

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin

Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

(Leiter: Prof. Dr. med. D. Singer)

Früherkennung der Late-onset Sepsis bei Frühgeborenen: Möglichkeiten und Grenzen einer integrativen Software

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Kirstin Vahle

aus Hamburg

Hamburg 2017

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.10.2017

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dominique Singer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Rainer Kiefmann

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	I
1.1	Abkürzungsverzeichnis	II
1.2	Abbildungsverzeichnis	III
1.3	Tabellenverzeichnis	III
2	Einleitung	1
2.1	Neonatale Sepsis	2
2.1.1	Definition	2
2.1.2	Klinik	2
2.1.3	Erreger	3
2.2	Diagnose der neonatalen Sepsis	3
2.2.1	Blutkultur	4
2.2.2	Leukozyten	4
2.2.3	I/T-ratio	4
2.2.4	CRP	5
2.2.5	Interleukin-6	5
2.2.6	Neuere diagnostische Verfahren	6
2.2.6.1	Biomarker	6
2.2.6.2	16S-rRNA-Gen-basierte Identifikation bakterieller Infektionen	7
2.2.6.3	MALDI-TOF-MS	7
2.2.6.4	Integrative Software	8
2.3	Zielstellung der Arbeit	9
3	Material und Methoden	10
3.1	Patientenkollektiv	10
3.2	Datenerhebung	10
3.3	Integrative Software	11
3.4	Sepsis-Diagnose	13
3.5	Statistik	14
4	Ergebnisse	15
4.1	Patientenkollektiv	15
4.2	Resultate der integrativen Software	16
5	Diskussion	21
5.1	Methodenkritik	21
5.2	Möglichkeiten und Grenzen der Software-gestützten Sepsis-Früherkennung	22
5.3	Vergleich mit anderen Studien	27
6	Schlussfolgerung	30
7	Zusammenfassung	31
8	Summary	33
9	Literaturverzeichnis	36
10	Lebenslauf	40
11	Danksagung	41
12	Eidesstattliche Versicherung	42

1.1 Abkürzungsverzeichnis

CD	Cluster of Differentiation
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-Reaktives Protein
EKG	Elektrokardiogramm
GA	Gestationsalter
HR	Heart Rate
IL	Interleukin
I/T-ratio	Immature-to-Total (Neutrophil) Ratio
MALDI-TOF(-MS)	Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization - Time of Flight (- Mass Spectrometry)
NEC	Nekrotisierende Enterocolitis
NI	Nosokomiale Infektion
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCT	Procalcitonin
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus (Botalli)
Resp.	Respiration, Atmung
RR	Riva-Rocci, (Manschetten-)Blutdruck
SSW	Schwangerschaftswochen
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf

1.2 Abbildungsverzeichnis

<u>Abb.1</u> Blockdiagramm zur Dateneingabe in die Software RALIS®	12
<u>Abb.2</u> Von der Software RALIS® generierter „S(epsis)-factor“-Graph	13
<u>Abb.3</u> Geburtsgewichte der nicht-septischen und septischen Patienten	16

1.3 Tabellenverzeichnis

<u>Tab.1</u> Biographische Daten der nicht-septischen und septischen Patienten	15
<u>Tab.2</u> S-Faktor bei den Patienten ohne antibiotische Behandlung	17
<u>Tab.3</u> S-Faktor bei den Patienten mit antibiotischer Behandlung, jedoch ohne objektivierbaren Sepsisverdacht (Blutkultur negativ, < 3 Punkte im studieneigenen Sepsis-Score)	18
<u>Tab.4</u> S-Faktor bei den Patienten mit antibiotischer Behandlung und objektivierbarem Sepsisverdacht (Blutkultur positiv u./od. ≥ 3 Punkte im studieneigenen Sepsis-Score)	19
<u>Tab.5</u> Zeitpunkt des positiven S-Faktors bei den Patienten mit antibiotischer Therapie und objektivierbarem Sepsisverdacht	20
<u>Tab.6</u> Vierfeldertafel für den S-Faktor, gemessen an der klinisch-empirischen Entscheidung zur antibiotischen Therapie	23
<u>Tab.7</u> Vierfeldertafel für den S-Faktor, gemessen an der Objektivierung des Sepsis-Verdachts mittels Blutkultur u./od. studieneigenem Punktesystem	23
<u>Tab.8</u> Vierfeldertafel für den S-Faktor, gemessen <u>nur</u> an dem Befund der Blutkultur	24
<u>Tab.9</u> Abhängigkeit der Gütekriterien der Software RALIS® von den gewählten Referenzparametern für den S-Faktor	25
<u>Tab.10</u> Ergebnisse international publizierter Studien zur Software RALIS®	27

2 Einleitung

“Successful strategies to decrease late-onset sepsis should decrease mortality rates, shorten hospital stay, reduce costs.” (Stoll, Gordon, Korones, Shankran, & Tyson, 1996)

Bakterielle Infektionen und die daraus möglicherweise resultierende Sepsis stellen nach wie vor ein großes Problem in der Neonatologie dar. In Westeuropa und den USA erkranken 1 bis 4 von 1000 Neugeborenen an einer neonatalen Sepsis (Hübler & Jorch, 2010).

Die Ursache liegt in der eingeschränkten Funktion des fetalen Immunsystems (Speer & Gahr, 2009). Frühgeborene sind extrem anfällig für nosokomiale Infektionen. Schätzungsweise 25% aller sehr kleinen Frühgeborenen (Geburtsgewicht < 1500g) erleiden im Zuge ihres Krankenhausaufenthaltes mindestens eine schwerwiegende bakterielle Infektion (Imdad & Bhutta, 2013; Satar & Ozlü, 2012; Stoll, Hansen, Fanaroff, & Wright, 2002).

Erschwerend kommt hinzu, dass es in der neonatologischen Intensivmedizin bis heute kein eindeutiges Nachweisverfahren für das Vorhandensein einer Sepsis gibt. Als „Goldstandard“ gilt nach wie vor der Nachweis einer positiven Blutkultur. Doch bleiben auch bei klinisch eindeutigem Vorliegen einer Sepsis die Blutergebnisse häufig negativ (Hübler & Jorch, 2010). Daher ist der subjektive Eindruck des erfahrenen Pflegepersonals eines der wichtigsten Frühwarnzeichen.

Aus Sorge vor nicht rechtzeitig erkannten Infektionen stellt die antibiotische Übertherapie einen kritischen Aspekt in der neonatologischen Intensivmedizin dar. Für jedes nachgewiesene septische Neugeborene werden 11 bis 23 nicht-septische Neugeborene antibiotisch therapiert (Hammerschlag, Klein, & Herschel, 1977; Philip & Hewitt, 1980).

Auf der Suche nach alternativen Methoden zur frühzeitigen Erkennung einer neonatalen Sepsis sind in jüngerer Zeit auch Softwarelösungen entwickelt worden, die durch integrative Verrechnung verschiedener Vitalparameter sich anbahnende Abweichungen vom individuellen Normalzustand erkennen und entsprechende Warnmeldungen herausgeben. Eine solche Software wird in der vorliegenden Arbeit auf ihre Tauglichkeit im klinisch-neonatologischen Alltag getestet.

2.1 Neonatale Sepsis

2.1.1 Definition

Die neonatale Sepsis ist ein durch eine bakterielle Infektion hervorgerufenes systemisches Inflammationssyndrom, das anhand klinischer, laborchemischer und mikrobiologischer Befunde diagnostiziert wird und unbehandelt zum Tode führt (Verani, McGee, & Schrag, 2010).

Auch mit antibiotischer Behandlung ist die bakterielle Sepsis der häufigste Grund für die neonatale Mortalität in den Industrieländern. (Satar & Ozlü, 2012). Zudem zeigen Kinder nach einer Neugeborenen-sepsis eine deutlich erhöhte Morbidität, etwa durch zerebrale Lähmungen und neurologische Entwicklungsstörungen (Schlapbach, Aebischer, & Adams, 2011).

Die Neugeborenen-sepsis manifestiert sich in 2 Verlaufsformen, nämlich der früh einsetzenden Form (Early onset - Sepsis) und der spät einsetzenden Form (Late-onset Sepsis). Beide Formen zeichnen sich durch einen typischen Krankheitsbeginn, ein typisches Erregerspektrum sowie einen klassischen Krankheitsverlauf aus. Da im Rahmen dieser Arbeit die Prädiktion der Late-onset Sepsis untersucht wird, soll im Folgenden nur auf diese Form eingegangen werden.

Die Late-onset Sepsis beginnt in der Regel nach dem 5. Lebenstag (Hietbrink, Koenderman, & Altuizen, 2013), gelegentlich in Begleitung einer Meningitis (Koletzko, 2007). Geringes Geburtsgewicht und Gestationsalter stellen einen Risikofaktor für die Late-onset Sepsis dar. Ebenso besteht eine wechselseitige Korrelation zwischen bakteriellen Infektionen und Komplikationen der Frühgeburtlichkeit wie z.B. Persistierendem Ductus Arteriosus (PDA) (Chiang, Hsu, Tsai, Lien, & Chiang, 2012), Bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) (Avery, Fletcher, Kaplan, & Brudno, 1985), Atemnotsyndrom bzw. Respiratory Distress Syndrome (ANS/RDS) oder Nekrotisierender Enterocolitis (NEC) (Fanaroff, Korones, & Wright, 1998).

2.1.2 Klinik

Die klinische Symptomatik der Late-onset Sepsis ist sehr variabel. Zu den wichtigsten Symptomen zählen Temperaturinstabilität, Atemstörungen, Veränderungen der Herzfrequenz, gastrointestinale Störungen, Kreislaufinsuffizienz sowie neurologische Störungen wie z.B. Krampfanfälle (Speer & Gahr, 2009). Zu den weiteren möglichen Symptomen gehören

Lethargie, erhöhte Erregbarkeit, Hyper- oder Hypoglykämie, Azidose, Petechien oder Purpura und, am allerwichtigsten: „Das Kind sieht irgendwie schlecht aus“ (Gerdes, 1991).

2.1.3 Erreger

Die Late-onset Sepsis ist in erster Linie eine nosokomiale Infektion; in seltenen Fällen kann auch eine vertikale Transmission von der Mutter erfolgen, die sich erst mit einiger Latenz nach der Geburt zu erkennen gibt.

Die häufigsten Erreger der neonatalen Late-onset Sepsis sind grampositive Kokken (vor allem koagulase-negative Staphylokokken), gefolgt von diversen gramnegativen Stäbchen und Pilzen (Garcia-Prats, Cooper, Schneider, & Stager, 2000; Ozkan, Cetinkaya, & Koksall, 2013).

2.2 Diagnose der neonatalen Sepsis

Wie bereits erwähnt, besteht das diagnostische Dilemma bei der neonatalen Late-onset Sepsis darin, dass die Früherkennung oft auf subjektiven Eindrücken des erfahrenen pflegerischen und ärztlichen Personals beruht, und dass objektive Laborsymptome – wenn überhaupt – erst auftreten, wenn die Behandlung bereits begonnen haben sollte, um einen ungünstigen Ausgang zu vermeiden. Ein geeigneter Biomarker sollte daher in einem frühen Stadium erkennbar ansteigen und ausreichend lange erhöht bleiben, um bei der Probenentnahme einen diagnostischen „Treffer“ zu erlauben. Er sollte zudem über einen klar abgrenzbaren Normalbereich verfügen, um eine hohe Sensitivität und einen hohen negativen prädiktiven Wert zu gewährleisten (Ng, Li, & Lam, 2006).

Neben den traditionellen Sepsisparametern (siehe 2.2.1-2.2.5) gibt es einige neuere diagnostische Verfahren (siehe 2.2.6), die in der aktuellen Forschung bereits vielversprechende Ergebnisse gezeigt haben, aber in der Krankenhausroutine noch nicht verfügbar sind; Gründe hierfür sind neben teilweise hohen Kosten ein hoher Zeitaufwand, eine nicht ausreichende Standardisierung/Validierung und/oder noch fehlende Referenzbereiche (Splitter & Roth, 2003). Zu diesen neueren Verfahren zählt letztlich auch die hier zu untersuchende integrative Software (siehe 2.2.6.4).

