gleich 100% sind.^{ii,xl,xli,xlii}

Es gibt mittlerweile vielfältige Ansätze, die neonatale Sepsis zu diagnostizieren, ich möchte allerdings nur auf das Blutbild und seine Parameter eingehen um den Rahmen nicht zu sprengen.

Hämatologische Parameter in der Diagnostik der EOS

In den 80ern waren hämatologische Parameter das wichtigste diagnostische Mittel in der Diagnose der neonatalen Sepsis. Leukozyten, neutrophile Granulozyten und ihre unreifen Vorstufen, die I/T-Ratio, Thrombozyten und noch viele andere wurden einzeln und als Kombination in der Diagnostik der EOS und der LOS untersucht und eingesetzt.^{xliii} Heute sind diese Parameter in der Wissenschaft zwar durch modernere zurück gedrängt worden, finden in der Praxis aber wegen ihrer Einfachheit und raschen Verfügbarkeit noch immer die meiste Verwendung.

Leukozyten: Die Leukozyten sind ein sehr eingeschränktes Mittel in der Diagnostik der neonatalen Sepsis, da sie innerhalb der ersten Lebenstage sehr stark variieren können.^{ii,xxxviii} Christensen et al^{xliv} untersuchten Faktoren, die den Verlauf der Leukozyten beeinflussen können und fanden einen signifikanten Unterschied zwischen arteriellen und venösen Blutproben und sogar ein kräftiges Schreien der Neugeborenen beeinflusste die Leukozyten-Werte. Besonders in den ersten 48 Lebensstunden sind die Leukozyten-Werte sehr unzuverlässig.ⁱⁱ Nach Fowlie et al^{xlv} liegt die Sensitivität der Leukozyten in den ersten 90 Lebenstagen zwischen 18% und 78% und die Spezifität zwischen 76% und 98%.

Neutrophile Granulozyten und I/T-Ratio: Obwohl die neutrophilen Granulozyten eine bessere diagnostische Güte aufweisen, sind sie durch zahlreiche Faktoren beeinflussbar. So können mütterliche und neonatale Faktoren wie mütterlicher Bluthochdruck und Fieber, Asphyxie, Mekoniumaspirationssyndrom und sogar längeres Weinen die Neutrophilen-Werte verändern.^{ii,xlvi} In einer Studie von Carballo et al^{xlvii} wurde sogar ein Unterschied der Neutrophilen-Werte bei Neugeborenen auf Meereshöhe und in größerer Höhe gefunden. Neben diesen Veränderungen ist aber auch ein physiologischer Anstieg der neutrophilen Granulozyten und der I/T-Ratio innerhalb der ersten Tage zu beachten. Am häufigsten wird in diesem Zusammenhang die Studie von Manroe et al^{xlviii} aus den späten 70ern zitiert. Darin wird der Verlauf der neutrophilen Granulozyten und ihren Ratios in den ersten 28 Lebenstagen dokumentiert und analysiert. Die neutrophilen Granulozyten erreichen demnach zwischen zwölf und 14 Stunden postpartal ihren Spitzenwert mit einem Minimum von 7800 Zellen/ μ l und einem Maximum von 14500 Zellen/ μ l. Die I/T-Ratio liegt laut dieser Studie in den ersten 24 Stunden bei einem Maximum von 0,16 und fällt danach langsam auf 0,12 ab. Auch in anderen Studien wurden am zweiten Lebenstag eine physiologische Erhöhung der Neutrophilen-Werte und eine Linksverschiebung gefunden.^{xlix}

In der Diagnostik der neonatalen Sepsis lag die Sensitivität der neutrophilen Granulozyten zwischen 29% und 89% und die Spezifität zwischen 44% und 83%. Außerdem wird eine Neutropenie mit einer erhöhten Mortalitätsrate bei der neonatalen Sepsis in Verbindung gebracht.^l Die Sensitivität der I/T-Ratio schwankte in verschiedenen Studien zwischen 13% und 90%, die Spezifität zwischen 51% und 96%.^{xliv,xlix,li,lii,liiii,liv,lv}

Thrombozyten: In 10% bis 71% der septischen Neugeborenen findet man eine Thrombozytopenie.^{ii,lvilvii,lviii,lx} Manzoni et al^{lviii} untersuchten den Zusammenhang zwischen verschiedenen Keimen und der Thrombozytämie, fanden allerdings keine statistisch signifikanten Korrelationen.

Die Sensitivität der Thrombozyten wird in verschiedenen Studien zwischen 3% und 62%, die Spezifität zwischen 71% und 99% angegeben.^{xlv,lii,liiii,lx,lxi,lxii}

Kombinationen: Viele Autoren versuchten, die diagnostische Güte der Parameter zu erhöhen, indem sie verschiedene Blutbild-Parameter kombinierten und sogenannte Scoring-Systeme entwickelten.^{lii,liiii} Am erfolgreichsten waren dabei Rodwell et al^{liiii}. Mit mindestens drei pathologischen Werten erreichten sie zwar eine hohe Sensitivität mit 96%, aber einen enttäuschend niedrigen positiv prädiktiven Wert mit nur 31%. Aus diesem Grund, und weil das System auch sehr kompliziert und schwer umzusetzen war, setzte es sich in der Klinik nicht durch.^{xliii}

1.1.6 Therapie

Bei dem Verdacht eine neonatalen Sepsis muss die Entscheidung zum Antibiotikum nach Abnahme der Kultur und der Laborparameter sofort fallen, da die primären Zeichen zwar oft unspezifisch und unscheinbar sind, der Verlauf allerdings fulminant sein kann und in wenigen Stunden zum Tod des Patienten führen kann. Gleichzeitig steht man allerdings vor dem Problem, dass ein zu häufiger Einsatz von Antibiotika zu Resistenzen führt und somit verhindert werden sollte.

Auswahl und Dauer der antibiotischen Therapie

Die Wahl des Antibiotikums verlangt das Wissen, durch welche Keime die Infektion verursacht sein könnte. Da sich die Keime der Early-onset- von denen der Late-onset-Sepsis unterscheiden, sind auch die Richtlinien der Therapie unterschiedlich. Tritt die Infektion während der ersten Tage auf, sollten Antibiotika gewählt werden, die gegen gram-positive Kokken, vor allem Gruppe-B-Streptokokken, andere Streptokokken, *Listeria monocytogenes*, und gegen gram-negative Enterobazillen wirksam sind. Bei späterem Krankheitsbeginn sollten nosokomiale Keime, wie *Staphylokokkus aureus*, gram-negative Enterobazillen, Koagulase negative Staphylokokken (=CONS) und fallweise auch *Pseudomonas aeruginosa* abgedeckt werden.ⁱⁱ

Grundsätzlich folgt die Wahl des Antibiotikums weltweit offiziellen Richtlinien, sie sollte aber dem lokalen Keimspektrum immer wieder angepasst werden. Eine häufige Kombination setzte sich zusammen aus Ampicillin und einem Aminoglykosid, meist Gentamycin oder Ampicillin und einem Cephalosporin der dritten Generation, zum Beispiel Cefuroxim.^{ii,lxiii,lxiv}

In Graz wird die antibiotische Therapie meist mit Ampicillin und Cefuroxim durchgeführt. Ampicillin gehört als Penicillin zu den β -Lactam Antibiotika und zeigt (noch) eine gute Wirkung gegen Streptokokken, Entero- und Pneumokokken,

Neisserien, Enterobakterien wie E.coli (etwa die Hälfte der Stämme) und Proteus und auch gegen Haemophilus influenzae. Resistenzen gegenüber Ampicillin gibt es bei den Klebsiellen, bei Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter und Citrobacter und bei allen Penicillinase-bildenden Keimen, also die meisten Staphylokokken.^{ii,lxv} Cefuroxim gehört zu den Cephalosporinen der zweiten Generation und weist eine gute Wirkung gegen gram-negative Stäbchen, vor allem Haemophilus influenzae, aber auch gegen Penicillinase-bildende Staphylokokken auf. Cefuroxim ist gegenüber β -Lactamasen weitgehend unempfindlich. Resistent gegen Cefuroxim sind Pseudomonas aeruginosa, Enterokokken, Mykoplasmen, Chlamydien und Mykobakterien.^{lxv}

Eine aktuelle Studie von Muller-Pebody et al^{lxiv} zeigte eine Sensibilität der Early-onset-Bakteriämien von 94% auf die Kombination Penicillin und Gentamycin, 100% auf Amoxicillin plus Cefotaxime, 98% auf Amoxicillin und Penicillin und 96% auf die Monotherapie mit Cefotaxime. Bei der Late-onset-Sepsis fanden sie eine Sensibilität von nur 69% auf die Kombination von Flucloxacillin plus Gentamycin, 93% auf Amoxicillin plus Cefotaxime, 96% auf Amoxicillin und Gentamycin und 78% auf Cefotaxime als Monotherapie.^{lxiv}

Die Dauer der antibiotischen Therapie sollte mindesten sieben bis zehn Tage betragen. Bestätigt sich der Verdacht einer neonatalen Infektion nicht, so kann das Antibiotikum nach zwei Tagen wieder abgesetzt werden.^{lxvi,lxvii,lxviii}

1.2 Fragestellung und Zielsetzung

Neonatolog(inn)en stehen fast täglich vor der schwierigen Entscheidung, ein Neugeborenes als septisch einzustufen und eine Antibiotikatherapie zu beginnen oder auf den Einsatz von Antibiotika zu verzichten um Resistenzen zu vermeiden. Bei dieser Entscheidung ist das Blutbild einer der wichtigsten Parameter, die in der Beurteilung des Infektionsstatus zurate gezogen werden. In dieser Arbeit haben wir uns deshalb als Ziel gesetzt, die Reliabilität des Blutbildes als diagnostisches Mittel der Early- und Late-onset-Sepsis zu analysieren. In der Literatur ist dieses Thema bereits sehr häufig behandelt worden, doch wie sich gezeigt hat, weisen die verschiedensten Arbeiten ebenso verschiedenste Ergebnisse auf. In der Evidence Based Medicine sind Kliniker allerdings an die Richtlinien der Literatur gebunden, auch wenn sie in der Praxis oft anderes beobachten. Unsere Intention war daher nicht weltweite Standards in Frage zu stellen, sondern vielmehr auf lokale Unterschiede einzugehen und individuelle Richtlinien zu begründen. Diese Arbeit soll dabei vor allem für die neonatologische Intensivstation der Universitätsklinik Graz ein Anhaltspunkt in der Einschätzung der Blutbild-Parameter im Zusammenhang mit der Diagnostik der neonatalen Sepsis sein.

Ein weiteres großes Ziel dieser Studie war die Analyse der Normwerte des Blutbildes, da die am häufigsten zitierten Daten bereits vor über 20 Jahren veröffentlicht wurden und daher die Aktualität in Frage zu stellen ist. Wir betrachteten dabei allerdings nicht die durchschnittliche, gesunde neonatologische Bevölkerung, sondern einen repräsentativen Querschnitt der nicht septischen Patientenpopulation einer neonatologischen Intensivstation. Das Ziel war auch hier die lokalen Mittel- und Referenzwerte der Blutbild-Parameter beim Neugeborenen zu analysieren.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Early-onset-Sepsis

In dieser retrospektive Kohortenstudie wurden die Daten der Neugeborene gesammelt, die zwischen 2004 und 2007 auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätsklinik Graz aufgenommen wurden und bei denen in den ersten drei Lebenstagen mindestens einer der folgenden Werte bestimmt wurde: Leukozyten, Neutrophile Granulozyten, I/T-Ratio und/oder Thrombozyten. Es wurde eine Datenbank mit genauen perinatologischen, klinischen und laborchemischen Daten erstellt. Die Informationen wurden Arztbriefen, Dekursen, Laborbefunden und Krankenakten der Intensivstation entnommen. Die Krankenakten enthalten neben genauen Informationen zu Vitalparametern und verabreichten Medikamenten die detaillierten Ergebnisse aller auf der Station durchgeführten klinischen Untersuchungen, welche alle zwei bis vier Stunden durchgeführt wurden. Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Herz- und Atemfrequenz wurden halbstündig, oder wenn notwendig öfter gemessen, und dokumentiert.

Unmittelbar nach dem Anlegen und Vervollständigen der Datenbank wurde diese auf Fehler überprüft. Im Rahmen einer Erweiterung der Datenbank wurden die Daten jedes Patienten ein weiteres Mal kontrolliert und fallweise korrigiert. Kinder mit unvollständigen und fehlerhaften Daten wurden aus der Studienpopulation ausgeschlossen.

Einschlusskriterien waren zumindest ein dokumentierter Laborwert von Leukozyten, neutrophilen Granulozyten, I/T-Ratio oder Thrombozyten in den ersten 72 Lebensstunden und eine Dokumentation der klinischen und laborchemischen Parameter, die für die Klassifikation einer EOS notwendig sind.

Ausschlusskriterien waren ungenügend Informationen über den klinischen Zustand des Neugeborenen und fehlende Laborparameter der ersten 72 Lebensstunden.

2.1.2 Late-onset-Sepsis

In diese Studie wurden alle Kinder eingeschlossen, die zwischen 2004 und 2008 auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätsklinik Graz stationär waren, im Laufe ihres Aufenthaltes eine Late-onset-Sepsis entwickelten und bei denen

mindestens einmal während des Verlaufs der LOS zumindest einer der folgenden Werte bestimmt wurde: Leukozyten, neutrophile Granulozyten, I/T-Ratio und/oder Thrombozyten. Jedes dieser Neugeborenen war seit seiner Geburt stationär und wurde in der Zwischenzeit nicht nach Hause entlassen. Neugeborene, die während ihres Aufenthaltes mehrere Episoden einer LOS entwickelten, wurden mit jeder dieser Infektion einzeln in die Datenbank aufgenommen. Pro Kind wurden bis zu fünf Episoden einer LOS dokumentiert. Es wurde eine genaue Datenbank mit klinischen und laborchemischen Daten erstellt. Wie auch bei der EOS wurden die Informationen Arztbriefen, Dekursen, Laborbefunden und Krankenakten der Intensivstation entnommen. Es wurden ausschließlich Kinder in die Datenbank aufgenommen, bei welchen eine LOS diagnostiziert wurde. Es wurden alle Laborparameter gesammelt, die in dem Zeitraum zwischen drei Tage vor bis zwei Tage nach den Beginn der klinischen Infektion dokumentiert wurden.

Nach der Fertigstellung der Datenbank wurde diese auf Fehler kontrolliert und fallweise korrigiert. Kinder mit fehlenden oder unklaren Daten wurden aus der Studienpopulation ausgeschlossen.

Einschlusskriterien waren eine gesicherte Late-onset-Sepsis und zumindest ein dokumentierter Laborwert von Leukozyten, neutrophilen Granulozyten, I/T-Ratio oder Thrombozyten in einem Zeitraum von drei Tage vor bis zwei Tage nach Diagnosestellung einer LOS.

Ausschlusskriterien waren ungenügend Informationen über den klinischen Zustand des Neugeborenen und fehlende Laborparameter im Verlauf der LOS.

2.2 Definition der Sepsis

Da es sich um eine retrospektive Studie handelte, wurde auch die Diagnose der Early-onset-Sepsis retrospektiv gestellt. Bei den Kindern mit EOS-Verdacht wurde noch vor Beginn der Antibiotika-Therapie mit Hilfe einer peripheren, oder, wenn möglich, einer zentralen Venenabnahme eine Kultur abgenommen und angelegt. Als positiv wurden Blutkulturen und Kulturen von Trachealsekret gezählt, bei denen ein Wachstum pathogener Keime, das heißt Keime, die nicht zur physiologischen Hautflora oder zur Flora des oberen Respirationstrakts gehören, gefunden wurde.

Um die Diagnose der klinisch positiven Sepsis zu stellen, mussten in den ersten 72 Lebensstunden mindestens drei von fünf klinischen Zeichen erfüllt werden und entweder maternale Risikofaktoren oder ein positiver laborchemischer Sepsis-Screen vorhanden sein. Gleichzeitig musste eine Antibiotika-Therapie von mindestens sieben Tagen durchgeführt werden. Die fünf klinischen Zeichen einer Infektion waren:

- a. Respiratorische Symptome: Tachypnoe $>60/\text{min}$, Einziehungen, Nasenflügeln, Apnoe, Zyanose, Atemnot
- b. Kardiozirkulatorische Symptome: arterielle Hypotonie, Tachykardie $>180/\text{min}$ oder Bradykardie $<100/\text{min}$
- c. Neurologische Symptome: Irritabilität, Lethargie, Krämpfe
- d. Verlängerung der Rekapillarierungszeit auf drei Sekunden und länger oder schlechtes Hautkolorit
- e. Körperkerntemperatur $>38,5^\circ\text{C}$ oder $<36,0^\circ\text{C}$

Zu den maternalen Risikofaktoren wurden vorzeitiger Blasensprung (bei Reifgeborenen >18 Stunden), Amnioninfektionssyndrom und Fieber während den Wehen gezählt.^{lxix}

Der Sepsis-Screen setzt sich zusammen aus CRP $>8\text{mg/L}$, Leukozyten $<9.000/\mu\text{l}$ oder $>34.000/\mu\text{l}$, neutrophile Granulozyten $<7.000/\mu\text{l}$ bzw. $<2.000/\mu\text{l}$ in den ersten 24h oder $>14.400/\mu\text{l}$ und I/T-Ratio $>0,2$ und musste mindestens zwei dieser vier Parameter erfüllen, um als positiv gerechnet zu werden.^{lxix}

Die Neugeborenen dieser Datenbank wurden nach der Wahrscheinlichkeit einer EOS in vier Gruppen geteilt:

- **Gruppe 1:** Kultur-positive EOS
- **Gruppe 2:** Klinisch positive EOS (negative Kultur, jedoch mindestens drei von fünf klinischen Zeichen mit positivem Sepsisscreen und/oder maternalen Risikofaktoren, Antibiotika- Therapie über mindestens sieben Tage)
- **Gruppe 3:** Unklarer Infektionsstatus (negative Kultur, weniger als drei von fünf klinischen Zeichen, inklusiver sedierter Neugeborene, deren neurologischer Status nicht verwertbar war, weniger als zwei pathologische Werte im Sepsis-Screen)
- **Gruppe 4:** EOS-negativ (negative Kultur, weniger als drei klinische Zeichen einer Infektion und/oder keine maternalen Risikofaktoren mit negativem laborchemischen Sepsis-Screen, Antibiotika-Therapie über maximal drei Tage)

Die Diagnose der LOS wurde mit den selben Kriterien gestellt, allerdings wurden im Gegensatz zur EOS nur Neugeborenen in die Studienpopulation aufgenommen, die bereits die Diagnosekriterien erfüllten, wodurch es in dieser Studie keine Kontrollgruppe gab.

2.3 Bestimmung der Laborwerte

Die Blutbild-Werte wurden im Labor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz analysiert. Das Blutbild wurde maschinell mit dem Counter Sysmex XE-2100 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) bestimmt. Das Differenzialblutbild wurde teilweise sowohl manuell im Auflichtmikroskop ausgezählt als auch im Counter Sysmex XE-2100 analysiert. Die neutrophilen Granulozyten und die I/T-Ratio wurden über die segmentkernigen Granulozyten und deren unreife Vorstufen berechnet (neutrophile Granulozyten = unreife Vorstufen + segmentkernige Granulozyten; I/T-Ratio = unreife Vorstufen / Gesamtzahl der neutrophile Granulozyten).

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS 18 (SPSS Inc., 2009, Chicago, USA) und Microsoft Excel Mac 2008 (Microsoft Corporation, 2008, Redmond, USA) durchgeführt. Es wurde die Inzidenz pathologischer laborchemischer Werte des Blutbildes in den verschiedenen Gruppen der EOS-Studie und in der Gesamtpopulation der LOS-Studie berechnet. Alle Berechnungen wurden mit den Cut-off-Werten des Sepsis-Screens, für die Prozentzahlen der neutrophilen Granulozyten mit den Grenzwerten 25% bis 65%^{xxxvi} und für die Thrombozyten mit dem Grenzwert $<150.000/\mu\text{l}^{\text{xx}}$ durchgeführt.

2.4.1 Early-onset-Sepsis

Um die Korrelation zwischen EOS und den Laborwerten zu beschreiben, wurden schrittweise für verschiedenste Grenzwerte die statistischen Parameter Sensitivität, Spezifität, negativ und positiv prädiktiver Wert und der Youden-Index berechnet und verglichen. Die Cut-off-Werte mit den höchsten Youden-Indices (= Sensitivität + Spezifität - 1) wurden als rechnerisch beste Cut-off-Werte definiert. Anschließend wurde für diese Cut-off Werte sowie die Grenzwerte des Sepsis-Screens Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und die positive Likelihood-Ratio für die Kultur-positive EOS einzeln und die Kultur- und klinisch positive EOS für die ersten drei Lebenstage gesamt sowie im Einzelnen berechnet. Weiters wurden die Werte kombiniert und die diagnostische Güte berechnet. Für diese Berechnungen wurden Neugeborene mit unklarem Infektionsstatus ausgeschlossen. Zusätzlich wurden die Laborwerte aller vier EOS Gruppen auf statistisch signifikante Unterschiede untersucht.

Der Verlauf der Parameter des Blutbildes wurde mittels Mittelwerte plus/minus eine Standardabweichung und Mediane und die Perzentilen für die gesamte Studienpopulation, die EOS-negativen und die EOS-negativen, nicht kritisch kranken Kinder bestimmt. Die letzte Gruppe ergab sich durch Ausschluss aller Kinder mit Mekoniumaspirationssyndrom, schwerer Asphyxie und/oder schwerem IRDS Grad III und IV. In einer grafischen Darstellung wurden die mittleren Werte der Früh- mit denen der Reifgeborenen verglichen. Die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurden mit dem p-Wert beschrieben.

P-Werte wurden je nach Verteilung der Werte mit dem t-Test oder dem Mann-Whitney-Test berechnet. Statistische Signifikanz wurde erreicht ab einem Wert von $<0,05$, und angegeben in $p<0,05$ oder $p<0,01$.

2.4.2 Late-onset-Sepsis

Mit den oben genannten Grenzwerten und den in der EOS-Studie berechneten Grenzwerten wurden die Häufigkeiten pathologischer Werte der einzelnen Parameter berechnet und verglichen. Bei den Leukozyten und den neutrophilen Granulozyten wurde einzeln der Zusammenhang zwischen der LOS und sowohl erhöhten als auch erniedrigten Werte der beiden Parameter berechnet.

Der Verlauf der Häufigkeiten pathologischer Werte und auch der Verlauf der Mittelwerte während des Krankheitsverlaufs (drei Tage vor bis zwei Tage nach Ausbruch der LOS) wurde beschrieben.

Abschließend wurden wiederum die einzelnen Parameter kombiniert und als Sepsis-Score eingesetzt. Für jeden richtig positiven Parameter wurde ein Punkt verteilt und die Häufigkeiten der Punkteanzahl wurden berechnet und verglichen. Ebenso wurde der Verlauf der Höhe des Sepsis-Scores drei Tage vor, am ersten Tag und zwei Tage nach Ausbruch der LOS betrachtet.

3 Ergebnisse

3.1 Early-onset-Sepsis

In dem Zeitraum zwischen 2004 und 2007 wurden 1.310 Neugeborene an der neonatologischen Intensivstation der Universitätsklinik Graz stationär aufgenommen. In diese retrospektive Studie wurden davon, auf Grund von vorhandenen Laborwerte, 737 aufgenommen. Pro Patient wurden ein bis neun Leukozyten-Werte (Mittelwert 1,65), null bis neun Thrombozyten-Werte (Mittelwert 1,64) und null bis vier Differenzialblutbilder mit sowohl stab- als auch segmentkernigen Granulozyten (Mittelwert 1,22) bestimmt. Insgesamt wurden von allen Kindern in den ersten drei Lebenstagen 1.215 Werte von Leukozyten und 1.211 Werte von Thrombozyten bestimmt und 920-mal wurde ein Differenzialblutbild mit segment- und stabkernigen Granulozyten angefertigt, woraus die Neutrophilen-Zahlen absolut, die Prozentzahlen der neutrophilen Granulozyten und die I/T- Ratio berechnet wurden.

Das mediane Gestationsalter waren 34 Wochen und das mediane Geburtsgewicht lag bei 2.137g. Insgesamt waren 236 (32%) reif und 501 (68%) Kinder früh geboren. Ein Überblick über die perinatalen Daten ist in Tabelle 1 gegeben.

Von allen 737 in die Studie eingeschlossenen Neugeborenen wurde bei 39 (5,29%) über eine positive Kultur die Diagnose einer Early-onset-Sepsis gestellt. Bei 153 (20,76%) Kindern konnte eine Infektion klinisch bestätigt werden. Ein unklarer Infektionsstatus fand sich bei 99 (13,43%) Neugeborenen und bei 466 (60,52%) konnte eine EOS ausgeschlossen werden. Unter den Kindern mit Kultur-positiver EOS waren 25 (64%) Früh- und 14 (36%) Reifgeborene. Diese Verteilung änderte sich auch unter Berücksichtigung der klinisch positiven Fälle nur minimal (67%:33%). Die Inzidenz der EOS bezogen auf das Gestationsalter ist in Abbildung 2 dargestellt.

Gesamte Studienpopulation	737
Geschlecht (männlich: weiblich)	403:334 (55:45)
Geburtsgewicht in Gramm	2137 (400-5215)
Gestationsalter in Wochen	34 (23-43)
Gestationsalter <28 Wochen	67 (9)
Gestationsalter 28-32 Wochen	213 (29)
Gestationsalter 33-36 Wochen	221 (30)
Gestationsalter >36 Wochen	236 (32)
Small for gestational age (SFD)	68 (9)
Einlinge: Gemini: Trigemini	587:136:14 (80:18:2)
Positive maternale Risikofaktoren	204 (28)
Vorzeitiger Blasensprung	157 (21)
Amnioninfektionssyndrom	63 (9)
Fieber während der Wehen	22 (3)
Apgar 1	8 (0-10)
Apgar 5	9 (1-10)

Die Daten sind als Median (Minimum- Maximum) oder als Anzahl (%) angegeben.