2.2.1 Blutkultur

Den „Goldstandard“ für die Diagnose einer Sepsis stellt die klassische Blutkultur dar. Eine positive Blutkultur beweist das Vorliegen einer „bloodstream infection“. Alternativ kann der Erregernachweis auch aus Liquor erfolgen. Als nachteilig erweisen sich beim Ansetzen der Kulturen die mitunter schwierige Blutentnahme, die relativ langen Wartezeiten auf das Ergebnis sowie deren geringe Sensitivität (Kasper, Altiock, Mechtler, Böhm, & Straub, 2012).

2.2.2 Leukozyten

Leukozyten sind kernhaltige Zellen, die das unspezifische und den korpuskulären Anteil des spezifischen Immunsystems repräsentieren (Königshoff & Brandenburger, 2007). Kommt es zu einer Infektion, werden die infizierenden Mikroorganismen von Leukozyten-Rezeptoren erkannt mit der Folge einer inflammatorischen und immunologischen Antwort des Organismus (Landmann, Sansamo, & Zimmerli, 1996). Diese führt ihrerseits zu einer vermehrten Leukozytenfreisetzung, die sich üblicherweise durch eine Leukozytose zu erkennen gibt.

Infolge eines gesteigerten peripheren Zellumsatzes kann es aber auch – besonders bei Frühgeborenen mit limitierter Knochenmarkreserve – zu einer Leukozytopenie kommen (Mahlberg, Gilles, & Läsch, 2012). So kann eine Leukozytopenie ebenso wie eine Leukozytose ein Hinweis auf eine Sepsis sein (Goldstein, Giroir, & Randolph, 2005).

2.2.3 I/T-ratio

Bei einer Sepsis führt die systemische Inflammationsreaktion zu einer Stimulation der Neubildung neutrophiler Granulozyten mit vermehrter Ausschüttung unreifer Vorstufen aus dem Knochenmark; dieses Phänomen wird auch „Linksverschiebung“ genannt. Die relative Anzahl der unreifen Vorläuferzellen (immature) an der Gesamtgranulozytenzahl (total) wird als I/T-ratio bezeichnet. Beträgt die I/T-ratio $> 0,2$, machen die unreifen Vorläuferzellen also mehr als 20% der Gesamtgranulozyten aus, so wird eine bakterielle Infektion angenommen.

Der hohe negative prädiktive Wert des I/T-ratio macht sie in Kombination mit anderen laborchemischen Parametern zu einem wegweisenden Indikator einer neonatalen Sepsis (Gerdes, 2004; Jack, Guida, Kuning, Leef, & McKenzie, 2003; Russell, Smyth, & Cooke, 1992).

2.2.4 CRP

Das C-reaktive Protein ist ein sog. Akutphasen-Protein, welches von der Leber produziert wird. Es ist ein in der Klinik sehr verbreiteter Entzündungsparameter; erhöhte Werte können ein Hinweis auf lokalisierte oder systemische Infektionen sein (Shaw 1992). Der Nachteil des CRP besteht darin, dass es verzögert ansteigt und speziell bei Neu- und Frühgeborenen oft erst 12 bis 24 Stunden nach Infektionsbeginn einen pathologischen Wert anzeigt (Escobar, Li, Armstrong, Gardner, & Folck).

Ein erhöhter CRP-Wert ist zu 90% sensitiv im Erkennen der Late-onset Sepsis. Es darf aber nicht außer Acht gelassen werden, dass es sich um einen unspezifischen Marker handelt, da Faktoren wie anstrengende Geburt, perinatale Asphyxie oder Mekoniumaspiration ebenfalls zu einer Erhöhung des CRP führen können (Pourcyrous, Bada, Korones, Baselski, & Wong, 1993). Dennoch ist das CRP ein bedeutender Sepsis-Parameter, indem bei fehlendem (nachlaufendem) Anstieg des CRP eine einmal vermutete Sepsis praktisch ausgeschlossen werden kann (Polin, 2012).

2.2.5 Interleukin-6

Interleukine (IL) sind wesentliche Mediatoren der akuten Entzündungsreaktion und gehören gemeinsam mit dem TNF (Tumor-Nekrose-Faktor) zu der Gruppe der proinflammatorischen Zytokine, welche an der Regulation der frühen Phase des Entzündungsgeschehens beteiligt sind (Hirano, 2010). Im Rahmen der primären (unspezifischen) Immunantwort werden sie als Botenstoffe von unterschiedlichen Zellen des Organismus wie Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten freigesetzt, was die Aktivierung weiterer (spezifischer) immunkompetenter Zellen zur Folge hat. Insofern eignet sich etwa das klinisch weit verbreitete IL-6 zur Frühdiagnostik einer Sepsis (Gendel, Raymond, Coste, Moulin, & Lorrot, 1999).

2.2.6 Neuere diagnostische Verfahren

2.2.6.1 Biomarker

Mit dem wachsenden Kenntnisstand über die Pathophysiologie der Sepsis steigt auch die Zahl neuer Marker der inflammatorisch-immunologischen Reaktion (Reinhard, Meisner, & Brunkhorst, 2006).

Hierzu zählt das Prohormon *Procalcitonin (PCT)*, das wie das CRP bei Infektionen ansteigt. Da es, ähnlich wie das IL-6, früher ansteigt als das CRP, hat es auch einen höheren prädiktiven Wert. Eine Metaanalyse von 22 Studien zeigte eine durchschnittliche Sensitivität von 81% bei einer Spezifität von 79% (Vouloumanou, Plessa, Mantadakis, & Karageorgopoulos, 2011). Allerdings besteht in den ersten zwei Tagen nach der Geburt physiologischerweise ein erhöhter PCT-Spiegel, sodass es in diesem Zeitfenster nicht zu diagnostischen Zwecken genutzt werden kann (Benitz, 2010). Hier sind weitere Studien nötig, um den klinischen und ökonomischen Benefit nachzuweisen (Kasper, Altiok, & Mechtler, 2013).

Der *Immunglobulinrezeptor CD64* wird durch entzündliche Reaktionen neben neutrophilen Granulozyten auch auf Epithelzellen und Fibroblasten exprimiert (Mazzucelli, Garofoli, & Ciardelli, 2013). Metaanalysen haben gezeigt, dass dieser schnell verfügbare Marker eine hohe Sensitivität (90% und mehr) und Spezifität (90%-100%) aufweist und somit einen zuverlässigen Sepsis-Parameter für Kinder und Erwachsene darstellen könnte (Groselj-Grenc, Ihan, & Pavcnik-Arnol, 2009; Hoffmann, 2009). Der Nachweis von CD64 ist relativ einfach und erfordert neben einer geringen Blutmenge keine aufwendige apparative Diagnostik (Davis, Olsen, & Ahmad, 2006), hat aber bislang noch keinen Eingang in die Klinik gefunden. Konsens ist, dass weitere prospektive Studien notwendig sind, um die bisherige Evidenz zu bestätigen und die Akzeptanz dieses Messwertes zu erhöhen (Hoffmann, 2009).

Die Erforschung neuerer Laborparameter führt zu einer höheren Sensitivität und Spezifität in der rechtzeitigen Erkennung einer Late-onset Sepsis. Dennoch gehören sie alle zur Gruppe der unspezifischen Indikatoren und geben keine Hinweise auf die Ätiologie der angezeigten Inflammation bzw. Infektion.

2.2.6.2 16S-rRNA-Gen-basierte Identifikation bakterieller Infektionen

Bei dieser Methode erfolgt der Abgleich des 16S-rRNA-Gens des Erregers mit einer Sequenzdatenbank (z.B. IDNS, Fa. SmartGene). So kann der Keim, soweit in der Datenbank erfasst, einer bestimmten Bakteriengruppe oder -spezies zugeordnet werden (Kayser, Bienz, Eckert, & Zinkernagel, 1998; Wilson, Blitchington, & Greene, 1990).

Der Nachweis kann aus Blut oder Liquor erfolgen und dauert weniger als 8 Stunden (Esparcia et al., 2011). In einer Studie von Shang et al. wurden septische Frühgeborene durch diese Sequenzanalyse mit einer hohen Spezifität (97,9%) und einer maximalen Sensitivität (100%) identifiziert (Shang, Chen, Wu, Du, & Zhao, 2005).

Jedoch bedarf es der weiteren Entwicklung automatisierter Systeme, bevor dieses Verfahren zur Routinediagnostik in Krankenhäusern eingesetzt werden kann (Brozanski, Jones, Krohn, & Jordan, 2006).

2.2.6.3 MALDI-TOF-MS

Zur Differenzierung von Bakterien hat in den letzten Jahren ein neuer Ansatz die Praxistauglichkeit erreicht: Bei der MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight) findet die Differenzierung der Bakterienzellen anhand ihrer unterschiedlichen Proteinmassen statt (Stephan, Ziegler, Pfluger, Vogel, & Lehner, 2010). Der für jeden Mikroorganismus charakteristische molekulare Fingerabdruck wird mit einer Datenbank abgeglichen, welche aus den Spektren der bekannten Referenzstämme potentieller Erreger besteht (z.B. SARAMIS, Fa. BioMérieux) (Stephan et al., 2010). Eine Keimbestimmung ist auf diese Weise innerhalb von 24 Stunden möglich.

In der Literatur wird MALDI-TOF-MS als schnellste, genaueste und günstigste Methode zur Identifizierung von Bakterien und Pilzen beschrieben (Carbonelle et al., 2011). Ihr wird auch das Potential zugeschrieben, die klassischen Differenzierungsverfahren in der Mikrobiologie abzulösen (Schubert & Weig, 2009).

Einige vollautomatisierte MALDI-TOF-MS Geräte stehen zur Erprobung bereits in größeren Kliniken; ob und wann sich dieses Verfahren zur Standarddiagnostik entwickelt, wird mit großem Interesse verfolgt.

2.2.6.4 Integrative Software

Neuere Ansätze beschäftigen sich mit der Analyse von Vitalparametern zur Diagnostik bzw. Prädiktion der Late-onset Sepsis. Es hat sich gezeigt, dass die Verwendung und Auswertung von Monitoringdaten, wie sie während des Intensivstationsaufenthaltes ohnehin bereits standardisiert erhoben werden, ein großes Potential für die Früherkennung der Late-onset Sepsis hat. Gelangen die erhobenen Daten direkt über eine passende EDV-Schnittstelle an das verarbeitende System, wird dies als „online“-Übertragung bezeichnet. Im Gegensatz dazu erfolgt die Eingabe der Daten „offline“, wenn Sie manuell – in der Regel vom Pflegepersonal und mit zeitlicher Verzögerung – erfasst werden.

Dabei sticht in aktuellen Studien vor allem das kontinuierliche Monitoring von Herzfrequenzcharakteristika, z.B. mittels eines sog. HeRO™-Monitors (Medical Predictive Science Corporation, Charlottesville, VA, USA), hervor (Fairchild & O'Shea, 2010). Dieser bereits kommerziell erhältliche Monitor errechnet die Wahrscheinlichkeit, mit der der Patient innerhalb der nächsten 24 Stunden eine Sepsis entwickeln wird (Fairchild, 2013).

Ein Problem der kontinuierlichen („online“-)Analyse von Vitalparametern stellen die großen und oftmals in erheblichem Umfang Artefakt-überlagerten Datenmengen dar, die auf Intensivstationen erhoben werden („Big Data“) und aus denen sich zuverlässige Trends nur mit großem rechnerischem Aufwand ableiten lassen.

Einen diskontinuierlichen („offline“-)Ansatz der Interpretation von Vitalparametern verfolgt die in der vorliegenden Arbeit näher untersuchte Software RALIS®. Sie erfordert die repetitive manuelle Eingabe einer Reihe von Basisparametern, welche zur Beurteilung der Vitalfunktionen nötig sind (Keikawus, Baenkler, Chatterjee, Brandt, & Bieber, 2012). Daneben verlangt der RALIS®-Algorithmus die Eingabe dokumentierter Sauerstoffentsättigungen (<85%), dokumentierter Bradykardien (<100 Schläge pro Minute) sowie des Gewichtsverlaufs der Patienten. Auf der Basis aller dieser Daten wird dann ein sogenannter S(epsis)-Faktor ausgegeben, der die Früherkennung tendenzieller Abweichungen vom Normalzustand unterstützen und damit die Prädiktion einer neonatalen Late-onset Sepsis ermöglichen soll.

2.3 Zielstellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Fähigkeit einer integrativen Software (RALIS®) zur Früherkennung der neonatalen Late-onset Sepsis im eigenen Patientenkollektiv zu bewerten.

Hierzu wurden an einer Zufallsstichprobe von Frühgeborenen die geforderten Daten aus den Patientenkurven entnommen und in anonymisierter Form in die Software eingegeben. Wurden die Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt unter dem Verdacht auf eine Infektion antibiotisch behandelt, wurde überprüft, ob die Software die betreffenden Kinder rechtzeitig als „Sepsisfaktor-positiv“ erkannt hätte. Bei denjenigen Frühgeborenen, die von der neonatologischen Intensiv- auf die Normalstation verlegt wurden oder ein oberes Grenzgewicht von 2000 g erreicht hatten, ohne antibiotisch behandelt worden zu sein, wurde umgekehrt überprüft, ob die Software zu irgendeinem Zeitpunkt einen klinisch nicht nachvollziehbaren Infektionsverdacht angezeigt hätte.

Auf diese Weise wurden Sensitivität und Spezifität der integrativen Software für die Prädiktion einer neonatalen Late-onset Sepsis ermittelt.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Bei dem Patientenkollektiv handelt es sich um eine Stichprobe von Frühgeborenen, die von Januar 2012 bis Juni 2015 auf der neonatologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf behandelt wurden. Es wurden nur solche Frühgeborene eingeschlossen, deren klinischer Verlauf eine sinnvolle Bewertung der Software zu erlauben schien: möglichst keine Early-onset Sepsis, keine angeborenen Fehlbildungen oder größeren Sekundärkomplikationen, ausreichend langer Aufenthalt auf der Station. Insgesamt kam so eine Stichprobe von 34 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 24 bis 35 SSW (Median 30 SSW) und einem Geburtsgewicht zwischen 470 und 1839g (Median 1187g) zustande.

Die erforderlichen Daten wurden aus den Patientenkurven entnommen und manuell in die Software RALIS® eingegeben, wodurch auch eine umgehende Pseudonymisierung bzw. – nach Abgleich mit den individuellen Infektionsparametern (s.u.) – Anonymisierung gewährleistet war. Wegen des retrospektiven Designs, also der späteren Dateneingabe durch eine nicht in den Stationsbetrieb integrierte Person (Doktorandin), hatte diese Anwendungsbeobachtung keinerlei Auswirkungen auf den Behandlungsverlauf der Frühgeborenen.

3.2 Datenerhebung

Über einen Zeitraum von 5 bis 42 Tagen (Median 21 Tage) wurden in einem 3-stündigen Intervall die von der Software RALIS® vorgesehenen Vitalparameter (Körpergewicht, Temperatur, Herz- und Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, Bradykardien und Entsättigungen) erfasst. Eine Bradykardie wurde in RALIS® eingegeben, wenn eine Herzfrequenz $< 100/\text{min}$ gemessen worden und eine Intervention des Personals nötig gewesen war, bevor die Frequenz sich normalisierte. Eine Entsättigung wurde als gegeben angesehen, wenn eine O_2 -Sättigung $< 85\%$ gemessen worden war und sich das Atemmuster der Frühgeborenen so verändert hatte, dass das medizinische Personal eingreifen musste.

Die Vitaldaten wurden mit den auf der neonatologischen Intensivstation etablierten Geräten und Vorgehensweisen ermittelt:

-
- Das *Körpergewicht* wird im Intensivpflegeinkubator Caleo[®] (Fa. Dräger) mittels der integrierten Waage bestimmt. Hierzu wird die Liegefläche zunächst mit Kind und medizinischem Equipment gewogen und dann das Frühgeborene kurz angehoben; aus der Differenz ergibt sich das aktuelle Gewicht des Patienten. Für nicht zu entfernendes Equipment wie z.B. CPAP-Masken werden Standardwerte in Abzug gebracht.
 - Die *Temperatur* der Frühgeborenen wird intermittierend rektal mit Hilfe des elektronischen Fieberthermometers ThermoVal Basic[®] (Fa. Hartmann) gemessen. In einzelnen Fällen kommen auch Hauttemperatursonden zum Einsatz.
 - Die *Herz- und Atemfrequenz* wird von dem bettseitigen Patientenmonitor IntelliVue[®] MP70 (Fa. Philips) erfasst. Die Herzfrequenz wird aus dem über Brustwandelektroden abgeleiteten EKG ermittelt. Über zwei Brustwandelektroden wird zugleich die mit In- und Expiration schwankende thorakale Impedanz gemessen und als Atemkurve dargestellt, welche ihrerseits die Ermittlung der Atemfrequenz erlaubt (Philips, 2002).
 - Bei der *Sauerstoffsättigung* handelt es sich um periphere transkutane Werte, die über einen Klebesensor an der Hand oder am Fuß der Patienten erhoben werden. Die Darstellung der Messwerte erfolgt am Monitor numerisch sowie als Kurvendarstellung in Form eines Plethysmogramms.

Die Erfassung der Daten endete jeweils mit der Verlegung der Patienten auf die neonatologische Normalstation.

3.3 Integrative Software

Die Software RALIS[®] wird von der Fa. Integralis Ltd. (Tel Aviv, Israel) als Hilfsmittel zur Früherkennung der Late-onset Sepsis auf neonatologischen Intensivstationen angeboten. Es handelt sich um ein „selbstlernendes System“, welches aus den in regelmäßigen (3-stündigen) Abständen eingegebenen Vitalparametern den individuellen Normalzustand des Patienten ermittelt und graphisch in Form eines sog. S-Faktors (S=Sepsis) darstellt. Treten Abweichungen vom individuellen Normalzustand auf, steigt der integrative S-Faktor an, bei Überschreitung einer intern festgelegten Toleranzgrenze (S-Faktor 5) tritt ein Farbumschlag von grün nach rot auf, der als Alarmsignal für eine sich anbahnende Sepsis dienen soll. Da die Software nicht an das Monitoring der Intensivstation angeschlossen ist, sondern nur „offline“

zur Verfügung steht, müssen die Daten manuell über einen PC oder Laptop eingepflegt werden; der generierte S-Faktor-Graph soll dem eingebenden Personal ein Feedback darüber vermitteln, ob sich bei den erfassten Frühgeborenen evtl. klinisch noch nicht sicher wahrnehmbare Abweichungen vom bisherigen Normalzustand anbahnen.

Die Dateneingabe erfolgt nach folgendem Ablaufdiagramm (**Abb. 1**):

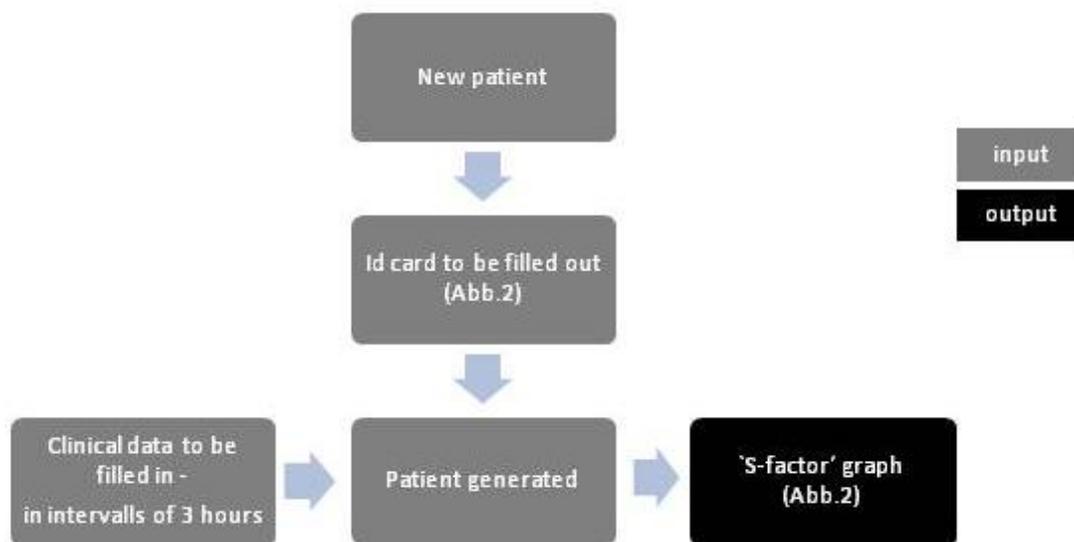


Abb. 1 Blockdiagramm zur Dateneingabe in die Software RALIS®

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde für jeden eingeschlossenen Patienten eine elektronische ID Card mit den Feldern „Birth Date“, „Birth Weight“, „Gestational Age“ und „Gender“ (Geburtsdatum, Geburtsgewicht, Gestationsalter und Geschlecht werden von der Software zur Errechnung des S-Faktors benötigt), jedoch ohne sonstige persönliche Daten angelegt.

Nach Eingabe der zugehörigen Vitalparameter im Zeitverlauf ergab sich dann ein individueller „S-factor“-Graph nach dem Muster von **Abb. 2**, in der die Fluktuationen des Normalzustandes und der Farbumschlag bei Überschreitung der internen Toleranzgrenze (rot = Sepsis-Faktor positiv) besonders gut zu erkennen sind.

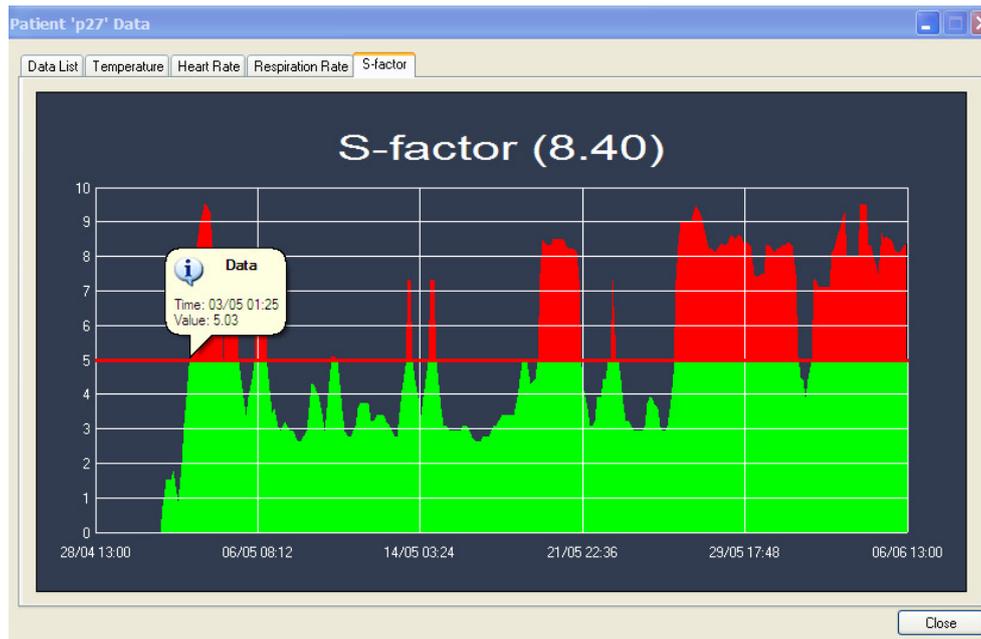


Abb. 2 Von der Software RALIS[®] generierter „S(epsis)-factor“-Graph

3.4 Sepsis-Diagnose

Als Endpunkt der Studie galt, sofern die Patienten nicht zuvor ein Grenzwert von 2000 g erreicht hatten bzw. auf die neonatologische Normalstation verlegt worden waren, der Beginn einer antibiotischen Behandlung aus klinischen Erwägungen. Der klinische, zur antibiotischen Behandlung veranlassende Sepsis-Verdacht wurde in zweierlei Weise kontrolliert:

Zunächst wurde überprüft, ob eine Blutkultur – als „Goldstandard“ der Sepsis-Diagnostik – vorlag. War diese positiv, galt die Sepsis als nachgewiesen (auch wenn es sich bei positiven Blutkulturen im klinischen Alltag in einzelnen Fällen um Verunreinigungen bei der Entnahme handeln kann).