Tabelle 1: Perinatale Daten der Studienpopulation

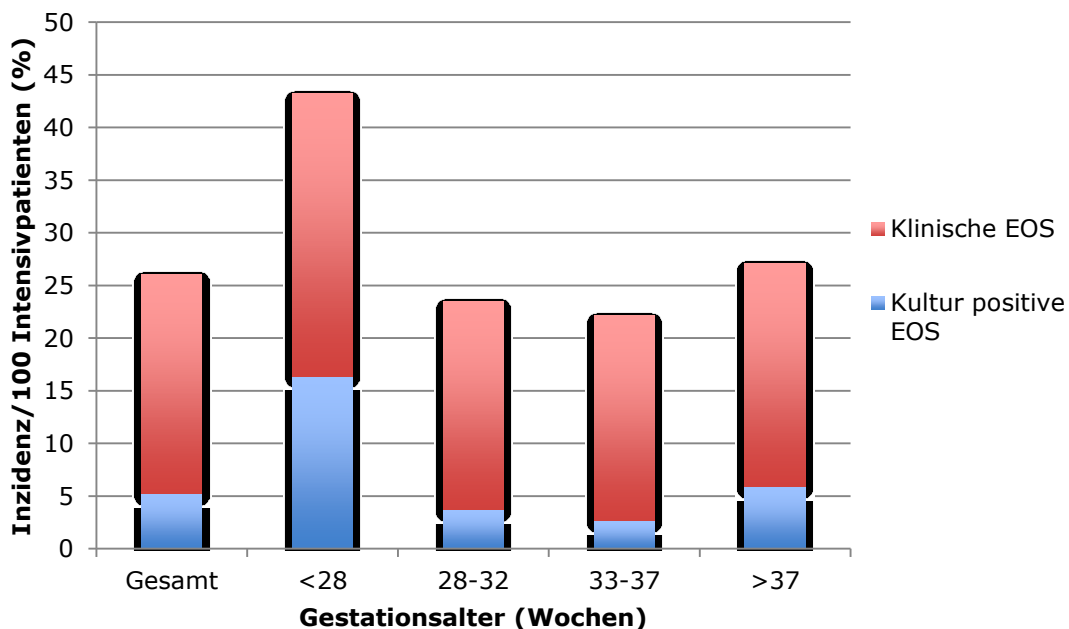


Abbildung 2: Inzidenz der Kultur- und klinisch positiven EOS bei Neugeborenen in verschiedenen Altersgruppen

3.2 Die EOS und das Blutbild

Ein guter Parameter zur Diagnose der Sepsis sollte bestenfalls garantieren können ein septisches Neugeborenes rechtzeitig zu diagnostizieren, sollte also sowohl eine hohe Sensitivität als auch einen hohen negativ prädiktiven Wert vorweisen. Gleichzeitig würde aber eine niedrige Spezifität zu unnötigen Antibiotikatherapien führen, was ebenfalls verhindert werden sollte.

Um den besten Cut-off-Wert zur Diagnostik zu berechnen, wurden Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und der Youden-Index für verschieden Werte in bestimmten Abständen berechnet und jeweils der Youden-Index verglichen. Hatten zwei Cut-off-Werte den gleichen Youden-Index, so wurde der Wert mit der höheren Sensitivität gewählt, da ein nicht diagnostiziertes Kind mit hoher Wahrscheinlichkeit versterben würde.

Das Blutbild zählt zu den Standards des klinischen Alltags in der Diagnostik der neonatalen Sepsis. Wir wollten in unserer Studie zeigen ob und wie viel Gewicht den Blutbild-Parametern in der EOS-Diagnostik zukommen soll und darf.

3.2.1 Leukozyten in der Diagnostik der EOS

Mit der oben genannten Technik wurden im Abstand von jeweils 500 Leukozyten/ μl die wichtigsten Parameter zur Bestimmung der diagnostischen Güte sowohl für die gesamte Gruppe, als auch einzelne Subgruppen und jeden einzelnen Tag, bestimmt und verglichen. Der optimale Cut-off-Wert wurde nur für die Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS berechnet.

Der höchsten Youden-Index und damit der beste Cut-off-Wert wurde bei einem unteren Wert von 8.500 und einer oberen Grenze von 21.500 Leukozyten/ μl gefunden. Dabei ergab sich ein Youden-Index von 0,29 mit einer Sensitivität von 64% und einer Spezifität von 66%. Deutliche Unterschiede zwischen Früh- und Reifgeborenen gab es nicht (siehe Tabelle 2).

	Gesamt		0-24 Stunden		25-48 Stunden		49-72 Stunden	
	Cut-off	Y (Sens-Spez)	Cut-off	Y (Sens-Spez)	Cut-off	Y (Sens-Spez)	Cut-off	Y (Sens-Spez)
Gesamt	8,5- 21,5	0,29 (64-66)	9- 21,5	0,24 (55-69)	9,5- 25	0,25 (50-75)	5- 20,5	0,16 (28-88)
FG	7-21	0,3 (49-81)	9,5- 21,5	0,23 (56-67)	9,5- 21	0,32 (66-66)	7- 20,5	0,25 (55-70)
<28	9-26	0,19 (66-54)	9-26	0,21 (67-55)	8-24	0,31 (58-73)	9-20	0,17 (83-33)
28-32	8,5- 22	0,39 (80-59)	7,5- 20	0,29 (51-78)	9-21	0,29 (63-66)	7-20	0,29 (70-59)
33-36	8- 23,5	0,34 (47-87)	7- 23,5	0,21 (26-95)	9,5- 21	0,4 (66-75)	7-20	0,22 (31-91)
RG	9,5- 20,5	0,23 (66-57)	10- 22,5	0,26 (56-70)	9,5- 20,5	0,11 (38-73)	8,5- 20,5	0,09 (28-82)

Abkürzungen: Y...Youden-Index, Sens...Sensitivität, Spez...Spezifität, FG...Frühgeborene, RG...Reifgeborene

Die Cut-off-Werte sind in der Einheit $\times 10^3/\mu\text{l}$ angegeben

Tabelle 2: Cut-off-Werte der Leukozyten in der Diagnose der EOS mit Youden-Index

3.2.2 Neutrophile Granulozyten in der Diagnostik der EOS

Über den Youden-Index wurde der rechnerisch beste Cut-off-Wert in Abständen von jeweils 500 Zellen/ μl berechnet. Die optimalen Cut-off-Werte in der Diagnostik der neonatalen Sepsis zeigten sich bei 5.500 Zellen/ μl und 14.500 Zellen/ μl mit einem Youden-Index von 0,26, bei einer Sensitivität von 69% und einer Spezifität von 57%. Zwischen Früh- und Reifgeborenen gab es kaum Unterschiede (siehe Tabelle 3).

	Gesamt		0-24 Stunden		25-48 Stunden		49-72 Stunden	
	Cut-off	Y (Sens-Spez)	Cut-off	Y (Sens-Spez)	Cut-off	Y (Sens-Spez)	Cut-off	Y (Sens-Spez)
Gesamt	5,5-14,5	0,26 (69-57)	3-13	0,27 (61-67)	7,5-14,5	0,25 (72-53)	5-10	0,16 (70-47)
FG	4,5-14,5	0,27 (58-69)	4-13	0,27 (58-69)	5,5-14	0,3 (61-69)	5-10	0,22 (80-42)
<28	3,5-15	0,27 (52-75)	3-10	0,37 (70-67)	7,5-15	0,49 (89-60)	7-14,5	0,33 (100-33)
28-32	4,5-14,5	0,32 (73-59)	4-13,5	0,29 (60-69)	5,5-11	0,31 (80-51)	4,5-12,5	0,25 (86-39)
33-36	7-13	0,3 (84-46)	5,5-13	0,34 (69-64)	7,5-14,5	0,38 (77-61)	5,5-11	0,47 (80-67)
RG	5,5-14,5	0,27 (70-56)	5-14,5	0,3 (72-59)	3,5-9	0,2 (81-39)	7,5-15	0,3 (62-68)

Abkürzungen: Y...Youden-Index, Sens...Sensitivität, Spez...Spezifität, FG...Frühgeborene, RG...Reifgeborene

Die Cut-off-Werte sind in der Einheit $\times 10^3/\mu\text{l}$ angegeben

Tabelle 3: Cut-off-Werte der Absolutzahlen der Neutrophilen Granulozyten in der Diagnose der EOS mit Youden-Index

Der rechnerisch beste Cut-off-Wert für die Prozentzahlen der neutrophilen Granulozyten wurde über den Youden-Index in 5%-Abständen berechnet. Das beste Ergebnis erzielte dabei ein Wert von 40% bis 75% mit einem Youden-Index von 0,2, einer Sensitivität von 55% und einer Spezifität von 65%. Der untere Cut-off-Wert lag bei den Frühgeborenen mit 25% und bei ähnlicher Sensitivität und Spezifität deutlich niedriger als bei den Reifgeborenen (siehe Tabelle 4).

	Gesamt		0-24 Stunden		25-48 Stunden		49-72 Stunden	
	Cut- Off	Y (Sens- Spez)	Cut- Off	Y (Sens- Spez)	Cut- Off	Y (Sens- Spez)	Cut- Off	Y (Sens- Spez)
Gesamt	40-75	0,2 (55-65)	40-75	0,23 (53-70)	40-70	0,16 (60-55)	0-50	0,2 (88-32)
FG gesamt	25-75	0,22 (43-79)	25-75	0,25 (42-83)	40-75	0,13 (43-70)	0-50	0,27 (90-37)
<28	35-65	0,21 (63-58)	25-65	0,46 (70-76)	40- 100	0,44 (44-100)	0-55	0,33 (100-33)
28-32	40-75	0,19 (52-67)	35-75	0,17 (40-77)	0-60	0,21 (80-41)	0-60	0,41 (71-70)
33-36	0-75	0,38 (59-79)	0-75	0,4 (56-84)	0-70	0,2 (59-61)	50- 65	0,38 (80-58)
RG	50-80	0,27 (51-76)	50-80	0,23 (41-82)	45-70	0,22 (66-57)	45- 80	0,34 (38-95)

Abkürzungen: Y...Youden-Index, Sens...Sensitivität, Spez...Spezifität, FG...Frühgeborene, RG...Reifgeborene

Die Cut-off-Werte sind in der Einheit Prozent angegeben

Tabelle 4: Cut-off-Werte der Prozentzahlen der Neutrophilen in der Diagnose der EOS mit Youden-Index

3.2.3 I/T-Ratio in der Diagnostik der EOS

Es wurde mit jedem Wert zwischen null und zwei in 0,1-Schritten der Youden-Index berechnet um den rechnerisch besten Cut-off-Wert zu identifizieren. Für die gesamte Population ergab sich ein rechnerisch beste Cut-off von $<0,05$, mit einer Sensitivität von 66% und einer Spezifität von 62%. Bei Reifgeborenen lag der Cut-off mit $<0,1$ deutlich höher als bei Frühgeborenen (siehe Tabelle 5).

	Gesamt		0-24 Stunden		25-48 Stunden		49-72 Stunden	
	Cut-off	Y (Sens-Spez)	Cut-off	Y (Sens-Spez)	Cut-off	Y (Sens-Spez)	Cut-off	Y (Sens-Spez)
Gesamt	$>0,05$	0,28 (66-62)	$>0,07$	0,22 (45-77)	$>0,05$	0,34 (52-82)	$>0,05$	0,1 (36-73)
FG	$>0,05$	0,33 (67-66)	$>0,05$	0,24 (57-67)	$>0,05$	0,35 (54-82)	$>0,1$	0,02 (15-87)
<28	$>0,1$	0,35 (52-83)	$>0,07$	0,32 (65-67)	$>0,1$	0,46 (56-90)	zu wenig Werte	
28-32	$>0,05$	0,27 (61-66)	$>0,05$	0,21 (51-70)	$>0,05$	0,28 (52-76)	$>0,05$	0,12 (43-70)
33-36	$>0,05$	0,37 (64-74)	$>0,04$	0,22 (61-61)	$>0,05$	0,45 (55-90)	$>0,07$	0,02 (10-92)
RG	$>0,1$	0,32 (46-86)	$>0,1$	0,24 (41-83)	$>0,05$	0,32 (50-82)	$>0,05$	0,28 (46-82)

Abkürzungen: Y...Youden-Index, Sens...Sensitivität, Spez...Spezifität, FG...Frühgeborene, RG...Reifgeborene

Tabelle 5: Cut-off-Werte der I/T-Ratio in der Diagnostik der EOS mit Youden-Index

3.2.4 Thrombozyten in der Diagnostik der EOS

Es wurde in einem Abstand von 10.000 Zellen/ μl der Youden-Index mit Sensitivität und Spezifität berechnet um den rechnerisch besten Cut-off-Wert zu identifizieren. Für die gesamte Population war dabei ein Referenzwert von $<200.000/\mu\text{l}$ mit einer Sensitivität von 55% und einer Spezifität von 63% der rechnerisch beste Cut-off-Wert bei einem Youden-Index von 0,18. Unterschiede zwischen Früh- und Reifgeborenen gab es kaum (siehe Tabelle 6).

	Gesamt		0-24 Stunden		25-48 Stunden		49-72 Stunden	
	Cut-off	Y (Sens-Spez)	Cut-off	Y (Sens-Spez)	Cut-off	Y (Sens-Spez)	Cut-off	Y (Sens-Spez)
Gesamt	<200	0,18 (55-63)	<190	0,16 (46-69)	<180	0,18 (35-82)	<220	0,3 (65-65)
FG gesamt	<180	0,14 (46-68)	<190	0,12 (49-64)	<220	0,11 (53-58)	<210	0,3 (59-71)
<28	<140	0,16 (24-92)	<190	0,12 (62-50)	<140	0,25 (25-100)	<140	0,5 (50-100)
28-32	<180	0,3 (56-74)	<210	0,25 (67-58)	<180	0,19 (33-86)	<170	0,66 (80-86)
33-36	<200	0,04 (48-56)	<100	0,01 (2-98)	<220	0,16 (57-59)	<210	0,05 (31-74)
RG	<200	0,32 (53-79)	<200	0,24 (46-79)	<200	0,29 (50-79)	<200	0,34 (58-76)

Abkürzungen: Y...Youden-Index, Sens...Sensitivität, Spez...Spezifität, FG...Frühgeborene, RG...Reifgeborene

Die Cut-off-Werte sind in der Einheit $\times 10^3/\mu\text{l}$ angegeben

Tabelle 6: Cut-off-Werte der Thrombozyten in der Diagnostik der EOS mit Youden-Index

3.2.5 Diagnostische Genauigkeit des Blutbildes in der Diagnostik der EOS

Erregerspektrum und Korrelation mit den Blutbild-Werten

Von 737 Neugeborenen wurde bei 39 (5,3%) ein Erreger mittels Kultur identifiziert. Am häufigsten wurden dabei Streptokokken der Gruppe B (51%), am zweithäufigsten Ureaplasmen (26%) nachgewiesen (siehe Abbildung 3). Die Tabellen 7 bis 10 zeigen die aus dem Blut oder dem Trachealsekret isolierten Keime und deren Korrelationen mit pathologischen Werten des Blutbildes.

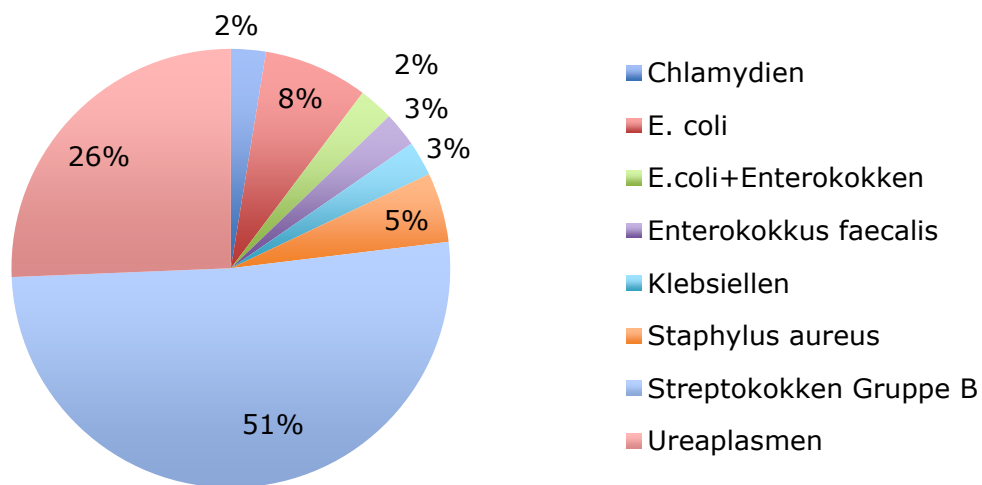


Abbildung 3: Häufigkeiten der Erreger bei den EOS Kultur-positiven Neugeborenen

Keim	n	%	9,0-34 n (%)	8,5-21,5 n (%)
Streptokokken der Gruppe B	20	51	7 (35)	10 (50)
Ureaplasmen	10	26	5 (50)	7 (70)
E.coli	3	8	1 (33)	2 (67)
Staphylokokkus aureus	2	5	0 (0)	1 (50)
Chlamydien	1	3	1 (100)	1 (100)
Enterokokkus faecalis	1	3	0 (0)	1 (100)
E.coli/ Enterokokken	1	3	1 (100)	1 (100)
Klebsiellen	1	3	0 (0)	0 (0)
Gesamt	39	100	15 (39)	23 (59)

Die Ergebnisse sind dargestellt als Anzahl (n) und Prozent (%)

Die Grenzwerte sind angegeben in der Einheit $\times 10^3/\mu\text{l}$

Tabelle 7: Mittels Kultur isolierte Keime und deren Korrelation mit pathologischen Leukozyten-Werten

Keim	n	%	2/7-14,4 n (%)	5,5-14,5 n (%)
Streptokokken der Gruppe B	19	52,78	13 (68)	12 (63)
Ureaplasmen	9	25,00	5 (56)	6 (67)
E.coli	3	8,33	3 (100)	3 (100)
Staphylokokkus aureus	2	5,56	1 (50)	1 (50)
Chlamydien	1	2,78	1 (100)	1 (100)
Enterokokkus faecalis	1	2,78	1 (100)	1 (100)
E.coli/ Enterokokken	1	2,78	1 (100)	1 (100)
Gesamt	36	100	25 (69)	25 (69)

Die Ergebnisse sind dargestellt als Anzahl (n) und Prozent (%)

Die Grenzwerte sind angegeben in der Einheit $\times 10^3/\mu\text{l}$

Tabelle 8: Mittels Kultur isolierte Keime und deren Korrelation mit pathologischen Absolutzahlen der Neutrophilen

Keim	n	%	25-65 n (%)	40-75 n (%)
Streptokokken der Gruppe B	19	52,78	17 (90)	12 (63)
Ureaplasmen	9	25,00	5 (56)	4 (44)
E.coli	3	8,33	2 (67)	1 (33)
Staphylokokkus aureus	2	5,56	1 (50)	0 (0)
Chlamydien	1	2,78	1 (100)	1 (100)
Enterokokkus faecalis	1	2,78	1 (100)	1 (100)
E.coli/ Enterokokken	1	2,78	1 (100)	0 (0)
Gesamt	36	100	28 (78)	19 (53)

Die Ergebnisse sind dargestellt als Anzahl (n) und Prozent (%)

Die Grenzwerte sind angegeben in der Einheit Prozent

Tabelle 9: Mittels Kultur isolierte Keime und deren Korrelation mit pathologischen Prozentzahlen der Neutrophilen

Keim	n	%	>0,2 n (%)	>0,16 n (%)	>0,05 n (%)
Streptokokken der Gruppe B	19	53	4 (21)	6 (32)	13 (68)
Ureaplasmen	9	25	0 (0)	1 (11)	7 (78)
E.coli	3	8	0 (0)	0 (0)	3 (100)
Staphylokokkus aureus	2	6	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Chlamydien	1	3	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Enterokokkus faecalis	1	3	1 (100)	1 (100)	1 (100)
E.coli/ Enterokokken	1	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gesamt	36	100	5 (14)	8 (22)	25 (69)

Die Ergebnisse sind dargestellt als Anzahl (n) und Prozent (%)

Tabelle 10: Mittels Kultur isolierte Keime und deren Korrelation mit pathologischen I/T-Ratio-Werten

Keim	n	%	<150 n (%)	<200 n (%)
Streptokokken der Gruppe B	20	52,63	4 (20)	9 (45)
Ureaplasmen	10	26,32	2 (20)	5 (50)
E.coli	3	7,89	1 (33)	2 (67)
Staphylokokkus aureus	2	5,26	0 (0)	1 (50)
Chlamydien	1	2,63	1 (100)	1 (100)
Enterokokkus faecalis	1	2,63	0 (0)	1 (100)
E.coli/ Enterokokken	1	2,63	0 (0)	0 (0)
Gesamt	38	100	8 (22)	19 (53)

Die Ergebnisse sind dargestellt als Anzahl (n) und Prozent (%)

Die Grenzwerte sind angegeben in der Einheit $\times 10^3/\mu\text{l}$

Tabelle 11: Mittels Kultur isolierte Keime und deren Korrelation mit pathologischen Thrombozyten-Werten

Leukozyten in der Diagnostik der Kultur-positiven EOS

Für die Diagnostik der Kultur-positiven EOS waren Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert für Leukozyten unter 9.000/ μl oder über 34.000/ μl 38%, 75%, 44% und 93% und für die mittels Youden-Index berechneten Werte unter 8.500/ μl oder über 21.500 Leukozyten/ μl 59%, 66%, 44% und 81%. Die Sensitivität aller Grenzwerte war bei den Frühgeborenen höher als bei den Reifgeborenen. Umgekehrt wies die Spezifität bei den Reifgeborenen höhere Werte auf. Bei den Reifgeborenen war die Likelihood-Ratio gering höher bei einem Cut-off von 9.000/ μl bis 34.000 Leukozyten/ μl . In den anderen beiden Gruppen war diese allerdings bei dem mit dem Youden-Index berechneten Cut-off höher (siehe Tabelle 12).

	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	LR+
Kultur-positive EOS						
Gesamt	9-34	38 (23-55)	75 (71-79)	44 (37-51)	93 (90-96)	1,5 (1,2-2)
	8,5-21,5	59 (42-74)	66 (61-70)	44 (38-50)	81 (76-85)	1,7 (1,4-2)
RG	9-34	14 (2-43)	90 (84-95)	13 (2-38)	72 (65-79)	1,5 (0,4-5,3)
	8,5-21,5	43 (18-71)	69 (61-77)	12 (5-24)	92 (86-97)	1,4 (0,9-2,1)
FG	9-34	52 (31-72)	68 (62-73)	12 (6-19)	95 (91-97)	1,6 (1,2-2,1)
	8,5-21,5	68 (47-85)	64 (58-70)	44 (37-52)	96 (92-98)	1,9 (1,5-2,4)

Abkürzungen: RG...Reifgeborene; FG...Frühgeborene; PPW...positiv prädiktiver Wert; NPW...negativ prädiktiver Wert; LR+...positive Likelihood-Ratio

Die Cut-off- Werte sind in der Einheit $\times 10^3 / \mu\text{l}$ angegeben.

Tabelle 12: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) für verschiedene Cut-off-Werte in der Diagnostik der Kultur-positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen

Leukozyten in der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS

In der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS waren Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert für die Grenzwerte 9.000/ μl bis 34.000/ μl der Leukozyten 45%, 75%, 44% und 76% und für die rechnerisch besten Cut-off-Werte von 8.500/ μl bis 21.500/ μl 64%, 66%, 44% und 81%. Wieder war die Sensitivität bei den Frühgeborenen, jedoch die Spezifität bei den Reifgeborenen höher. Bei den Reifgeborenen zeigte der in der Literatur empfohlene Cut-off-Wert die höhere Likelihood-Ratio, bei den anderen beiden Gruppen waren die errechneten Cut-off-Werte in der Likelihood-Ratio überlegen (siehe Tabelle 13).

	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	LR+
Kultur- und klinisch positive EOS						
Gesamt	9-34	45(38-53)	75 (71-79)	44 (37-51)	76 (72-80)	1,8 (1,4-2,3)
	8,5-21,5	64 (56-70)	66 (61-70)	44 (38-51)	81 (76-85)	1,9 (1,6-2,2)
RG	9-34	23 (14-36)	90 (84-95)	52 (33-71)	72 (65-79)	2,4 (1,1-5,3)
	8,5-21,5	55 (42-67)	69 (61-77)	44 (33-56)	77 (69-84)	1,8 (1,3-2,5)
FG	9-34	56 (47-65)	68 (62-73)	42 (35-50)	79 (73-83)	1,7 (1,4-2,2)
	8,5-21,5	68 (59-76)	64 (59-70)	44 (37-52)	83 (77-87)	1,9 (1,6-2,3)

Abkürzungen: RG...Reifgeborene; FG...Frühgeborene; PPW...positiv prädiktiver Wert; NPW...negativ prädiktiver Wert; LR+...positive Likelihood-Ratio

Die Cut-off- Werte sind in der Einheit $\times 10^3 / \mu\text{l}$ angegeben.

Tabelle 13: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) für verschiedene Cut-off-Werte in der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen

Diagnostische Genauigkeit der Leukozyten im Verlauf der ersten drei Lebenstage

Die Sensitivität der Leukozyten-Werte war am ersten Tag am höchsten und fiel am zweiten und dritten Tag mit wenigen Ausnahmen ab. In der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS konnten die höchsten Werte mit den errechneten Cut-off-Werten für jeden einzelnen Tag erreicht werden (siehe Tabelle 14).

h	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	LR+
Kultur-positive EOS						
0-24h	9,0-34	40 (23-59)	84 (79-87)	17 (9-28)	94 (91-97)	2,5 (1,7-3,6)
	8,5-21,5	57 (37-75)	71 (65-75)	14 (8-21)	95 (92-97)	1,9 (1,5-2,4)
	9-21,5	63 (44-80)	69 (64-74)	15 (9-22)	96 (92-98)	2 (1,6-2,6)
25-48h	9,0-34	18 (5-40)	78 (72-84)	9 (3-22)	89 (83-93)	0,8 (0,4-1,7)
	8,5-21,5	32 (14-55)	76 (69-82)	14 (6-26)	90 (84-94)	1,3 (0,8-2,1)
	9,5-25	27 (11-50)	75 (68-81)	12 (4-24)	89 (83-94)	1,1 (0,6-1,8)
49-72h	9,0-34	18 (2-52)	56 (46-66)	4 (1-15)	86 (76-94)	0,4 (0,2-0,8)
	8,5-21,5	36 (11-69)	59 (49-69)	9 (2-21)	90 (80-96)	1,3 (0,9-1,8)
	5-20,5	27 (6-61)	88 (80-94)	20 (4-48)	92 (84-96)	2,3 (0,9-6,2)
Kultur- und klinisch positive EOS						
0-24h	9,0-34	31 (23-38)	84 (79-87)	45 (35-55)	74 (69-78)	1,9 (1,3-2,7)
	8,5-21,5	53 (44-61)	71 (65-75)	44 (36-51)	77 (73-82)	1,8 (1,4-2,2)
	9-21,5	55 (46-63)	69 (64-74)	43 (36-51)	78 (73-82)	1,8 (1,4-2,2)
25-48h	9,0-34	42 (33-52)	78 (72-84)	55 (44-65)	69 (62-75)	2 (1,4-2,8)
	8,5-21,5	46 (36-56)	76 (69-82)	54 (43-64)	69 (62-76)	1,9 (1,4-2,6)
	9,5-25	50 (40-59)	75 (68-81)	55 (45-65)	71 (64-77)	2 (1,4-2,7)
49-72h	9,0-34	38 (25-54)	56 (46-66)	29 (18-42)	66 (55-76)	0,9 (0,6-1,3)
	8,5-21,5	51 (36-66)	59 (49-69)	37 (25-50)	72 (61-82)	1,3 (0,9-1,8)
	5-20,5	28 (16-43)	88 (80-94)	52 (31-72)	72 (64-80)	2,3 (1,1-5,2)

Abkürzungen: h...Lebensstunden; PPW...positiv prädiktiver Wert; NPW...negativ prädiktiver Wert; LR+...positive Likelihood-Ratio

Die Cut-off-Werte sind in der Einheit $\times 10^3 / \mu\text{l}$ angegeben.

Tabelle 14: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) der Leukozyten in den ersten drei Lebenstagen

Neutrophile Granulozyten in der Diagnostik der Kultur-positiven EOS

In der Diagnostik der Kultur- positiven EOS mittels neutrophilen Granulozyten-Werte waren Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert für den Cut-off-Wert der absoluten Neutrophilen 7.000/ μl (bzw. 2.000/ μl in den ersten 24 Stunden) bis 14.400/ μl 61%, 63%, 14% und 94% und für den berechneten optimalen Grenzwert 5.500 Zellen/ μl bis 14.500 Zellen/ μl 69%, 57%, 14% und 95%. Die Sensitivität war bei den Reif-, die Spezifität wiederum bei den Frühgeborenen höher (siehe Tabelle 15).

	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	LR+
Kultur- positive EOS						
Gesamt	2/7-14,4	61 (43-77)	63 (58-68)	14 (9-21)	94 (90-97)	1,7 (1,3-2)
	5,5-14,5	69 (52-84)	57 (52-63)	14 (9-20)	95 (91-97)	1,6 (1,4-2)
RG	2/7-14,4	77 (46-95)	55 (45-64)	16 (8-28)	95 (87-99)	1,7 (1,3-2,3)
	5,5-14,5	77 (46-95)	56 (47-66)	17 (8-29)	95 (87-99)	1,8 (1,3-2,4)
FG	2/7-14,4	52 (31-73)	67 (61-73)	13 (7-21)	94 (89-97)	1,6 (1,2-2,1)
	5,5-14,5	65 (43-84)	58 (52-64)	13 (7-20)	98 (94-100)	1,6 (1,4-2)

Abkürzungen: RG...Reifgeborene; FG...Frühgeborene; PPW...positiv prädiktiver Wert; NPW...negativ prädiktiver Wert; LR+...positive Likelihood-Ratio

Die Cut-off- Werte sind in der Einheit $\times 10^3 / \mu\text{l}$ angegeben.

Tabelle 15: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) für verschiedene Cut-off-Werte der absoluten Neutrophilen in der Diagnostik der Kultur-positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen

Für die prozentuellen Neutrophilen-Werte lagen die Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert bei einem Cut-off von 25% bis 65% bei 78%, 42%, 12% und 95% und für den rechnerisch besten Cut-off von 40% bis 75% bei 53%, 65%, 13% und 93%. Die Sensitivität der Prozentzahlen der Neutrophilen war bei den Früh-, die Spezifität bei den Reifgeborenen höher (siehe Tabelle 16).

	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	LR+
Kultur-positive EOS						
Gesamt	25-65	78 (61-90)	42 (37-47)	12 (8-17)	95 (90-98)	1,3 (1,2-1,6)
	40-75	53 (35-70)	65 (60-70)	13 (8-20)	93 (89-96)	1,5 (1,2-1,9)
RG	25-65	85 (55-98)	29 (20-38)	12 (6-21)	94 (80-99)	1,2 (0,9-1,5)
	40-75	54 (25-81)	60 (50-69)	13 (6-26)	92 (83-97)	1,3 (0,9-2)
FG	25-65	74 (52-90)	48 (42-55)	12 (7-18)	95 (90-98)	1,4 (1,2-1,7)
	40-75	52 (31-73)	68 (62-74)	13 (7-22)	94 (89-97)	1,6 (1,2-2,2)

Abkürzungen: RG...Reifgeborene; FG...Frühgeborene; PPW...positiv prädiktiver Wert; NPW...negativ prädiktiver Wert; LR+...positive Likelihood-Ratio

Die Cut-off- Werte sind in der Einheit Prozent angegeben.

Tabelle 16: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) für verschiedene Cut-off-Werte der Prozentzahlen der Neutrophilen in der Diagnostik der Kultur-positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen

Neutrophile Granulozyten in der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS

In der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS waren Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert für die absoluten Neutrophilen mit einem Cut-off von 7.000/ μl (bzw. 2.000/ μl in den ersten 24 Lebensstunden) bis 14400/ μl 65%, 63%, 47% und 79% und mit dem mittels Youden-Index berechneten Grenzwert von 5.500/ μl bis 14.500/ μl 69%, 57%, 44% und 79%. Die Sensitivität war bei den Reifgeborenen, die Spezifität bei den Frühgeborenen höher (siehe Tabelle 17).

	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	LR+
Kultur- und klinisch positive EOS						
Gesamt	2/7-14,4	65 (58-72)	63 (58-68)	47 (40-53)	79 (73-83)	1,8 (1,5-2,1)
	5,5-14,5	69 (61-76)	57 (52-63)	44 (38-50)	79 (73-84)	1,6 (1,4-1,9)
RG	2/7-14,4	71 (57-82)	55 (45-64)	46 (35-56)	77 (66-86)	1,6 (1,2-2)
	5,5-14,5	70 (57-81)	56 (47-66)	47 (36-57)	78 (67-86)	1,6 (1,2-2,1)
FG	2/7-14,4	63 (53-71)	67 (61-73)	47 (39-55)	79 (73-85)	1,9 (1,5-2,4)
	5,5-14,5	68 (58-76)	58 (52-64)	43 (36-51)	79 (73-85)	1,6 (1,3-2)

Abkürzungen: RG...Reifgeborene; FG...Frühgeborene; PPW...positiv prädiktiver Wert; NPW...negativ prädiktiver Wert; LR+...positive Likelihood-Ratio

Die Cut-off- Werte sind in der Einheit $\times 10^3 / \mu\text{l}$ angegeben.

Tabelle 17: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) für verschiedene Cut-off-Werte der absoluten Neutrophilen in der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen

Bei den Prozentzahlen der Neutrophilen waren Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert bei einem Referenzbereich von 25% bis 65% 73%, 42%, 38% und 76% und bei dem rechnerisch besten Cut-off von 40% bis 70% 55%, 65%, 44% und 75%. Die Sensitivität war bei den Reif-, die Spezifität bei den Frühgeborenen höher (siehe Tabelle 18).

	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	LR+
Kultur- und klinisch positive EOS						
Gesamt	25-65	73 (66-79)	42 (37-47)	38 (33-44)	76 (69-82)	1,3 (1,1-1,4)
	40-75	55 (47-63)	65 (60-70)	44 (37-51)	75 (69-79)	1,6 (1,3-1,9)
RG	25-65	82 (70-91)	29 (20-38)	38 (30-47)	74 (59-86)	1,1 (0,9-1,4)
	40-75	59 (46-71)	44 (33-56)	44 (33-56)	73 (63-82)	1,5 (1,1-2)
FG	25-65	68 (58-76)	48 (42-55)	38 (31-45)	76 (69-83)	1,3 (1,1-1,6)
	40-75	53 (44-62)	68 (62-74)	44 (35-52)	75 (69-81)	1,6 (1,3-2,1)

Abkürzungen: RG...Reifgeborene; FG...Frühgeborene; PPW...positiv prädiktiver Wert; NPW...negativ prädiktiver Wert; LR+...positive Likelihood-Ratio

Die Cut-off-Werte sind in der Einheit Prozent angegeben.

Tabelle 18: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) für verschiedene Cut-off-Werte der Prozentzahlen der Neutrophilen in der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen

Diagnostische Genauigkeit der neutrophilen Granulozyten im Verlauf der ersten drei Lebenstage

Die Spezifität der absoluten Neutrophilen war am ersten Lebenstag am höchsten, die Sensitivität schwankte zwar bei den Kultur- und klinisch positiven Neugeborenen, war aber bei den mittels Youden-Index berechneten Grenzwerten an jedem einzelnen Tag am höchsten (siehe Tabelle 19).

h	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	LR+
Kultur-positive EOS						
0-24h	2-14,4	56 (35-75)	80 (74-84)	21 (12-32)	95 (91-97)	2,7 (2-3,8)
	3-13	67 (46-83)	67 (61-72)	16 (10-24)	95 (92-98)	2 (1,6-2,6)
	5,5-14,5	74 (54-89)	61 (55-67)	15 (10-23)	96 (92-98)	1,9 (1,6-2,4)
25-48h	7-14,4	39 (17-64)	58 (49-66)	11 (5-22)	87 (79-94)	0,9 (0,6-1,4)
	7,5-14,5	50 (26-74)	53 (44-62)	13 (6-23)	89 (79-95)	1,1 (0,8-1,5)
	5,5-14,5	39 (17-64)	71 (63-79)	16 (6-29)	90 (82-95)	1,4 (0,8-2,2)
49-72h	7-14,4	57 (18-90)	33 (22-47)	9 (3-22)	87 (66-97)	0,9 (0,6-1,3)
	5-10	43 (10-82)	47 (34-60)	9 (2-23)	88 (71-96)	0,8 (0,5-1,3)
	5,5-14,5	29 (4-71)	53 (40-66)	7 (1-22)	86 (71-95)	0,6 (0,3-1,2)
Kultur- und klinisch positive EOS						
0-24h	2-14,4	44 (35-53)	80 (74-84)	51 (41-60)	75 (69-79)	2,1 (1,6-2,9)
	3-13	61 (52-69)	67 (61-72)	47 (39-55)	78 (72-83)	1,8 (1,5-2,3)
	5,5-14,5	62 (53-70)	61 (55-67)	44 (37-51)	77 (71-82)	1,6 (1,3-2)
25-48h	7-14,4	65 (54-75)	58 (49-66)	50 (41-60)	71 (61-79)	1,5 (1,2-2)
	7,5-14,5	72 (61-81)	53 (44-62)	50 (41-59)	74 (64-82)	1,5 (1,2-1,9)
	5,5-14,5	53 (42-64)	71 (63-79)	55 (44-66)	70 (61-77)	1,9 (1,3-2,6)
49-72h	7-14,4	64 (45-80)	33 (22-47)	34 (23-48)	63 (44-79)	1 (0,7-1,3)
	5-10	70 (51-84)	47 (34-60)	42 (29-56)	74 (57-87)	1,3 (0,9-1,8)
	5,5-14,5	58 (39-75)	53 (40-66)	40 (26-56)	70 (54-82)	1,2 (0,8-1,8)

Abkürzungen: h...Lebensstunden; PPW...positiv prädiktiver Wert; NPW...negativ prädiktiver Wert; LR+...positive Likelihood-Ratio

Die Cut-off-Werte sind in der Einheit $\times 10^3 / \mu\text{l}$ angegeben.

Tabelle 19: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) der Absolutzahlen der neutrophilen Granulozyten in den ersten drei Lebenstagen

Die prozentuellen Werte der neutrophilen Granulozyten lieferten für jeden Tag eine ähnliche diagnostische Güte. Auch die Unterschiede zwischen den in der Literatur empfohlenen und den mittels Youden-Index berechneten Grenzwerten waren nicht deutlich (siehe Tabelle 20).

h	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	LR+
Kultur-positive EOS						
0-24h	25-65	74 (54-89)	48 (42-54)	12 (7-18)	95 (90-98)	1,4 (1,2-1,7)
	40-75	52 (32-71)	70 (65-76)	14 (8-23)	94 (90-97)	1,8 (1,3-2,3)
25-48h	25-65	78 (52-94)	46 (38-55)	16 (9-26)	94 (85-98)	1,4 (1,1-1,9)
	40-70	61 (36-83)	55 (46-64)	16 (8-26)	91 (83-96)	1,4 (1-1,9)
	40-75	39 (17-64)	71 (63-79)	16 (6-29)	90 (82-95)	1,4 (0,8-2,2)
49-72h	25-65	57 (18-90)	60 (47-72)	14 (4-33)	92 (79-98)	1,4 (0,9-2,4)
	0-50	86 (42-100)	32 (20-45)	13 (5-26)	95 (75-100)	1,3 (0,9-1,7)
	40-75	29 (4-71)	73 (60-84)	11 (1-35)	90 (78-97)	1,1 (0,5-2,5)
Kultur- und klinisch positive EOS						
0-24h	25-65	66 (58-74)	48 (42-54)	38 (32-44)	75 (68-81)	1,3 (1,1-1,5)
	40-75	53 (44-61)	70 (65-76)	46 (38-54)	75 (70-81)	1,8 (1,4-2,3)
25-48h	25-65	63 (52-73)	46 (38-55)	44 (35-53)	65 (54-74)	1,2 (0,9-1,5)
	40-70	60 (49-71)	55 (46-64)	47 (38-57)	68 (58-76)	1,3 (1-1,7)
	40-75	43 (33-54)	71 (63-79)	50 (38-62)	65 (57-73)	1,5 (1-2,2)
49-72h	25-65	55 (36-72)	60 (47-72)	43 (28-59)	71 (56-83)	1,4 (0,9-2,1)
	0-50	88 (72-97)	32 (20-45)	41 (30-54)	83 (61-95)	1,3 (1-1,7)
	40-75	21 (9-39)	73 (60-84)	30 (13-53)	63 (50-74)	0,8 (0,3-1,9)

Abkürzungen: h...Lebensstunden; PPW...positiv prädiktiver Wert; NPW...negativ prädiktiver Wert; LR+...positive Likelihood-Ratio

Die Cut-off-Werte sind in der Einheit Prozent angegeben.

Tabelle 20: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) der neutrophilen Granulozyten in den ersten drei Lebenstagen

I/T-Ratio in der Diagnostik der Kultur-positiven EOS

Für die Diagnostik der Kultur-positiven EOS waren Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert für die I/T-Ratio >0,2 14%, 97%, 36% und 92%, für den Cut-off-Wert >0,16 22%, 96%, 35% und 92% und für den mittels Youden-Index berechneten optimalen Cut-off-Wert >0,05 69%, 62%, 16% und 95%. Ein Unterschied zwischen Reif- und Frühgeborenen war nur bei dem Cut-off-Wert von >0,05 zu erkennen, wobei sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität bei den Frühgeborenen höher war. Die Likelihood-Ratio war bei dem errechneten Grenzwert immer am niedrigsten (siehe Tabelle 21).

	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	LR+
Kultur-positive EOS						
Gesamt	>0,2	14 (5-29)	97 (95-99)	36 (13-65)	92 (89-94)	5,5 (1,3-23,4)
	>0,16	22 (10-39)	96 (93-98)	35 (16-57)	92 (89-95)	5,3 (2,1-13,1)
	>0,05	69 (52-84)	62 (57-68)	16 (10-22)	95 (92-98)	1,9 (1,5-2,2)
RG	>0,2	15 (2-45)	96 (91-99)	33 (4-78)	91 (84-95)	4,3 (0,5-35)
	>0,16	23 (5-54)	96 (90-99)	38 (9-76)	91 (85-96)	5,2 (1,1-23,6)
	>0,05	54 (25-81)	55 (46-65)	12 (5-24)	91 (82-97)	1,2 (0,8-1,7)
FG	>0,2	13 (3-34)	98 (95-99)	38 (9-76)	92 (88-95)	6,4 (0,9-46,2)
	>0,16	22 (7-44)	96 (93-98)	33 (12-62)	93 (89-96)	5,3 (1,7-16,5)
	>0,05	78 (56-93)	66 (59-72)	18 (11-26)	97 (93-99)	2,3 (1,8-2,9)

Abkürzungen: RG...Reifgeborene; FG...Frühgeborene; PPW...positiv prädiktiver Wert; NPW...negativ prädiktiver Wert; LR+...positive Likelihood-Ratio

Tabelle 21: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) der I/T-Ratio für verschiedene Cut-off-Werte in der Diagnostik der Kultur-positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen

I/T-Ratio in der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS

Für die Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS waren Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert für die I/T-Ratio >0,2 15%, 97%, 74% und 70%, für den Cut-off-Wert >0,16 20%, 96%, 70% und 71% und für den mittels Youden-Index berechneten optimalen Cut-off-Wert >0,05 66%, 62%, 46% und 79%. Keiner der Werte zeigte große Unterschiede zwischen Früh- und Reifgeborenen. Die Likelihood-Ratio war für den Cut-off-Wert >0,2 immer am höchsten (mit Ausnahme der Reifgeborenen, bei denen der Cut-off von >0,16 eine höhere positive Likelihood-Ratio ergab) und für den Cut-off von >0,05 am niedrigsten (siehe Tabelle 22).

	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	LR+
Kultur- und klinisch positive EOS						
Gesamt	>0,2	15 (10-21)	97 (95-99)	74 (57-88)	70 (66-74)	5,9 (2,2-15,4)
	>0,16	20 (14-27)	96 (93-98)	70 (55-82)	71 (67-75)	4,7 (2,3-9,5)
	>0,05	66 (58-73)	62 (57-68)	46 (40-53)	79 (74-83)	1,8 (1,5-2,1)
RG	>0,2	16 (8-28)	96 (91-99)	71 (42-92)	68 (60-75)	4,6 (1,1-19,2)
	>0,16	21 (12-34)	96 (90-99)	72 (47-90)	69 (61-76)	4,8 (1,5-15)
	>0,05	64 (51-76)	55 (46-65)	44 (33-55)	74 (63-83)	1,4 (1,1-1,9)
FG	>0,2	14 (8-22)	98 (95-99)	76 (53-92)	71 (66-76)	6,8 (1,9-24,9)
	>0,16	19 (12-28)	96 (93-98)	69 (50-84)	72 (66-76)	4,7 (1,9-11,4)
	>0,05	67 (58-75)	66 (59-72)	48 (40-56)	81 (75-86)	1,6 (1,3-1,9)

Abkürzungen: RG...Reifgeborene; FG...Frühgeborene; PPW...positiv prädiktiver Wert; NPW...negativ prädiktiver Wert; LR+...positive Likelihood-Ratio

Tabelle 22: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) der I/T-Ratio für verschiedene Cut-off-Werte in der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen

Diagnostische Genauigkeit der I/T-Ratio im Verlauf der ersten drei Lebensstage

Die Sensitivität der I/T-Ratio in der Diagnostik der EOS war am ersten Tag am höchsten und fiel im Verlauf stark ab. Die höchste Likelihood-Ratio zeigte der Grenzwert von $>0,2$, allerdings verbunden mit einer sehr niedrigen Sensitivität (siehe Tabelle 23).

h	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	LR+
Kultur-positive EOS						
0-24h	>0,20	19 (6-38)	98 (95-99)	45 (17-77)	93 (89-95)	8,8 (2-37,7)
	>0,05	74 (54-89)	61 (55-67)	15 (10-23)	96 (92-98)	1,9 (1,6-2,4)
	>0,07	44 (25-65)	77 (72-82)	16 (8-26)	94 (90-96)	1,9 (1,4-2,7)
25-48h	>0,20	6 (0-27)	98 (95-100)	33 (1-91)	88 (82-93)	3,7 (0-465,7)
	>0,05	33 (13-59)	82 (74-88)	20 (8-39)	90 (83-95)	1,8 (1-3,5)
	>0,07	0	97 (88-100)	0	89 (79-96)	0
49-72h	>0,20	0	97 (88-100)	0	89 (79-96)	0
	>0,05	29 (4-71)	73 (60-84)	11 (1-35)	90 (78-97)	1,1 (0,5-2,5)
	>0,07	0	97 (88-100)	0	64 (53-74)	0
Kultur- und klinisch positive EOS						
0-24h	>0,20	13 (8-20)	98 (95-99)	75 (53-90)	70 (65-74)	6,2 (1,8-21,2)
	>0,05	58 (49-66)	61 (55-67)	42 (35-49)	75 (69-80)	1,5 (1,2-1,8)
	>0,07	45 (36-53)	77 (72-82)	48 (39-57)	74 (69-79)	1,9 (1,5-2,6)
25-48h	>0,20	11 (6-20)	98 (95-100)	83 (52-98)	63 (56-69)	7,5 (1,1-51,3)
	>0,05	52 (41-63)	82 (74-88)	66 (53-77)	72 (64-79)	2,9 (1,9-4,3)
	>0,07	0	97 (88-100)	0	64 (53-74)	0
49-72h	>0,20	0	97 (88-100)	0	64 (53-74)	0
	>0,05	36 (20-55)	73 (60-84)	43 (24-63)	68 (55-79)	1,4 (0,7-2,6)
	>0,07	0	97 (88-100)	0	64 (53-74)	0

Abkürzungen: h...Lebensstunden; PPW...positiv prädiktiver Wert; NPW...negativ prädiktiver Wert; LR+...positive Likelihood-Ratio

Tabelle 23: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert (95%-Konfidenzintervall) der I/T-Ratio in den ersten drei Lebensstagen

Thrombozyten in der Diagnostik der Kultur-positiven EOS

In der Diagnostik der Kultur-positiven EOS waren Sensitivität, Spezifität, negativ und positiv prädiktiver Wert für eine Thrombozytopenie $<150.000/\mu\text{l}$ 21%, 86%, 11% und 93%, und bei dem mittels Youden-Index berechneten Grenzwert $<200.000/\mu\text{l}$ 50%, 63%, 10% und 94% (siehe Tabelle 24).

	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	LR+
Kultur-positive EOS						
Gesamt	<150	21 (10-37)	86 (82-89)	11 (5-21)	93 (90-95)	1,5 (0,9-2,5)
	<200	50 (33-67)	63 (59-68)	10 (6-16)	94 (90-96)	1,4 (1,1-1,7)
RG	<150	14 (2-43)	93 (87-97)	17 (2-48)	92 (86-96)	2 (0,4-9,2)
	<200	36 (13-65)	79 (71-85)	14 (5-30)	93 (86-97)	1,7 (1-3)
FG	<150	25 (10-47)	83 (78-87)	10 (4-21)	93 (90-96)	1,4 (0,9-2,4)
	<200	58 (37-78)	56 (50-62)	10 (5-15)	94 (90-97)	1,3 (1,1-1,6)

Abkürzungen: RG...Reifgeborene; FG...Frühgeborene; PPW...positiv prädiktiver Wert; NPW...negativ prädiktiver Wert; LR+...positive Likelihood-Ratio

Die Cut-off- Werte sind in der Einheit $\times 10^3 / \mu\text{l}$ angegeben.

Tabelle 24: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) der Thrombozyten für verschiedene Cut-off-Werte in der Diagnostik der Kultur-positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen

Thrombozyten in der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS

In der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS waren Sensitivität, Spezifität, negativ und positiv prädiktiver Wert für die Thrombozyten unter 150.000/ μl 24%, 86%, 42% und 72% und bei dem mittels Youden-Index berechneten Grenzwert <200.000 Thrombozyten/ μl 55%, 63%, 39% und 77% (siehe Tabelle 25).

	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	LR+
Kultur- und klinisch positive EOS						
Gesamt	<150	24 (18-30)	86 (82-89)	42 (32-52)	72 (68-76)	1,7 (1,1-2,5)
	<200	55 (48-62)	63 (59-68)	39 (33-45)	77 (72-81)	1,5 (1,3-1,8)
RG	<150	14 (2-43)	93 (87-97)	17 (2-48)	92 (86-96)	2 (0,4-9,2)
	<200	53 (40-66)	79 (71-85)	53 (40-66)	79 (71-85)	2,5 (1,7-3,7)
FG	<150	25 (10-47)	83 (78-87)	10 (4-21)	93 (90-96)	1,4 (0,9-2,4)
	<200	56 (47-65)	56 (50-62)	35 (28-42)	75 (69-81)	1,3 (1,1-1,5)

Abkürzungen: RG...Reifgeborene; FG...Frühgeborene; PPW...positiv prädiktiver Wert; NPW...negativ prädiktiver Wert; LR+...positive Likelihood-Ratio

Die Cut-off-Werte sind in der Einheit $\times 10^3 / \mu\text{l}$ angegeben.

Tabelle 25: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) für verschiedene Cut-off-Werte in der Diagnostik der Kultur- und klinisch positiven EOS bei Früh- und Reifgeborenen

Diagnostische Genauigkeit der Thrombozyten im Verlauf der ersten drei Lebenstage

Während die Sensitivität am zweiten Tag am geringsten und am ersten und dritten Lebenstag in etwa gleich hoch war, war die Spezifität am zweiten Tag gegenüber den anderen beiden Tagen nur minimal höher (siehe Tabelle 26).

h	Cut-off	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	LR+
Kultur-positive EOS						
0-24h	<150	24 (10-44)	85 (81-88)	11 (5-22)	93 (90-96)	1,6 (0,9-2,7)
	<190	52 (33-71)	69 (64-74)	12 (7-19)	95 (91-97)	1,7 (1,3-2,2)
	<200	55 (36-74)	63 (58-68)	11 (6-17)	94 (91-97)	1,5 (1,2-1,8)
25-48h	<150	9 (1-29)	92 (87-96)	13 (2-38)	89 (84-93)	1,1 (0,2-5,8)
	<180	23 (8-45)	82 (76-88)	14 (5-29)	90 (84-94)	1,3 (0,7-2,6)
	<200	27 (11-50)	73 (66-79)	11 (4-23)	89 (83-94)	1 (0,6-1,7)
49-72h	<150	27 (6-61)	89 (81-94)	21 (5-51)	92 (84-96)	2,5 (0,9-6,9)
	<220	64 (31-89)	65 (55-74)	17 (7-31)	94 (86-98)	1,8 (1,2-2,7)
	<200	45 (17-77)	75 (65-83)	17 (6-35)	93 (85-97)	1,8 (1,1-3,1)
Kultur- und klinisch positive EOS						
0-24h	<150	24 (10-44)	85 (81-88)	11 (5-22)	93 (90-96)	1,6 (0,9-2,7)
	<190	46 (38-55)	69 (64-74)	39 (32-47)	75 (70-80)	1,5 (1,2-1,9)
	<200	52 (43-60)	63 (58-68)	37 (31-44)	75 (70-80)	1,4 (1,1-1,7)
25-48h	<150	18 (11-27)	92 (87-96)	59 (41-75)	64 (58-70)	2,3 (1-5,3)
	<180	35 (27-45)	82 (76-88)	56 (43-68)	67 (61-73)	2 (1,3-3,1)
	<200	41 (32-51)	73 (66-79)	48 (38-59)	66 (59-73)	1,5 (1,1-2,1)
49-72h	<150	29 (17-44)	89 (81-94)	56 (35-76)	72 (64-80)	2,7 (1,2-5,8)
	<220	65 (49-78)	65 (55-74)	47 (35-60)	79 (69-87)	1,8 (1,3-2,6)
	<200	50 (35-65)	75 (65-83)	49 (34-64)	76 (66-84)	2 (1,3-3,1)

Abkürzungen: h...Lebensstunden; PPW...positiv prädiktiver Wert; NPW...negativ prädiktiver Wert; LR+...positive Likelihood-Ratio

Die Cut-off-Werte sind in der Einheit $\times 10^3 / \mu\text{l}$ angegeben.