In denjenigen Fällen, in denen keine Blutkultur vorlag oder diese negativ ausgefallen war, wurde auf ein studieneigenes Punktesystem zurückgegriffen. Hierzu wurden 5 laborchemische Parameter (Leukozyten < 10.000 oder $> 30.000/\mu\text{l}$, I/T-Ratio $> 0,2$, IL-6 > 10 pg/ml, CRP > 10 mg/l, mikrobiologischer Kulturbefund) bewertet, die zu Beginn der antibiotischen Behandlung untersucht worden waren und als Indikatoren einer bakteriellen Infektion gelten. Eine Sepsis wurde dann als wahrscheinlich angesehen, wenn mindestens 3 der 5 Parameter den angegebenen Cut-Off überschritten und/oder ein positiver mikrobiologischer Befund vorlag. Die IT(=Immature/Total)-Ratio wurde als Quotient aus

stabkernigen und Gesamt-Granulozyten berechnet. Die mikrobiologischen Kulturbefunde von potentiell pathogenen Keimen stammten aus den Untersuchungsmaterialien Axillarabstrich, Trachealsekret, Katheterspitze oder – in Einzelfällen – Muttermilch.

3.5 Statistik

Zur orientierenden statistischen Analyse wurde, sofern angesichts der überschaubaren Fallzahl überhaupt sinnvoll, ein einfacher Student t-Test genutzt; Unterschiede wurden als (näherungsweise) „signifikant“ bewertet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0.05$ betrug.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In die Studie gingen die Daten von 34 Kindern ein, deren Körpergewicht maximal 2000 g betrug (Geburtsgewichte 470 bis 1839 g, Median 1187 g). Das Gestationsalter der Kinder lag zwischen 24 und 35 Schwangerschaftswochen (Median 30 SSW). 18 Patienten waren männlich, 16 weiblich. Die mediane Dauer der Beobachtungsdauer betrug 21,5 Tage (7 bis 43 Tage).

Das Patientenkollektiv von 34 Patienten beinhaltete 8 Patienten (23,5%), bei denen letztlich eine Sepsis nachgewiesen werden konnte, und 26 Patienten (76,5%), bei denen sich kein Hinweis auf eine Sepsis ergab. Unter den als septisch gewerteten Patienten lag bei 6 eine positive Blutkultur vor, bei 3 ergab das studieneigene Punktesystem einen Wert ≥ 3 . (Nur) in einem Fall lag neben einer positiven Blutkultur auch ein Wert ≥ 3 im studieneigenen Punktesystem vor.

Vergleicht man die nicht-septischen und septischen Patienten hinsichtlich der Faktoren Geschlecht, Gestationsalter und Geburtsgewicht, so ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (**Tab. 1** und **Abb. 3**).

	Keine Sepsis (n=26)	Sepsis (n=8)	p-Wert
Anzahl männlicher Patienten (%)	11 (42%)	6 (75%)	0.225
Gestationsalter* (Wochen)	28,7 \pm 2,4 (Median 30)	29,8 \pm 2,8 (Median 29)	0.367
Geburtsgewicht* (g)	1085,6 \pm 342,7 (Median 1212,5)	1204,5 \pm 384,8 (Median 1135,0)	0.440

*Mittelwert \pm Standardabweichung

Tab. 1 Biographische Daten der nicht-septischen und septischen Patienten

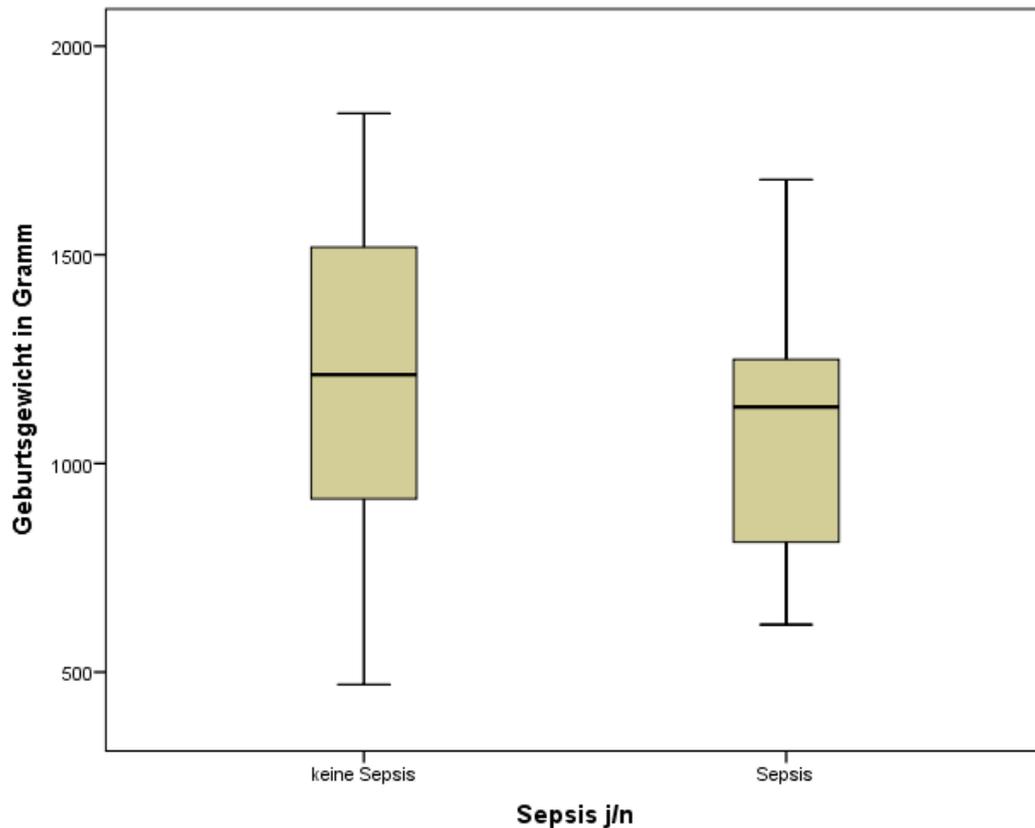


Abb. 3 Geburtsgewichte der nicht-septischen und septischen Patienten (Medianwerte und 10/25/75/90%-Perzentilen)

4.2 Resultate der integrativen Software

Gemessen an dem Endpunkt der Studie wurden insgesamt 20 Patienten aus klinischen Erwägungen antibiotisch behandelt; bei den übrigen 14 Patienten ergab sich zu keinem Zeitpunkt der Beobachtung ein klinischer Hinweis auf das Vorliegen einer bakteriellen Infektion.

Bemerkenswerterweise erwies sich in allen diesen Fällen, in denen im Beobachtungsintervall mangels klinischer Verdachtsmomente keine antibiotische Therapie begonnen wurde, auch der von der Software RALIS[®] generierte S-Faktor als negativ (**Tab. 2**).

ID	Antibiotikagabe	S-Faktor
1007	Nein	neg.
1008	Nein	neg.
1009	Nein	neg.
1010	Nein	neg.
1011	Nein	neg.
1012	Nein	neg.
1015	Nein	neg.
1016	Nein	neg.
1017	Nein	neg.
1018	Nein	neg.
1019	Nein	neg.
1020	Nein	neg.
1021	Nein	neg.
1034	Nein	neg.

Tab. 2 S-Faktor bei den Patienten ohne antibiotische Behandlung

Unter den 20 Patienten, die aus klinischen Erwägungen eine antibiotische Therapie erhielten, konnte letztlich nur bei 8 Patienten eine Sepsis nachgewiesen werden; bei den übrigen 12 Patienten blieb es bei dem klinischen Verdacht, ohne dass sich in der Blutkultur oder im studieneigenen Punktesystem Hinweise auf eine Late-onset Sepsis ergaben.

Bei diesen 12 Patienten, die eine klinisch begründete antibiotische Therapie ohne letztlich objektivierbaren Sepsisverdacht erhalten hatten, erwies sich der von der Software RALIS[®] generierte S-Faktor in 7 Fällen ebenfalls als negativ und in 5 Fällen als positiv (**Tab. 3**).

ID	Antibiotikagabe	S-Faktor
1002	Ja	neg.
1004	Ja	neg.
1006	Ja	neg.
1013	Ja	neg.
1014	Ja	neg.
1023	Ja	pos.
1024	Ja	pos.
1025	Ja	neg.
1028	Ja	pos.
1029	Ja	neg.
1032	Ja	pos.
1033	Ja	pos.

Tab. 3 S-Faktor bei den Patienten mit antibiotischer Behandlung, jedoch ohne objektivierbaren Sepsisverdacht (Blutkultur negativ, < 3 Punkte im studieneigenen Sepsis-Score)

Bei den 8 Patienten, bei denen sich der zur antibiotischen Therapie führende klinische Sepsisverdacht objektivieren ließ, erfolgte der Nachweis 6-mal über eine positive Blutkultur und weitere 2-mal über das studieneigene Punktesystem. Wie bereits erwähnt, ergab sich nur

in einem Fall neben einer positiven Blutkultur auch ein Wert ≥ 3 im studieneigenen Sepsis-Score. In 2 dieser 8 Fälle von (mittels positiver Blutkultur) nachgewiesener Sepsis erwies sich auch der von der Software RALIS[®] generierte S-Faktor als positiv (**Tab. 4**).

ID	Antibiotikagabe	Blutkultur	Punktesystem	S-Faktor
1001	Ja	pos.	5	pos.
1003	Ja	pos.	2	neg.
1005	Ja	pos.	1	pos.
1022	Ja	pos.	1	neg.
1026	Ja	pos.	2	neg.
1027	Ja	neg.	3	neg.
1030	Ja	pos.	0	neg.
1031	Ja	neg.	5	neg.

Tab. 4 S-Faktor bei den Patienten mit antibiotischer Behandlung und objektivierbarem Sepsisverdacht (Blutkultur positiv u./od. ≥ 3 Punkte im studieneigenen Sepsis-Score)

Bei den beiden antibiotisch behandelten Patienten, die sowohl eine positive Blutkultur als auch einen positiven S-Faktor aufwiesen, wurde der von der Software RALIS[®] generierte S-Faktor in einem Fall zeitgleich, in dem anderen Fall bereits 3 Tage vor dem klinischen Sepsisverdacht positiv (**Tab. 5**).

ID	Studienteilnahme Beginn-Ende	Datum pos. S-Faktor	Datum Antibiotikagabe	Δ Ralis[®]
1001	2.2. - 10.2.2012	31.1.	3.2.	- 3 d
1005	29.1. - 31.1.2012	29.1.	29.1.	0 d

Tab.5 Zeitpunkt des positiven S-Faktors bei den Patienten mit antibiotischer Therapie und objektivierbarem Sepsisverdacht

Bezogen auf die Gesamtzahl der 20 antibiotisch behandelten Patienten, sei es ohne (**Tab.3**) oder mit (**Tab. 4**) objektivierbarem Sepsisverdacht, zeigte die integrative Software RALIS[®] 7-mal, also in rund einem Drittel der Fälle, einen positiven S-Faktor und 13-mal, also in etwa zwei Dritteln der Fälle, einen negativen S-Faktor an.