Tabelle 26: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio (95%-Konfidenzintervall) der Thrombozyten in den ersten drei Lebenstagen

3.2.6 Kombination der Parameter des Blutbildes in der Diagnostik der EOS

Kombination der in der Literatur empfohlenen Grenzwerte

Die in der Literatur empfohlenen Grenzwerte für die Leukozyten (9.000/ μ l bis 34.000/ μ l), die neutrophilen Granulozyten (absolut 2.000/ μ l/7.000/ μ l bis 14.400/ μ l und prozentuell 25% bis 65%), die Thrombozyten (<150.000/ μ l) und die I/T-Ratio (>0,2) wurden kombiniert und die Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und die positive Likelihood-Ratio wurden verglichen. Dabei wurde im Einzelnen jeder Fall zwischen mindesten einem Laborwert positiv und jeder von fünf Parametern positiv berechnet. Die höchste Likelihood-Ratio, nämlich 9,3, lieferte dabei der Fall mit fünf von fünf positiven Laborwerten, welcher allerdings eine sehr niedrige Sensitivität (2%) aufwies (siehe Tabelle 27).

Anzahl positiver Werte	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	LR+
Kultur-positive EOS					
≥ 1	92 (87-95)	23 (19-27)	9 (6-13)	96 (91-99)	1,2 (1-1,3)
≥ 2	74 (58-87)	61 (56-65)	14 (10-20)	96 (94-98)	1,9 (1,6-2,2)
≥ 3	41 (26-58)	88 (85-91)	24 (14-35)	94 (92-96)	3,5 (2,4-5,2)
≥ 4	15 (6-31)	97 (95-98)	30 (12-54)	93 (90-95)	4,9 (1,6-15,4)
5	0	100 (99-100)	0	92 (89-94)	0
Kultur- und klinisch positive EOS					
≥ 1	92 (87-95)	23 (19-27)	34 (30-38)	86 (79-92)	1,2 (1,1-1,3)
≥ 2	75 (68-81)	61 (56-65)	45 (40-51)	85 (81-89)	1,9 (1,6-2,2)
≥ 3	39 (32-46)	88 (85-91)	59 (50-67)	77 (73-81)	3,3 (2,4-4,6)
≥ 4	15 (10-21)	97 (95-98)	67 (51-81)	73 (69-76)	4,8 (2,1-11,1)
5	2 (1-5)	100 (99-100)	80 (28-99)	70 (67-74)	9,3 (0-4716,9)

Abkürzungen: PPW...positiv prädiktiver Wert; NPW...negativ prädiktiver Wert; LR+...positive Likelihood-Ratio

Tabelle 27: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio bei der Kombination der Blutbild-Werte

Kombination der mittels Youden-Index berechneten Grenzwerte

Es wurden die mittels Youden-Index berechneten Grenzwerte für die Leukozyten (8.500/ μ l bis 21.500/ μ l), die neutrophilen Granulozyten (absolut 5.500/ μ l bis 14.500/ μ l und prozentuell 40% bis 70%), die Thrombozyten (<200.000/ μ l) und die I/T-Ratio (>0,05) kombiniert und die Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und die positive Likelihood-Ratio verglichen. Dabei wurde im Einzelnen jeder Fall zwischen mindestens ein Laborwert positiv und jeder von fünf Parametern positiv berechnet. Die höchste Likelihood-Ratio, nämlich 6,5, lieferte dabei der Fall mit fünf positiven Laborwerten, welcher allerdings eine sehr niedrige Sensitivität (16%) aufwies (siehe Tabelle 28).

Anzahl positiver Werte	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	LR+
Kultur-positive EOS					
≥ 1	97 (87-100)	23 (19-28)	10 (7-13)	99 (95-100)	1,3 (1,1-1,4)
≥ 2	79 (64-91)	55 (50-60)	13 (9-18)	97 (94-99)	1,8 (1,5-2,1)
≥ 3	62 (45-77)	74 (70-78)	17 (11-25)	96 (93-98)	2,4 (1,9-3)
≥ 4	33 (19-50)	87 (84-90)	19 (10-30)	94 (91-96)	2,6 (1,7-4)
5	13 (4-27)	98 (96-99)	31 (11-59)	93 (90-95)	5,2 (1,3-21,1)
Kultur- und klinisch positive EOS					
≥ 1	95 (91-97)	23 (19-28)	35 (31-39)	91 (84-96)	1,2 (1,1-1,4)
≥ 2	82 (76-87)	55 (50-60)	44 (39-49)	88 (83-91)	1,8 (1,6-2,1)
≥ 3	64 (57-71)	74 (70-78)	52 (45-58)	83 (79-86)	2,5 (2,1-3)
≥ 4	35 (29-43)	87 (84-90)	54 (45-63)	76 (72-79)	2,8 (2-3,8)
5	16 (11-22)	98 (96-99)	74 (58-86)	73 (69-77)	6,5 (2,8-15,4)

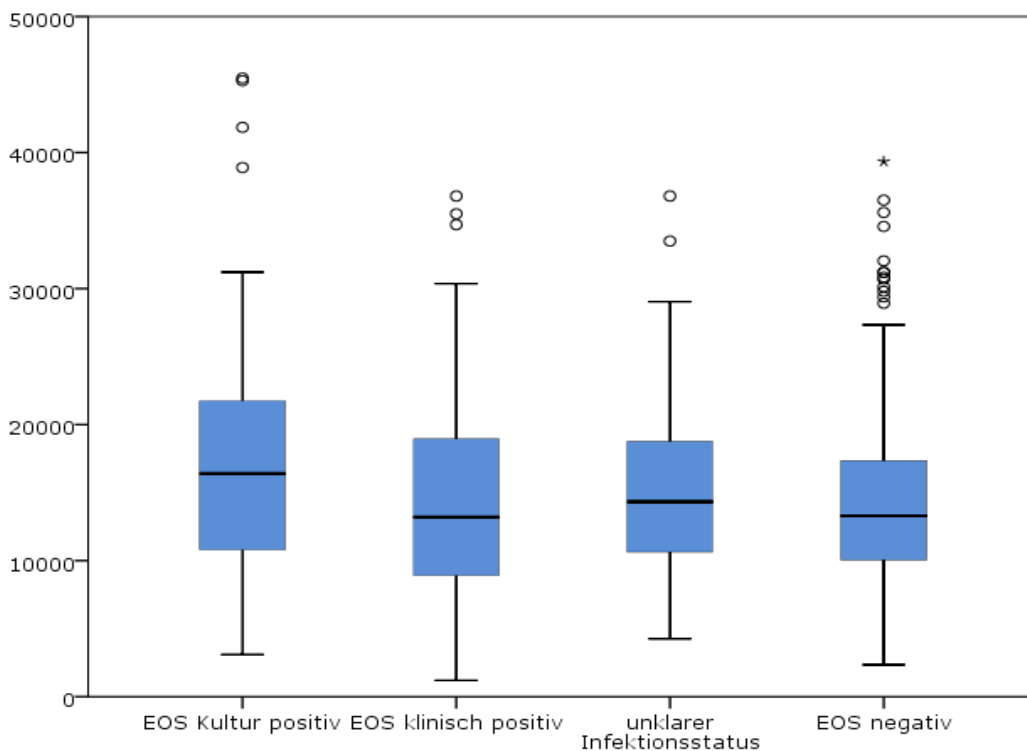
Abkürzungen: PPW...positiv prädiktiver Wert; NPW...negativ prädiktiver Wert; LR+...positive Likelihood-Ratio

Tabelle 28: Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert und Likelihood-Ratio bei Kombination der Blutbild-Werte

3.2.7 Mittlere Werte der Blutbild-Parameter bei EOS-positiven und -negativen Neugeborenen

Mittlere Leukozyten-Werte bei EOS-positiven und -negativen Neugeborenen

Im direkten Vergleich der einzelnen Sepsis-Gruppen war kein signifikanter Unterschied zu finden. Die Mittelwerte der Kultur- und klinisch positiven Gruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung 15.603 ± 9.418 Leukozyten/ μ l) waren nicht höher oder niedriger als die der EOS-negativen Studiengruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung 14.238 ± 5.869 Leukozyten/ μ l) (siehe Abbildung 4).

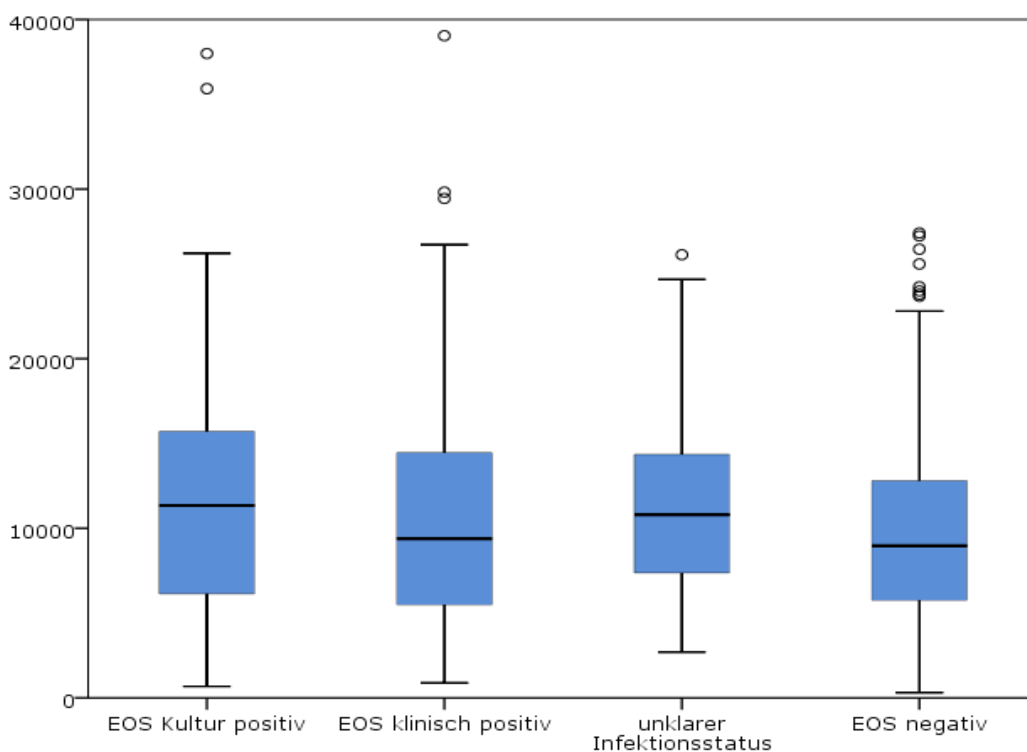


Kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen EOS-Gruppen

Abbildung 4: Leukozyten-Werte bei EOS-positiven und -negativen Neugeborenen

Mittlere Neutrophilen-Werte bei EOS-positiven und -negativen Neugeborenen

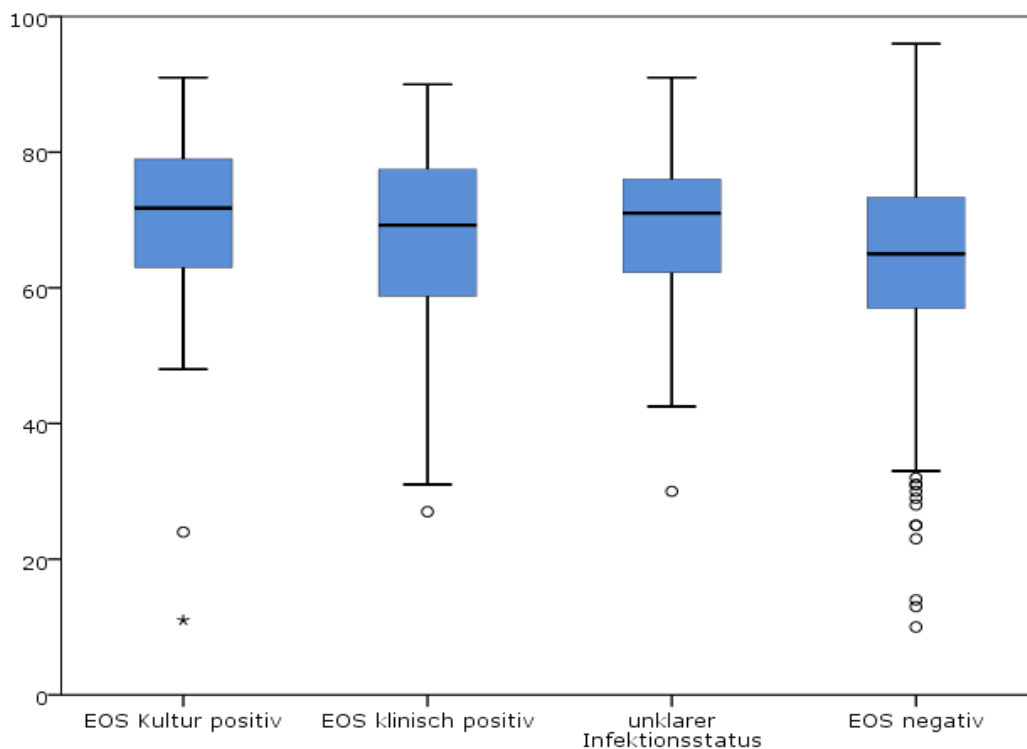
Bei den Absolutwerten der neutrophilen Granulozyten konnte zwischen den einzelnen EOS-Gruppen kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Die Mittelwerte der Kultur- und klinisch positiven Gruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung 11.280 ± 7.894 Neutrophile/ μ l) waren nicht eindeutig von den Mittelwerten der EOS-negativen Gruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung 9.693 ± 5.107 Neutrophile/ μ l) zu unterscheiden (siehe Abbildung 5).



Keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen EOS Gruppen.

Abbildung 5: Mittlere Werte der absoluten Neutrophilen-Zahlen bei EOS-positiven und -negativen Neugeborenen

Die mittleren Werte der Prozentzahlen der Neutrophilen waren zwischen den Kultur- und klinisch positiven Gruppen (Mittelwert \pm Standardabweichung $67,14 \pm 14,248\%$) und der EOS-negativen Gruppe (Mittelwert \pm Standardabweichung $62,99 \pm 14,254\%$) signifikant zu unterscheiden ($p < 0,001$). Weiters war zwischen der klinisch positiven und der negativen EOS-Gruppe und zwischen der klinisch positiven Gruppe und der Gruppe mit unklarem Infektionsstatus ein signifikanter Unterschied zu finden (siehe Abbildung 6).

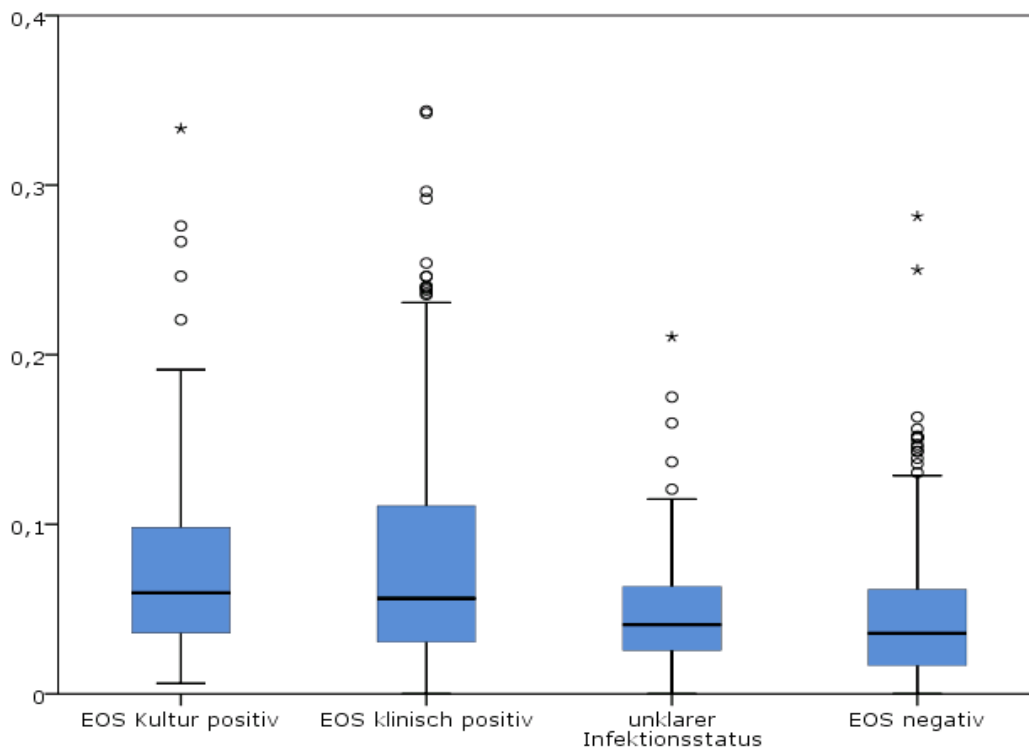


Signifikanter Unterschied zwischen der klinisch positiven und der EOS-negativen Gruppe ($p < 0,005$), sowie zwischen der klinisch positiven und der Gruppe mit unklarem Infektionsstatus ($p < 0,001$) und auch zwischen beiden EOS-positiven und der EOS-negativen Gruppe ($p < 0,001$)

Abbildung 6: Mittlere Werte der prozentuellen Neutrophilen-Zahlen bei EOS-positiven und -negativen Neugeborenen

Mittlere Werte der I/T-Ratio bei EOS-positiven und -negativen Neugeborenen

Bei den mittleren Werten der I/T-Ratio wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Kultur- und klinisch positiven und der EOS-negativen Gruppe gefunden (Mittelwert \pm Standardabweichung $0,08 \pm 0,079$ bzw. $0,05 \pm 0,056$, $p < 0,001$). Weiters gab es signifikante Unterschiede jeweils zwischen den beiden EOS-positiven Gruppen und der EOS-negativen Gruppe und zwischen der klinisch positiven EOS-Gruppe und der Gruppe mit unklarem Infektionsstatus (siehe Abbildung 7).

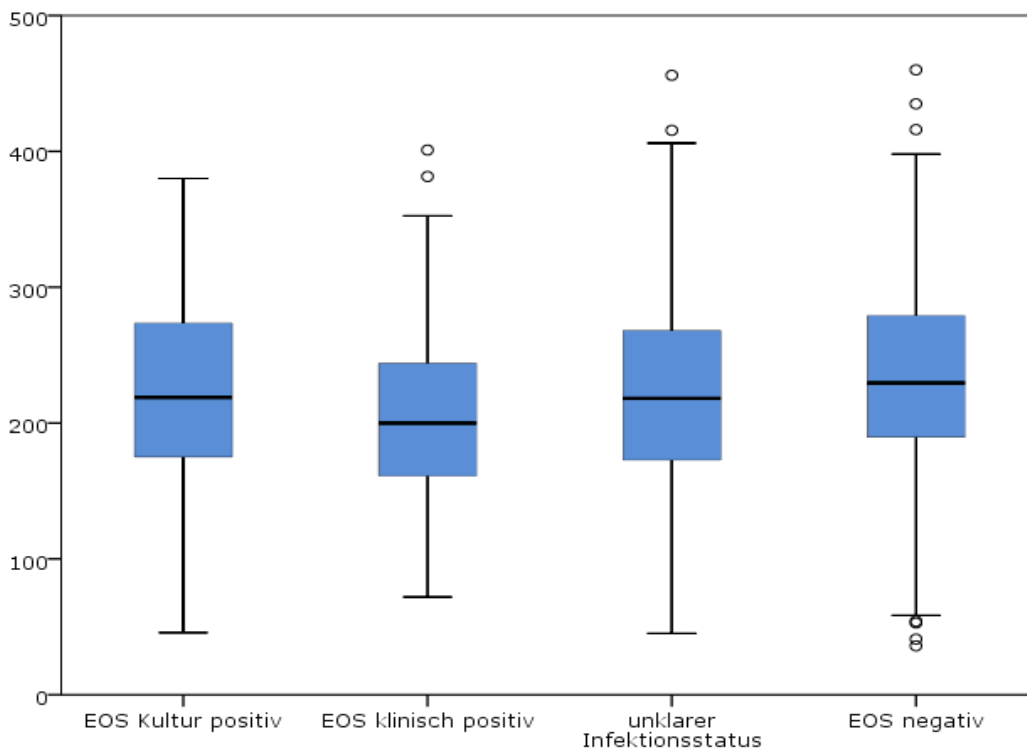


Signifikanter Unterschied zwischen der Kultur-positiven und der EOS-negativen, sowie zwischen der klinisch positiven und EOS-negativen Gruppe ($p < 0,001$), zwischen der Gruppe der klinisch positiven und der Neugeborenen mit unklarem Infektionsstatus ($p < 0,005$) und auch zwischen beiden EOS-positiven und der EOS-negativen Gruppe ($p < 0,001$)

Abbildung 7: Mittlere I/T-Ratio-Werte bei EOS-positiven und -negativen Neugeborenen

Mittlere Thrombozyten-Werte bei EOS-positiven und -negativen Neugeborenen

Bei den Thrombozyten-Werten konnte zwischen den Kultur- und klinisch positiven und den EOS-negativen Neugeborenen ein signifikanter Unterschied gefunden werden (Mittelwert \pm Standardabweichung 209.460 ± 66.044 Thrombozyten/ μl bzw. 233.250 ± 67.846 Thrombozyten/ μl , $p < 0,001$). Ansonsten wurde nur zwischen der klinisch positiven EOS- und der negativen EOS-Gruppe ein signifikanter Unterschied gefunden (siehe Abbildung 8).



Signifikanter Unterschied zwischen der klinisch positiven EOS- und der EOS-negativen Gruppe und auch zwischen beiden EOS-positiven und der EOS-negativen Gruppe ($p < 0,001$)

Abbildung 8: Mittlere Thrombozyten-Werte bei EOS-positiven und -negativen Neugeborenen

3.3 Das Blutbild bei nichtseptischen Neugeborenen

Da die Normwertverteilung vieler Blutbild-Parameter in der Literatur entweder stark variiert oder generell vernachlässigt wurde, versuchten wir in unserer Studie, die Referenzwerte für eine durchschnittliche Population einer neonatologischen Intensivstation zu berechnen.

3.3.1 Verlauf der Leukozyten-Werte in den ersten 72 Lebensstunden

In allen drei Gruppen waren die Leukozyten im Mittel am ersten Lebenstag am höchsten und nahmen dann kontinuierlich ab. Die Unterschiede zwischen den drei verschiedenen Gruppen waren nur gering ausgeprägt (siehe Tabelle 29).

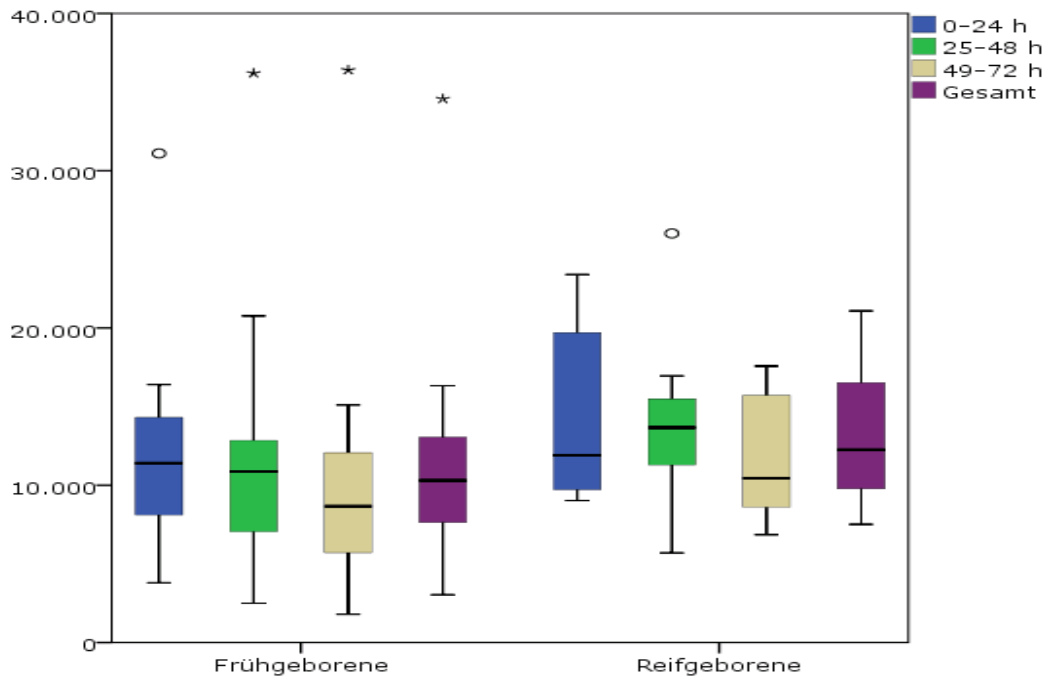
In allen Gruppen waren die Leukozyten bei den Frühgeborenen insgesamt und an jedem einzelnen Tag signifikant niedriger als die der Reifgeborenen. Die Abbildungen 9 und 10 zeigen den Verlauf der Leukozyten-Werte bezogen auf das Gestationsalter am ersten bis dritten Tag einzeln und in den ersten 72 Stunden gesamt in der Gruppe der EOS-negativen, nicht kritisch kranken Neugeborenen.

	0-24 Stunden	25-48 Stunden	48-72 Stunden	0-72 Stunden
Gesamtpopulation				
Mittelwert	15.902	13.444	11.090	14.701
MW+1 Stabw	23.593	19.947	17.989	21.718
MW- 1 Stabw	8.212	6.942	4.191	7.685
Median	14.675	12.580	9.545	13.423
5. Perzentile	6.540	5.545	3.650	6.000
95. Perzentile	30.265	23.600	25.002	26.547
EOS-negative Neugeborene				
Mittelwert	15.172	13.301	10.733	14.238
MW+1 Stabw	21.426	18.459	16.509	20.107
MW- 1 Stabw	8.918	8.142	4.957	8.368
Median	14.285	12.700	9.450	13.300
5. Perzentile	7.100	6.028	3.719	6.678
95. Perzentile	26.325	21.876	19.516	25.103
EOS-negative, nicht kritisch kranke Neugeborene				
Mittelwert	15.255	13.666	11.075	14.385
MW+1 Stabw	21.559	18.799	16.773	20.280
MW- 1 Stabw	8.951	8.533	5.376	8.489
Median	14.235	12.850	9.730	13.305
5. Perzentile	7.145	6.960	5.495	6.976
95. Perzentile	26.475	21.930	18.832	25.201

Abkürzungen: MW...Mittelwert, Stabw...Standardabweichung

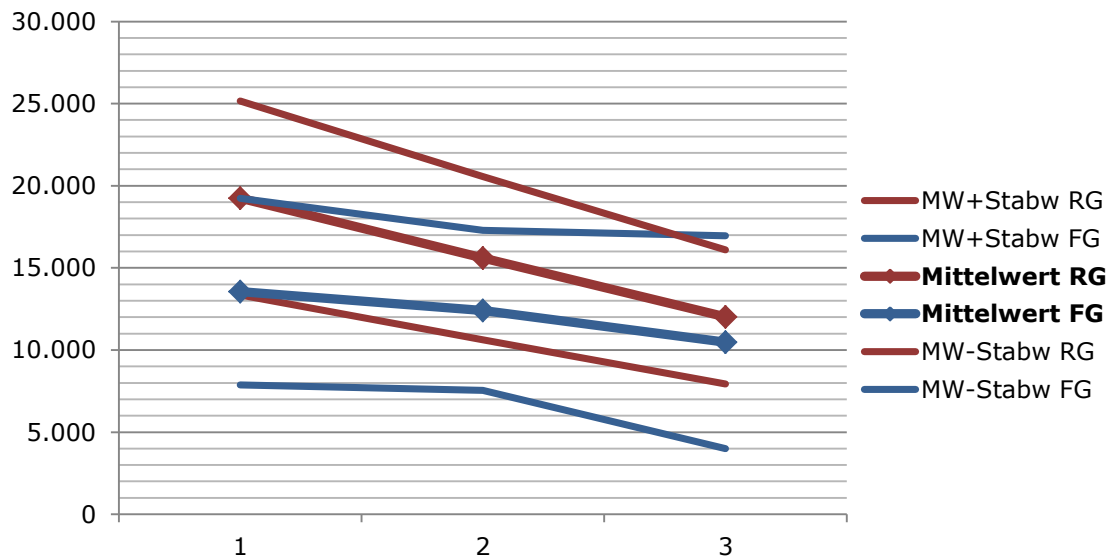
Die Werte sind in der Einheit Zellen/ μ l angegeben

Tabelle 29: Verlauf der mittleren Leukozyten-Werte während der ersten 72 Lebensstunden



Signifikanter Unterschied zwischen Früh- und Reifgeborenen am ersten und zweiten Lebenstag ($p < 0,001$), am dritten Lebenstag ($p < 0,005$) und während der ersten drei Lebenstage gesamt ($p < 0,001$)

Abbildung 9: Verlauf der Leukozyten-Werte EOS-negativer, nicht kritisch kranker Früh- und Reifgeborener in den ersten 72 Lebensstunden



Abkürzungen: MW...Mittelwert; Stabw...Standardabweichung; RG...Reifgeborene; FG...Frühgeborene

Signifikanter Unterschied zwischen Früh- und Reifgeborenen am ersten, am zweiten ($p < 0,001$) und am dritten Lebenstag ($p < 0,005$).

Abbildung 10: Verlauf der mittleren Leukozyten-Werte bei EOS-negativen, nicht kritisch kranken Früh- und Reifgeborenen in den ersten drei Lebenstagen

3.3.2 Verlauf der neutrophilen Granulozyten in den ersten 72 Lebensstunden

Ähnlich wie bei den Leukozyten waren auch die Absolutzahlen der neutrophilen Granulozyten am ersten Tag am höchsten und fielen danach deutlich ab. Die Unterschiede der drei einzelnen Gruppen waren nur minimal ausgeprägt (siehe Tabelle 30).

In allen Gruppen waren die neutrophilen Granulozyten bei den Frühgeborenen insgesamt und an jedem einzelnen Tag niedriger als die der Reifgeborenen. Bei den prozentuellen Werten zeigten sich jedoch nur geringe Unterschiede, welche auch nur an den ersten Lebenstagen und an allen drei Tagen gesamt statistisch signifikant waren.

Die Abbildungen 11 und 12 zeigen den Verlauf der absoluten Neutrophilen-Werte bezogen auf das Gestationsalter am ersten bis dritten Tag einzeln und in den ersten 72 Stunden gesamt in der Gruppe der EOS-negativen, nicht kritisch kranken Neugeborenen.

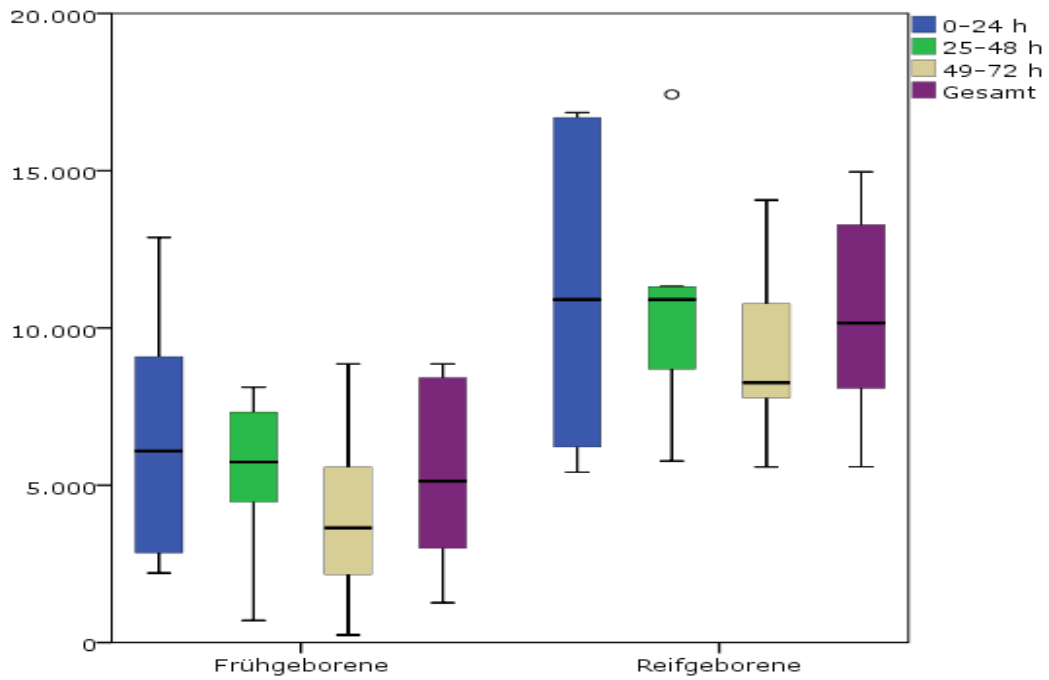
Die Abbildungen 13 und 14 zeigen den Verlauf der prozentuellen Neutrophilen-Werte bezogen auf das Gestationsalter am ersten bis dritten Lebenstag einzeln und in den ersten 72 Stunden gesamt in der Gruppe der EOS-negativen, nicht kritisch kranken Neugeborenen.

	0-24 Stunden		25-48 Stunden		48-72 Stunden		0-72 Stunden	
	absolut	relativ	absolut	relativ	absolut	relativ	absolut	relativ
Gesamt								
Mittelwert	11.127	65	9.544	66	7.692	60	10.343	65
MW+1 Stabw	17.797	81	14.988	79	14.154	76	16.398	79
MW-1 Stabw	4.458	50	4.100	52	1.230	44	4.288	51
Median	9.997	68	8.602	68	6.016	63	9.384	67
5. Perzentile	2.691	34	2.662	38	1.242	31	2.704	38
95. Perzentile	23.703	85	17.497	84	17.026	85	20.584	83
EOS-negative Neugeborene								
Mittelwert	10.177	63	9.114	64	7.039	58	9.693	63
MW+1 Stabw	15.664	78	13.482	78	12.034	74	14.800	77
MW-1 Stabw	4.690	48	4.746	50	2.044	41	4.586	49
Median	9.403	65	8.591	66	5.966	62	8.968	65
5. Perzentile	2.856	32	2.632	34	1.182	28	2.546	36
95. Perzentile	20.536	83	16.551	84	14.943	79	19.054	81
EOS-negative, nicht kritisch kranke Neugeborene								
Mittelwert	10.228	63	9.505	65	7.256	59	9.778	63
MW+1 Stabw	15.793	78	13.873	79	12.229	73	14.950	78
MW-1 Stabw	4.663	47	5.137	51	2.284	44	4.606	48
Median	9.398	65	8.728	67	5.966	62	8.949	65
5. Perzentile	2.808	31	2.809	34	2.116	32	2.705	35
95. Perzentile	20.628	83	16.897	84	14.961	78	19.145	82

Abkürzungen: MW...Mittelwert, Stabw...Standardabweichung

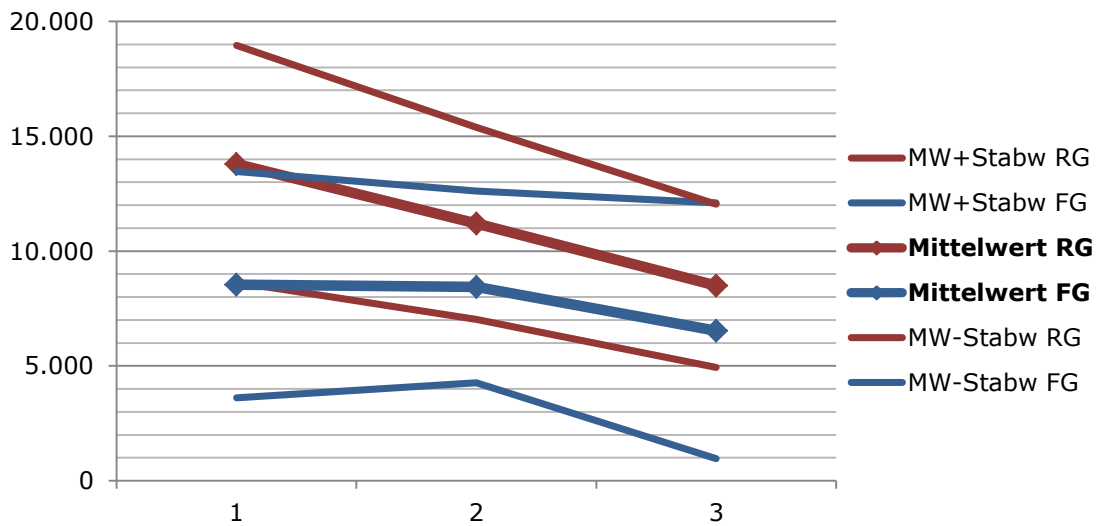
Die Werte sind in der Einheit Zellen/ μ l beziehungsweise Prozent angegeben

Tabelle 30: Verlauf der mittleren Neutrophilen-Werte während der ersten 72 Lebensstunden



Signifikanter Unterschied zwischen Früh- und Reifgeborenen am ersten und zweiten Lebenstag und während der ersten drei Lebenstage gesamt ($p < 0,001$).

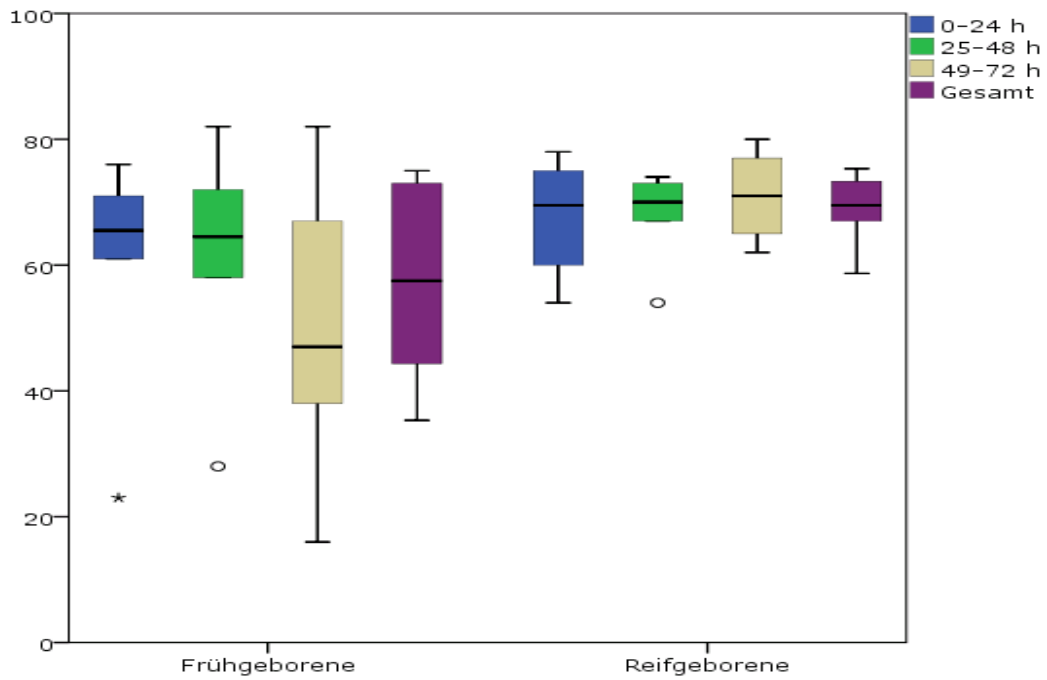
Abbildung 11: Verlauf der absoluten Neutrophilen-Werte EOS-negativer, nicht kritisch kranker Früh- und Reifgeborener in den ersten 72 Lebensstunden



Abkürzungen: MW...Mittelwert; Stabw...Standardabweichung; RG...Reifgeborene; FG...Frühgeborene

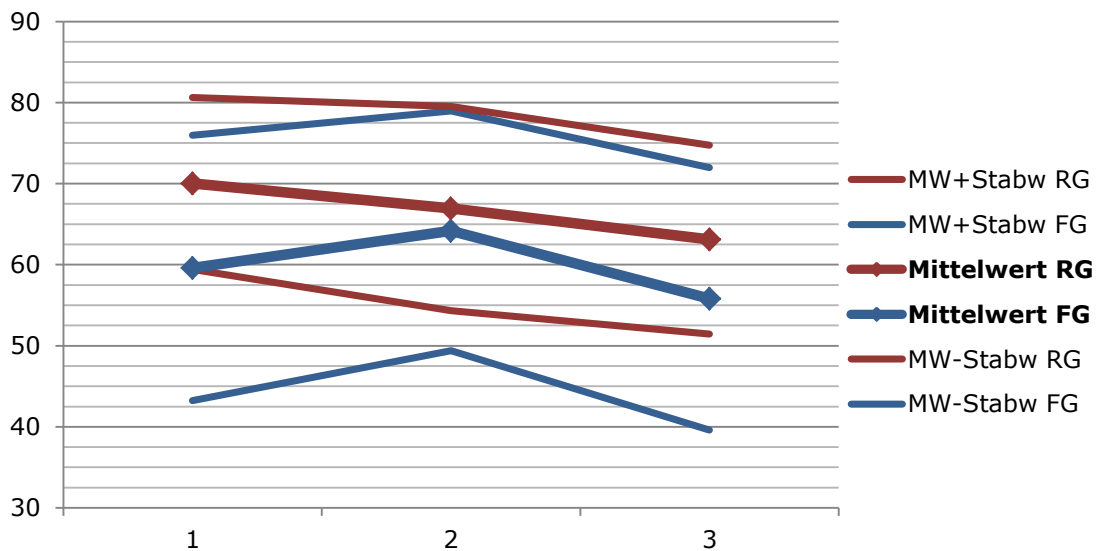
Signifikanter Unterschied zwischen Früh- und Reifgeborenen am ersten, am zweiten ($p < 0,001$) und am dritten Lebenstag ($p < 0,005$).

Abbildung 12: Verlauf der mittleren Neutrophilen-Werte bei EOS-negativen, nicht kritisch kranken Früh- und Reifgeborenen in den ersten drei Lebenstagen



Signifikanter Unterschied zwischen Früh- und Reifgeborenen am ersten Lebenstag und während der ersten drei Lebenstage gesamt ($p < 0,001$).

Abbildung 13: Verlauf der prozentuellen Neutrophilen-Werte EOS-negativer, nicht kritisch kranker Früh- und Reifgeborener in den ersten 72 Lebensstunden



Abkürzungen: MW...Mittelwert; Stabw...Standardabweichung; RG...Reifgeborene; FG...Frühgeborene

Signifikanter Unterschied zwischen Früh- und Reifgeborenen am ersten Lebenstag ($p < 0,001$).

Abbildung 14: Verlauf der mittleren prozentuellen Neutrophilen-Werte bei EOS-negativen, nicht kritisch kranken Früh- und Reifgeborenen in den ersten drei Lebenstagen

3.3.3 Verlauf der I/T-Ratio in den ersten 72 Lebensstunden

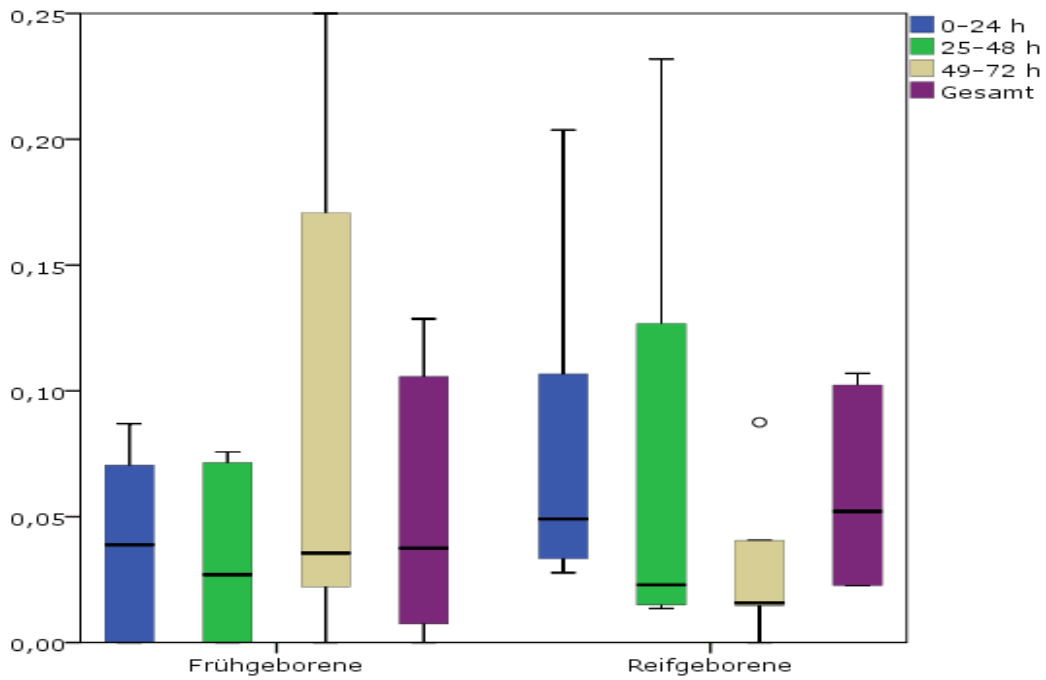
Die mittleren Werte der I/T-Ratio sanken vom ersten Lebenstag ausgehend zwar um nur 0,1 jeden Tag, trotzdem müssen die oberen Grenzwerte an den Zeitpunkt der Bestimmung angepasst werden. Die mittleren Werte waren zwischen den drei Gruppen sehr ähnlich (siehe Tabelle 31).

	0-24 Stunden	25-48 Stunden	48-72 Stunden	0-72 Stunden
Gesamtpopulation				
Mittelwert	0,06	0,05	0,04	0,06
MW+1 Stabw	0,14	0,11	0,09	0,12
Median	0,04	0,03	0,03	0,04
95. Perzentile	0,20	0,19	0,13	0,17
EOS-negative Neugeborene				
Mittelwert	0,05	0,04	0,04	0,05
MW+1 Stabw	0,12	0,08	0,09	0,10
Median	0,04	0,03	0,03	0,04
95. Perzentile	0,15	0,11	0,14	0,12
EOS-negative, nicht kritisch kranke Neugeborene				
Mittelwert	0,05	0,03	0,04	0,05
MW+1 Stabw	0,12	0,08	0,08	0,10
Median	0,04	0,03	0,03	0,04
95. Perzentile	0,15	0,10	0,11	0,12
Abkürzungen: MW...Mittelwert, Stabw...Standardabweichung				

Tabelle 31: Verlauf der mittleren I/T-Ratio-Werte während der ersten 72 Lebensstunden

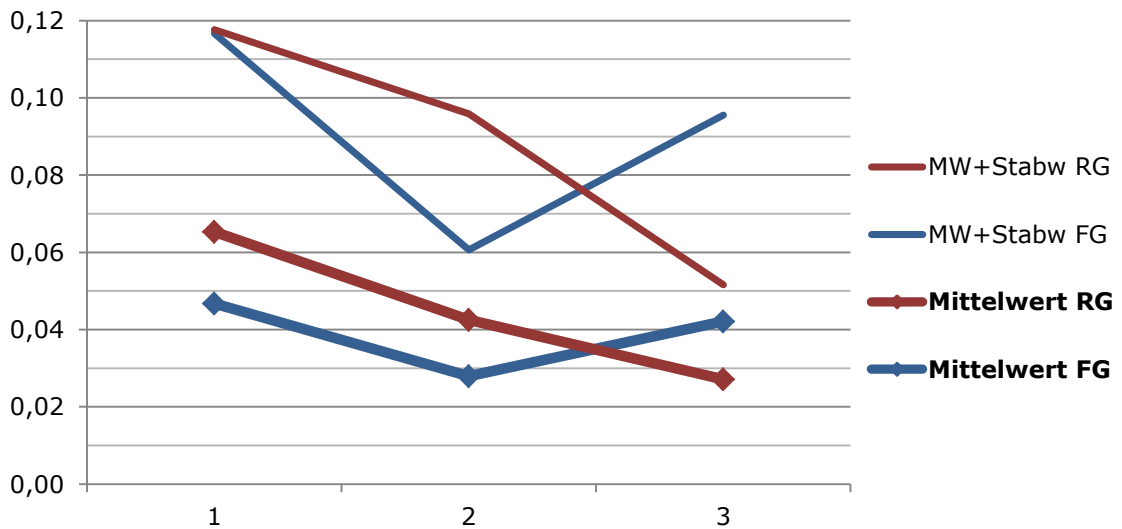
In allen drei Gruppen zeigten Früh- und Reifgeborenen am ersten Lebenstag einen statistisch signifikanten Unterschied. In den beiden EOS-negativen Gruppen waren die Werte der Frühgeborenen über die ersten drei Lebenstage gesamt statistisch signifikant niedriger als die der Reifgeborenen.

Die Abbildungen 15 und 16 zeigen den Verlauf der Werte der I/T-Ratio bezogen auf das Gestationsalter am ersten bis dritten Tag einzeln und in den ersten 72 Stunden gesamt in der Gruppe der EOS-negativen, nicht kritisch kranken Neugeborenen.



Signifikanter Unterschied zwischen Früh- und Reifgeborenen am ersten Lebenstag ($p < 0,001$) und während der ersten drei Lebenstage gesamt ($p < 0,005$).

Abbildung 15: Verlauf der I/T-Ratio-Werte EOS-negativer, nicht kritisch kranker Früh- und Reifgeborener in den ersten 72 Lebensstunden



Abkürzungen: MW...Mittelwert; Stabw...Standardabweichung; RG...Reifgeborene; FG...Frühgeborene

Signifikanter Unterschied zwischen Früh- und Reifgeborenen am ersten Lebenstag ($p < 0,001$).

Abbildung 16: Verlauf der mittleren Werte der I/T-Ratio bei EOS-negativen, nicht kritisch kranken Früh- und Reifgeborenen in den ersten drei Lebenstagen

3.3.4 Verlauf der Thrombozyten in den ersten 72 Lebensstunden

Die mittleren Werte der Thrombozyten schwankten nur sehr gering. Sie gingen am ersten Lebenstag vom Minimum aus und stiegen in geringem Ausmaß an. Die Werte der EOS-negativen, nicht kritisch Kranken waren nur minimal höher als die mittleren Werte der gesamten Studienpopulation (siehe Tabelle 32).