5 Diskussion

5.1 Methodenkritik

Die Ergebnisse dieser Studie haben allein aufgrund der geringen Fallzahl eine begrenzte Aussagekraft und können somit lediglich als Tendenz gewertet werden. Um die Praxistauglichkeit der Software RALIS[®] statistisch zuverlässig zu bestätigen oder zu widerlegen, müsste sie in einer großen prospektiven klinischen Studie mit größerer Fallzahl getestet werden.

Bezüglich der getesteten Software ist kritisch anzumerken, dass der zugrundeliegende „selbstlernende“ Algorithmus von der Herstellerfirma geheim gehalten wird. Es handelt sich also um eine „Black Box“, von der nicht bekannt ist, wie genau sie funktioniert – was die Diskussion der Ergebnisse, insbesondere die Analyse möglicher Gründe für eine ungenügende Vorhersagekraft, erschwert bzw. verunmöglicht. Hinzu kommt, dass die Daten „offline“ – normalerweise direkt vom Pflegepersonal, in der vorliegenden Studie ersatzweise durch die Untersucherin auf der Basis der Patientenkurven – in die Software eingegeben werden. Sowohl in den Eingaben in die Software als auch in der Kurvendokumentation wird sich aber immer auch die subjektive „Meinung“ des Pflegepersonals über den Zustand des Frühgeborenen wiederfinden, sodass die Software nicht oder zumindest nicht nur die objektive Stabilität/Instabilität des Kindes, sondern (auch) die Eindrücke des Pflegepersonals erfasst.

Neben diesem Bias in der Anwendung der Software sind auch die Referenzkriterien über das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer Late-onset Sepsis alles andere als eindeutig. Das gilt selbst für den mikrobiologischen „Goldstandard“ einer positiven Blutkultur oder für die Ergebnisse von Hautabstrichen oder Katheterspitzen, die im Einzelfall auch auf einer Kontamination (z.B. mit Hautkeimen des Patienten im Rahmen der Materialgewinnung) beruhen können. Es gilt auch für das studieneigene Punktesystem, welches aufgrund der häufig fehlenden Blutkulturen ersatzweise benutzt wurde, um den Sepsis-Verdacht zu „objektivieren“. Und es gilt selbstverständlich am meisten für die klinische Entscheidung zu einer antibiotischen Behandlung – wenngleich aus früheren Studien bekannt ist, dass der klinische Eindruck des erfahrenen Personals zu den zuverlässigsten Infektionsprädiktoren in der Neonatologie gehört.

Alles in allem ergeben sich bei der Anwendung der integrativen Software so viele Vorbehalte, dass nicht nur die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung relativiert werden, sondern auch die teilweise recht optimistischen Resultate anderer Studien (s.u.) in einem kritischen Licht zu betrachten sind.

5.2 Möglichkeiten und Grenzen der Software-gestützten Sepsis-Früherkennung

Im Folgenden soll der prädiktive Nutzen der integrativen Software RALIS[®] auf der Basis der vorstehend dargestellten Untersuchungsergebnisse mithilfe von Vierfeldertafeln interpretiert werden. Aus einer Vierfeldertafel lassen sich jeweils folgende Werte ablesen: der Anteil der Kranken, die zutreffend als krank erkannt werden (richtig positive Befunde, sog. **Sensitivität**); der Anteil der Gesunden, die zutreffend als gesund erkannt werden (richtig negative Befunde, sog. **Spezifität**); der Anteil der positiven Befunde, der sich als richtig erweist (Patient tatsächlich krank, sog. **positiver Vorhersagewert / positiver prädiktiver Wert**); sowie der Anteil der negativen Befunde, der sich als richtig erweist (Patient tatsächlich gesund, sog. **negativer Vorhersagewert / negativer prädiktiver Wert**).

Bei der Interpretation soll nun so vorgegangen werden, dass die von der integrativen Software RALIS[®] erhobenen Befunde (S-Faktor positiv/negativ) an unterschiedlichen Referenzwerten gemessen werden, nämlich erstens an der eingeleiteten antibiotischen Therapie, zweitens an dem objektivierten Sepsis-Verdacht im weiteren Sinne (positive Blutkultur u./od. ≥ 3 Pkte. im studieneigenen Sepsis-Score) und drittens an der nachgewiesenen Sepsis im engeren Sinne (nur positive Blutkultur). Auf diese Weise soll geprüft werden, wie sich der Nutzen der getesteten Software zur Prädiktion der neonatalen Late-onset Sepsis verhält bzw. verändert, wenn immer strengere Maßstäbe – angefangen von der empirischen Entscheidung zur antibiotischen Behandlung bis hin zum „Goldstandard“ der positiven Blutkultur – an die Sepsis-Diagnose gestellt werden.

Nimmt man zunächst die klinisch-empirische Entscheidung zur antibiotischen Therapie als Maßstab für eine Late-onset Sepsis, so hätte RALIS[®] nur 7 der 20 antibiotisch behandelten Patienten zutreffend als „krank“ (Sensitivität 35%), aber alle 14 der 14 nicht antibiotisch therapierten Patienten zutreffend als „gesund“ erkannt (Spezifität 100%). Von den 7 positiven S-Faktoren hätten sich alle (positiver Vorhersagewert 100%), aber von den 27 negativen S-Faktoren nur 14 als „richtig“ erwiesen (negativer Vorhersagewert 52%) (**Tab. 6**).

	Antibiotisch therapiert	Nicht antibiotisch therapiert	Gesamt
S-Faktor positiv	7	0	7
S-Faktor negativ	13	14	27
Gesamt	20	14	34

Tab. 6 Vierfeldertafel für den S-Faktor, gemessen an der klinisch-empirischen Entscheidung zur antibiotischen Therapie

Für die Zwecke der vorliegenden Arbeit wurde der Verdacht auf eine Late-onset Sepsis bei denjenigen Patienten als objektiviert betrachtet, die einen positiven Blutkulturbefund u./od. eine Punktzahl ≥ 3 im studieneigenen Scoring-System aufwiesen. Gemessen daran wären von der Software RALIS® nur 2 der insgesamt 8 septischen Patienten zutreffend als „krank“ (Sensitivität 25%), aber immerhin 21 der insgesamt 26 nicht-septischen Patienten zutreffen als „gesund“ erkannt worden (Spezifität 81%). Ein positiver S-Faktor wäre in 2 von insgesamt 7 Fällen (positiver Vorhersagewert 29%), ein negativer S-Faktor in 21 von insgesamt 27 Fällen (negativer Vorhersagewert 78%) „richtig“ angezeigt worden (**Tab. 7**).

	Objektivierter Sepsisverdacht	Nicht objektivierter Sepsisverdacht	Gesamt
S-Faktor positiv	2	5	7
S-Faktor negativ	6	21	27
Gesamt	8	26	34

Tab. 7 Vierfeldertafel für den S-Faktor, gemessen an der Objektivierung des Sepsis-Verdachts mittels Blutkultur u./od. studieneigenem Punktesystem

In **Tab. 8** ist das Ergebnis für den Fall abzulesen, dass nur der mikrobiologische „Goldstandard“ einer positiven Blutkultur als beweisend für das Vorhandensein eine Late -

onset Sepsis angenommen wird. In diesem Fall hätte RALIS[®] 2 von 6 Patienten zutreffend als „krank“ (Sensitivität 33%) und 23 von 28 Patienten zutreffen als „gesund“ erkannt (Spezifität 82%). Ein positiver S-Faktor wäre in 2 von 7 Fällen (positiver Vorhersagewert 29%), ein negativer S-Faktor in 23 von 27 Fällen „richtig“ gewesen (negativer Vorhersagewert 85%).

	Positive Blutkultur	Negative Blutkultur	Gesamt
S-Faktor positiv	2	5	7
S-Faktor negativ	4	23	27
Gesamt	6	28	34

Tab. 8 Vierfeldertafel für den S-Faktor, gemessen nur an dem Befund der Blutkultur

Tab. 9 gibt eine zusammenfassende Übersicht der Gütekriterien der getesteten Software in Abhängigkeit von den gewählten Referenzparametern, ergänzt um die bislang noch nicht ausgewiesene Falsch-Positiven- und Falsch-Negativen-Rate.

Ein herausragendes Ergebnis dieser Studie ist sicherlich die Tatsache, dass von denjenigen Frühgeborenen, die klinisch keinen Anlass zur Einleitung einer antibiotischen Therapie gegeben hatten, auch keines einen positiven S-Faktor in der Software RALIS[®] gehabt hätte. Die Fähigkeit, einen Gesunden als gesund zu erkennen, scheint demnach vergleichsweise gut zu sein, was sich in einer entsprechend hohen Spezifität äußert, die nicht nur beim Kriterium „antibiotische Therapie“ 100%, sondern auch gemessen an einer bestätigten Sepsisdiagnose im weiteren und im engeren Sinne 81% bzw. 82% beträgt. Hierin spiegelt sich vermutlich der Umstand, dass der Algorithmus der selbstlernenden Software, der sich anbahnende Abweichungen vom bisherigen Normalzustand erkennt, weitgehend mit den klinischen Vorstellungen von „Stabilität“ bzw. „Instabilität“ von Frühgeborenen übereinstimmt. Zwar ist der negative Vorhersagewert mit 52% durchschnittlich, was in diesem Fall jedoch an einer vergleichsweise großzügigen klinischen Indikationsstellung zur antibiotischen Therapie liegen dürfte. Würde man härtere Sepsiskriterien im weiteren bzw. engeren Sinne anlegen, dann wäre auch der negative Vorhersagewert mit 78 bzw. 85% – passend zur guten Spezifität

– hoch. Umgekehrt ist die Falsch-Positiven-Rate nicht nur unter dem Kriterium „antibiotische Therapie“ (0%), sondern auch unter härteren Sepsiskriterien (19 bzw.18%) niedrig.

Referenzparameter/ Testkriterien	Antibiotische Therapie	Scoring-Punkte u./od. Blutkultur	„Goldstandard“ Blutkultur
Sensitivität	35%	25%	33%
Spezifität	100%	81%	82%
Positiver Vorhersagewert	100%	29%	29%
Negativer Vorhersagewert	52%	78%	85%
Falsch-Negativen- Rate	65%	75%	67%
Falsch-Positiven- Rate	0%	19%	18%

Tab. 9 Abhängigkeit der Gütekriterien der Software RALIS® von den gewählten Referenzparametern (Beachte, dass die Sensitivität und die Falsch-Negativen-Rate sowie die Spezifität und die Falsch-Positiven-Rate sich zu jeweils 100% ergänzen)

Indessen ist die Falsch-Negativen-Rate mit 65%, 75% und 67% relativ hoch, was dem weiter oben erwähnten Umstand entspricht, dass von denjenigen Patienten, die aus klinischen Erwägungen antibiotisch behandelt wurden, rund zwei Drittel keinen positiven S-Faktor aufwiesen. Mit anderen Worten „garantiert“ ein negativer S-Faktor keineswegs, dass eine Late-onset Sepsis nicht auftreten wird. Das korrespondiert mit der mit 35%, 25% und 33% niedrigen Spezifität, d.h. der vergleichsweise geringen Fähigkeit, einen Kranken zuverlässig als krank zu erkennen. Zwar beträgt der positive Vorhersagewert unter dem Kriterium „antibiotische Therapie“ 100%, was – anders ausgedrückt – bedeutet, dass alle Patienten, die einen positiven S-Faktor aufwiesen, auch antibiotisch behandelt wurden. Jedoch spiegelt sich

hierin wiederum das ausgeprägte klinische Sicherheitsbedürfnis und die entsprechend großzügige Indikationsstellung zur antibiotischen Behandlung von Frühgeborenen. Legt man härtere Kriterien für eine Late-onset Sepsis an, so fällt der positive prädiktive Wert steil auf 29% ab. Das bedeutet, dass die Fähigkeit der Software, genau diejenigen Patienten zuverlässig zu erkennen, bei denen sich der Sepsisverdacht letztlich objektivieren oder beweisen lässt, eher gering ausgeprägt ist.