	0-24 Stunden	25-48 Stunden	48-72 Stunden	0-72 Stunden
Gesamtpopulation				
Mittelwert	217	228	233	225
MW+1 Stabw	285	301	321	363
MW-1 Stabw	149	154	145	157
Median	214	225	233	223
5. Perzentile	109	105	85	118
95. Perzentile	334	350	371	344
EOS-negative Neugeborene				
Mittelwert	223	239	254	233
MW+1 Stabw	291	312	343	301
MW-1 Stabw	155	166	165	165
Median	222	236	254	230
5. Perzentile	116	135	109	126
95. Perzentile	334	361	379	350
EOS-negative, nicht kritisch kranke Neugeborene				
Mittelwert	225	242	255	235
MW+1 Stabw	293	340	341	303
MW-1 Stabw	156	170	169	167
Median	224	236	254	232
5. Perzentile	113	130	114	123
95. Perzentile	336	361	378	351

Abkürzungen: MW...Mittelwert, Stabw...Standardabweichung

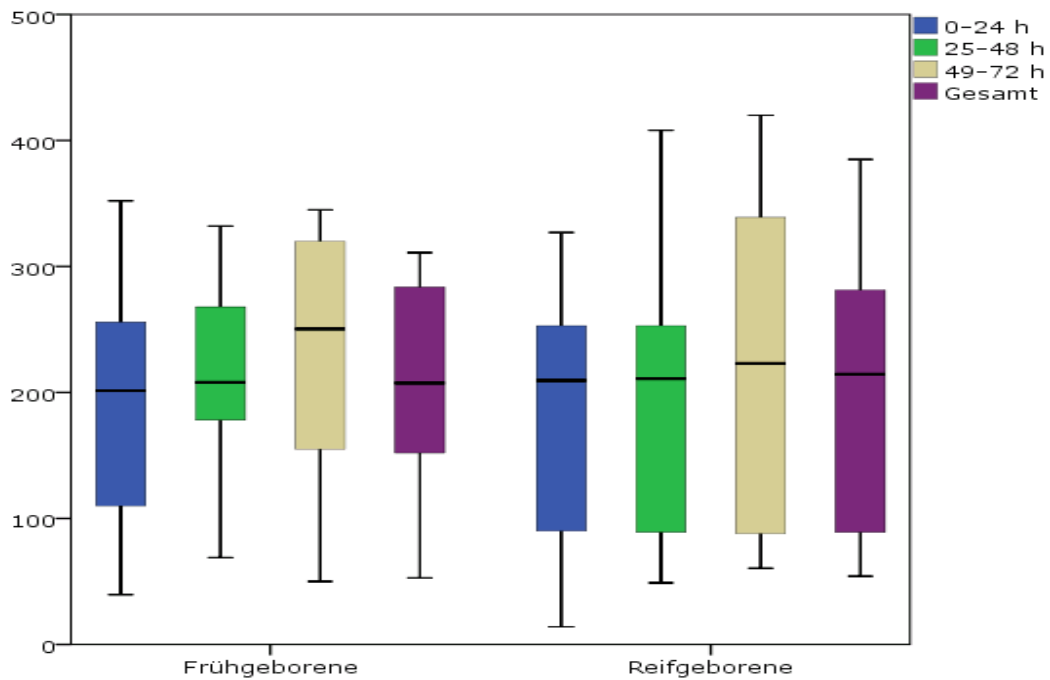
Die Werte sind in der Einheit $\times 10^3/\mu\text{l}$ angegeben

Tabelle 32: Verlauf der mittleren Thrombozyten-Werte während der ersten 72 Lebensstunden

In allen drei Gruppen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Früh- und Reifgeborenen am ersten Lebenstag und an den ersten drei Lebenstagen gesamt gefunden.

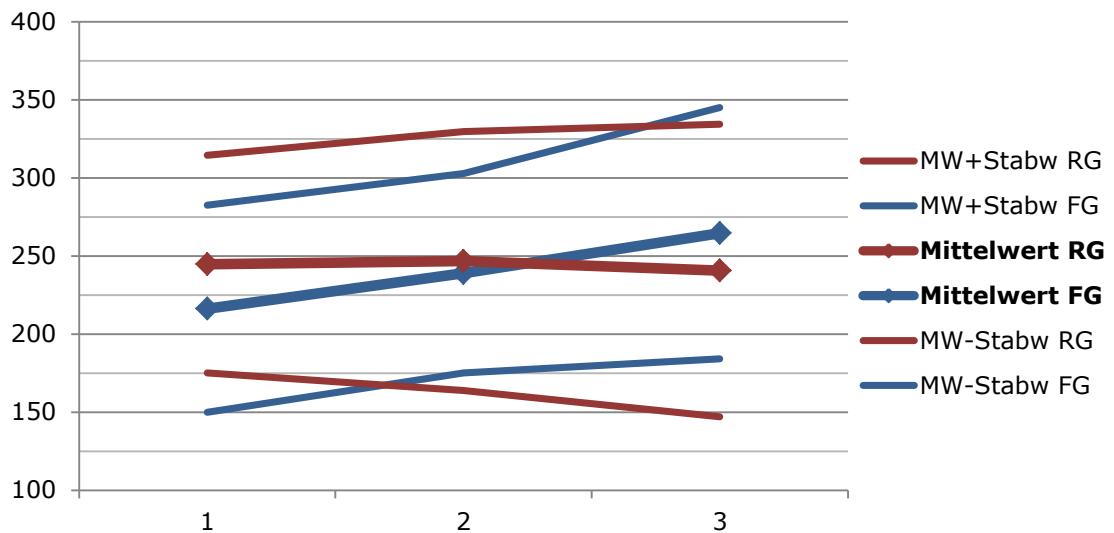
Die Abbildungen 17 und 18 zeigen den Verlauf der Thrombozyten-Werte bezogen auf das Gestationsalter am ersten bis dritten Lebenstag einzeln und in den ersten

72 Stunden gesamt in der Gruppe der EOS-negativen, nicht kritisch kranken Neugeborenen.



Signifikanter Unterschied zwischen Früh- und Reifgeborenen am ersten Lebenstag und während der ersten drei Lebenstage gesamt ($p < 0,001$).

Abbildung 17: Verlauf der Thrombozyten-Werte EOS-negativer, nicht kritisch kranker Früh- und Reifgeborener in den ersten 72 Lebensstunden



Abkürzungen: MW...Mittelwert; Stabw...Standardabweichung; RG...Reifgeborene; FG...Frühgeborene

Signifikanter Unterschied zwischen Früh- und Reifgeborenen am ersten Lebenstag ($p < 0,001$).

Abbildung 18: Verlauf der mittleren Thrombozyten-Werte bei EOS-negativen, nicht kritisch kranken Früh- und Reifgeborenen in den ersten drei Lebenstagen

3.4 Late-onset-Sepsis

Im Zeitraum zwischen 2004 und 2007 wurden die Daten Neugeborener, die in den ersten 90 Lebenstagen auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätsklinik Graz stationär waren untersucht und gesammelt. In dieser retrospektiven Studie wurden 67 Fälle von Late-onset-Sepsis dokumentiert. Es wurden klinische Dokumente studiert und mit allgemeinen Daten, klinischen Parametern und Laborwerten eine Datenbank erstellt.

Aufgrund fehlender Daten wurden zehn der dokumentierten LOS-Fälle ausgeschlossen. Pro Kind gab es zwischen einer und fünf Episoden einer Late-onset-Sepsis, wobei jede Infektion als eigener Fall behandelt und gezählt wurde. Insgesamt wurden 43 Neugeborene in die Datenbank aufgenommen. Retrospektiv wurden die Parameter des Blutbildes an jedem einzelnen Tag ab drei Tage vor bis zwei Tage nach Beginn der antibiotischen Therapie in einer Datenbank erfasst.

Die perinatalogischen Daten sind in Tabelle 33 zusammengefasst.

Gesamte Studienpopulation	43
Geschlecht (männlich: weiblich)	32:11 (74:26)
Geburtsgewicht in Gramm	1.150 (450-4.185)
Gestationsalter in Wochen	28 (24-39)
Gestationsalter <28 Wochen	28 (65)
Gestationsalter 28-32 Wochen	10 (23)
Gestationsalter 33-36 Wochen	2 (5)
Gestationsalter >36 Wochen	3 (7)
Small for gestional age (SFD)	7 (16)
Die Daten sind als Median (Minimum- Maximum) oder als Anzahl (%) angegeben.	

Tabelle 33: Perinatale Daten der Studienpopulation

Nur drei der 43 Neugeborenen mit LOS waren Reifgeborene. In 65% waren die erkrankten Kinder noch vor der vollendeten 28. Woche zur Welt gekommen. Insgesamt wurden 93% der LOS-Fälle bei Frühgeborenen dokumentiert (siehe Abbildung 19).

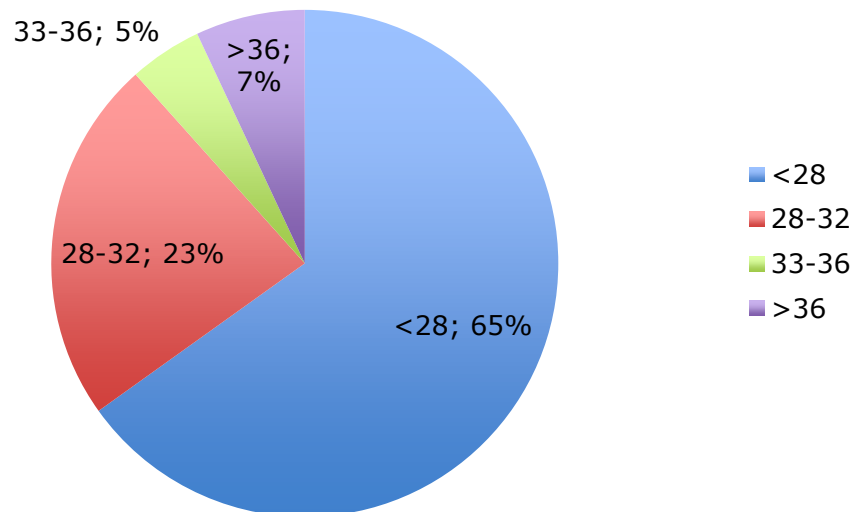


Abbildung 19: Verteilung des Gestationsalters in Wochen bei der LOS

3.4.1 Erregerspektrum der Late-onset-Sepsis

In 32 der insgesamt 57 Fälle von LOS wurden mittels Kulturen von Blut, Stuhl, Tracheal- oder Nasensekret, Liquor und/oder Hautabstrich Keime identifiziert. Als häufigste Erreger wurden Staphylokokken und Enterokokken gefunden (siehe Tabelle 34).

Erreger	Anzahl (%)
Staphylokokken	11 (34)
Enterokokken	7 (22)
Koagulase negative Staphylokokken CONS	4 (13)
Klebsiellen	3 (9)
Chlamydien	2 (6)
E.coli	1 (3)
Enterobacter Cloacae	1 (3)
Stenotrophomonas maltophilia	1 (3)
Streptokokken der Gruppe D	1 (3)
Ureaplasmen	1 (3)

Tabelle 34: Die in den Kulturen identifizierten Erreger und ihre Häufigkeiten

3.4.2 Verteilung der Blutbild Werte bei der LOS

Tabelle 35 zeigt einen Überblick über die positiven Blutbild-Parameter in der Diagnostik der Late-onset-Sepsis.

	Cut- Off	n	%
Leukozyten	9.000-34.000	28	49
	8.500-21.500	33	58
neutrophile Granulozyten	7.000-14.400	51	91
	5.500-14.500	46	82
I/T-Ratio	>0,2	16	30
	>0,05	35	66
Thrombozyten	<150.000	23	41
	<200.000	29	52

Die Angaben sind dargestellt als Anzahl (n) und Prozent (%).

Die Cut-off-Werte der Leukozyten, Neutrophilen und der Thrombozyten sind in der Einheit Zellen/ μ l angegeben.

Tabelle 35: Mit den verschiedenen Parametern identifizierte Neugeborene mit LOS

Leukozyten und die LOS

Insgesamt wurden bei 57 Neugeborenen mit Late-onset-Sepsis 153 Leukozyten-Werte bestimmt. Bei 28 dieser Neugeborenen wurde im Verlauf dieser Sepsis (drei Tage vor bis zwei Tage nach Diagnosestellung) ein Leukozyten-Wert unter 9.000 und/oder über 34.000 Zellen/ μ l und bei 33 ein Wert unter 8.500 und/oder über 21.500 Zellen/ μ l gemessen.

Die Tabelle 36 zeigt die Häufigkeiten von Leukozytose, Leukopenie und die gesamten pathologischen Leukozyten-Werte entsprechend den verschiedenen Cut-off-Werten.

Late-onset-Sepsis	Cut-off			
	9.000-34.000		8.500-21.500	
	n	%	n	%
Leukozytose	5	9	15	26
Leukopenie	23	40	20	35
pathologischer Leukozyten-Wert	28	49	33	58

Die Angaben sind dargestellt als Anzahl (n) und Prozent (%).

Die Cut-off-Werte sind in der Einheit Zellen/ μ l angegeben.

Tabelle 36: Häufigkeiten von Leukozytose/-penie und aller pathologischen Werte bei der Late-onset-Sepsis

Die meisten richtig positiven Werte zeigten die Leukozyten am Tag der Diagnosestellung, nämlich 15 (26%) beziehungsweise 22 (39%) pathologische Parameter. Von allen richtig positiven Werten (28 beziehungsweise 33) waren nur jeweils 18% bereits vor Diagnosestellung pathologisch, 54% beziehungsweise 67% am Tag der Diagnose und 54% beziehungsweise 58% zeigten innerhalb der nächsten zwei Tage noch einen pathologischen Leukozyten-Wert.

Neutrophile Granulozyten und die LOS

Bei 56 Neugeborenen mit diagnostizierter Late-onset-Sepsis wurden zwischen drei Tage vor bis zwei Tage nach Beginn des septischen Zustands insgesamt 127 Werte von neutrophilen Granulozyten bestimmt. Bei 51 (91%) dieser Kinder wurde ein Wert unter 7.000 Zellen/ μl und/oder über 14.400 Zellen/ μl und bei 46 (82%) ein Wert unter 5.500 Zellen/ μl und/oder über 14.500 Zellen/ μl gemessen (siehe Tabelle 37).

Late-onset-Sepsis	Cut-off			
	7.000-14.400		5.500-14.500	
	n	%	n	%
Neutrophilie	15	27	15	27
Neutropenie	39	70	32	57
pathologischer Neutrophilen-Wert	51	91	46	82

Die Angaben sind dargestellt als Anzahl (n) und Prozent (%).

Die Cut-off-Werte sind in der Einheit $\times 10^3 / \mu\text{l}$ angegeben.

Tabelle 37: Häufigkeiten von Neutrophilie/-penie und gesamt pathologische Werte bei der Late-onset-Sepsis

Noch vor Beginn des septischen Zustandes zeigten 17 (30%) beziehungsweise 16 (29%) Neugeborene pathologische Werte der neutrophilen Granulozyten, am Tag der Diagnosestellung 33 (59%) beziehungsweise 28 (50%) und innerhalb der nächsten zwei Tage 28 (50%) beziehungsweise 17 (30%) Neugeborene.

Die neutrophilen Granulozyten erreichten am ersten Tag der Late-onset-Sepsis ihren maximalen Mittelwert mit 9.451 Zellen/ μl , lagen in den drei Tagen zuvor im Mittel zwischen 4.000 Zellen/ μl und 7.000 Zellen/ μl und sanken in den zwei Tagen nach der Diagnose kontinuierlich auf 5.500 Zellen/ μl ab.

I/T-Ratio und die LOS

Bei 53 Neugeborenen mit Late-onset-Sepsis wurde insgesamt 111-mal die I/T-Ratio bestimmt. Von diesen 53 Patienten hatten im Verlauf dieser Sepsis 16 (30%) eine I/T-Ratio über 0,2 und 35 (66%) eine I/T-Ratio über 0,05.

Noch vor Ausbruch der Late-onset-Sepsis hatten drei (6%) beziehungsweise acht (15%), am ersten Tag der Erkrankung vier (8%) beziehungsweise 20 (38%) und in den darauffolgenden zwei Tagen hatten 11 (21%) beziehungsweise 19 (36%) eine erhöhte I/T-Ratio.

Der Mittelwert der I/T-Ratio war am ersten Tag der Infektion 0,08, an den drei Tagen davor zwischen 0,03 und 0,10, am Tag danach 0,15, und erreichte am zweiten Tag nach der Diagnose seinen Gipfel mit 0,16.

Thrombozyten und die LOS

Bei 56 Neugeborenen mit Late-onset-Sepsis wurden 128 Thrombozyten-Werte in der Datenbank dokumentiert. Von diesen 56 Sepsis-Fällen zeigten im Verlauf 23 (41%) eine Thrombozytopenie unter 150.000 Zellen/ μ l und 29 (52%) eine Thrombozytopenie unter 200.000 Zellen/ μ l.

Im Verlauf zeigten in den drei Tagen vor dem Auftreten der Late-onset-Sepsis sieben (13%) beziehungsweise acht (14%), am ersten Tag der Infektion elf (20%) beziehungsweise 15 (27%) und in den darauffolgenden zwei Tagen zeigten 15 (27%) beziehungsweise 19 (34%) eine Thrombozytopenie.

Im Verlauf der mittleren Thrombozyten-Werte findet man nur schwer einen Zusammenhang zum Auftreten einer Late-onset-Sepsis. Von 275.000 Thrombozyten/ μ l stieg der Wert einen Tag vor der Infektion auf 314.000 Thrombozyten/ μ l und sank erst dann kontinuierlich, um am zweiten Tag nach Diagnose der LOS den tiefsten Mittelwert von 125.000 Thrombozyten/ μ l zu erreichen.

Kombinationen

Die verschiedenen Blutbild-Parameter wurden kombiniert und die Ergebnisse der in der Literatur empfohlenen und im Sepsis-Score beinhalteten Cut-off-Werte (A) mit denen für die EOS berechneten Werten (B) verglichen. In über 90% war mindestens ein Wert des Blutbildes pathologisch. Mit den für die EOS berechneten Grenzwerte waren in immerhin noch 60% der Fälle mindestens drei Werte richtig positiv. Ein Überblick der Häufigkeiten pathologischer Werte bei der LOS ist in Tabelle 38 dargestellt.

Sepsis-Score	A		B	
	n	%	n	%
≥1	55	96	52	91
≥2	35	61	42	74
≥3	20	35	34	60
4	8	14	15	26

Die Angaben sind dargestellt als Anzahl (n) und Prozent (%).

A: Grenzwerte der Literatur und des Sepsis-Screens

B: In der Studie der EOS berechneten Grenzwerte

Tabelle 38: Kombinationen der verschiedenen Blutbild-Parameter und ihre Häufigkeiten.

In 91% (A) beziehungsweise 86% (B) der Fälle war bereits in den drei Tagen vor Auftreten der Late-onset-Sepsis mindestens ein Parameter pathologisch, allerdings in nur 29% (A) beziehungsweise 52% (B) der Fälle waren in dieser Zeit mehr als ein Wert pathologisch. Jeweils 22% der LOS-positiven Patienten hatten noch vor Diagnosestellung mehr als zwei pathologische Werte und in nur 4% beziehungsweise 13% der LOS-Fälle waren alle Blutbild-Parameter positiv.

Am ersten Tag der Infektion wiesen zwar nur 82% (A) beziehungsweise 80% (B) der Neugeborenen mindestens einen pathologischen Wert auf, allerdings immerhin noch 48% (A) beziehungsweise 64% (B) mehr als einen richtig positiven Laborparameter. Bei mehr als zwei positiven Werten unterschieden sich die Gruppen sehr deutlich. Während bei den Literatur-Werten nur mehr 12% mindestens drei pathologische Blutbild-Parameter hatten, waren bei den in der EOS-Studie berechneten Grenzwerten in 39% der Fälle mindestens drei richtig positiv. Nur 3% (A) beziehungsweise 15% (B) hatten vier pathologische Blutbild-Werte im Labor.

An den beiden Tagen nach der Diagnose einer LOS waren in noch immer nur 85% (A) beziehungsweise 80% (B) der Fälle mindestens ein Wert richtig positiv, allerdings in 61% (A) beziehungsweise 68% (B) waren mehr als ein Wert pathologisch. In immerhin noch 32% (A) beziehungsweise 45% (B) waren mehr als zwei und in jeweils 16% der LOS positiven Neugeborenen waren sogar alle vier Blutbild-Parameter pathologisch (siehe Tabelle 39).

Sepsis-Score	LOS -3		LOS 0		LOS +2	
	A n (%)	B n (%)	A n (%)	B n (%)	A n (%)	B n (%)
≥1	20 (91)	19 (86)	37 (82)	36 (80)	35 (85)	33 (80)
≥2	6 (29)	11 (52)	20 (48)	27 (64)	23 (61)	26 (68)
≥3	5 (22)	5 (22)	5 (12)	16 (39)	12 (32)	17 (45)
4	1 (4)	3 (13)	1 (3)	6 (15)	6 (16)	6 (16)

Die Angaben sind dargestellt als Anzahl n und Prozent (%).

A: Grenzwerte der Literatur und des Sepsis-Screens

B: In der Studie der EOS berechneten Grenzwerte

LOS -3: In den drei Tagen vor Auftreten der Late-onset-Sepsis

LOS 0: Erster Tag der Late-onset-Sepsis

LOS +2: In den beiden Tage nach dem Auftreten der Late-onset-Sepsis

Tabelle 39: Häufigkeiten der pathologischen Blutbild-Parameter im Verlauf der Late-onset-Sepsis

4 Diskussion

4.1 Das Blutbild und die EOS

Das Blutbild ist ein leicht zugängliches und relativ rasches Verfahren, um eine Infektion und andere Erkrankungen in jedem Alter zu diagnostizieren. Bei den Neugeborenen wird es in jedem Verdachtsfall bestimmt und ist häufig ein ausschlaggebender Faktor, der zur Diagnose und damit zur Therapieentscheidung führt. Dabei sollte man sich jedoch die Frage stellen, ob und wie sehr die Ergebnisse aussagekräftig sind und ob man sich auf die üblich verwendeten Grenzwerte tatsächlich verlassen kann.

Die diagnostischen Parameter zeigten in unserer Studie nur eine eingeschränkte Reliabilität. Das Wichtigste in der Diagnose der neonatalen Sepsis ist die Sicherheit, möglichst kein erkranktes Kind zu übersehen, also eine hohe Sensitivität und damit die Sicherheit, dass ein Kind mit einem negativen Wert tatsächlich nicht erkrankt ist, also eine möglichst hoher negativ prädiktiver Wert. Wir haben mit dem Youden-Index versucht, den optimalen Grenzwert eines jeden Parameters zu finden. Dazu muss man allerdings beachten, dass der Youden-Index nur die höchste Summe aus Sensitivität und Spezifität wiedergibt (Youden-Index = Sensitivität + Spezifität - 1). Das heißt, der Wert kann sowohl eine hohe Sensitivität und eine niedrige Spezifität haben, als auch umgekehrt. Daher wurde auch bei gleichem Youden-Index der Cut-off-Wert mit der höheren Sensitivität gewählt.

4.1.1 Leukozyten

Dass die Leukozyten Werte wegen ihrer großen Variabilität in den ersten Lebensstagen kein gut geeigneter Parameter für die Diagnostik der EOS ist, zeigten auch schon andere Studien.^{xliv,xlix,lii,liv,lxxi,lxxx} Wir fanden, wie auch Gonzalez et al^{xxxix} keinen signifikanten Unterschied zwischen den EOS-positiven und den EOS-negativen Neugeborenen.

Für die Gesamtpopulation war der höchste Youden-Index mit 0,29 sehr niedrig. Weder die Sensitivität noch die Spezifität erreichten einen zufriedenstellenden Wert (64% und 66%). Auch unter der Betrachtung der ersten drei Lebensstage im Einzelnen konnten die Sensitivität und die Spezifität nicht gesteigert werden. Wir konnten daher auch keinen genauen Zeitpunkt festlegen, zu dem die Leukozyten-Werte am aussagekräftigsten gewesen wären. Allerdings fiel auf, dass der untere Cut-off für den dritten Lebenstag deutlich niedriger lag, als jener der ersten beiden

Lebenstage, was mit den Ergebnissen der Normalwerte übereinstimmt, da ein kontinuierlicher Abfall der Leukozyten in den ersten drei Lebenstagen beobachtet wurde.

Die Sensitivität erreichte bei einem negativ prädiktiven Wert von 81% bei dem von uns berechneten Cut-off von 8.500/ μ l bis 21.500 Zellen/ μ l, nur 64%. Auch die Spezifität lag mit 66% nur minimal höher. Damit wären 70 von 192 (37%) septischen Neugeborenen dieser Studie nicht erkannt worden und 153 (34%) Kinder wären behandelt worden, ohne tatsächlich erkrankt zu sein. Die Grenzwerte der Literatur erreichten zwar mit 75% eine etwas bessere Spezifität, allerdings sank die Sensitivität auf 45%. Dies hätte im klinisch Alltag die Konsequenz gehabt, dass 105 (55%) erkrankte Kinder nicht erkannt worden wären und immerhin noch 112 (25%) Neugeborene ohne Infektion Antibiotika verabreicht bekommen hätten. Bei den Kultur-positiven Fällen alleine lag die Sensitivität sogar noch niedriger, was auch dadurch zu erklären ist, dass die Einteilung der klinisch positiven Gruppe die Grenzwerte des Sepsis-Screens bereits involvierte und damit für diese Gruppe bessere Ergebnisse zu erwarten waren. In den einzelnen Gestationsaltergruppen konnte durch Anpassung der Grenzwerte das Ergebnis nicht verbessert werden. Die rechnerisch besten Cut-offs unterschieden sich auch nur minimal von denen der Gesamtgruppe, was neben den deutlichen Unterschieden zwischen Früh- und Reifgeborenen bei den berechneten Referenzwerten der EOS-negativen, nicht kritisch kranken Neugeborenen überraschend war.

In einer Studie von Spector et al^{xxxiii}, die die Grenzwerte bei 10.000 Leukozyten/ μ l und 20.000 Leukozyten/ μ l festlegten, befanden sich 86% der in der Studie EOS-positiven Neugeborenen mit ihren Leukozyten-Werten außerhalb des Referenzbereichs.

Da Silva et al^{lxxii} stellten in einer Metaanalyse fest, dass die Leukozyten im Vergleich zu den Ratios eher eine höhere Spezifität aufweisen, was später von anderen bestätigt wurde.^{xliii} Diese Feststellung konnten wir mit unseren Daten allerdings nicht bestätigen.

In einer Studie von Töllner et al^{lvi} wurde am Beginn einer Infektion häufiger eine Leukozytose und im weiteren Verlauf eher eine Leukopenie unter den erkrankten Neugeborenen gefunden. Der Verlauf in unseren Daten zeigte ebenfalls am ersten Lebenstag mehr richtig positive Werte unter den Neugeborenen mit Leukozytose und wechselte dann in Richtung Leukopenie. Wir konnten allerdings diese Beobachtung statistisch nicht bestätigen.

4.1.2 Neutrophile Granulozyten und die I/T-Ratio

Den neutrophilen Granulozyten und ihren Ratios wird in der Diagnostik der neonatalen Sepsis am meisten Aussagekraft aller Blutbild-Parameter zugeschrieben. In unserer Studie wurde allerdings bei den Absolutzahlen der neutrophilen Granulozyten kein signifikanter Unterschied zwischen den EOS-positiven und den EOS-negativen Neugeborenen gefunden. Der höchste Youden-Index für die gesamte Population war mit 0,26 bei einer Sensitivität von 69% und einer Spezifität von 57% sogar noch niedriger als jener der Leukozyten. Auch die prozentuellen Werte der Neutrophilen brachten, trotz signifikantem Unterschied zwischen der EOS-positiven und der EOS-negativen Studienpopulation, kein besseres Ergebnis. Bei einem Youden-Index von 0,2 kam die Sensitivität nur auf 55%. Betrachtet man diese Ergebnisse, so ist es auch nicht verwunderlich, dass die I/T-Ratio nur minimal höhere Werte erzielte. Bei einem überraschend niedrigen rechnerisch besten Cut-off von nur 0,05 kamen wir auf einen Youden-Index von 0,28 mit einer Sensitivität von 66% und einer Spezifität von 62%. Bei den Reifgeborenen, mit einem zweimal so hohen Grenzwert, also 0,10, stieg der Youden-Index immerhin bereits auf 0,32, allerdings mit einer enttäuschend niedrigen Sensitivität von 46%. Bender et al^{lxxiii} wählten zwei Cut-offs der I/T-Ratio. Der erste Cut-off Wert mit 0,35 ergab eine Spezifität von etwa 95%, und eine Sensitivität von 48%, und der zweite mit 0,2 eine Spezifität von 75% und eine Sensitivität von 70%. Diese Werte waren durch unsere Studie nicht zu bestätigen.

Auf die gesamte Population übertragen ergeben die oben beschriebenen Werte bei den Absolutzahlen der Neutrophilen mit einem Grenzwert von 5500 Zellen/ μ l bis 14500 Zellen/ μ l 55 von 176 (31%) Neugeborene, bei denen eine vorhandene Infektion nicht erkannt worden wäre und 152 (43%) Kinder mit einem falsch positiven Ergebnis und damit einer unnötigen Antibiotikatherapie. Bei den Prozentzahlen der Neutrophilen hätte man mit einem Cut-off von 40-75% 79 der 176 (45%) erkrankten Neugeborenen nicht als EOS-positiv identifizieren können und 124 (35%) EOS-negative Patienten wären als erkrankt bewertet worden. Ein Grenzwert von 0,05 der I/T-Ratio ergab 60 (34%) falsch negative und 134 (38%) falsch positive Ergebnisse.

Der in der Literatur empfohlene Referenzwert der neutrophilen Granulozyten mit 7000 Zellen/ μ l beziehungsweise 2000 Zellen/ μ l in den ersten 24 Lebensstunden bis 14400 Zellen/ μ l erzielte ein den berechneten Grenzwerten sehr ähnliches Ergebnis. Die Sensitivität im Zusammenhang mit den Kultur- und klinisch positiven Neugeborenen war im Verlauf zwischen 44% und 65% und die Spezifität zwischen 33% und 80%. Mit allen verwendeten Grenzwerten war die Spezifität der neutrophilen Granulozyten am dritten Lebenstag am geringsten.

Die Cut-off-Werte der Prozentzahlen der neutrophilen Granulozyten, die in der Literatur empfohlen werden, zeigten eine höhere Sensitivität als die der berechneten Grenzwerte, allerdings war die Spezifität geringer. Bei der Berechnung des rechnerisch besten Cut-off-Werts mittels Youden-Index zeigte sich, dass die in der Literatur empfohlenen Referenzbereiche mit einem Youden-Index von 0,15 (verglichen mit dem besten Wert von 0,2) nicht allzu weit von dem von uns berechneten Höchstwert entfernt liegen. Bei einer Sensitivität von 73% für die Diagnose der Kultur- und klinisch positiven EOS in der gesamten Studienpopulation erreichten die relativen Neutrophilenzahlen ihren höchsten Youden-Index, allerdings sank die Spezifität auf 42%.

Die Grenzwerte der I/T-Ratio, die in der Literatur empfohlen werden, zeigten ernüchternd niedrige Werte der Sensitivität zwischen 14% ($>0,2$) und maximal 21% ($>0,16$) und besitzen demnach in der Diagnostik der Early-onset-Sepsis trotz hoher Spezifität keine klinische Relevanz.

Manroe et al^{xlvi} kamen auf einen positiv prädiktiven Wert von 100% für den Fall dass sowohl die Absolut- als auch die Relativwerte der Neutrophilen und auch die I/T-Ratio negativ bleiben. In einer Studie von Benuck et al^{lxxiv} wurden die Grenzwerte von Manroe et al^{xlvi} umgesetzt und erneut evaluiert. Dabei wurden nur zwei von 34 (94%) septischen Neugeborenen nicht als solche erkannt. In einer Studie von Krediet et al^{li} wurden mit den Grenzwerten der I/T-Ratio nach Manroe et al^{xlvi} eine Sensitivität, Spezifität, ein positiv und ein negativ prädiktiver Wert bei den Kultur-positiven EOS von 86%, 68%, 18% und 98% und bei den klinisch positiven EOS 86%, 51%, 41% und 69% gefunden. In einer asiatischen Studiengruppe berechneten Ang et al^{lxxv} die diagnostische Güte der I/T-Ratio und kamen in den ersten fünf Lebenstagen auf eine Sensitivität zwischen 22% und maximal 47% bei einer Spezifität zwischen 75% und 91%. Hier werden die großen Schwankungen der in der Literatur bereits beschriebenen Werte, die sich wiederum zum Teil sehr stark von unseren Werten unterscheiden, sichtbar.

4.1.3 Thrombozyten

Als diagnostisches Mittel ist die Thrombozytopenie alleine für den klinischen Einsatz zu wenig aussagekräftig, wie auch schon andere Studien zeigten.^{xxxiii,xlv,lxxvi} Sensitivität und Spezifität schwankten in der Literatur zwischen 3% und 62% beziehungsweise zwischen 71% und 99%.^{xxxiii,xlv,lii,liii,lxi,lxii} Trotz signifikantem Unterschied zwischen den EOS-positiven und der EOS-negativen Gruppen lag der höchste Youden-Index in unserer Studie mit einer Sensitivität von nur 55% und einer Spezifität von 63% nur bei 0,18. In den verschiedenen Altersgruppen konnten

kaum bessere Werte erreicht werden. Nur die Reifgeborenen hatten bei gleichem Grenzwert, nämlich 200.000 Thrombozyten/ μl , eine höhere Spezifität von 79% und damit auch einen höheren Youden-Index von 0,32. Bei genauerer Betrachtung zeigte sich, dass die Thrombozyten bei den Frühgeborenen eine deutlich geringere Aussagekraft im Zusammenhang mit der neonatalen Sepsis haben, als bei den Reifgeborenen. Für die in der Literatur empfohlenen Grenzwerte fanden wir eine Sensitivität zwischen 14% und 29%, was für den klinischen Einsatz auch durch eine hohe Spezifität nicht ausgeglichen werden kann. Im Verlauf der ersten drei Lebenstage schwankten Sensitivität und Spezifität der berechneten Cut-off-Werte zwischen 41% und 52% beziehungsweise 63% und 75%. Da die Mittelwerte in den ersten drei Lebenstagen kontinuierlich anstiegen war es leicht erklärbar, dass die diagnostische Aussagekraft der Thrombozytopenie am dritten Tag zwar noch immer niedrig, aber im Vergleich der ersten drei Lebenstage am besten war.

Auf die gesamte Studienpopulation übertragen bedeutet ein Grenzwert von 200.000 Thrombozyten/ μl in unserem Fall, dass 86 (43%) der EOS-positiven Neugeborenen nicht als solche erkannt worden wären, und 163 EOS-negative wären falsch positiv diagnostiziert worden. Bei dem in der Literatur empfohlenen Grenzwert von 150.000 Thrombozyten/ μl wären 146 (76%) der septischen Neugeborenen nicht identifiziert worden und 63 Neugeborenen hätten falsch positive Thrombozyten-Werte gezeigt.

Der in der Literatur am häufigsten angegebenen Grenzwert von 150.000 Thrombozyten/ μl ergab in einer Studie von Rodwell et al^{liii} ebenfalls eine sehr geringe Sensitivität von nur 22% bei einer Spezifität von 99%, ähnlich unseren Ergebnissen. Berger et al^{lix} berechneten ebenfalls die besten Grenzwerte und kamen für die Thrombozyten auf einen Wert von 220.000/ μl , welcher bei uns am dritten Lebenstag ebenfalls die besten Werte lieferte, mit einer Sensitivität von 66% und einer Spezifität von 62% (verglichen mit jeweils 65% am dritten Lebenstag in unserer Studie).

Spector et al^{xxxiii} bewerteten die Thrombozyten in der Diagnostik der EOS zusammenfassend als „nicht hilfreich“.

4.1.4 Kombinationen

Im Sinne eines Sepsis-Scores wurde für jeden pathologischen Blutbild-Parameter ein Punkt vergeben und die Punkteanzahl im Zusammenhang mit der Sepsis analysiert. Wir kombinierten die in der Literatur empfohlenen Grenzwerte und die in unserer Studie mittels Youden-Index berechneten Cut-off-Werten und verglichen die beiden Sepsis-Scores. Wie zu erwarten fanden wir in beiden Gruppen bei mehr

als 90% der EOS-positiven Neugeborenen mindestens einen pathologischen Wert, allerdings auch bei über 80% der Gesamtpopulation, was auf die minimale Spezifität hinweist. Während bei den in der Literatur empfohlenen Grenzwerten die Sensitivität ab mindesten drei positiven Parametern steil abfiel und bei fünf von fünf möglichen Punkten nur noch bei 2% lag, zeigte ein Score von fünf bei den mit dem Youden-Index ermittelten Grenzwerten immerhin noch eine Sensitivität von 16% bei einer Spezifität von 98%. Die in der Literatur empfohlenen Werte erreichten nur mit einem Score von zwei oder mehr eine akzeptable Sensitivität von 75% bei einer Spezifität von 61%. Die in unserer Studie berechneten Werte erreichten bei einem Score von mehr als zwei noch immer eine Sensitivität von 64% bei einer Spezifität von 74% und bei einem Score von mehr als drei eine Sensitivität von 35% bei einer Spezifität von 87%.

Immer wieder wurde in der Literatur versucht, über die Kombination von verschiedenen Blutbild-Parametern einen optimalen Sepsis-Score zu entwickeln. Aber wie auch bei uns ließen die Ergebnisse meist zu wünschen übrig. Manucha et al^{lii} kombinierten sechs Blutbild-Parameter (Leukozyten-, absolute neutrophile Granulozyten-, bandförmige neutrophile Granulozyten-Zahl, I/M- und I/T-Ratio und Thrombozyten-Zahl) zu einem hämatologischen Sepsis-Score und erreichten mit einem Score von ≥ 3 eine Sensitivität von 86% bei einer Spezifität von 81%. Dieser Score wurde mit der Vorlage von Rodwell et al^{liii} entwickelt, die zuvor einen hämatologischen Score mit sieben Parametern veröffentlichten, der die Leukozyten-Zahlen, die gesamten und die unreifen neutrophilen Granulozyten-Werte, die IM- und die I/T-Ratio, degenerative Veränderungen der Leukozyten und die Thrombozyten-Zahl beinhaltete. Bei Kultur-positiven Neugeborenen kamen sie mit einem Score von ≥ 3 auf eine Sensitivität von 96% und einer Spezifität von 78%. Der positiv prädiktive Wert lag allerdings nur bei 31%. Da zusätzlich einzelne Parameter des Scores sehr schwer zu erheben waren, setzte er sich international nicht durch.^{xliii} Selimovic et al^{lxvii} präsentierten ganz aktuell einen Sepsis-Score, der in ihrer Studie eine Sensitivität von 73% und eine Spezifität von 89% erreichte. Über eine komplizierte Formel kombinierten sie Leukozyten-Zahlen, die I/M- und die I/T-Ratio und das CRP. Mahale et al^{xxxii} analysierten die Aussagekraft eines Sepsis-Screens nach der Schwere des klinischen Zustandsbildes der Neugeborenen und fanden für ihren Sepsis-Score bestehend aus dem CRP, den absoluten Neutrophilen-Werten, der I/T-Ratio und der Blutsenkungsgeschwindigkeit eine Sensitivität von 38% bei einer Spezifität von 81%. Nebenbei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den leicht bis mäßig kranken und den kritisch kranken Neugeborenen gefunden werden.

4.2 Verlauf der Blutbild-Werte bei EOS-negativen Neugeborenen

Normwerte der Blutbild-Parameter bei Neugeborenen wurden in den letzten Jahren in der Forschung etwas vernachlässigt und alte Angaben kaum überprüft. Unserer Ansicht nach war es daher dringend an der Zeit, die Referenzwerte zu kontrollieren und damit vielleicht einen Denkanstoß zu liefern, sich an prospektive Studien zu diesem Thema zu wagen.

4.2.1 Leukozyten

Die Grenzwerte der Leukozyten wurden in den letzten Jahrzehnten nur sehr wenig untersucht und variierten in den bereits vorhandenen Studien stark. Mittels Ausschluss der EOS-positiven, der Neugeborenen mit unklarem Infektionsstatus und der kritisch Kranken wurde in unserer Studie versucht, eine möglichst „gesunde“ Studienpopulation zu betrachten und unter diesen die Normalwerte für die ersten drei Lebenstage zu berechnen. Ausgehend von dieser Populationsgruppe fanden wir die Normbereiche über den Mittelwert \pm eine Standardabweichung des ersten Lebenstages bei 8.951 Leukozyten/ μl bis 21.559 Leukozyten/ μl , des zweiten Lebenstages bei 8.533 Leukozyten/ μl bis 18.799 Leukozyten/ μl , des dritten Lebenstages bei 5.376 Leukozyten/ μl bis 16.773 Leukozyten/ μl und für die ersten drei Lebenstage gesamt lag der Normbereich zwischen 8.489 Leukozyten/ μl und 20.280 Leukozyten/ μl . Für Frühgeborene befand sich der Normbereich mit 7.482 Leukozyten/ μl bis 18.394 Leukozyten/ μl signifikant niedriger als für Reifgeborene mit 11.573 Leukozyten/ μl bis 22.962 Leukozyten/ μl .

Schelonka et al^{lxxviii} fanden einen mittleren Leukozyten-Wert von 24.060 Leukozyten/ μl mit einer Standardabweichung von \pm 6.110 Leukozyten/ μl (17.950 bis 30.170 Leukozyten/ μl). Bei Varsha et al^{lxxix} lag der Mittelwert mit 19.700 \pm 8.800 Leukozyten/ μl (10.900 bis 28.500 Leukozyten/ μl) deutlich darunter, allerdings war er noch immer deutlich höher als in unserer Studie. Alexejew et al^{lxxx} berechneten einen Normbereich in den ersten zwölf Lebensstunden von 7.900 bis 19.500 Leukozyten/ μl . Dieser ähnelt unseren Ergebnissen sehr stark. Davies et al^{lxxxi} untersuchten die Leukozyten-Werte bei Feten und Neugeborenen ab der 18. bis zur 40. Schwangerschaftswoche. Die Werte stiegen dabei exponentiell von 1.450 Leukozyten/ μl und 4.210 Leukozyten/ μl in der 18. Woche auf 9.410/ μl und 14.580/ μl in der 40. Schwangerschaftswoche. Auch wenn in unserer Studie die

Werte der Frühgeborenen signifikant niedriger waren als die der Reifgeborenen, wirken diese Grenzwerte im Vergleich doch außergewöhnlich niedrig.

4.2.2 Neutrophile Granulozyten

Die mittleren Absolutwerte der neutrophilen Granulozyten schwanken in der Literatur in ähnlichem Ausmaß wie die Werte der Leukozyten. Wir kamen zu folgenden Ergebnissen: Für den ersten Lebenstag lagen die Referenzwerte zwischen 4.664 Zellen/ μl und 15.793 Zellen/ μl , für den zweiten Lebenstag zwischen 5.137 Zellen/ μl und 13.873 Zellen/ μl , und für den dritten Lebenstag zwischen 2.284 Zellen/ μl und 12.229 Zellen/ μl . Für die ersten drei Lebenstage wurde ein Normbereich von 4.606 Zellen/ μl bis 14.950 Zellen/ μl festgelegt. Die am häufigsten zitierte Studie im Zusammenhang mit den Normwerten der neutrophilen Granulozyten und ihren Ratios ist die von Manroe et al^{xlviii} aus den späten 70ern. Diese Arbeitsgruppe kam auf einen Normbereich von 7.800 Zellen/ μl bis 14.500 Zellen/ μl in den ersten 14 Lebensstunden und einen Abfall der Normwerte auf 1.750 Zellen/ μl bis 5.400 Zellen/ μl bis zum fünften Lebenstag. In den meisten dazu publizierten Studien erreichten die neutrophilen Granulozyten innerhalb der ersten 24 Stunden ihren Spitzenwert und fielen danach kontinuierlich ab.^{xlvi,xlviii,lxxxii,lxxxiii}

Die mittleren Neutrophilen-Werte lagen bei Schelonka et al^{lxxxviii} bei 15.622 Zellen/ μl \pm 4.685 Zellen/ μl (10.937 bis 20.307 Zellen/ μl) und bei Gregory et al^{lxxxii} zwischen 4.830 Zellen/ μl und 17.100 Zellen/ μl in den ersten 24 Stunden, zwischen 3.080 Zellen/ μl und 10.900 Zellen/ μl nach 48 Lebensstunden und zwischen 2.550 Zellen/ μl und 9.040 Zellen/ μl nach dem dritten Lebenstag, wobei die letzteren Werte denen unserer Studie durchaus ähneln.

Die relativen Neutrophilen-Werte schwanken in der Literatur nicht sehr stark und liegen meist etwa zwischen 25% und 65%.^{xxxvi} Umso überraschender ist es, dass in unserer Studie deutlich höhere Mittelwerte gefunden wurden. Die Schwankungen innerhalb der ersten drei Lebenstage waren nicht sehr ausgeprägt und zusammenfassend kann der Normbereich zwischen 48% und 78% festgelegt werden.

4.2.3 I/T-Ratio

In der Literatur wird der Grenzwert der I/T-Ratio meist mit 0,2 angegeben. In unserer Studie wurden aber deutlich niedrigere Grenzwerte gefunden. Die 95. Perzentile der I/T-Ratio bei EOS-negativen, nicht kritisch kranken Neugeborenen, lag am ersten Lebenstag bei 0,15, am zweiten bei 0,10, am dritten Lebenstag bei

0,11 und für die ersten drei Lebenstage gesamt lag der obere Grenzwert bei 0,12. Bereits 1979 veröffentlichten Manroe et al^{xlviii} Werte, die unterhalb derer lagen, die zurzeit in der Literatur empfohlen und in der klinischen Routine verwendet werden. In den ersten 24 Lebensstunden berechneten sie einen Grenzwert von 0,16, der innerhalb der ersten Lebenstage auf 0,13 und später sogar auf 0,12 abfiel. Andere Arbeitsgruppen beschrieben wiederum deutlich höhere Werte, wie zum Beispiel Schelonka et al^{lxxviii}, die in ihrer Studie einen Grenzwert für die I/T-Ratio von 0,27 (90.Perzentile) fanden.

4.2.4 Thrombozyten

Der untere Grenzwert der Thrombozyten wird in der Literatur meist mit 150.000/ μ l angegeben und der obere Wert schwankt häufig zwischen 300.000 und 400.000 Zellen/ μ l.^{lxx,lxxxiv,lxxv} Die mittleren Werte (Mittelwert \pm Standardabweichung) lagen bei uns in den ersten drei Lebenstagen zwischen 167.000 und 303.000 Thrombozyten/ μ l. Auf die ersten drei Lebenstage aufgeteilt kamen wir für den ersten Tag auf einen Referenzbereich von 156.000 bis 293.000 Thrombozyten/ μ l, für den zweiten Lebenstag von 170.000 bis 340.000 Thrombozyten/ μ l und für den dritten Lebenstag lag der Normbereich bei uns zwischen 169.000 und 341.000 Zellen/ μ l. Große Schwankungen zeigten sich demnach nicht, nur der obere Grenzwert stieg vom ersten zum zweiten Lebenstag um etwa 50.000 Zellen/ μ l an und verblieb danach auch auf diesem Wert.

Manucha et al^{lii} kamen in ihrer Kontrollgruppe der gesunden Neugeborenen auf einen sehr ähnlichen Normbereich von 164.000 bis 338.000 Thrombozyten/ μ l. Modanlou und Ortiz^{lix} untersuchten ebenfalls eine Kontrollgruppe von stationären, EOS-negativen Neugeborenen und fanden einen Mittelwert von 229.000 Thrombozyten/ μ l, der im Vergleich zu unseren EOS-negativen, nicht kritisch kranken Neugeborenen unserer Studie bei fast identen 235.000 Zellen/ μ l lag.

4.3 Das Blutbild und die LOS

Im Zusammenhang mit der LOS werden bessere diagnostische Ergebnisse der Blutbild-Parameter erwartet, da mit dem Alter der Neugeborenen auch die Reife des Immunsystems zunimmt und damit die Reaktion der immunologischen Zellen deutlicher werden sollte. Da es sich hier allerdings um eine retrospektive Studie ohne Kontrollgruppe handelt, ist eine Aussage nur beschränkt möglich. Wir konnten zwar zeigen, wie viele Kinder richtig diagnostiziert wurden, die falsch positiven Werte und damit die Spezifität und andere Parameter der diagnostischen Güte konnten wir in unserer Studie aber nicht analysieren.

Die LOS ist deutlich weniger abhängig von perinatalogischen Faktoren, allerdings waren nur 7% der LOS-positiven Patienten Reifgeborene und sogar 65% wurden noch vor der 28. Schwangerschaftswoche geboren. Aber dieses Phänomen wurde schon von anderen vor uns beobachtet.^{lxxxvi} Wir konnten in unserer Arbeit das Ergebnis mancher Studien, dass Late-onset-Infektionen deutlich häufiger bei männlichen als bei weiblichen Neugeborenen vorkommen, bestätigen.^{lxxxvii,lxxxix}

Ein deutlicher Unterschied zwischen EOS und LOS war im Erregerspektrum zu sehen. Während über ein Drittel der EOS-Fälle durch Streptokokken der Gruppe B ausgelöst wurde, wurde bei der LOS in keinem Fall dieser Erreger nachgewiesen. Umgekehrt verursachten Staphylokokken ein Drittel der LOS-Episoden und nur 5% der EOS-Fälle. Ein sehr ähnliches Erregerspektrum in der nosokomialen Infektion des Neugeborenen fanden auch Kamath et al^{lxxxvii} und Stoll et al^{lxxxviii} in ihrer Arbeit. Auch Funke et al^{xcii} fanden in ihrer Arbeit Streptokokken der Gruppe B als häufigsten Erreger der EOS und bei der LOS waren häufig Staphylokokken in den Kulturen zu finden. In vielen Studien^{vi,lxxxvii,xcii} zählten E.coli zu den Haupterregern der LOS, allerdings zeigte dieser Keim bei uns sowohl bei der EOS als auch bei der LOS eine sehr geringe Inzidenz.

4.3.1 Leukozyten und die LOS

Sowohl die in der Literatur empfohlenen Grenzwerte, als auch die in der EOS-Studie berechneten Werte der Leukozyten konnten nur etwa 50-60% der LOS richtig identifizieren. In beiden Fällen wurden mehr Leukopenien gefunden als Leukozytosen, wobei mit den berechneten Grenzwerten die Häufigkeit an Leukozytosen von 9% auf immerhin 26% anstieg. Fanaroff et al^{lxxxix} fanden im Gegensatz dazu in 18% der septischen Neugeborenen eine Leukozytose und in nur 8% der Kinder eine Leukopenie und bei Wu et al^{xii} zeigten sich in nur 5%

Leukozytosen, allerdings in 27% eine Leukopenie. Morag et al^{xc} untersuchten Neugeborene auf Leukozytose und fanden bei Late-onset-Leukozytose eine deutlich höhere Inzidenz an Sepsis als bei Early-onset-Leukozytose. Die daraus resultierende Vermutung, dass die Leukozytose bei LOS häufiger zu finden ist als bei EOS, bestätigten später Berger et al^{xlix} in ihrer Arbeit. In der Studie von Varsha et al^{lxxix} erreichte die Leukopenie in der Diagnostik der LOS nur eine Sensitivität von 55% bei einer Spezifität von 56%. Bei Alexejew et al^{lxxx} lag die Sensitivität der Leukozyten bei 89% und die Spezifität bei 50%. Gonzalez et al^{lxxxix} fanden in 25% der gesicherten LOS einen pathologischen Leukozyten-Wert.

Dass die Leukozyten bei einer Infektion im Vergleich zu anderen Parametern wie dem CRP sehr rasch reagieren ist bekannt^{xliii,xci} und konnte mit unseren Ergebnissen wieder bestätigt werden. Allerdings war in nur 18% bereits vor Diagnosestellung ein pathologischer Leukozyten-Wert zu finden, was die Leukozyten als prädiktiven LOS-Parameter ausschließt. In den beiden Tagen nach dem klinischen Auftreten der Sepsis fiel der Anteil an richtig positiven Werten nur sehr minimal ab.

4.3.2 Neutrophile Granulozyten und die LOS

Die neutrophilen Granulozyten waren sowohl bei den in der Literatur empfohlenen, als auch bei den in unserer Studie berechneten Grenzwerten am besten in der Diagnose der LOS und identifizierten über 80% der LOS-positiven Neugeborenen als solche. Insgesamt zeigten jeweils etwa ein Drittel der septischen Neugeborenen eine Neutrophilie und mit den in der Literatur angegebenen Grenzwerten 70% eine Neutropenie. Der in der EOS berechnete untere Cut-off identifizierte nur 57% der septischen Patienten, allerdings ist die Bewertung dieser Ergebnisse sehr schwierig, da die falsch positiven Werte hier nicht ersichtlich sind. In der Studie von Alexejew et al^{lxxx} lag die Sensitivität der Gesamtneutrophilenzahl bei 74% mit einer Spezifität von 63%. Bei Funke et al^{xcii} wiesen 24% der LOS-Patienten eine Neutropenie auf, wobei die Neutropenie signifikant häufiger bei der EOS war, was auch Berger et al^{xlix} bestätigten. In einer Studie von Speer et al^{lxxvi} wurde bei der LOS in 59% der Fälle eine Neutrophilie gefunden. Varsha et al^{lxxix} fanden eine Sensitivität für die Neutropenie von 82% bei einer Spezifität von 48% und Wu et al^{xii} identifizierten 34% der septischen Neugeborenen anhand einer Neutropenie.

Etwa 30% der septischen Neugeborenen hätte man in unserer Studie mit Hilfe der neutrophile Granulozyten noch vor dem ersten Tag der klinischen Infektion identifizieren können. Rund 50% bis 60% zeigten am ersten Tag der Infektion einen pathologischen Neutrophilen-Wert und in den beiden Tagen darauf zeigten bereits nur noch 50% beziehungsweise 30% eine Neutrophilie und/oder

Neutropenie. In einer ähnlichen Studie von Funke et al^{xci} waren die neutrophilen Granulozyten von allen LOS-positiven Kindern mit Neutropenie in 22% bereits vor Auftreten der klinischen Symptomatik pathologisch, in 65% der Fälle am gleichen Tag und in 13% in den Tagen danach.

4.3.3 I/T-Ratio und die LOS

Auch in der Diagnostik der LOS zeigt der in der Literatur am häufigsten angegebene Grenzwert der I/T-Ratio von 0,2 seine Schwächen. Während bei dem Grenzwert von 0,05 zwei Drittel der LOS-positiven Neugeborenen richtig positive Werte zeigten, identifizierte ein Cut-off von 0,2 nur halb so viele Patienten. Fanaroff et al^{lxxxix} erkannten bei diesem hohen Cut-off immerhin 47% der erkrankten Neugeborenen, Wu et al^{xii} nur 27%. Der Grenzwert 0,16 der I/T-Ratio zeigte bei Varsha et al^{lxxxix} eine Sensitivität von 55% und eine Spezifität von 85%. Bei Speer et al^{lxxvi} war bei 60% und bei Tegtmeyer et al^{xciii} bei 71% der septischen Patienten die I/T-Ratio erhöht. Mit einem im Vergleich sehr niedrigen Cut-off von 0,12 beobachteten Ohlsson et al^{vi} in 60% der LOS-positiven Patienten einen pathologischen Wert.

Im Verlauf zeigten etwa gleich viele Patienten einen erhöhten Wert der I/T-Ratio am ersten und an den beiden darauffolgenden Tagen. Prädiktiv lässt sich die I/T-Ratio allerdings nicht sehr gut einsetzen.

Bei den erhöhten Werten zeigte sich der Gipfel der Mittelwerte am zweiten Tag nach der Diagnose der LOS mit 0,16, wodurch der Grenzwert von 0,2 am ersten Tag der Infektion kaum richtig positive Werte zeigte, an den beiden Tagen danach allerdings dem Grenzwert von 0,05 in der diagnostischen Fertigkeit schon etwas näher kam.

4.3.4 Thrombozyten und die LOS

Die Thrombozyten wiesen überraschenderweise sehr ähnliche diagnostische Werte auf wie die anderen Blutbild-Parameter (mit Ausnahme der neutrophilen Granulozyten). Zwischen 40% und 50%- je nach angewandtem Grenzwert- der LOS-Fälle wurden richtig angezeigt.

Im Gegensatz zu den anderen Parametern zeigten die Thrombozyten die Tendenz, zeitlich leicht verzögert zu reagieren, da sich die meisten pathologischen Werte erst an den beiden Tagen nach dem Auftreten der Infektion beobachten ließen.

Bei Ohlsson et al^{vi} zeigten nur 18% der LOS-positiven Neugeborenen einen Thrombozyten-Wert unter 150.000/ μ l. Bei Speer et al^{lxxvi} wiesen 33% der

septischen Neugeborenen Thrombozyten-Werte unter 100.000/ μl auf, bei Brown et al^{xciiv} waren es 30%.

Insgesamt bestätigt sich auch hier erneut, dass die Thrombozyten nur eine sehr eingeschränkte Aussage in der Diagnose der neonatalen Sepsis aufweisen.

4.3.5 Kombinationen

Wie auch bei der EOS wurden die dokumentierten Parameter zu einem Sepsis-Score kombiniert und analysiert. Wieder wurden die Grenzwerte der Literatur (A) mit den in der EOS-Studie berechneten Cut-off-Werten (B) verglichen. Wie zu erwarten war in jeweils über 90% der LOS-positiven Fälle mindestens ein Parameter pathologisch, allerdings sank die Inzidenz pathologischer Werte enttäuschend schnell ab. In nur mehr 61% (A) beziehungsweise 74% (B) wiesen mehr als ein Wert auf die vorhandene Infektion hin.

Im Verlauf zeigte sich wie zu erwarten eine Überlegenheit der in der EOS-Studie berechneten Grenzwerte in der Diagnostik der LOS. Während immerhin 50% der Patienten bereits an den beiden Tagen vor dem klinischen Beginn der Infektion mehr als einen pathologischen Wert zeigten, konnten am ersten Tag bereits 64% über mindestens zwei Parameter mit den von uns berechneten Grenzwerten identifiziert werden. An den beiden darauffolgenden Tagen waren es sogar 68%.

Eine Kombination aus Leukozyten-Zahl, neutrophiler Granulozyten-Zahl, I/M- und I/T-Ratio und dem CRP identifizierte mit mindestens zwei pathologischen Parametern bei Varsha et al^{lxxix} 91% der Kultur-positiven und 52% der klinisch positiven Neugeborenen. Bei Alexejew et al^{lxxx} erreichte eine Kombination aus Leukozyten-, Gesamtneutrophilen-Zahl und I/T-Ratio eine Sensitivität von 99%, allerdings mit einer sehr niedrigen Spezifität von nur 31%. Fanaroff et al^{lxxxix} bewerteten eine Kombination aus Leukozyten und I/T-Ratio als nicht signifikante Parameter in der Diagnostik der LOS.

4.4 Limitationen

Natürlich ist die Studie als eine retrospektive entsprechend der Evidence Based Medicine nicht mit einer prospektiven gleichzustellen, jedoch wurde die Sammlung und Auswertung der Daten mit sehr großer Sorgfalt durchgeführt. Nach Fertigstellung der Datenbank wurde jedes einzelne Kind auf die Richtigkeit der Daten überprüft und fallweise korrigiert. Trotzdem sind Fehler nicht auszuschließen.

Ein großes Problem unserer Studien ist die Definition der Sepsis. Es gibt keine guten Richtlinien für die klinisch positive Sepsis und die Sensitivität der Kultur ist zu gering. Die verwendete klinische Sepsis-Definition besteht aus klinischen Zeichen und Laborparametern, zu denen leider auch die Blutbild-Parameter gehören. Daraus ergibt sich wohl der größte Nachteil dieser Arbeit. Die untersuchten Werte sind Teil der retrospektiven Einteilung in EOS-positiv und EOS-negativ. Daher ist zu erwarten, dass in der klinisch positiven Gruppe die Sensitivität der Leukozyten-Zahl, neutrophilen Granulozyten-Werte und der I/T-Ratio höher ist. Aus diesem Grund wurden die diagnostischen Parameter sowohl für die Kultur-positiven als auch für die klinisch positiven Neugeborenen berechnet.

Die Studienpopulation der EOS-negativen und auch der kritisch EOS-negativen, nicht kritisch kranken Neugeborenen ist eine große Gruppe und daher grundsätzlich sehr gut für eine Analyse der Normwerte der Blutbild-Parameter geeignet. Allerdings sind die Ergebnisse limitiert, da wir nur durch Ausschluss der schwer kranken Patienten, nicht eine gesunde Population an Neugeborenen betrachteten, da die Patienten einer neonatologischen Intensivstation nicht als gesund angesehen werden können. Trotzdem sind die Referenzwerte unserer Meinung nach sehr gut für den klinischen Alltag geeignet, da sie eine sehr breitgestreute Population widerspiegeln, wie sie auf einer durchschnittlichen neonatologischen Intensivstation vorkommt.

Die Untersuchung der Neugeborenen mit late-onset-Sepsis ist durch die fehlende Kontrollgruppe nur sehr eingeschränkt zu bewerten. Auch wenn die einen oder anderen richtig positiven Ergebnisse beeindruckend sind, kann man ohne die falsch positiven Werte zu kennen keine allgemein gültige Aussage über die diagnostische Güte der Parameter im Zusammenhang mit der LOS treffen.

4.5 Zusammenfassung

Wir konnten mit unserer Studie zeigen, dass die Referenzwerte der Blutbild-Parameter sowohl im Zusammenhang mit der neonatalen Sepsis als auch bei den gesunden Neugeborenen kritisch betrachtet werden sollten. Das Blutbild ist einer der wenigen Parameter in der Diagnostik der EOS und der LOS, der rasch zur Verfügung steht, und somit erste Hinweise auf eine vorhandene Infektion geben könnte. Man muss sich allerdings immer bewusst sein, inwieweit man sich auf diesen Parameter verlassen kann. Wir konnten mit unserer Untersuchung zeigen, dass ein vorhandener oder ein fehlender pathologischer Blutbild-Parameter alleine kein Hinweis für oder gegen die Diagnose einer bakteriellen Infektion beim Neugeborenen und keine Indikation für oder gegen eine Antibiotikatherapie sein kann. Aufgrund der Schwierigkeiten einer frühzeitigen Diagnose kann das Blutbild sehr wohl richtungsweisend eingesetzt werden.

Unsere Normwertberechnungen anhand nicht kritisch-kranker Neugeborener auf einer Neugeborenenintensivstation können für unsere tägliche klinische Routine als hilfreiche Parameter zur Verfügung stehen. Eine allgemeine Gültigkeit ist daraus nicht abzuleiten.

5 Literaturverzeichnis

- ⁱ Siegel JD, McCracken GH. Sepsis neonatorum. *N Engl J Med*. 1981 Mär 12;304(11):642-7.
- ⁱⁱ Remington JS, Klein JO (eds.). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2006.
- ⁱⁱⁱ Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, Moennig MJ, Bartels DB, Dammann O, von Kries R, Berner R; German Pediatric Surveillance Unit Study Group. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. *Pediatrics*. 2006 Jun;117(6):e1139-45. Epub 2006 May 8.
- ^{iv} Escobar GJ. The neonatal „sepsis work-up“: Personal reflections on the development of an evidencebased approach toward newborn infections in a managed care organization. *Pediatrics*. 1999 Jan;103(1 Suppl E):360-73.
- ^v Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, Robinson MJ, Collinson A, Heath PT. Neonatal infections in England: the NeonIN surveillance network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010 Sep 27.
- ^{vi} Ohlsson A, Vearncombe M. Congenital and nosocomial sepsis in infants born in a regional perinatal unit: cause, outcome, and white blood cell response. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Feb;156(2):407-13.
- ^{vii} Freedman RM, Ingram DL, Gross I, Ehrenkranz RA, Warshaw JB, Baltimore RS. A half century of neonatal sepsis at Yale: 1928 to 1978. *Am J Dis Child*. 1981 Feb;135(2):140-4.
- ^{viii} Greenberg D, Shinwell ES, Yagupsky P, Greenberg S, Leibovitz E, Mazor M, Dagan R. A prospective study of neonatal sepsis and meningitis in southern Israel. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 Aug;16(8):768-73.
- ^{ix} Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, Patel D, Peters MT, Stoll B, Levine OS. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics*. 2000 Jan;105(1 Pt 1):21-6.
- ^x Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, Laptook A, Walsh M, Oh W, Hale E; National Institute of Child Health and Human Development. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Jul;24(7):635-9.
- ^{xi} Berger A, Salzer HR, Weninger M, Sageder B, Aspöck C. Septicaemia in an Austrian neonatal intensive care unit: a 7-year analysis. *Acta Paediatr*. 1998 Okt;87(10):1066-9.
- ^{xii} Wu JH, Chen CY, Tsao PN, Hsieh WS, Chou HC. Neonatal sepsis: a 6-year analysis in a neonatal care unit in Taiwan. *Pediatr Neonatol*. 2009 Jun;50(3):88-95.

- ^{xiii} Goldenberg RL, Culhane JF. Infection as a cause of preterm birth. *Clin Perinatol*. 2003 Dez;30(4):677-700.
- ^{xiv} Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol*. 1988 Sep;31(3):553-84.
- ^{xv} Ng PC, Wong HL, Lyon DJ, So KW, Liu F, Lam RK, Wong E, Cheng AF, Fok TF. Combined use of alcohol hand rub and gloves reduces the incidence of late onset infection in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004 Jul;89(4):F336-40.
- ^{xvi} Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Frentzen BH. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol*. 1996 Feb;87(2):188-94.
- ^{xvii} Dutta S, Reddy R, Sheikh S, Kalra J, Ray P, Narang A. Intrapartum antibiotics and risk factors for early onset sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010 Mär;95(2):F99-103. Epub 2009 Dez 8.
- ^{xviii} Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Reichman B, Lerner-Geva L; Israel Neonatal Network. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jul;201(1):38.e1-6. Epub 2009 Apr 19.
- ^{xix} St Geme JW Jr, Murray DL, Carter J, Hobel CJ, Leake RD, Anthony BF, Thibeault DC, Ross IB, Drage JS. Perinatal bacterial infection after prolonged rupture of amniotic membranes: an analysis of risk and management. *J Pediatr*. 1984 Apr;104(4):608-13.
- ^{xx} Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. *BMJ*. 2002 Aug 10;325(7359):308.
- ^{xxi} Soman M, Green B, Daling J. Risk factors for early neonatal sepsis. *Am J Epidemiol*. 1985 Mai;121(5):712-9.
- ^{xxii} Ladfors L, Tessin I, Mattsson LA, Eriksson M, Seeberg S, Fall O. Risk factors for neonatal sepsis in offspring of women with prelabor rupture of membranes at 34-42 weeks. *J Perinat Med*. 1998;26(2):94-101.
- ^{xxiii} Anderson-Berry AL, Bellig LL, Ohning BL. Neonatal Sepsis. Anderson-Berry AL, Bellig LL, Ohning BL. Neonatal Sepsis. [Online]. 2008 [cited 2010 october 1]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/978352-overview>.
- ^{xxiv} Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000 Mai 18;342(20):1500-7.
- ^{xxv} Vrachnis N, Vitoratos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Deligeoroglou E, Creatsas G. Intrauterine inflammation and preterm delivery. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Sep;1205:118-22.
- ^{xxvi} Menon R, Taylor RN, Fortunato SJ. Chorioamnionitis--a complex pathophysiologic syndrome. *Placenta*. 2010 Feb;31(2):113-20. Epub 2009 Dez 23.
- ^{xxvii} Blanc WA. Pathways of fetal and early neonatal infection. Viral placentitis, bacterial and fungal chorioamnionitis. *J Pediatr*. 1961 Okt;59:473-96.

- ^{xxviii} van den Hoogen A, Gerards LJ, Verboon-Maciolek MA, Fler A, Krediet TG. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology*. 2010;97(1):22-8. Epub 2009 Jul 2.
- ^{xxix} Schrag SJ, Stoll BJ. Early-onset neonatal sepsis in the era of widespread intrapartum chemoprophylaxis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Oct;25(10):939-40.
- ^{xxx} Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations-United States, 2003-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007 Jul 20;56(28):701-5.
- ^{xxxi} Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin DK Jr, Smith PB Early and late onset sepsis in late preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Dec;28(12):1052-6.
- ^{xxxii} Mahale R, Dutta S, Ahluwalia J, Kishore SS, Narang A. Baseline illness severity does not alter accuracy of neonatal sepsis screen. *Am J Perinatol*. 2010 Apr;27(4):327-32.
- ^{xxxiii} Spector SA, Ticknor W, Grossman M. Study of the usefulness of clinical and hematologic findings in the diagnosis of neonatal bacterial infections. *Clin Pediatr (Phila)*. 1981 Jun;20(6):385-92.
- ^{xxxiv} Afroza S. Neonatal sepsis-- a global problem: an overview. *Mymensingh Med J*. 2006 Jan;15(1):108-14.
- ^{xxxv} Modi N, Doré CJ, Saraswatula A, Richards M, Bamford KB, Coello R, Holmes A. A case definition for national and international neonatal bloodstream infection surveillance. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009 Jan;94(1):F8-12. Epub 2008 Mai 22.
- ^{xxxvi} Roos R, Genzel-Boroviczény O, Proquitté H. *Checkliste Neonatologie*. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2008
- ^{xxxvii} Voora S, Srinivasan G, Lilien LD, Yeh TF, Pildes RS. Fever in full-term newborns in the first four days of life. *Pediatrics*. 1982 Jan;69(1):40-4.
- ^{xxxviii} Weitzman M. Diagnostic utility of white blood cell and differential cell counts. *Am J Dis Child*. 1975 Okt;129(10):1183-9.
- ^{xxxix} Gonzalez BE, Mercado CK, Johnson L, Brodsky NL, Bhandari V. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile. *J Perinat Med*. 2003;31(1):60-8.
- ^{xl} Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr*. 1996 Aug;129(2):275-8.
- ^{xli} Kurlat I, Stoll BJ, McGowan JE Jr. Time to positivity for detection of bacteremia in neonates. *J Clin Microbiol*. 1989 Mai;27(5):1068-71.
- ^{xlii} Squire E, Favara B, Todd J. Diagnosis of neonatal bacterial infection: hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases. 1979;64(1):60-4.

-
- ^{xliii} PC Ng. Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004 Mai;89(3):F229-35.
- ^{xliv} Christensen RD, Rothstein G. Pitfalls in the interpretation of leukocyte counts of newborn infants. *Am J Clin Pathol.* 1979; 72(4): 608-611.
- ^{xlv} Fowlie PW, Schmidt B. Diagnostic tests for bacterial infection from birth to 90 days—a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998 Mär;78(2):F92-8.
- ^{xlvi} Engle WD, Rosenfeld CR. Neutropenia in high-risk neonates. *J Pediatr.* 1984;105(6):982-6
- ^{xlvii} Carballo C, Foucar K, Swanson P, Papile LA, Watterberg KL. Effect of high altitude on neutrophil counts in newborn infants. *J Pediatr.* 1991 Sep;119(3):464-6.
- ^{xlviii} Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979;95(1):89-98.
- ^{xlix} Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. *Eur J Pediatr* 1995;154(2):138-144.
- ^l Mathur NB, Singh A, Sharma VK, Satyanarayana L. Evaluation of risk factors for fatal neonatal sepsis. *Indian Pediatr.* 1996 Oct;33(10):817-22.
- ^{li} Krediet T, Gerards L, Fler A, Stekelenburg G. The predictive value of CRP and I/T-ratio in neonatal infection. *J Perinat Med* 1992;20(6):479-485.
- ^{lii} Manucha V, Rusia U, Sikka M, Faridi MM, Madan N. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. *J Paediatr Child Health* 2002;38(5):459-464.
- ^{liii} Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. *J Pediatr* 1988;112(5):761-767.
- ^{liv} Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, Cason S, Ottolini MG. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Mai;22(5):430-4.
- ^{lv} Walliullah SM, Islam MN, Siddika M, Hossain MA, Chowdhury AK. Role of micro-ESR and I/T ratio in the early diagnosis of neonatal sepsis. *Mymensingh Med J.* 2009 Jan;18(1):56-61.
- ^{lvi} Guida JD, Kunig AM, Leef KH, McKenzie SE, Paul DA. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics.* 2003 Jun;111(6 Pt 1):1411-5.
- ^{lvii} Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr.* 1982 Jul;138(4):331-7.

-
- ^{lviii} Manzoni P, Mostert M, Galletto P, Gastaldo L, Gallo E, Agriesti G, Farina D. Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis? *Pediatr Int.* 2009 Apr;51(2):206-10.
- ^{lix} Modanlou HD, Ortiz OB. Thrombocytopenia in neonatal infection. *Clin Pediatr (Phila).* 1981 Jun;20(6):402-7.
- ^{lx} Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics* 1980;65(5):1036-1041.
- ^{lxi} Misra PK, Kumar R, Malik GK, Mehra P, Awasthi S. Simple hematological tests for diagnosis of neonatal sepsis. *Indian Pediatr.* 1989 Feb;26(2):156-60.
- ^{lxii} Ahmed Z, Ghafoor T, Waqar T, Ali S, Aziz S, Mahmud S. Diagnostic value of C- reactive protein and haematological parameters in neonatal sepsis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2005 Mar;15(3):152-6.
- ^{lxiii} Maayan-Metzger A, Barzilai A, Keller N, Kuint J. Are the "good old" antibiotics still appropriate for early-onset neonatal sepsis? A 10 year survey. *Isr Med Assoc J.* 2009 Mär;11(3):138-42.
- ^{lxiv} Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M; iCAP Group (Improving Antibiotic Prescribing in Primary Care). Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010 Jun 28.
- ^{lxv} Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer K, Schäfer- Korting M. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8th Ed. Stuttgart: Wiss. Verl.; 2001
- ^{lxvi} Escobar GJ. What have we learned from observational studies on neonatal sepsis? *Pediatr Crit Care Med.* 2005 Mai;6(3 Suppl):S138-45.
- ^{lxvii} Gathwala G, Sindwani A, Singh J, Choudhry O, Chaudhary U. Ten Days vs. 14 days Antibiotic Therapy in Culture-Proven Neonatal Sepsis. *J Trop Pediatr.* 2010 Feb 25.
- ^{lxviii} Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 1991 Jun;18(2):361-81.
- ^{lxix} Resch B, Gusenleitner W, Müller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr.* 2003;92(2):243-5.
- ^{lxx} Rennie J, Robertson C. *Textbook of Neonatology.* 3rd Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone;1999
- ^{lxxi} Makhoul IR, Sprecher H, Sawaid R, Jakobi P, Smolkin T, Sujov P, Kassis I, Blazer S. Early-Onset Group B Streptococcus Sepsis in High Risk Neonates Born After Prolonged Rupture of Membranes. *Isr Med Assoc J.* 2009 Jan;11(1):34-8.
- ^{lxxii} Da Silva O, Ohlsson A, Kenyon C. Accuracy of leukocyte indices and C-reactive protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. *Pediatr Infect Dis J.* 1995 Mai;14(5):362-6.

- ^{lxxiii} Bender L, Thaarup J, Varming K, Krarup H, Ellermann-Eriksen S, Ebbesen F. Early and late markers for the detection of early-onset neonatal sepsis. *Dan Med Bull.* 2008 Nov;55(4):219-23.
- ^{lxxiv} Benuck I, David RJ. Sensitivity of published neutrophil indexes in identifying newborn infants with sepsis. *J Pediatr.* 1983 Dez;103(6):961-3.
- ^{lxxv} Ang AT, Ho NK, Chia SE. The usefulness of CRP and I/T ratio in early diagnosis of infections in Asian newborns. *J Singapore Paediatr Soc.* 1990;32(3-4):159-63.
- ^{lxxvi} Speer CP, Gahr M, Schröter W. Frühdiagnostik der neonatalen Sepsis. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1985 Sep;133(9):665-8.
- ^{lxxvii} Selimovic A, Skokic F, Bazardzanovic M, Selimovic Z. The predictive score for early-onset neonatal sepsis. *Turk J Pediatr.* 2010 Mar-Apr;52(2):139-44.
- ^{lxxviii} Schelonka RL, Yoder BA, desJardins SE, Hall RB, Butler J. Peripheral leukocyte count and leukocyte indexes in healthy newborn term infants. *J Pediatr.* 1994 Okt;125(4):603-6.
- ^{lxxix} Varsha, Rusia U, Sikka M, Faridi MM, Madan N. Validity of hematologic parameters in identification of early and late onset neonatal infection. *Indian J Pathol Microbiol.* 2003 Okt;46(4):565-8.
- ^{lxxx} Alexejew B, Handrick W, Braun W, Domula M, Winiecki P. Untersuchung zur Bedeutung einiger hämatologischer Parameter für die Früherkennung bakterieller Infektionen bei Früh- und reifen Neugeborenen. *Padiatr Grenzgeb.* 1990;29(6):443-54.
- ^{lxxxi} Davies NP, Buggins AG, Snijders RJ, Jenkins E, Layton DM, Nicolaidis KH. Blood leucocyte count in the human fetus. *Arch Dis Child.* 1992 Apr;67(4 Spec No):399-403.
- ^{lxxxii} Gregory J, Hey E. Blood neutrophil response to bacterial infection in the first month of life. *Arch Dis Child.* 1972 Okt;47(255):747-53.
- ^{lxxxiii} Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol.* 2008 Apr;28(4):275-81. Epub 2008 Jan 17.
- ^{lxxxiv} Sitzmann FC. *Duale Reihe: Pädiatrie.* 3rd Ed. Stuttgart: Thieme; 2007
- ^{lxxxv} De Alarcón P, Werner E. *Neonatal Hematology.* 1st Ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2005
- ^{lxxxvi} Olsen AL, Reinholdt J, Jensen AM, Andersen LP, Jensen ET. Nosocomial infection in a Danish Neonatal Intensive Care Unit: a prospective study. *Acta Paediatr.* 2009 Aug;98(8):1294-9. Epub 2009 May 12.
- ^{lxxxvii} Kamath S, Mallaya S, Shenoy S. Nosocomial infections in neonatal intensive care units: profile, risk factor assessment and antibiogram. *Indian J Pediatr.* 2010 Jan;77(1):37-9. Epub 2010 Feb 5.

^{lxxxviii} Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, Fanaroff AA, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK, Ehrenkranz RA, Papile LA, Verter J, Wright LL. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 1996 Jul;129(1):63-71.

^{lxxxix} Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, Verter J, Poland RL, Bauer CR, Tyson JE, Philips JB 3rd, Edwards W, Lucey JF, Catz CS, Shankaran S, Oh W. Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. The National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 Jul;17(7):593-8.

^{xc} Morag I, Dunn M, Nayot D, Shah PS. Leukocytosis in very low birth weight neonates: associated clinical factors and neonatal outcomes. *J Perinatol.* 2008;28(10):680-4.

^{xcⁱ} Ng PC, Cheng SH, Chui KM, Fok TF, Wong MY, Wong W, Wong RP, Cheung KL. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77:F221-F227.

^{xcⁱⁱ} Funke A, Berner R, Traichel B, Schmeisser D, Leititis JU, Niemeyer CM. Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia. *Pediatrics.* 2000 Jul;106(1 Pt 1):45-51.

^{xcⁱⁱⁱ} Tegtmeyer FK, Horn C, Richter A, van Wees J. Elastase alpha 1 proteinase inhibitor complex, granulocyte count, ratio of immature to total granulocyte count, and C-reactive protein in neonatal septicemia. *Eur J Pediatr.* 1992;151(5): 353-6.

^{xc^{iv}} Brown RE, Rimsza LM, Pastos K, Young L, Saxonhouse MA, Bailey M, Lawrence RM, Sola-Visner MC. Effects of sepsis on neonatal thrombopoiesis. *Pediatr Res.* 2008 Oct;64(4):399-404.