In den beiden Fällen, in denen von RALIS[®] eine letztlich objektivierte bzw. mikrobiologisch bewiesene Infektion erkannt wurde, wurde der S-Faktor einmal 3 Tage vor, im anderen Fall zeitgleich zu der klinischen Diagnose und Therapieentscheidung positiv. Aus der geringen Fallzahl lässt sich naturgemäß nicht ableiten, ob die Software zu einer „früheren Früherkennung“ der neonatalen Late-onset Sepsis geeignet wäre.

Insgesamt erscheint die integrative Software RALIS[®] nach den vorliegenden (limitierten) Daten für die Diagnose einer Late-onset Sepsis bei Frühgeborenen nicht offensichtlich besser zu sein als der „klinische Blick“. Ihre größte Stärke könnte – wenn überhaupt – in der Rückbestätigung eines stabilen Zustandes bei einer großen Zahl von Frühgeborenen liegen, was möglicherweise zur Vermeidung unnötiger antibiotischer Therapien aus einem gesteigerten klinischen Sicherheitsbedürfnis heraus beitragen könnte – immer unter dem Vorbehalt, dass einzelne Infektionen bei Frühgeborenen auch bei negativem S-Faktor oder, klinisch formuliert, buchstäblich „aus voller Gesundheit heraus“ auftreten können. Mit der Vermeidung unnötiger Antibiotikatherapien würde zum einen der Resistenzentwicklung entgegengewirkt, zum anderen könnten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (z.B. Nephrotoxizität, Pilzinfektionen, ...) reduziert werden (Philip & Hewitt, 1980).

Inwieweit durch eine Anpassung der Algorithmus-internen Schwellenwerte oder auch durch eine regelhafte Kombination des S-Faktors mit anderen, z.B. laborchemischen Entzündungs-Parametern eine Steigerung vor allem der Sensitivität erreichbar wäre, bleibt spekulativ. Ebenso ist offen, ob, wenn die Daten „online“ erfasst und von Artefakten bereinigt würden, eine zuverlässigere Zustandsbeurteilung gelingen würde als mittels der „offline“-Protokollierung durch das möglicherweise voreingenommene medizinische Personal.

5.3 Vergleich mit anderen Studien

Vergleichbare Studien zur automatisierten Prädiktion der Late-onset Sepsis finden sich in der Literatur bislang nur vereinzelt.

Von der Arbeitsgruppe um Ilan Gur, der selber maßgeblich an der Entwicklung der Software beteiligt war, liegen – nach internen Voruntersuchungen (Gur et al., 2011; Gur, Merkel, Nave, & Vainshtein, 2014; Gur, Weisbrod, & Barzily, 2010)) – drei international publizierte Studien vor, die sich wie die vorliegende Arbeit mit der Software RALIS[®] beschäftigten und in **Tab. 10** zusammengefasst sind.

	Gur et al., 2014	Gur et al. 2015	Mithal et al., 2016
Sensitivität	95,8%	74,6%	82%
Spezifität	77,3%	80,7%	44%
Positiver Vorhersagewert	82,1%	38,8%	---
Negativer Vorhersagewert	94,4%	95,1%	---

Tab. 10 Ergebnisse international publizierter Studien zur Software RALIS[®]

In der ersten dieser Studien (Gur, Merkel, Nave et al., 2014) wurden, ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit, die Daten von 24 septischen und 22 nicht-septischen Frühgeborenen retrospektiv in die Software RALIS[®] eingegeben. Einschlusskriterium war ein Gestationsalter ≤ 33 Wochen und ein Geburtsgewicht < 1500 g; der Nachweis einer Late-onset Sepsis beruhte auf einer positiven Blutkultur. Die Sensitivität betrug 95,8%, die Spezifität 77,3%; womit die Sensitivität deutlich höher ausfiel als in der vorliegenden Arbeit. Der positive Vorhersagewert erreichte 82,1%, der negative Vorhersagewert 94,4%, womit auch der positive Vorhersagewert deutlich über dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit lag. Die Septikämien wären von RALIS[®] im Median um 2 Tage früher erkannt worden als klinisch.

In die zweite, prospektiv angelegte Studie (Gur et al., 2015) wurden 118 „Very Low Birth Weight“ – Frühgeborene (< 33 SSW, < 1500 g Geburtsgewicht) eingeschlossen. Die Diagnose einer Late-onset Sepsis wurde auch hier von einer positiven Blutkultur abhängig gemacht. Die Ergebnisse für Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen Vorhersagewert betragen 74,6%, 80,7%, 38,8% und 95,1%, was mit der Überlegenheit des negativen über den positiven prädiktiven Wert tendenziell eher der vorliegenden Arbeit entspricht. Die Software RALIS[®] (die verblindet zur Anwendung kam, d.h. ohne dass daraus klinische Konsequenzen gezogen wurden) hätte die drohende Sepsis im Mittel bereits 3 Tage vor dem klinischen Verdacht erkannt.

In einer dritten, wiederum retrospektiven Studie, die am Prentice Women's Hospital in Chicago, USA, vorgenommen wurde (Mithal, Yogev, Palac, Gur, & Mestan, 2016), wurden 73 Frühgeborene \leq 28 SSW nachuntersucht, bei denen 34 Kultur-positive Sepsisepisoden aufgetreten waren; 7 waren trotz negativer Blutkultur behandelt, 13 trotz positiver Blutkultur nicht behandelt worden und 24 hatten keinerlei Sepsiszeichen aufgewiesen. Die Sensitivität und Spezifität der Software RALIS[®] für die Erkennung einer Sepsis (ca. 60 Std. vor der positiven Blutkultur) wurde mit 82% bzw. 44% angegeben; in diesem Fall lag die Sensitivität also höher als die Spezifität.

Einen anderen methodischen Ansatz zur Früherkennung der Late-onset Sepsis stellt die Herzfrequenz-Variabilitäts-Analyse dar. In einer von Moorman et al. (Moorman et al., 2011) publizierten multizentrischen Studie wurden insgesamt 3003 Frühgeborene < 1500 g mittels des bereits weiter oben erwähnten HeRO[™]-Monitors überwacht, welcher stündlich einen Index abgibt, der die Wahrscheinlichkeit einer Sepsisentwicklung innerhalb der kommenden 24 Stunden prognostiziert. Es wurden zwei Untergruppen gebildet: In einer war der Monitor sichtbar, in der anderen abgedeckt. Der Nachweis einer Late-onset Sepsis erfolgte über positive Blutkulturen. Durch frühzeitige antibiotische Therapie konnte die Mortalität in der Untergruppe mit dem sichtbaren Monitor (gegenüber der Untergruppe mit dem abgedeckten Monitor) statistisch signifikant von 10,2% auf 8,1% gesenkt werden (Odds Ratio 0.78, $p < 0.04$).

Ein weiterer elektronischer Algorithmus, der in der zugehörigen Veröffentlichung allerdings nicht genauer beschrieben wird, wurde von einer Arbeitsgruppe um Balmuth (Balmuth, Alpern, Grundmeier, Chilutti, & Weiss, 2015) an älteren Säuglingen und (Klein-)Kindern getestet. Als Einschlusskriterien dienten in dieser Studie das Auftreten von Fieber oder

Hypothermie bei pädiatrischen Patienten mit einem Lebensalter > 56 Tagen (8 Wochen). Von 19.524 eingeschlossenen Patienten entwickelten 88 eine „consensus-confirmed severe sepsis“, wobei ebenfalls nicht genauer erläutert wird, worin dieser „consensus“ im Einzelnen bestand. Nach klinischer Einschätzung wurde bei 159 Patienten ein Sepsisverdacht ausgesprochen, der Algorithmus hätte 3.301 Patienten mit potentieller Sepsis identifiziert. Der getestete Algorithmus zeigte eine Sensitivität von 92,1% bei einer Spezifität von 83,4%, die klinische Einschätzung vergleichsweise eine Sensitivität von 72,7% bei einer Spezifität von 99,5%. Durch unterschiedliche Kombinationen von klinischer Einschätzung und elektronischem Algorithmus hätte sich die „Treffsicherheit“ teilweise optimieren lassen.

Die (wenigen) in der Literatur zu findenden Vergleichsstudien ergeben also für die elektronischen Algorithmen im Allgemeinen und für die Software RALIS[®] im Besonderen eine höhere Sensitivität als in der vorliegenden Arbeit – was u.a. mit der vergleichsweise geringen Fallzahl und dem retrospektiven Design der eigenen Untersuchung zu tun haben dürfte. Der Vergleich mit der Literatur zeigt aber auch, dass selbst größer dimensionierte und prospektiv angelegte Studien mit einem ähnlichen Grundproblem zu kämpfen haben wie die vorliegende Arbeit: an welchen Referenzparametern nämlich das Auftreten einer Sepsis „festgemacht“ und der Vorhersagewert der elektronischen Hilfsmittel objektiv gemessen werden soll. So kommt es, dass sich geringfügige Unterschiede im Studienkollektiv und/oder -design in beträchtlichen Fluktuationen der Gütekriterien der getesteten Algorithmen niederschlagen. Nach derzeitigem Stand scheint sich ein elektronischer Algorithmus bestenfalls als Hilfsmittel zu eignen, um die Einschätzung der Stabilität bzw. Instabilität von Frühgeborenen auf etwas objektivere Kriterien zu stützen als auf die klinische Erfahrung allein.

6 Schlussfolgerung

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass die integrative Software RALIS[®] bei allen Vorbehalten hinsichtlich ihres „Black Box“-Charakters nicht vollkommen ungeeignet erscheint, das medizinische Personal in Früherkennung der neonatalen Late-onset Sepsis zu unterstützen. Wurde während des intensivstationären Aufenthaltes keine Indikation zu einer antibiotischen Therapie gestellt, so hätte in der retrospektiven Auswertung auch RALIS[®] in keinem Fall einen positiven S(epsis)-Faktor angezeigt. Allerdings kann eine neonatale Sepsis nicht nur klinisch gewissermaßen „aus heiterem Himmel“ auftreten, sondern es hätte auch einige Fälle gegeben, die von der elektronischen Software nicht erkannt worden wären. Überhaupt lag in der vorliegenden Arbeit die Spezifität (also die Fähigkeit, einen Gesunden als gesund zu erkennen) deutlich höher als die Sensitivität (also die Fähigkeit, eine Kranken als krank zu erkennen), worin sich diese Untersuchung von den (wenigen) vergleichbaren Studien in der Literatur unterscheidet – was durch ihre vergleichsweise geringe Fallzahl mitbedingt sein kann, aber auch die optimistischen Literaturangaben relativiert. Die klinische Praktikabilität von RALIS[®] würde sich vermutlich erhöhen, wenn die Daten, die bereits routinemäßig auf neonatologischen Intensivstationen erhoben werden, über eine Schnittstelle direkt in das System gelangen könnten. So würde zum einen eine zeitnahe Interpretation der Daten möglich sein, zum anderen wäre eine subjektive Veränderung der Daten, durch z.B. einen Sepsisverdacht der eingebenden Person, ausgeschlossen. Hierbei wäre zwar das Problem der „Big Data“, d.h. der übergroßen und (z.B. durch die regelmäßigen Pflegerunden) artefaktüberlagerten „Datenflut“ auf Intensivstationen, zu lösen; zugleich würden sich aber weitere Auswertungsoptionen (wie die Herzfrequenz-Variabilitäts-Analyse) ergeben, durch die die prädiktive Treffsicherheit möglicherweise weiter erhöht werden könnte. Grundsätzlich scheinen multiparametrische Systeme den derzeit aussichtsreichsten Ansatz zur Früherkennung von septischen Erkrankungen darzustellen (Kabir, Keller, Grass, & Minor, 2003).

Der Nutzen solcher Systeme könnte sich vor allem auf sehr großen (internationalen) neonatologischen Stationen zeigen, in denen das Pflegepersonal – anders als hierzulande – möglicherweise eine größere Distanz zum Patienten hat. Hier könnte ein Display auf dem Patientenmonitor, der durch einen Farbumschlag auf eine drohende Sepsisgefahr aufmerksam macht, zwar keinen Ersatz für eine sorgfältige klinische Patientenbeobachtung, wohl aber eine wertvolle Hilfe im Alltag sein.

7 Zusammenfassung

Hintergrund: Frühgeborene sind aufgrund ihres labilen Immunsystems von (nosokomialen) Infektionen bedroht. Die rechtzeitige Erkennung einer sogenannten Late-onset Sepsis ist jedoch aufgrund der Vieldeutigkeit der Symptome und der Latenz der Laborparameter eine Herausforderung für die Neonatologie, der „klinische Blick“ gilt auch heute noch als einer der zuverlässigsten Prädiktoren. Um die Vorhersage von Infektionen zu verbessern, werden neuerdings Softwarelösungen angeboten, die anhand einer Integration von Vitalparametern eine drohende Zustandsverschlechterung der Patienten anzeigen sollen. Hierzu gehört auch die „selbstlernende“ Software RALIS[®] (RALIS Ver. 1.0, IntegRALIS Ltd., Israel), die anhand von „offline“ eingegebenen Vitalparametern den Normalzustand der Frühgeborenen erkennt und Abweichungen in Form eines positiven S(epsis)-Faktors anzeigt.

Fragestellung: Es sollte untersucht werden, ob und in welchem Umfang diese integrative Software in der Lage gewesen wäre, Fälle von Late-onset Sepsis auf einer neonatologischen Intensivstation zu erfassen.

Material und Methoden: Hierzu wurde aus dem Patientenkollektiv der neonatologischen Intensivstation des Universitären Perinatalzentrums Hamburg-Eppendorf eine Stichprobe von 34 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter < 35 Schwangerschaftswochen (Median: 30 SSW) und einem Geburtsgewicht < 2000g (Median: 1187 g) nach-analysiert. Über einen medianen Beobachtungszeitraum von 21,5 Tagen wurden die geforderten Vitaldaten (Körpergewicht, Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sättigungsabfälle ja/nein, Bradykardien ja/nein) im Abstand von 2-3 Stunden aus der Patientenkurve entnommen und in die Software RALIS[®] eingegeben. Sodann wurden die angezeigten S(epsis)-Faktoren mit dem klinischen Verlauf verglichen, wobei als Kriterien für eine Late-onset Sepsis die klinische Entscheidung zur antibiotischen Behandlung, eine studieneigenes Punktesystem und der Befund der Blutkultur herangezogen wurden.

Ergebnisse: Von den 34 eingeschlossenen Patienten waren 20 unter dem klinischen Verdacht auf eine Late-onset Sepsis antibiotisch therapiert und 14 nicht behandelt worden. Unter den 14 nicht antibiotisch behandelten Patienten wäre der S-Faktor der integrativen Software RALIS[®] in keinem einzigen Fall positiv gewesen. Unter den 20 behandelten Patienten hatte sich der Sepsis-Verdacht in 8 Fällen objektivieren lassen, 6-mal durch eine positive Blutkultur und 3-mal durch eine Punktzahl ≥ 3 im studieneigenen Sepsis-Score (in einem Fall waren

beide Kriterien positiv). Unter den 12 antibiotisch therapierten Patienten ohne objektivierbaren Sepsis-Verdacht hätte sich 7-mal ein negativer und 5-mal ein positiver S-Faktor ergeben. Unter den 8 objektivierten Sepsis-Fällen wäre der S-Faktor 2-mal positiv und 6-mal negativ ausgefallen, beide positiven S-Faktoren bezogen sich auf Fälle mit positiver Blutkultur.

Diskussion: Die Bewertung der Software kann anhand von Vierfeldertafeln mit immer „strengeren“ Referenzparametern erfolgen. Nimmt man an, dass die Einleitung einer antibiotischen Therapie maßgeblich für das Vorhandensein einer Late-onset Sepsis ist, so zeigt RALIS[®] eine Sensitivität von 35% bei einer Spezifität von 100%, der positive Vorhersagewert beträgt ebenfalls 100% und der negative Vorhersagewert 52%. Erfolgt die Objektivierung des Sepsis-Verdachts anhand einer positiven Blutkultur u./od. anhand des studieneigenen Punktesystem, so beträgt die Sensitivität 25% und die Spezifität 81%, der positive Vorhersagewert liegt bei 29% und der negative Vorhersagewert bei 78%. Misst man den S-Faktor nur an dem Befund der Blutkultur, so ergibt sich eine Sensitivität von 33%, eine Spezifität von 82%, ein positiver Vorhersagewert von 29% und ein negativer Vorhersagewert von 85%. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung scheint die Fähigkeit der Software, einen Gesunden als gesund zu erkennen (Spezifität), deutlich höher zu liegen als die Fähigkeit, einen Kranken als krank zu erkennen (Sensitivität); dementsprechend fallen der negative Vorhersagewert eher hoch und die Falsch-Positiven-Rate eher niedrig aus. Demgegenüber ist die Falsch-Negativen-Rate eher hoch und der positive prädiktive Wert nur dann gut, wenn die klinische Entscheidung zur antibiotischen Therapie als Vergleichskriterium gewählt wird, bei strengeren Referenzparametern hingegen entsprechend schlechter.

Schlussfolgerung: Die eigene Untersuchung kann somit die vielversprechenden Resultate anderer Studien nur bedingt bestätigen, was durch das retrospektive Design und die limitierte Fallzahl mitbedingt sein mag. Die integrative Software RALIS[®] kann das medizinische Personal bei der Entscheidung unterstützen, ein Frühgeborenes als „stabil“ einzustufen. Für die zuverlässige Prädiktion einer drohenden Late-onset Sepsis erscheint sie jedoch dem „klinischen Blick“ nicht überlegen. Möglicherweise würde sich der objektive Nutzen durch eine „online“-Registrierung der Monitordaten – im Gegensatz zu der „offline“-Dateneingabe durch das (voreingenommene) medizinische Personal – steigern lassen. Für eine sinnvolle Weiterentwicklung wäre eine Offenlegung des zugrundeliegenden Algorithmus ebenso erforderlich wie eine Testung in prospektiven Studien mit größerer Fallzahl.

8 Summary

Background: Prematurely born infants are especially vulnerable to (nosocomial) infections because of their instable immune system. However, a timely detection of late-onset sepsis is challenging for neonatologists, as most associated symptoms are ambiguous and the latency of laboratory parameters is high.

Human face-to-face medical assessment is still held to be the best method of detection. However, new software has been developed that is designed to assist human medical assessment. By integrating vital parameters these programs are designed to predict an imminent deterioration of a patient's condition.

RALIS[®] (RALIS Ver. 1.0, IntegRALIS Ltd., Israel), is a self-learning program that can capture the premature infant's normal health state by being fed offline vital parameters and can hence detect any deviation from that state by indicating a positive s(epsis) factor.

Question: This study sets out to examine if and to what degree this software could have been able to correctly detect a late-onset sepsis in past cases in a neonatal intensive care unit setting.

Material and methods: For this, patient's records were drawn from the archives of the neonatal intensive care unit of the Hamburg-Eppendorf University Perinatal Center. The sample contained 34 cases with a gestation age < 35 weeks of pregnancy (median = 30 weeks) and a birth weight < 2,000 grams (median = 1,187g).

The recorded vital parameters of a median observation period of 21.5 days (weight, temperature, heart rate, respiratory rate, decrease in oxygen saturation yes/no, bradycardia yes/no) were extracted at intervals of 2 to 3 hours from the patient's medical record and fed in to the RALIS[®] software.

The indicated s(epsis) factors were then compared to the actual clinical developments. The criteria for a late-onset sepsis were the actual decision to apply treatment with antibiotics, the evaluation of the blood culture and a score points system developed for this study.

Results: Of the 34 evaluated cases 20 were suspected late-onset sepsis cases and treated by administering antibiotics accordingly. The remaining 14 were not treated. Of these 14 patients, none were diagnosed by the RALIS[®] as suffering from late-onset sepsis, no s-factor was indicated.

In 8 of the 20 treated cases the suspected sepsis was objectively confirmed: 6 times by means of assessing the blood culture and 3 times by being rated with ≥ 3 points according to the afore mentioned sepsis index score. In one case both indicators were positive.

The remaining 12 patients treated with antibiotics, whose cases couldn't objectively be confirmed as constituting a sepsis, 7 cases showed a negative s-factor and 5 were rated positive by RALIS[®].

Of the 8 confirmed sepsis cases, only 2 were allocated a positive s-factor by RALIS[®] and 6 cases came out as being negative. Both cases of positive s-factors were related to positive blood culture findings.

Discussion: The precision of the software's detection and assessment ability can be heightened by using contingency tables with ever more rigid referential parameters.

Considering the administration of antibiotics as the most significant indicator of a late-onset sepsis, RALIS[®] shows a sensitivity of 35% at a specificity of 100%. The positive predictive value also stands at 100% and the negative predictive value at 52%.

When determining the existence of a sepsis by means of blood culture diagnosis and/or by means of the devised score points, sensitivity drops to 25% and the specificity stands at 81%. The positive predictive value stands at 29% and the negative predictive value stands at 78%.

Diagnosing the sepsis by means of assessing the blood culture alone, the sensitivity stands at 33% and the specificity at 82%. The positive predictive value is 29% and 85% for negative predictions.

This study's findings indicate that the ability of the software program to correctly diagnose a healthy patient as such (specificity) seems far greater than the ability of the system to correctly detect a patient's ill health (sensitivity). This explains why the negative predictive value is relatively high and the erroneous-positive diagnosis rate is rather low.

In contrast, the erroneous-negative diagnosis rate is rather high and the positive diagnostic result only worth consideration if the decision to administer antibiotics is chosen as a comparative criterion. Stricter referential parameters have a negative impact on the results respectively.

Conclusion: This investigation can only give conditional confirmation of the promising findings of other studies. This might be caused by the retrospective set-up and the limited amount of cases considered for this study.

The integrative software RALIS[®] can be employed to assist medical personnel's decision to consider a prematurely born infants as being in a stable condition. However, it does not seem able to match the medical professional's own ability to correctly predict a late-onset sepsis.

Possibly, the software's performance could be enhanced by registering online monitoring data – instead of having personnel insert data offline. For meaningful progress to be made, it

would be advisable to make the underlying algorithms accessible and further test the software by devising studies which consider more cases.

9 Literaturverzeichnis

- Avery, G., Fletcher, A., Kaplan, M., & Brudno, D. (1985). Controlled trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics & Neonatology*, 75(1), 106-111.
- Balmuth, F., Alpern, E., Grundmeier, R., Chilutti, M., & Weiss, S. (2015). Comparison of two sepsis recognition methods in a pediatric emergency department. *Academic Emergency Medicine*, 22(11), 1298-1306.
- Benitz, W. (2010). Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clinics in perinatology*, 37(2), 421-438.
- Brozanski, B., Jones, J., Krohn, M., & Jordan, J. (2006). Use of polymerase chain reaction as a diagnostic tool for neonatal sepsis can result in a decrease in use of antibiotics and total neonatal intensive care unit length of stay. *Journal of Perinatology*, 26(11), 688-692.
- Carbonelle, E., Mesquita, C., Bille, E., Day, N., Dauphin, B., Beretti, J., & Nassif, X. (2011). MALDI-TOF mass spectrometry tools for bacterial identification in clinical microbiology laboratory. *Clinical Biochemistry*, 44, 104-109.
- Chiang, P., Hsu, J., Tsai, M., Lien, R., & Chiang, M. (2012). The impact of patent ductus arteriosus in neonates with late onset sepsis: a retrospective matched-case control study. *Pediatrics & Neonatology*, 53(5), 309-314.
- Davis, B., Olsen, S., & Ahmad, E. (2006). Neutrophil CD64 is an improved indicator of infection or sepsis in emergency department patients. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 130(5), 654-661.
- Escobar, G., Li, D.-K., Armstrong, M., Gardner, B., & Folck, B. Neonatal sepsis workups in infants ≥ 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics*, 106(2), 256-263.
- Esparcia, O., Montemayor, M., Ginovart, G., Pomar, V., Soriano, G., & Pericas, R. (2011). Diagnostic accuracy of a 16S ribosomal DNA gene-based molecular technique (RT-PCR, microarray, and sequencing) for bacterial meningitis, early-onset neonatal sepsis, and spontaneous bacterial peritonitis. *Diagnostic microbiology and infectious diseases*, 69(2), 153-160.
- Fairchild, K. (2013). Predictive monitoring for early detection of sepsis in neonatal ICU patients. *Curr Opin Pediatr*, 25(2), 172-179. doi: 10.1097/MOP.0b013e32835e8fe6
- Fairchild, K., & O'Shea, T. (2010). Heart rate characteristics: physiometers for detection of late-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*, 37(3), 581-598. doi: 10.1016/j.clp.2010.06.002
- Fanaroff, A., Korones, S., & Wright, L. (1998). 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. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 17(7), 593-598.
- Garcia-Prats, J., Cooper, T., Schneider, V., & Stager, C. (2000). Rapid detection of microorganisms in blood cultures of newborn infants utilizing an automated blood culture system. *Pediatrics*, 105(3), 7-523.
- Gendel, D., Raymond, J., Coste, J., Moulin, F., & Lorrot, M. (1999). Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *The Pediatric infectious disease journal*, 18(10), 875-881.
- Gerdes, J. (1991). Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clinics in perinatology*, 18(2), 361-381.
- Gerdes, J. (2004). Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatric clinics of North America*, 51(4), 939-959.

-
- Goldstein, B., Giroir, B., & Randolph, A. (2005). Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine*, 6(2).
- Groselj-Grenc, M., Ihan, A., & Pavcnik-Arnol, M. (2009). Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and c-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children. *Intensive Care Medicine*, 35(11), 1950-1958.
- Gur, I., Eisenkraft, A., Markel, G., Nave, Y., Bader, D., & Eyal, F. (2011). Early detection of late-onset sepsis in very low birth weight infants. *Pediatr Res*, 70(S5), 72-72.
- Gur, I., Markel, G., Nave, Y., & Vainshtein, I. (2014). A mathematical algorithm for detection of late-onset sepsis in very-low birth weight infants: A preliminary diagnostic test evaluation. *Indian Pediatrics*, 51(8), 647-650.
- Gur, I., Riskin, A., Markel, G., Bader, D., Nave, Y., Barzilay, B., & Eisenkraft, A. (2015). Pilot study of a new mathematical algorithm for early detection of late-onset sepsis in very low-birth-weight infants. *Am J Perinatol*, 32(4), 30-321.
- Gur, I., Weisbrod, M., & Barzily, B. (2010). *Clinical studies carried out with Ralis*. Personal Communication.
- Hammerschlag, M., Klein, J., & Herschel, M. (1977). Patterns of use of antibiotics in two newborn nurseries. *New England Journal of Medicine*, 235, 9-1268.
- Hietbrink, F., Koenderman, L., & Altuizen, M. (2013). Kinetics of the innate immune response after trauma: Implications for the development of late onset sepsis. *Shockjournal*, 40(1), 21-27.
- Hirano, T. (2010). Interleukin 6 in autoimmune and inflammatory diseases: a personal memoir. *Proceedings of the japan academy, series b, physical and biological sciences*, 86(7), 717-730.
- Hoffmann, J. J. M. L. (2009). Neutrophil cd64: a diagnostic marker for infection and sepsis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 47(8), 903-916.
- Hübler, A., & Jorch, G. (2010). *Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen* (Vol. 4). Stuttgart: Thieme.
- Imdad, A., & Bhutta, Z. (2013). Nutritional management of the low birth weight/ preterm infant in community settings: A perspective from the developing world *The Journal of Pediatrics*, 162(3), 107-114.
- Jack, D., Guida, M., Kuning, A., Leef, K., & McKenzie, S. (2003). Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: Is there an organism-specific response? *Pediatrics*, 111(6), 1411-1415.
- Kabir, K., Keller, H., Grass, G., & Minor, T. (2003). Cytokines and chemokines in serum and urine as early predictors to identify septic patients on intensive care unit. *International journal of molecular medicine*, 12(4), 565-570.
- Kasper, D., Altiok, I., & Mechtler, T. (2013). Molecular detection of late onset neonatal sepsis in premature infants using small blood volumes: Proof-of-concept. *Neonatology*, 103, 268-273.
- Kasper, D., Altiok, I., Mechtler, T., Böhm, J., & Straub, J. (2012). Molecular detection of late onset neonatal sepsis in premature infants using small blood volumes: Proof-of-concept. *Neonatology*, 2013, 268-273.
- Kayser, F., Bienz, K., Eckert, J., & Zinkernagel, R. (1998). *Medizinische Mikrobiologie*. Stuttgart: Thieme.
- Keikawus, A., Baenkler, H., Chatterjee, T., Brandt, R., & Bieber, C. (2012). *Duale Reihe Pädiatrie*. Stuttgart: Thieme.
- Koletzko, B. (2007). *Kinder und Jugendmedizin* (Vol. 13). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Königshoff, M., & Brandenburger, T. (2007). *Kurzlehrbuch Biochemie* (Vol. 3). Stuttgart: Thieme.

-
- Landmann, R., Sansamo, S., & Zimmerli, W. (1996). Function of soluble CD 14 in serum from patients with septic shock. *The Journal of Infection Diseases*, 173, 661-668.
- Mahlberg, R., Gilles, A., & Läsch, A. (2012). *Hämatologie* (Vol. 2). Weinheim: Wiley-VCH.
- Mazzuccelli, I., Garofoli, F., & Ciardelli, L. (2013). Diagnostic performance of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and CD64 index as markers of sepsis in preterm newborns. *Pediatric Critical Care Medicine*, 14(2), 178-182.
- Mithal, Z., Yogev, R., Palac, H., Gur, I., & Mestan, K. (2016). Computerized vital signs analysis and late onset infections in extremely low gestational age infants. *J Perinat Med.*, 44(5), 7-491.
- Moorman, R., Carlo, W., Kattwinkel, J., Schelonka, R., Porcelli, P., & Navarrete, C. (2011). Mortality reduction by heart rate characteristic monitoring in very low birth weight neonates: a randomized trial. *The Journal of Pediatrics*, 159(6), 900-906.
- Ng, P., Li, K., & Lam, H. (2006). Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr.*, 18(2), 125-131.
- Ozkan, H., Cetinkaya, M., & Koksall, N. (2013). Culture-proven neonatal sepsis in preterm infants in a neonatal intensive care unit over a 7-year period. *Pediatrics international*, ahead of print.
- Philip, A., & Hewitt, J. (1980). Early diagnosis of neonatal sepsis. *Pediatrics*, 65, 41-1036.
- Philips. (2002). MP20_30_40_50_60 IntelliVue Patient monitor rel. C.0 instructions for use (deu) 145-146. Retrieved from
- Polin, R. (2012). Management of neonates with suspected or proven early onset bacterial sepsis. *Pediatrics*, 129(5), 1006-1015.
- Pourcyrous, M., Bada, H., Korones, S., Baselski, V., & Wong, S. (1993). Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics*, 92(3), 431-435.
- Reinhard, K., Meisner, M., & Brunkhorst, F. (2006). Markers for sepsis diagnosis: What is useful? *Critical care clinics*, 22(3), 503-519.
- Russell, G., Smyth, A., & Cooke, R. (1992). Receiver operating characteristic curves for comparison of serial neutrophil band forms and C reactive protein in neonates at risk of infection. *Archives of diseases in childhood*, 67(7), 808-812.
- Satar, M., & Ozlü, F. (2012). Neonatal sepsis: A continuing disease burden. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 54(5), 449-457.
- Schlapbach, M. D., Aebischer, M., & Adams, M. (2011). Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a swiss national cohort of extremely premature infants. *Pediatrics*, 128(2), 348-357.
- Schubert, S., & Weig, M. (2009). *Verfahren zur Differenzierung von Bakterien und Pilzen*. (Vol. 2). Stuttgart: Thieme.
- Shang, S., Chen, G., Wu, Y., Du, L., & Zhao, Z. (2005). Rapid diagnosis of bacterial sepsis with PCR amplification and microarray hybridization in 16S rRNA gene. *Pediatric Research*, 58(1), 143-148.
- Speer, C., & Gahr, M. (2009). *Pädiatrie* (Vol. 3). Heidelberg: Springer.
- Splitter, A., & Roth, E. (2003). Is monocyte HLA-DR expression predictive for clinical outcome in sepsis? *Intensive care medicine*, 29(8), 1211-1212.
- Stephan, R., Ziegler, D., Pfluger, V., Vogel, D., & Lehner, A. (2010). Rapid genus- and species-specific identification of Cronobacter spp. by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Journal of Clinical Microbiology*, 48, 2846-2851.
- Stoll, B., Gordon, T., Korones, S., Shankran, S., & Tyson, J. (1996). Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *The Journal of Pediatrics*, 129(1), 63-71.

-
- Stoll, B., Hansen, N., Fanaroff, A., & Wright, L. (2002). Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, *110*, 91-285.
- Verani, J., McGee, L., & Schrag, S. (2010). Prevention of perinatal group B streptococcal disease. [Recommendations and Reports]. *Revised Guidelines from CDC, 2010*, *59*(10), 1-32.
- Vouloumanou, E., Plessa, E., Mantadakis, E., & Karageorgopoulos, D. (2011). Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis, a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, *37*(5), 747-762.
- Wilson, K., Blichington, R., & Greene, R. (1990). Amplification of bacterial 16S ribosomal DNA with polymerase chain reaction. *Journal of Clinical Microbiology*, *28*(9), 1942-1946.

10 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

11 Danksagung

Großer Dank gebührt Herrn Prof. Dr.med. D. Singer, der mir das Thema dieser Arbeit überlassen hat. Trotz längerer Pausen während der Durchführung hat er mich immer hilfreich unterstützt. Jede Phase dieser Arbeit wurde durch ihn professionell und konstruktiv begleitet. Ich möchte auch Herrn Prof. Dr.med. D.E. Müller-Wiefel danken, durch dessen Hinweise ich an dieses interessante Promotionsthema gekommen bin.

Ein herzliches Dankeschön geht an Herrn Dr.med. G. Hillebrand, der mir zu Beginn der Arbeit bei der Planung und dem Aufbau der Studie stets hilfreich zur Seite stand. Bei Frau Dr.phil. A. Rau bedanke ich mich für die geduldige Unterstützung bei Literaturrecherche und Zitieren. Dyfed Loesche danke ich für die spontane Hilfe bei der Übersetzung.

Allen meinen Freunden und meiner Schwester danke ich für die unterstützenden und aufbauenden Worte, mit denen sie mich immer wieder aufgemuntert haben.

Ein ganz besonderes Dankeschön geht an meine Eltern, die immer das Beste für meine Schwester und mich tun und alles Erdenkliche bereit sind, dafür zu geben.

Danke auch an meinen Ehemann, für seine Liebe und sein Vertrauen in mich. Und auch meinen kleinen Jungs Louis, Henry und Caspar möchte ich für ihr Verständnis danken, auf dass sie eines Tages verstehen mögen, warum ich so viel Zeit mit Tippen verbracht habe.

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: