

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde II mit Polyklinik
(Schwerpunkt Kardiologie, Intensivmedizin und Pulmologie)

**Postoperativer CRP Verlauf bei Säuglingen nach
kardiopulmonaler Bypass Operation**

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

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

vorgelegt von

Große, David

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Hofbeck

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. D. Rath

Tag der Disputation: 07.04.2021

Meiner Frau Malina und
meinen Kindern Mina, David und Thea

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Appendixverzeichnis	VII
Einleitung	1
<i>Operation am kardiopulmonalen Bypass</i>	1
<i>Postoperative Infektionen nach kardiochirurgischen Eingriffen</i>	2
<i>Systemische Inflammation und Infektion</i>	4
<i>Wertigkeit von Inflammationsmarkern</i>	5
C-reaktives Protein und Procalcitonin	5
Leukozyten	8
Thrombozyten	9
<i>Postoperative Infektionen im späteren Verlauf</i>	10
<i>Ziel der Arbeit</i>	11
Allgemein deskriptiver Teil	11
Frühe postoperative Phase (drei Tage nach CPB)	11
Späte postoperative Phase (zwischen viertem Tag und 4 Wochen)	12
Material und Methoden	13
<i>Studiendesign</i>	13
<i>Patientenkollektiv</i>	13
<i>Datenerfassung</i>	14
Laborparameter	15
Vitalparameter	16
<i>Definition SIRS und nosokomiale Infektion</i>	17
<i>Statistische Methoden</i>	18
<i>Berechnung der Verlaufskinetik der Entzündungsparameter</i>	19
Früher postoperative Verlauf	19
Später postoperativer Verlauf	20
Ergebnisse	22
<i>Patientenkollektiv</i>	22
Gewicht, Länge und BMI	25
Kardiologische Grunderkrankungen und Operationen	25
Beatmungsdauer und Liegedauer auf der Intensivstation sowie Verweildauer	27
<i>Verlauf der Laborparameter</i>	28
<i>Frühe postoperative Phase</i>	29
SIRS und nosokomiale Infektion	29

Erregerspektrum und antiinfektive Therapie.....	31
<i>Kinetik der Laborparameter</i>	33
<i>CRP</i>	33
Verlauf	33
Tageswerte	33
Steigung	34
Trend und Verhältnis	34
<i>Weitere Parameter</i>	38
Leukozytenzahl.....	38
Anteil der neutrophilen Granulozyten	40
Thrombozyten.....	42
<i>Kombinationen zweier Parameter</i>	45
<i>Späte postoperative Phase</i>	48
SIRS und Infektion in der späten postoperativen Phase	48
Erregerspektrum und antiinfektöse Therapie.....	50
<i>Kinetik der Laborparameter</i>	52
<i>CRP</i>	52
Verlauf	52
Tageswerte	53
Steigung	55
Trend und Verhältnis	56
<i>Weitere Parameter</i>	57
Leukozytenzahl.....	57
Neutrophile Granulozyten.....	59
Thrombozyten.....	62
Diskussion	63
<i>Patientenkollektiv</i>	63
<i>Frühe postoperative Phase</i>	65
SIRS	65
Infektionen	65
<i>Laborparameter</i>	67
<i>CRP</i>	67
<i>Weitere Parameter</i>	69
Leukozytenzahl.....	69
Anteil neutrophiler Granulozyten	70
Thrombozyten.....	71
<i>Kombination zweier Parameter</i>	72
<i>Zusammenfassung frühe postoperative Phase</i>	73
<i>Späte postoperative Phase</i>	74
SIRS	74
Infektionen	74
<i>Laborparameter</i>	75
<i>CRP</i>	75
<i>Weitere Parameter</i>	77
Leukozytenzahl.....	77
Neutrophile Granulozyten.....	78
Thrombozyten.....	78

<i>Zusammenfassung späte postoperative Phase</i>	78
<i>Limitationen</i>	79
<i>Konklusion</i>	80
Zusammenfassung	81
Literaturverzeichnis	83
Erklärung zum Eigenanteil	87
Veröffentlichungen	88
Danksagungen	89
Appendix	90

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
AF	Atemfrequenz
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CARS	compensatory anti-inflammatory immune response
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CLABSI	Central Line-associated Bloodstream Infection, Katheterinfektion
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
CRP	C-reaktives Protein
DIC	Disseminierte intravasale Gerinnung
dl	Deziliter
ECLS	Extra-corporal life support
ggf.	gegebenenfalls
GNPI	Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V.
HF	Herzfrequenz
HWI	Harnwegsinfekt
IL	Interleukin
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
n	Anzahl
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NET	neutrophil extracellular trap
npW	negativer prädiktiver Wert
NRZ	Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen
PCT	Procalcitonin
ppW	positiver prädiktiver Wert
s.	siehe
S.	Seite
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
Tab.	Tabelle
TNF	Tumornekrosefaktor
Tsd	Tausend
u.a.	unter anderem
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
vgl.	vergleiche
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
ZVK	zentralvenöser Katheter

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: SIRS Kriterien modifiziert nach Goldstein et al.[22]	17
Tabelle 2: Demographische und klinische Patientendaten bei postoperativer Aufnahme	24
Tabelle 3: Kardiale Grunderkrankungen nach Altersgruppe.....	25
Tabelle 4: Operationsarten	27
Tabelle 5: SIRS bei Fällen in der frühen postoperativen Phase, innerhalb der ersten 3 Tage nach CPB	30
Tabelle 6: Tageswerte des CRP präoperativ sowie in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213)	33
Tabelle 7: Steigung, Trend und Verhältnis des CRP in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213).....	34
Tabelle 8: Kreuztabelle Cut-off des CRP Verhältnisses auf Tag 1 x frühe postoperative Infektion.....	38
Tabelle 9: Kreuztabelle Cut-off des CRP Verhältnisses auf Tag 3 x frühe postoperative Infektion.....	38
Tabelle 10: Tageswerte der Leukozytenzahl präoperativ sowie in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213).....	39
Tabelle 11: Tageswerte des Anteils der neutrophilen Granulozyten präoperativ sowie in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213)	40
Tabelle 12: Tageswerte der Thrombozytenzahl präoperativ sowie in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213).....	43
Tabelle 13: Gegenüberstellung der Kombinationsparameter bei Fällen mit (n=22) und ohne Infektion (n=213)	46
Tabelle 14: Späte postoperative CRP Anstiege nach Altersgruppen	48
Tabelle 15: SIRS bei Fällen in der späten postoperativen Phase	49
Tabelle 16: Tageswerte der CRP Anstiege in der späten postoperativen Phase mit (n=34) und ohne Infektion (n=27)	53
Tabelle 17: Kreuztabelle Cut-off des CRP Wertes 2 x späte postoperative Infektionen	55
Tabelle 18: Steigungen und Verhältnisse der späten postoperativen CRP Anstiege mit (n=34) und ohne Infektion (n=27)	55
Tabelle 19: Tageswerte und Kinetik der Leukozytenzahl während der CRP Anstiege in der späten postoperativen Phase mit (n=34) und ohne Infektion (n=27)	57
Tabelle 20: Tageswerte des Anteils an neutrophilen Granulozyten während der CRP Anstiege in der späten postoperativen Phase mit (n=34) und ohne Infektion (n=27).....	60
Tabelle 21: Steigungen und Verhältnisse des Anteils an neutrophilen Granulozyten während der CRP Anstiege in der späten postoperativen Phase mit (n=34) und ohne Infektion (n=27)	60

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Verlauf der Messwerte	15
Abbildung 2: Frühe postoperative Steigung auf Tag 1 (grün), Tag 2 (blau) und Tag 3 (gelb)	19
Abbildung 3: Frühe postoperative Steigung von präoperativ auf Tag 1 (blau) und von Tag 1 auf 3 (gelb).....	20
Abbildung 4: Späte postoperative Steigungen auf Wert 1 (grün), Wert 2 (blau) und Wert 3 (gelb).....	21
Abbildung 5: Späte postoperative Steigungen vom Ausgangswert auf Wert 2 (blau) und Wert 1 auf 3 (gelb).....	21
Abbildung 6: Flussdiagramm des eingeschlossenen Patientenkollektivs.....	22
Abbildung 7: Verlauf des CRP prä- sowie 7 Tage postoperativ bei allen Falldaten nach CPB Operation (n=235)	28
Abbildung 8: Verlauf der neutrophilen Granulozyten prä- sowie 7 Tage postoperativ bei Patienten nach CPB Operation (n=235).....	29
Abbildung 9: Infektionsarten des frühen postoperativen Verlaufs (%).....	31
Abbildung 10: Ergebnisse der Erregerdiagnostik bei frühen postoperativen Infektionen	32
Abbildung 11: Verlauf des CRP präoperativ sowie in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213)	33
Abbildung 12: Verteilung der Werte des CRP Trends auf Tag 1 (oben) bzw. 3 (unten) aufgeteilt nach Infektionsmodalität.....	35
Abbildung 13: Verteilung der Werte des CRP Verhältnisses auf Tag 1 (oben) bzw. 3 (unten) aufgeteilt nach Infektionsmodalität.....	36
Abbildung 14: ROC Kurven der Trends und Verhältnisse des CRP jeweils auf Tag 1 und Tag 3	37
Abbildung 15: Verlauf der Leukozytenzahl präoperativ sowie in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213).....	39
Abbildung 16: Verlauf des Anteils der neutrophilen Granulozyten präoperativ sowie in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213)	40
Abbildung 17: Verteilung der Werte des Anteils an neutrophilen Granulozyten an Tag 2 aufgeteilt nach Infektionsmodalität	41
Abbildung 18: ROC Kurve des Anteils der neutrophilen Granulozyten an Tag 2	41
Abbildung 19: Verlauf der Thrombozytenzahl präoperativ sowie in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213).....	42
Abbildung 20: Verteilung der Werte der Thrombozytenzahl an Tag 2 (oben) und 3 (unten) aufgeteilt nach Infektionsmodalität.....	43
Abbildung 21: ROC Kurve der Thrombozytenzahl an Tag 2	44
Abbildung 22: ROC Kurve der Thrombozytenzahl an Tag 3	45
Abbildung 23: ROC Kurve des Kombinationsparameters des CRP Verhältnisses an Tag 1 mit der Thrombozytenzahl von Tag 3.....	47
Abbildung 24: Infektionsarten der späten postoperativen Infektionen (n=34) ...	50
Abbildung 25: Ergebnisse der Erregerdiagnostik bei Infektionen in der späten postoperativen Phase	51

Abbildung 26: Verlauf der CRP Anstiege in der späten postoperativen Phase mit (n=34) und ohne Infektion (n=27)	52
Abbildung 27: Verteilungen der CRP Tageswerte am Steigungstag 2 (oben) und Steigungstag 3 (unten) nach Infektionsmodalität.....	53
Abbildung 28: ROC Kurve des CRP Wertes 2.....	54
Abbildung 29: ROC Kurve des CRP Wertes 3.....	54
Abbildung 30: Verlauf der Leukozytenzahl während der CRP Anstiege im späten postoperativen Verlauf mit (n=34) und ohne Infektion (n=27).....	57
Abbildung 31: Verteilungen der Steigung (oben) und des Verhältnisses (unten) der Leukozytenzahlen an Wert 3 nach Infektionsmodalität	58
<i>Abbildung 32: Verlauf des Anteils an neutrophilen Granulozyten während der CRP Anstiege im späten postoperativen Verlauf mit (n=34) und ohne Infektion (n=27)</i>	<i>59</i>
Abbildung 33: Verteilung der Steigungen der neutrophilen Granulozyten vom Ausgangs- auf der 2. Wert nach Infektionsmodalität.....	61
Abbildung 34: ROC Kurve der Steigung der neutrophilen Granulozyten vom Ausgangs- auf dem 2. Wert.....	61
Abbildung 35: Verlauf der Thrombozytenzahl während der CRP Anstiege im späten postoperativen Verlauf mit (n=34) und ohne Infektion (n=27).....	62

Appendixverzeichnis

Appendix 1: Infektionsverdächtige früh postoperative Fälle, Ergebnisse der Experten	90
Appendix 2: Signifikanztests der Steigung (oben), des Trends (Mitte) und des Verhältnisses (unten) der Leukozytenzahlen in der frühen postoperativen Phase	91
Appendix 3: Infektionsverdächtige Fälle der späten postoperativen Phase, Ergebnisse der Experten	92
Appendix 4: Kreuztabelle Cut-off des CRP Wertes 3 x späte postoperative Infektionen	93
Appendix 5: Mann-Whitney-U Test für Tageswerte, Steigungen (abs) und Verhältnis (stg) neutrophiler Granulozyten in der späten postoperativen Phase	94
Appendix 6: Poster der 45. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI), 23. – 25. Mai 2019 in Leipzig.....	95

Einleitung

Etwa 1% der in Deutschland lebend geborenen Kinder kommen mit einem angeborenen Herzfehler zur Welt [1, 2]. Einige schwere Formen bedürfen einer operativen Korrektur unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine. Nach Operation am kardiopulmonalen Bypass (CPB) gehören neben den allgemeinen und speziellen Risiken der zugrundeliegenden Operationen unter anderem postoperative Inflammationsreaktionen zu den Komplikationen (siehe S. 2 ff.). Daneben ist die Sepsis bei diesem Patientenkollektiv eine Komplikation, die mit hoher Mortalität verbunden ist [3-8]. Eine sichere Unterscheidung zwischen einer systemischen Entzündungsreaktion (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS) nach Operation am CPB und einer postoperativen Infektion ist schwierig, eine frühe Diagnose und Therapie aber gerade bei einer Sepsis essentiell. Andererseits muss eine unnötige empirische Antibiotikatherapie verhindert werden, um das Risiko von Pilzinfektionen [7] und Kolonisation mit resistenten Erregern bzw. die Entwicklung von Resistenzen [9] gering zu halten.

Operation am kardiopulmonalen Bypass

Operationen am CPB lösen über die Aktivierung der Komplementkaskade, die Freisetzung von Endotoxinen und die Aktivierung von Leukozyten und des Gefäßendothels einen Anstieg proinflammatorischer Zytokine und Entzündungsmediatoren und häufig eine systemische Entzündungsreaktion (SIRS) aus [10]. Dadurch entsteht vorübergehend ein immunsupprimierter Zustand, der postoperative Infektionen nach kardiopulmonaler Bypass OP begünstigt [11, 12]. Die Unterscheidung zwischen postoperativer Infektion und SIRS ist daher also schwierig zu beurteilen und nicht an einzelnen klinischen oder laborchemischen Parametern festzumachen.

Zudem weist das kindliche Immunsystem eine relative Unreife auf. Das angeborene Immunsystem bietet auf der einen Seite anfangs eine größere Zahl, allerdings weniger funktionelle neutrophile Granulozyten auf. Das erworbene

Immunsystem zeigt andererseits nach der Geburt einen übermäßigen Anteil an TH2 Zellen gegenüber TH1 Zellen. Diese müssen sich noch, wie auch die antikörperproduzierenden B-Zellen erst in Richtung eines aktiv abwehrenden Immunsystems entwickeln, was bis zum vollendeten 2. Lebensjahr dauert und eine höhere Infektanfälligkeit bedingen kann [13-16]. Sack et al. untersuchten in einer Studie die Zytokinpiegel von gesunden Kindern und fanden dabei heraus, dass IL-6 wahrscheinlich mit dem physiologischen Wachstum zusammenhängt und höher ist als beim Adulten [15].

Aufgrund dieser Gegebenheiten stellen postoperative Infektionen nach einer CPB Operation im Säuglingsalter ein hohes Risiko für Morbidität und Mortalität dar [17]. Erschwerend für die Diagnostik kommt hinzu, dass Studien, die Laborparameter wie CRP, PCT, Leukozyten etc. bei Erwachsenen untersucht haben, nicht einfach auf dieses Patientenkollektiv übertragen werden können.

Zusätzlich zum Infektionsrisiko bestehen weitere Faktoren, die den Verlauf komplizieren und die Behandlung auf der Intensivstation verlängern können. Frau Pagowska-Klimek und Mitarbeiter untersuchten dazu 693 pädiatrische Patienten nach Herz-Thorax Chirurgie retrospektiv und teilten diese in drei Gruppen hinsichtlich der Behandlungsdauer auf der Intensivstation auf: Standard (< 3 Tage), mittellang (3-14 Tage) und lang (> 14Tage). Die durch die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen festgestellten Risikofaktoren sind unter anderem geringes Alter, präoperative Beatmung und myokardiale Dysfunktion, OP Dauer und postoperative Komplikationen (Nierenversagen, Sepsis, Thorax apertum und andere) [18]. Zusätzliche Risikofaktoren werden von Liu et al. beschrieben. Hier wurde untersucht, ob eine risikoadaptierte Hospitalisationsdauer ein Gütekriterium für das chirurgische Konzept darstellt. Zu den Risikofaktoren zählen niedriges Geburtsgewicht, Prostaglandinbedarf und Komorbiditäten [19].

Postoperative Infektionen nach kardiochirurgischen Eingriffen

Über die Häufigkeiten einzelner postoperativer Infektionen und deren Erreger gibt es widersprüchliche Angaben in der Literatur.

Levy et al. führten auf einer auf pädiatrische kardiochirurgische Patienten spezialisierten Intensivstation eine Studie durch, die Risikofaktoren, Infektionsarten und Erreger abbilden sollte, um das perioperative Management und die antibiotische Prophylaxe zu verbessern [20]. Von den 355 Patienten, die in dieser Studie eingeschlossen waren, hatten 55 Patienten insgesamt 69 Infektionen (16.4%). Am häufigsten war hier mit Abstand die Sepsis (18 durch Blutkulturen gesicherte, 15 klinische, insgesamt 47%). Es gab 26 Wundinfektionen (37%) und Infektionen der Thoraxdrainagen bzw. Pacerkabel (6 Fälle, 9%). Pneumonien und Harnwegsinfektionen waren mit drei bzw. einem Fall beschrieben.

Die Erregerdiagnostik zeigte hier vor allem Gram-negative Erreger (76%, davon in absteigender Reihenfolge *Klebsiella* Spp., *Enterobacter* Spp. und *Pseudomonas* Spp.). Gram-positive Kokken waren mit 26% bedeutend seltener (davon etwa die Hälfte koagulase-negative, und jeweils ein viertel koagulase positive Kokken bzw. *Enterokokken*), in einem Fall (3%) wurde *Candida* Spp. nachgewiesen [20].

Sepsis hatte ebenfalls die höchste Prävalenz (65.8%) in einer ähnlich gearteten Studie über nosokomiale Infektionen auf einer pädiatrischen Intensivstation, die von Grisaru-Soen et al. durchgeführt wurde. An zweiter Stelle standen hier allerdings Infektionen der unteren Atemwege (16.4%) ursächlich wurden hier vor allem koagulasenegative *Staphylokokken*, *Klebsiella pneumoniae* und *Candida* Spp. angesehen [17].

Das Nationale Referenzzentrum für Surveillance nosokomialer Infektionen zeigt im Abschlussbericht für 2016 eine ähnlich hohe Prävalenz von 14.8% Infektionen in der Intensivmedizin. In der Art der Infektionen kommt es zu einem anderen Ergebnis, allerdings nicht speziell auf kardiochirurgische oder intensivmedizinische Patienten bezogen. Der Häufigkeit nach wurden Infektionen der unteren Atemwege (24%), postoperative Wundinfektionen (22.4%), Harnwegsinfektionen (21.6%), *Clostridium diffizile* Infektionen (10%) und primäre Septitiden (5.1%) beschrieben. Als häufigste nachgewiesenen Erreger konnten *Escherichia coli* (16.6%), *Clostridium difficile* (13.6%), *Staphylococcus aureus* (12.0%), *Enterococcus faecalis* (6.9%), *Pseudomonas aeruginosa* (5.8%),

Staphylococcus epidermidis (5.7%), *Enterococcus faecium* (5.7%), *Klebsiella pneumoniae* (4.5%), *Proteus mirabilis* (2.8%) und *Enterobacter cloacae* (2.6%) nachgewiesen werden [21].

Systemische Inflammation und Infektion

Ein SIRS ist eine generalisierte Entzündungsreaktion des Körpers auf einen starken, aber unspezifischen Reiz, wie beispielsweise Trauma, Verbrennung, Malignome oder Strahlung. Eine Operation am CPB ist ebenfalls ein bedeutender Induktor eines SIRS. Es kommt zur überschießenden Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine (u.a. IL-6 und $TNF\alpha$), die unter anderem neutrophile Granulozyten stimulieren, die wiederum zytotoxische Enzyme freisetzen. Somit kommt es zum einen zur Permeabilitätserhöhung des Endothels mit einer intravasalen Volumendepletion. Weiterhin werden das extrinsische und intrinsische Gerinnungssystem, wie auch das Komplementsystem und die Fibrinolyse aktiviert, was zu intravasaler Gerinnung, Ischämien und einer verstärkten Entzündung führt [10].

Klinisch äußert sich das in einer Entgleisung von Körpertemperatur, Leukozytenzahl sowie Atem- und Herzfrequenz. Bei pädiatrischen Patienten müssen mindestens zwei dieser Parameter außerhalb der altersspezifischen physiologischen Grenzwerte liegen, mindestens ein Parameter muss allerdings die Temperatur oder die Leukozytenzahl sein [22, 23].

Goldstein et al. definierten eine Infektion als eine Erkrankung, „*die wahrscheinlich oder nachweislich von einem Pathogen ausgelöst*“ ist. Dies ist dann der Fall, wenn positive Befunde von klinischen Untersuchungen, Bildgebung und Labortests vorliegen [22].

Die Infektionen haben jeweils spezifische Diagnosekriterien. In dieser Arbeit wurden die Kriterien des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System (KISS) des Robert Koch Instituts angewendet. Sie sind an die Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC Kriterien) angelehnt, haben diese aber mittlerweile abgelöst [24]. Dabei ist bei dem Begriff Sepsis Achtung geboten. Goldstein et al. hatten diese als positives SIRS mit assoziierter bewiesener oder vermuteter Infektion

definiert [22], während die KISS Kriterien einen Erregernachweis und bei Kindern unter 1 Jahr, Fieber, Hypothermie, Apnoe oder Bradykardie zusätzlich fordern [24].

Einige Faktoren tragen dazu bei, dass sich SIRS und Infektion postoperativ nicht leicht voneinander abgrenzen lassen. Patienten nach CPB OP werden häufig gekühlt um postoperative Herzrhythmusstörungen zu verhindern. Zudem werden sie häufig sediert und nachbeatmet. Dies beeinflusst die Vitalparameter Temperatur, Herzfrequenz, Blutdruck und Atemfrequenz, die normalerweise mit zur Beurteilung von SIRS und Sepsis herangezogen werden. Dadurch sind klinische Parameter in der frühen postoperativen Phase häufig nicht verlässlich, was laborchemische Parameter umso wichtiger macht.

Wertigkeit von Inflammationsmarkern

C-reaktives Protein und Procalcitonin

C-reaktives Protein (CRP) als Akute-Phase-Protein wird vor allem durch Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6) und $TNF\alpha$ gesteuert von Hepatozyten produziert und freigesetzt [25-27]. Es beginnt ca. 6 Stunden nach dem Trigger zu steigen, verdoppelt sich dann alle 8 Stunden und erreicht sein Maximum nach 48 Stunden. Die Halbwertszeit beträgt konstant 18 – 19 Stunden und es wird hepatisch eliminiert. Die Höhe des Serum CRP ist daher nur von der Syntheserate abhängig [25]. Eine Leberinsuffizienz bewirkt keine dauerhafte CRP Erhöhung, da das CRP hepatisch synthetisiert und eliminiert wird.

Das Serum CRP ist beispielsweise bei Infektionen, aber auch bei Gewebeschäden oder aseptischen Entzündungen erhöht. Letztere werden stark durch den Einsatz eines CPB induziert, da zum einen die nichtendothelialen Fremdoberflächen (z.B. Kanülen oder Membranen der HLM) das Komplementsystem aktivieren und zum anderen die Pumpen die zellulären Bestandteile des Blutes mechanisch traumatisieren [10]. Eine CRP Erhöhung kann aber auch auf eine Thrombose oder eine maligne Erkrankung hindeuten. Zusätzlich wurde postuliert, dass das CRP selbst zur Aggravierung einer Entzündung beitragen könnte [25].

In einer Vielzahl von Studien ist der prädiktive Wert des CRPs für Infektionen untersucht und mit anderen Inflammationsparametern verglichen worden. Beispielsweise untersuchten Arkader et al. ein Kollektiv von 14 pädiatrischen Patienten, die kardiochirurgisch versorgt wurden hinsichtlich der Kinetik von CRP und Procalcitonin (PCT). Beide Parameter stiegen postoperativ an, das PCT blieb jedoch im Normbereich. Das CRP blieb hingegen länger über den Normbereich erhöht, während das PCT bei Patienten ohne Infektion schnell wieder abfiel. PCT wurde daher in der direkt postoperativen Phase als effektiverer Parameter angesehen, postoperative Infektionen zu detektieren bzw. auszuschließen [3]. Zum gleichen Ergebnis kommen auch Crespo-Marcos et al. in einer ähnlichen Studie. *„CRP korreliert nicht mit der Schwere oder der Inzidenz von Komplikationen nach pädiatrischen kardialen Operationen. PCT korreliert mit der klinischen Schwere und könnte in der Lage sein, postoperative Komplikationen zu entdecken.“* Allerdings unterschieden sich CRP und PCT nicht bei Patienten mit Infektionen [7]. Davidson et al. untersuchten 55 pädiatrische, kardiochirurgische Patienten im Alter von 2-90 Monaten nach CPB Operation. Auch hier korrelierte das CRP nicht mit dem Vorliegen einer Infektion. PCT wurde im Gegensatz zum CRP nicht von Situationen wie einem sekundären Thoraxverschluss beeinflusst und hatte einen besseren Nutzen im Hinblick auf die Diagnose einer Infektion in diesem Kollektiv [5]. Eine weitere Studie von Selberg et al. verglich 22 Fälle von Sepsis mit 11 Fällen von bei intensivpflichtigen Erwachsenen ohne kardiochirurgische Operation. Auch hier waren PCT, Interleukin 6 (IL-6) und der Komplementfaktor 3a eher geeignet, eine Unterscheidung zwischen SIRS und Infektion zu treffen, als das CRP [28]. Perez et al. kommen durch die Untersuchung von Neonaten nach CPB ebenfalls zu dem Schluss, dass gewöhnliche Parameter wie Leukozytose und CRP nutzlos für die Diskriminierung einer Infektion seien [29].

Im Gegensatz dazu stellen Santonocito et al. den Nutzen des CRPs zur Diagnose einer Infektion bei Erwachsenen fest. Bei 151 Patienten im Alter von 44 – 76 Jahren wurde der postoperative Verlauf des CRP und der Leukozytenzahl auf

der Intensivstation analysiert. 4 Tage nach Operation wies ein CRP von ≥ 10 mg/dl auf eine Infektion hin [30]. Auch Reny et al. stellten eine Untersuchung zur Diagnose einer Infektion mittels SIRS Score, Leukozytenzahl und CRP an. Bei Erwachsenen auf der Intensivstation (wenige davon hatten eine kardiochirurgische Operation) konnte eine Infektion am besten durch positive SIRS Parameter und ein CRP ≥ 5 mg/dl diagnostiziert werden [31].

In unserer Arbeitsgruppe untersuchen Neunhoeffer et al. Neonaten und Säuglinge postoperativ und verglich IL-6, CRP und PCT. Hier kam man zu dem Schluss, dass sowohl IL-6 als auch CRP verlässliche Parameter zur Differenzierung von SIRS und Infektion darstellen und eine bessere Sensitivität und Spezifität als PCT aufwiesen [4]. Jaworski et al. beschrieben den postoperativen Verlauf von CRP, PCT und Leukozyten bei 51 pädiatrischen Patienten, die mittels extrakorporalen Kreislaufsystemen operiert worden waren. Die hier eingeschlossenen Kinder waren im Median 15 Monate alt, also älter als das Kollektiv in der zuvor erwähnten Studie. Es wurde ein Peak des PCTs am ersten postoperativen Tag gezeigt, während CRP und Leukozyten am zweiten postoperativen Tag den maximalen Wert erreichten. Zusätzlich war die Höhe der Entzündungsparameter mit davon abhängig, ob Fremdmaterial implantiert wurde. Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass weniger die einzelnen Entzündungsparameter als vielmehr deren Verlauf in Zusammenschau mit der Klinik den Beginn einer antiinfektiösen Therapie beeinflussen sollten. Eine Therapie, die sich nur auf einzelne Parameter stützt führe zu erheblicher Überschätzung der eigentlichen Infektionszahlen und dadurch zum übermäßigen Gebrauch von Antibiotika [32].

Es zeigt sich also, dass verschiedene teils widersprüchliche Ergebnisse in verschiedenen Settings und Populationen hinsichtlich der Wertigkeit von Entzündungsparametern nach CPB Operationen existieren. Für die spezielle Population unter einem Jahr nach CPB Operation ist unseres Wissens nach bisher keine Studie veröffentlicht.

Leukozyten

Leukozyten sind eine heterogene Gruppe bestehend aus Zellen des Immunsystems. Den größten Anteil haben physiologisch die neutrophilen Granulozyten. Diese dienen vor allem der Abwehr von Mikroorganismen. Aktiviert vor allem von Interleukin 1 (IL-1) und $\text{TNF}\alpha$ aus Makrophagen, aber auch verschiedenen Oberflächenpatterns eingedrungener bakterieller Erreger, können diese auf zwei Arten bekämpft und vernichtet werden, zum einen durch Phagozytose und Verschmelzung mit den Granula, wodurch die in den Granulozyten enthaltenen Enzyme und Inhaltsstoffe die Bakterien schädigen, sowie durch Sauerstoffradikale mit dem sogenannten oxidativen Burst. Zum anderen erzeugen aktivierte Neutrophile extrazellulär eine sogenannte NET (Neutrophil Extracellular Trap). Dabei werden Granulaproteine und Chromatin freigesetzt, die extrazellulär Fasern bilden und an Bakterien binden, wodurch die Virulenzfaktoren degradiert und die Bakterien abgetötet werden [33].

Durch beide Wege gehen die neutrophilen Granulozyten apoptotisch zugrunde, klinisch als Eiterbildung sichtbar [34]. Eine weitere wichtige Gruppe der Leukozyten sind die Lymphozyten, die dem speziellen Immunsystem zugerechnet werden. Sie unterteilen sich in T- und B-Lymphozyten. Die T-Lymphozyten sind zur Regulierung der spezifischen Immunantwort (Th1/Th2-Zellen), sowie zur Beseitigung infizierter bzw. veränderter Zellen befähigt (zytotoxische T-Zellen). Die B-Lymphozyten produzieren vor allem Antikörper. Der Rest besteht aus Monozyten, die ebenfalls das spezifische und unspezifische Immunsystem aktivieren und Mikroorganismen phagozytieren können, sowie den eosinophilen und basophilen Granulozyten.

„Drei Arten von Leukozyten werden durch CPB aktiviert und steigen zahlenmäßig nach initialer Hämodilution an: Neutrophile, Monozyten und Lymphozyten“, schreiben Warren et al. in einer Abhandlung über die pathophysiologischen Vorgänge während CPB. Demnach werden neutrophile Granulozyten vor allem von den Komplementfaktoren 3a und 5a, wie auch der direkten Interaktion mit dem aktivierten Endothel induziert. Hier können diese adherieren, wobei es zu Aggregation und somit zum Verschluss kleiner Gefäße kommen kann. Desweiteren können sie aus der Blutbahn migrieren, einen chemotaktischen

Konzentrationsgradienten kreieren und durch ihren Burst weiteren Schaden im Interstitium anrichten.

Aktivierte Monozyten tragen mit der Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (u.a. IL-6 und IL-8) zur weiteren Eskalation sowie zur Rekrutierung weiterer Immunzellen bei.

Die Zahl der Lymphozyten nimmt während des CPB und der folgenden Tage ab, was eine Schwächung der zellulären Immunantwort zur Folge hat [10]. Vor allem auf die Subgruppe der Lymphozyten bezog sich eine Studie von Nguyen et al. Hier zeigte sich ein Shift von CD4+ T-Helfer zu CD8+ Zytotoxischen T-Zellen, deren Funktion aber eingeschränkt sei und zu infektiösen Komplikationen führen könne. Der postoperative Leukozytenanstieg sei vor allem auf die steigende Zahl der neutrophilen Granulozyten zurückzuführen, die allerdings auch eine postoperative Funktionseinschränkung aufwies [11]. Jauernig beschreibt in seiner Arbeit, dass das Infektionsrisiko nach extrakorporaler Zirkulation ansteigt, da die Zahl der Lymphozyten, durch die Rollerpumpen des CPB geschädigt, drastisch abnimmt [35].

Thrombozyten

Die primäre Aufgabe der Thrombozyten ist die Hämostase. Bei Verletzungen kommt es zum Kontakt der Thrombozyten mit Extrazellulärmatrix oder verschiedenen Botenstoffen (ADP, von-Willebrand-Faktor), die eine Aktivierung der Thrombozyten bewirkt und zur Adhäsion der Thrombozyten an der entsprechenden Stelle und zur Aggregation untereinander führt. Durch die Aktivierung der Gerinnungskaskade wird der so geformte rote Thrombus durch Fibrin quervernetzt und stabilisiert [34].

Ein infektiöses Geschehen kann laut Herold et al. die Thrombozytenzahl beeinflussen. Durch bakterielle Toxine, vor allem von gramnegativen Bakterien, Sepsis, sowie das Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom aber auch durch endogene Gerinnungsaktivierung nach Fremdoberflächenkontakt bei CPB kommt es zur disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) mit Verbrauchskoagulopathie und schließlich zur Thrombozytopenie [36]. Des Weiteren können antiinfektiöse Medikamente wie z.B. Vancomycin, Cotrimoxazol

oder Linezolid die Knochenmarksfunktion einschränken und unter anderem eine Thrombopenie oder eine Agranulozytose verursachen [37]. Die Thrombozytenzahl kann also prinzipiell auf eine schwere Infektion hindeuten, ist aber vor allem nach CPB sehr vielen beeinflussenden Faktoren ausgesetzt.

Postoperative Infektionen im späteren Verlauf

Im Verlauf der Behandlung nach CPB Operation im Säuglingsalter, die eine komplexe Therapie und perioperative antibiotische Prophylaxe beinhaltet, kommt es immer wieder zu weiteren Anstiegen der Entzündungswerte, die schwer zu interpretieren sind. Auch hier trägt die Anwendung eines nicht benötigten Antibiotikums weiter zur Resistenzbildung einiger Bakterienarten bei [9]. Daher muss auch hier eine möglichst genaue Diagnostik angewandt werden. Inwiefern die o.g. Vital- und Laborparameter dazu beitragen können, ist Gegenstand dieser Arbeit. Auch hier konnten einzelne Entzündungsparameter in der verfügbaren Literatur bisher keine definitive Unterscheidungsgrundlage bieten.

Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, die Kinetik des CRPs, der Leukozyten, Neutrophilen Granulozyten und Thrombozyten bei Neugeborenen und Säuglingen mit angeborenem Herzfehler nach Operation am kardiopulmonalen Bypass darzustellen. Durch die Analyse verschiedener Kombinationen dieser Entzündungsparameter untersuchten wir, welche dieser Parameterkombination sich für die klinische Anwendung am besten eignet, um postoperative Infektionen möglichst sensitiv und spezifisch zu detektieren. Dies würde im klinischen Alltag eine bessere Unterscheidung einer Infektion von einem SIRS oder einem unkomplizierten Verlauf erlauben.

Die Arbeit gliedert sich folgendermaßen:

Allgemein deskriptiver Teil

- Beschreibung des eingeschlossenen Patientenkollektivs hinsichtlich der demographischen Daten, der kardiologischen Grunderkrankungen (Hauptdiagnose) und Nebendiagnosen, operationsspezifischer Parameter, Liegezeiten und Mortalität

Frühe postoperative Phase (drei Tage nach CPB)

Deskriptiver Teil

- Darstellung der Häufigkeiten von SIRS, Sepsis und nosokomialer Infektion, deren Art, Erreger und Antibiotikatherapie sowie
- der Kinetik von C-reaktivem Protein, Leukozytenzahl, Anteil neutrophiler Granulozyten und Thrombozyten

Hypothesengenerierter Teil

- Zu zeigen, ob sich die Kinetik und Absolutwerte der oben genannten Parameter zwischen Kindern mit SIRS/ohne Infektion und solchen mit Sepsis/nosokomialer Infektion unterscheidet

- *Bei signifikantem Unterschied* Mittels ROC Kurven möglichst sensitive und spezifische Parameter bzw. Parameterkonstellationen für eine korrekte Vorhersage von früher SIRS, Sepsis oder nosokomialer Infektion nach CPB zu finden

Späte postoperative Phase (zwischen viertem Tag und 4 Wochen)

Deskriptiver Teil

- Darstellung der Häufigkeiten von SIRS, Sepsis und nosokomialer Infektion, deren Art, Erreger und antibiotischer Therapie sowie
- der Kinetik von C-reaktivem Protein, Leukozytenzahl, Anteil neutrophiler Granulozyten und Thrombozyten

Hypothesengenerierter Teil

- Untersuchung ob sich die Kinetik und Absolutwerte der oben genannten Parameter zwischen Säuglingen mit SIRS/ohne Infektion und solchen mit Sepsis/nosokomialer Infektion unterscheidet
- *Bei signifikantem Unterschied* analog zur frühen postoperativen Phase Mittels ROC Kurven möglichst sensitive und spezifische Parameter bzw. Parameterkonstellationen für eine korrekte Vorhersage von früher SIRS, Sepsis oder nosokomialer Infektion nach CPB zu finden und diese mit der frühen postoperativen Konstellation zu vergleichen.

Material und Methoden

Studiendesign

Es handelte sich um eine retrospektive Datenanalyse von pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern, die von August 2012 bis Oktober 2015 nach kardiochirurgischen Operationen am kardiopulmonalen Bypass (CPB) auf der interdisziplinären pädiatrischen Intensivstation der Universitätskinderklinik Tübingen betreut wurden.

Die Ethikkommission der Universität stimmte der Verwendung der pseudonymisierten Daten zu: Projektnummer 393/2016BO2.

Patientenkollektiv

Einschlusskriterien

Es wurden Patienten eingeschlossen, wenn folgende Kriterien zutrafen:

- Alter < 1 Jahr
- Kardiochirurgische Operation am kardiopulmonalen Bypass (Herz-Lungen-Maschine oder ECLS System)

Ausschlusskriterien waren:

- Alter > 1 Jahr
- Operationen ohne CPB

Datenerfassung

Erfassung der Rohdaten

Wir screenen alle 512 kardiologischen Patienten, die im genannten Zeitraum auf der Intensivstation der Universitätskinderklinik Tübingen behandelt worden waren gemäß der oben genannten Einschlusskriterien.

Als Herz-Lungen-Maschine wurde eine Stöckert S5 mit Rollenpumpen eingesetzt. Diese wurde, wenn möglich mit Jonosteril geprimed. Bei zu geringem Blutvolumen des Patienten war jedoch ein Blutpriming nötig.

Die Patientendaten wurden aus der elektronischen Patientenakte, den Operationsberichten, den mikrobiologischen und radiologischen Befundberichten und den Arztbriefen der Datenbank ISH-med SAP sowie dem elektronischen Datenarchiv des Universitätsklinikums Tübingens extrahiert.

Die erhobenen Daten wurden anfangs mit Microsoft® Excel für Mac, Version 16.12, erfasst und später mit IBM® SPSS® Statistics Version 25.0.0.1 ausgewertet.

Aus den elektronisch archivierten Patientenakten erfassten wir demographische Daten wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Länge und berechneten den Body Mass Index. Zudem flossen die Grunderkrankung als Hauptdiagnose, wichtigste Nebendiagnosen (z.B. syndromale Erkrankungen und Frühgeburtlichkeit), die Operationsart und die Körpertemperatur, die CPB-Zeit und Aortenklemmzeit in die Auswertung mit ein. Die Dauer der Beatmung und die Liegezeiten auf unserer pädiatrischen Intensivstation bzw. die Gesamtliegedauer und Mortalität während der Zeit in der Universitätskinderklinik Tübingen wurden ebenfalls erfasst. An Labordaten übernahmen wir die Konzentration des C-Reaktiven Proteins (CRP), Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl und den prozentualen Anteil an neutrophilen Granulozyten. Auch Vitalparameter wie Herzfrequenz, die Atemfrequenz, den Beatmungsmodus (kontrolliert, assistiert oder nicht invasiv beatmet) und die Körpertemperatur nahmen wir in die Datensammlung auf.

Die antiinfektive Therapie, das vorliegende Erregerspektrum in Routineabstrichen und Trachealsekret sowie invasiven Materialien wurden ebenfalls dokumentiert.

Auf der pädiatrischen Intensivstation gab es dabei vorgegebene Schemata, die sich in der Dokumentation der Antibiotikatherapie widerspiegelten. So wurden Piperacillin + Tazobactam zusammen mit Tobramycin verabreicht, weshalb wir diese gesamte Gruppierung so auch in unsere Tabelle übernahmen. Des Weiteren wurden Vancomycin und Meropenem sowie Ampicillin und Gentamycin in Kombination verabreicht.

Laborparameter

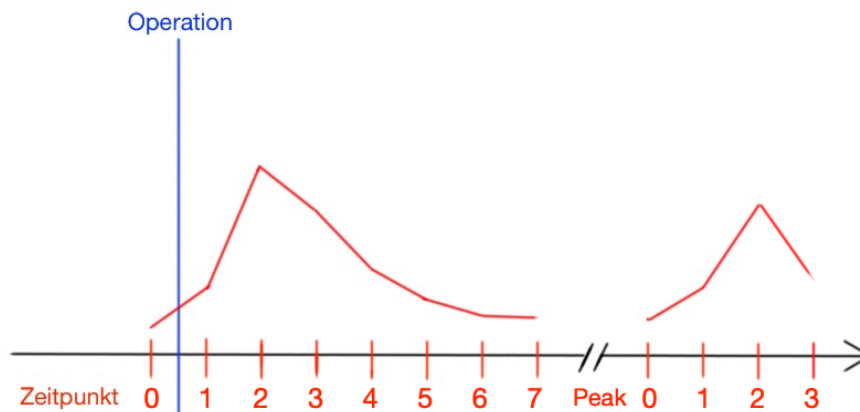


Abbildung 1: Schematischer Verlauf der Messwerte

Die Laborparameter – CRP, Leukozytenzahl, Neutrophilenanteil und Thrombozyten – wurden täglich für die ersten 7 Tage postoperativ aufgenommen. Die Bestimmung des CRP wurde mittels Wide Range Immunoassay der Firma Siemens in einem Advia Chemistry System vorgenommen. Die anderen Parameter wurden mittels Cysmex Durchflusszytometrie bestimmt.

Kam es nach den ersten 3 Tagen bis 4 Wochen postoperativ noch einmal zu CRP Anstiegen, so wurden diese ebenfalls aufgenommen, auch wenn sie später als eine Woche nach CPB auftraten. Dann wurden wiederum alle Laborparameter aufgezeichnet und in Bezug auf die Steigungen, Höchstwert und die Dauer des

Anstiegs in Tagen ausgewertet. Eine Ausnahme boten dabei diejenigen Anstiege, die am gleichen oder darauffolgenden Tag von weiteren chirurgischen Interventionen stattfanden. Sie wurden nicht aufgenommen. Als Peak definierten wir dabei den Anstieg des CRP um mindestens 1 mg/dl im Vergleich zum Vortag, zur Auswertung kamen alle Anstiege von über 2 mg/dl/Tag. Abb. 1 zeigt beispielhaft ein Schema eines CRP Verlaufs mit nochmaligem, späten CRP Anstieg.

Die Laborparameter wurden bei den Patienten der pädiatrischen Intensivstation routinemäßig gegen 0 Uhr abgenommen. Als Startpunkt definierten wir die letzten Werte um 0 Uhr vor Operation.

Damit gewährleistet war, dass die Tagesabstände von annähernd 24 Stunden gewahrt blieben, wurden diejenigen Werte verwendet, die so nah wie möglich an 0 Uhr lagen. Wenn der Zeitraum zwischen zwei Messwerten größer als 36 Stunden war, so wurde er dem darauffolgenden Tag zugerechnet. Dadurch konnte eine Lücke von einem Tag in der Reihe der Messwerte entstehen.

Wir benannten die Laborparameter so, dass der letzte Wert vor CPB dem Zeitpunkt 0 zugeordnet wurde. Die ersten postoperativen Parameter, wie oben beschrieben um 0 Uhr nach der Operation, wurden dem Zeitpunkt 1 zugeordnet und entsprechend weiter.

Zur Auswertung mit SPSS benutzten wir einfache Boxblots über verschiedene Variablen. Fehlenden Werte wurden Variable für Variable bzw. paarweise ausgeschlossen.

Vitalparameter

Durch das kontinuierliche Monitoring der Patienten auf der Kinderintensivstation war eine Erfassung der Vitalparameter, die zur Beurteilung eines SIRS nötig sind, möglich: Herzfrequenz (HF), Atemfrequenz (AF) inklusive Beatmungsmodus (kontrolliert, assistiert oder nicht invasiv beatmet) und die Körpertemperatur. Diese Parameter wurden jeweils einmal am Tag zum Zeitpunkt der Blutentnahme um 0 Uhr dokumentiert. Um Messfehler auszuschließen, wurden diese Werte mit

dem Gesamttagesverlauf verglichen. Handelte es sich bei dem 0 Uhr Wert um einen Ausreißer, so wurde der Tagesmittelwert des jeweiligen Tages verwendet.

Definition SIRS und nosokomiale Infektion

Die Definition eines systemic inflammatory response syndrome (SIRS) entspricht in unserer Studie den Kriterien, die Goldstein et al. und Pöschl et al. [22, 23] für die jeweilige Altersgruppe (0-1 Wochen, 2-4 Woche und 5 Wochen bis 1 Jahr) formulierten. Um ein SIRS zu diagnostizieren mussten mindestens 2 der folgenden Parameter außerhalb der physiologischen Grenzwerte der entsprechenden Altersklasse liegen: Leukozytenzahl, Körpertemperatur, Herzfrequenz und Atemfrequenz. Dabei musste eines der mindestens zwei pathologischen Parameter entweder die Leukozytenzahl oder die Körpertemperatur sein (s. Tab.1).

Tabelle 1: SIRS Kriterien modifiziert nach Goldstein et al.[22]

SIRS Kriterien					
Alter	min. Herzfrequenz	max. Herzfrequenz	max. Atemfrequenz	min. Leukozytenzahl	max. Leukozytenzahl
0 - 1 Wochen		180	50	0	34
1 - 4 Wochen	100	180	40	5	19.5
4 Wochen - 1 Jahr	90	180	34	5	17.5

Das Vorliegen einer nosokomialen Infektion entschied sich an den Diagnosekriterien des Nationalen Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen des Robert Koch-Instituts [24]. Wenn die dort definierten Kriterien erfüllt waren, wurde der Fall als Infektion gewertet. Waren hingegen nicht alle Diagnosekriterien erfüllt, der klinische Verlauf jedoch als „infektionsverdächtig“ dokumentiert, so wurde der Fall als „Infektionsverdacht“ gewertet. Diese Fälle wurden dann von zwei unabhängigen Untersuchern (Oberarzt Pädiatrische Intensivmedizin, Fachärztin Pädiatrische Intensivmedizin und Infektiologie) begutachtet und der Gruppe mit oder ohne Infektion zugeordnet.

Infektionen wurden in frühe postoperative (bis 72 Stunden nach der Operation) und späte postoperative Infektionen (später als 3 Tage nach CPB) unterteilt.

Nach den Ergebnissen der „International Pediatric Sepsis Consensus Conference“ ist eine Sepsis ein SIRS mit infektiöser Komponente [22]. Um Verwechslungen in der Nomenklatur zu vermeiden, fand die Definition der Sepsis wie sie beispielsweise von Bone et al. wie auch Goldstein et al. formuliert wurde, nämlich als SIRS mit Infektion bzw. Bakteriämie [22, 38], bei uns keine Anwendung. Wir benutzten stattdessen zur Diagnose einer Sepsis die KISS Kriterien [24].

Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels Excel (Version 16.12) und SPSS (Version 25.0.0.1) für Mac. Sie wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen durchgeführt. Um Verzerrungen zu vermeiden, diente die Gesamtzahl aller eingeschlossenen Patienten als Denominator für die Beschreibung der biometrischen Daten. Es wurde der jeweils beim ersten postoperativen Aufenthalt erhobene Datensatz verwendet. Auswertungen, die sich auf die Operation selbst und den postoperativen Verlauf bezogen, erfolgten fallbezogen. Als Denominator diente hier die Grundgesamtheit aller eingeschlossenen Fälle.

Zunächst wurden die Daten des Patientenkollektivs auf Normalverteilung geprüft. Dazu wurden Schiefe und Kurtosis betrachtet. Waren beide im Bereich zwischen -1 und 1, so konnte eine Normalverteilung angenommen werden. Bei der Erfassung von Häufigkeiten wurden kategoriale Variablen als absolute oder relative Häufigkeiten dargestellt. Normalverteilte, stetige Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben. Nicht normalverteilte Merkmale und ordinal skalierte Daten wurden als Median und Spannweite (Minimum und Maximum) beschrieben. Für den Vergleich ordinaler sowie stetiger, nicht-normalverteilter Daten führten wir nicht-parametrische Tests wie den Mann-Whitney-U Test durch. Beim Vergleich zweier Gruppen mit stetigen, normalverteilten Daten fand der gepaarte oder ungepaarte t-Test Anwendung. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Das Patientenkollektiv wurde entsprechend der Definition der Referenzwerte zur Bestimmung eines SIRS in 3 Altersstrata unterteilt: 0-1 Wochen, 2-4 Wochen und 5 Wochen bis 1 Jahr. An anderer Stelle wurden die Gruppen mit SIRS und Infektion verglichen.

Berechnung der Verlaufskinetik der Entzündungsparameter

Früher postoperative Verlauf

Nachdem die Patienten hinsichtlich SIRS und Infektion klassifiziert wurden, analysierten wir die Laborparameter innerhalb der frühen postoperativen Phase, also innerhalb der ersten drei Tage nach CPB, dahingehend, ob sich die Kinetiken der Entzündungsparameter in den einzelnen Gruppen signifikant unterscheiden. Dazu wurden folgende Steigungen für CRP, Leukozytenzahl, prozentualem Granulozytenanteil und Thrombozytenzahl berechnet:

- Steigung = Differenz der Laborwerte / Anzahl der Tage
- Trend = (Differenz der Laborwerte / Anzahl der Tage) / Startwert
- Verhältnis = Quotient der Laborwerte, später im Zähler

Steigung (s. Abb. 2 und 3) und Trend wurden immer pro Tag angegeben. Die Verhältnisse konnten auch Werte über mehrerer Tage umfassen.

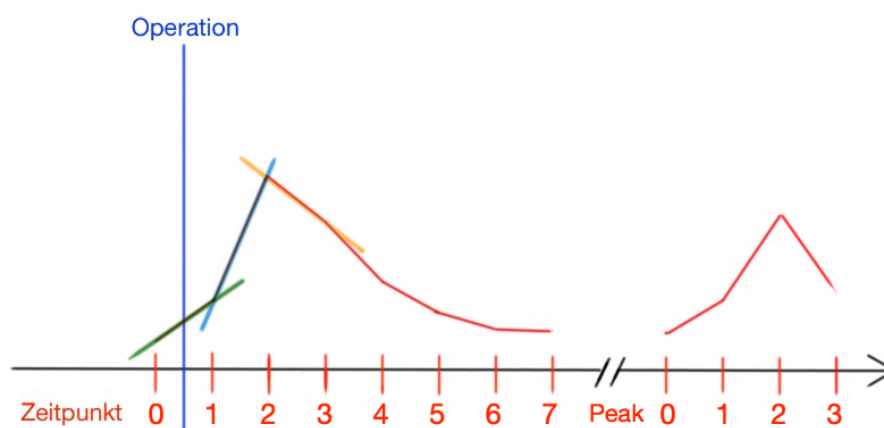


Abbildung 2: Frühe postoperative Steigung auf Tag 1 (grün), Tag 2 (blau) und Tag 3 (gelb)

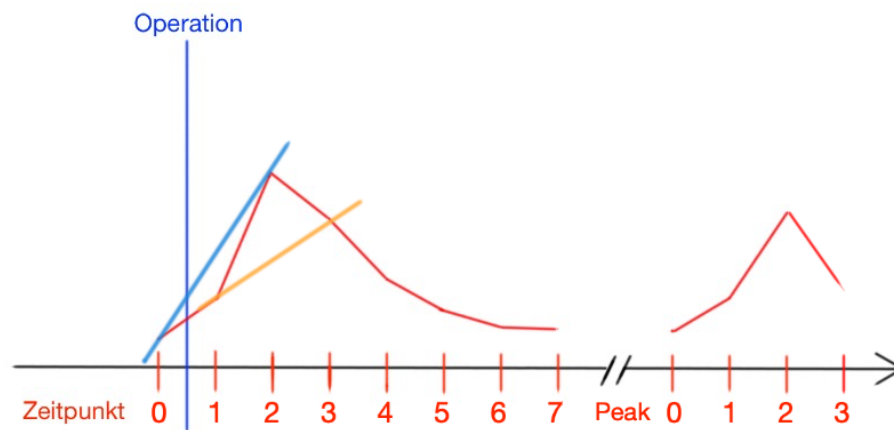


Abbildung 3: Frühe postoperative Steigung von präoperativ auf Tag 1 (blau) und von Tag 1 auf 3 (gelb)

Steigungen, Trends und Verhältnisse wurden nur aus „realen Werten“ berechnet, also nur dann, wenn Laborwerte eines Patienten von beiden Tagen vorliegen. Daraus resultieren unterschiedliche Fallzahlen für die Parameter an einzelnen Tagen.

Zusätzlich wurden die Laborwerte der jeweiligen Tage zwischen den Gruppen verglichen.

Später postoperativer Verlauf

Wie auch schon bei den frühen postoperativen Anstiegen des CRP wurden auch diejenigen Anstiege untersucht, die nach mehr als 3 Tagen nach CPB auftraten. Dabei war der Beginn des CRP Anstiegs – als Hauptfokus dieser Studie – das ausschlagende Kriterium zur Einteilung in die frühe oder späte postoperative Gruppe. Der niedrigste CRP Wert bekam als neuer Startwert die Bezeichnung „Ausgangswert“, die darauffolgenden Werte wurden durchnummeriert. Die Abbildungen 4 und 5 illustrieren dieses Vorgehen schematisch. Die korrespondierenden Werte der anderen Laborparameter bekamen die gleichen Bezeichnungen.

Zusätzlich zu den bereits oben genannten Laborparametern, Steigungen etc. wurden hier auch der Zeitpunkt und die Dauer des Anstiegs als zu untersuchende

Parameter erhoben. Diese Werte wurden analog zur frühen postoperativen Phase zwischen den verschiedenen Gruppen verglichen.

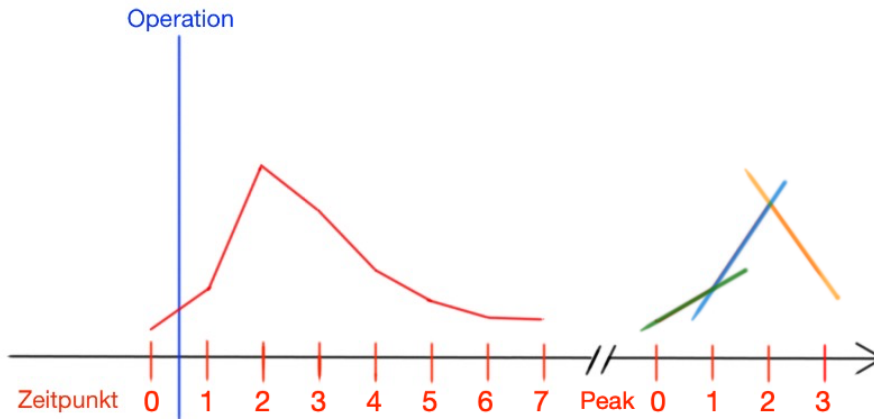


Abbildung 4: Späte postoperative Steigungen auf Wert 1 (grün), Wert 2 (blau) und Wert 3 (gelb)

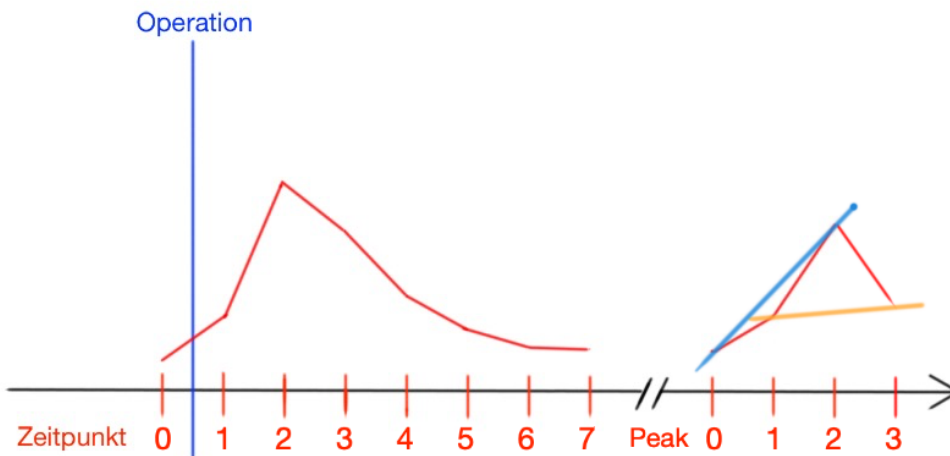


Abbildung 5: Späte postoperative Steigungen vom Ausgangswert auf Wert 2 (blau) und Wert 1 auf 3 (gelb)

Ergebnisse

Patientenkollektiv

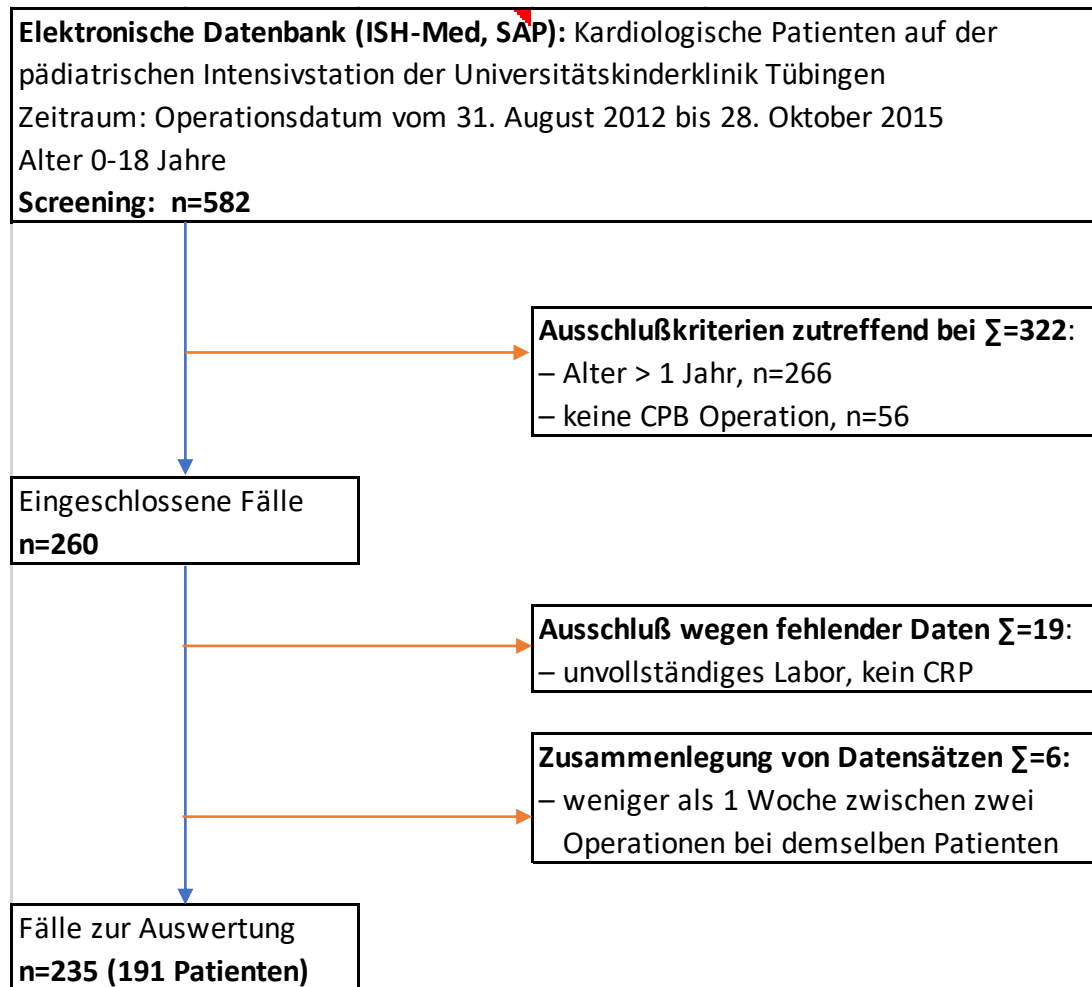


Abbildung 6: Flussdiagramm des eingeschlossenen Patientenkollektivs

Die Auswahl des Patientenkollektivs ist im Flussdiagramm (Abb. 6) grafisch dargestellt. Wir screenen 582 Fälle, die mit kardiologischen Diagnosen im genannten Zeitraum auf der pädiatrischen Intensivstation behandelt wurden. 322 Fälle wurden ausgeschlossen, da die Patienten bereits älter als 1 Jahr waren (n=266) oder nicht am CPB operiert wurden (n=56).

Von den nun eingeschlossenen 260 Fällen wurden die Daten erhoben. Bei 19 Fällen waren die Labordaten unvollständig. Wenn CRP Werte fehlten und somit die Auswertung bezüglich der Kinetik etc. unmöglich war, wurden auch diese Fälle ausgeschlossen. Es gab weiterhin 6 Fälle, bei denen die Patienten

innerhalb einer Woche mehrfach mittels CPB operiert worden waren. Diese Fälle wurden nur einmal betrachtet.

Das Kollektiv bestand schlussendlich aus 235 Fällen, die sich auf 191 Patienten verteilten. Davon waren 104 männliche und 87 weibliche Patienten.

Tabelle 2 zeigt die Anzahl der Patienten (gesamt n=191) und deren demographischen Daten bei erster, zweiter, dritter oder vierter Operation am CPB. Des Weiteren sind laborchemische Daten, sowie Operationsmerkmale und Patientenoutcome während und nach Aufenthalt auf der pädiatrischen Intensivstation dargestellt.

Tabelle 2: Demographische und klinische Patientendaten bei postoperativer Aufnahme

	Gesamtkollektiv				Gesamtfallzahlen Σ=235
	1. CPB Operation (n=191)	2. CPB Operation (n=36)	3. CPB Operation (n=7)	4. CPB Operation (n=1)	
Demographische Daten					
Alter (Wochen), Median (Range)	15 (0-51)	20 (1-49)	26 (19-50)	30	15 (0-51)
Körpergewicht (kg), Median (Range)	4.3 (1.8-9.8)	5.1 (2.7-8.9)	7.4 (5.6-10.2)	6.5	4.6 (1.8-10.2)
Länge (m), Median (Range)	0.57 (0.42-0.87)	0.6 (0.44-0.74)	0.68 (0.62-0.81)	0.62	0.58 (0.42-0.87)
Body-Mass-Index (kg/m ²), Median (Range)	13.7 (8.9-26.6)	14.4 (11.1-16.9)	15 (13.6-17.1)	16.9	13.9 (8.9-26.6)
Männliche Patienten, n (%)	104 (54.5%)	21 (58.3%)	4 (57.1%)	1 (100%)	130 (55.3%)
Genetische Auffälligkeiten, n (%)	36 (18.8%)	4 (11.1%)	0 (0%)	0 (0%)	40 (17%)
Präoperative Laborwerte					
CRP (mg/dl; Range)	0.02 (0.01-16.87)	0.33 (0.01-10.91)	0.06 (0.01-1.65)	0.08	0.03 (0.01-16.87)
Neutrophilie (1000/μl, Range)	3568 (798-15359)	5143 (1415-14968)	1997 (1879-3434)	2646	3720
Operationscharakteristika					
Hypothermie					
mild (32-35°C), n (%)	38 (19.9%)	7 (19.4%)	1 (14.3%)	0 (0%)	46 (19.6%)
moderat (28-32°C), n (%)	22 (11.5%)	3 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (10.6%)
tief (<28°C), n (%)	34 (17.8%)	6 (16.7%)	1 (14.3%)	0 (0%)	41 (17.4)
CPB Dauer (min), Median (Range)	104 (9-273)	96 (11-275)	128 (39-182)	62	104 (9-275)
Aortenklemmzeit (min), Median (Range)	72 (0-233)	47 (0-226)	0/*	0/**	68 (0-233)
ECMO, n (%)	12 (6.3%)	4 (11.1%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (6.8%)
Sekundärer Thoraxverschluss, n (%)	27 (14.1%)	7 (19.4%)	3 (42.9%)	0 (0%)	37 (15.7%)
Klinisches Outcome während und nach Aufenthalt auf der PICU					
Beatmungsdauer (Stunden), Median (Range)	124 (3-3790)	143 (5-3688)	98.5 (10-1781)	1781	125 (3-3790)
Liegedauer auf der Intensivstation (Tage), Median (Range)	9 (0-216)	14.5 (2-209)	7.5 (2-144)	144	10 (0-216)
Median (Range)					
Hospitalisationszeit (Tage), Median (Range)	20 (5-279)	27 (8-279)	31 (15-268)	268	22 (5-279)
Mortalität (während der Hospitalisation), n (%)	3 (1.6%)	2 (5.6%)	0 (0%)	0	5 (2.1%)

* nur 3 Patientendaten gültig (42,9%)

** keine gültigen Daten

Gewicht, Länge und BMI

191 Patienten wurden mindestens einmal im Beobachtungszeitraum mittels CPB operiert. Die demographischen Daten der jüngsten Gruppe (erste Lebenswoche) ergaben einen Median des Gewichts von 2.9 kg (Range 2.2 – 4.3 kg), der Länge von 50 cm (Range 42 – 54 cm) und des daraus berechneten Body-Mass-Index von 12.5 kg/m² (Range 10.7 – 14.8).

Die mittlere und älteste Gruppe zeigten altersentsprechend höhere Werte, die in Tabelle 2 dargestellt sind.

Kardiologische Grunderkrankungen und Operationen

Tabelle 3: Kardiale Grunderkrankungen nach Altersgruppe

Altersgruppe	erste Lebenswoche (n=10)	1 - 4 Wochen (n=63)	4 Wochen bis 1 Jahr (n=162)	Gesamt (n=235)
Septumdefekte (n)	0 (0%)	0 (0%)	68 (42%)	68 (28.9%)
Hypoplastischer Aortenbogen (n)	0 (0%)	5 (7,9%)	3 (1,9%)	8 (3.4%)
Fallot Tetralogie (n)	0 (0%)	2 (3,2%)	31 (19,1%)	33 (14%)
Transposition der großen Arterien (n)	2 (20%)	19 (30,2%)	8 (4,9%)	29 (12.3%)
Hypoplastisches Linksherzsyndrom (n)	3 (30%)	12 (19%)	19 (11,7%)	34 (14.4%)
Truncus arteriosus comunis (n)	0 (0%)	4 (6,3%)	2 (1,2%)	6 (2.6%)
Persistierende Ductus Arteriosus (n)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,2%)	2 (0.9%)
Klappendysplasie (n)	1 (10%)	4 (6,3%)	4 (2,5%)	9 (3.8%)
Double Outlet Right Ventricle (n)	0 (0%)	1 (1,6%)	6 (3,7%)	7 (3%)
Bland-White-Garland Syndrom (n)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,2%)	2 (0.9%)
Unterbrochener Aortenbogen (n)	1 (10%)	4 (6,3%)	0 (0%)	5 (2.1%)
Aortenisthmusstenose (n)	1 (10%)	1 (1,6%)	2 (1,2%)	4 (1.7%)
Pulmonalatresie (n)	0 (0%)	3 (4,8%)	7 (4,3%)	10 (4.3%)
Pulmonalstenose (n)	2 (20%)	1 (1,6%)	4 (2,5%)	7 (3%)
Lungenvenenfehlöffnung (n)	0 (0%)	2 (3,2%)	0 (0%)	2 (0.9%)
Intrakardialer Tumor (n)	0 (0%)	1 (1,6%)	0 (0%)	1 (0.4%)
Univentrikuläres Herz (n)	0 (0%)	1 (1,6%)	3 (1,9%)	4 (1.7%)
Double Inlet Left Ventricle (n)	0 (0%)	2 (3,2%)	1 (0,6%)	3 (1.3%)
Hypoplastischer rechter Ventrikel (n)	0 (0%)	1 (1,6%)	0 (0%)	1 (0.4%)

Einige der Herz- und Gefäßmalformationen traten im Rahmen von syndromalen Erkrankungen auf, wie etwa der Trisomie 21 (n=23, 12%), dem Di-George-Syndrom (n=6, 3.1%) und je einem Fall von Klinefelter und Ullrich-Turner Syndrom (0.5%). Unter allen Patienten waren 28 Frühgeborene.

Die Fallzahlen und Operationsindikationen unterschieden sich in den verschiedenen Altersgruppen erheblich, da verschiedene Korrekturoperationen alters- und gewichtsabhängig durchgeführt werden.

Im Alter von bis zu einer Woche wurden Operationen bei Neonaten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom (n=3, 30%), der Transposition der großen

Arterien (n=2, 20%) und kritischen Pulmonalstenosen (n=2, 20%) durchgeführt (siehe Tab. 3).

In der Altersgruppe von 1-4 Wochen war die Korrekturoperation einer Transposition der großen Arterien am häufigsten (n=19, 30.2%), gefolgt von der Norwood I Operation bei hypoplastischem Linksherzsyndrom (n=12, 19%). Aber auch andere Gefäßanomalien wie der hypoplastische Aortenbogen (n=5, 7.9%) oder der Truncus arteriosus comunis (n=4, 6.3%) wurden in dieser Altersgruppe operativ therapiert.

In der Gruppe mit Patienten, die älter als 1 Monat waren, wurden vor allem elektive Operationen durchgeführt, wie z.B. Septumdefekte. Der Verschluss von atrialen oder ventrikulären Septumdefekten war daher in dieser Altersgruppe am häufigsten (n=68, 42%; davon 3 isolierte ASD, sonst entweder VSD oder kombinierte AVSD). Auch komplexe Herzfehler machten in dieser Gruppe einen nicht unwesentlichen Teil aus, beispielsweise die Fallot-Tetralogie (n=31, 19.1%) und die weiteren Operationsschritte zur Komplettierung der univentrikulären Zirkulation bei hypoplastischem Linksherzsyndrom (n=19, 11.7%).

Die oben genannten Herzfehler wurden auf unterschiedliche Weise operativ versorgt (s. Tab. 3). Dabei kam es vor, dass auch Kombinationen der angegebenen Prozeduren durchgeführt wurden. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses (Zeit an der Herz-Lungen-Maschine) bei den verschiedenen Operationen lag sich zwischen 9 und 275 Minuten (Median 104 Minuten), wobei die Aortenklemmzeit zwischen 0 und 233 Minuten lag (Median 68 Minuten).

Operationen am CPB wurden oft unter Kühlung des Patienten durchgeführt. Wie in Tab. 2 aufgelistet ist, wurden 123 Operation in Normothermie, 46 in milder Hypothermie (35-32°C), 25 in moderater Hypothermie (32-28°C) und 41 in tiefer Hypothermie (<28°C) durchgeführt.

Tabelle 4: Operationsarten

Operationart	Häufigkeit (n=235)
BT-Shunt, n (%)	16 (6.8%)
Septumverschluss, n (%)	71 (30.2%)
Rekonstruktion Aortenbogen, n (%)	18 (7.7%)
Glenn, n (%)	21 (8.9%)
Fallot Korrektur, n (%)	27 (11.5%)
Arterielle Switch OP, n (%)	19 (8%)
Norwood I, n (%)	17 (7.2%)
Debanding, n (%)	1 (0.4%)
Klappenrekonstruktion, n (%)	12 (5.1%)
Unifokalisation Pulmonalarterie, n (%)	2 (0.9%)
DORV Korrektur OP, n (%)	1 (0.4%)
Truncus Arteriosus Communis Korrektur, n (%)	5 (2.1%)
Pulmonalisbifurkatinsplastik, n (%)	3 (1.3%)
Korrektur Komplexer Herzfehler, n (%)	4 (1.7%)
Erweiterung A. Pulmonalis, n (%)	2 (0.9%)
Rastelli, n (%)	2 (0.9%)
PA Banding, n (%)	1 (0.4%)
Atrioseptektomie, n (%)	2 (0.9%)
Aortopulmonaler Shunt, n (%)	2 (0.9%)
Venoatriale Anastomose, n (%)	2 (0.9%)
Cavopulmonale Anastomose, n (%)	1 (0.4%)
Erweiterung Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, n (%)	4 (1.7%)
LCA Umsetzung, n (%)	1 (0.4%)
Tumorexstirpation, n (%)	1 (0.4%)

Beatmungsdauer und Liegedauer auf der Intensivstation sowie Verweildauer

Die Dauer der postoperativen Nachbeatmung auf der Intensivstation betrug zwischen 3 und 125 Stunden. Auch die Liegedauer auf der Intensivstation und die Gesamthospitalisationsdauer am Universitätsklinikum Tübingen zeigte eine große Streuung. Für die PICU lag der Median der Liegedauer bei 10 Tagen (Range 0 – 216 Tage) und für den Gesamtaufenthalt am UKT bei 22 Tagen (Range 5 – 279 Tage).

Von den beobachteten 191 Patienten verstarben insgesamt 5 (2.6%) postoperativ auf der Intensivstation.

Verlauf der Laborparameter

Der Großteil der Laborparameter zeigte keine Normalverteilung. Daher verwendeten wir Median und Range sowie den Mann-Whitney-U Test um die Daten statistisch zu vergleichen.

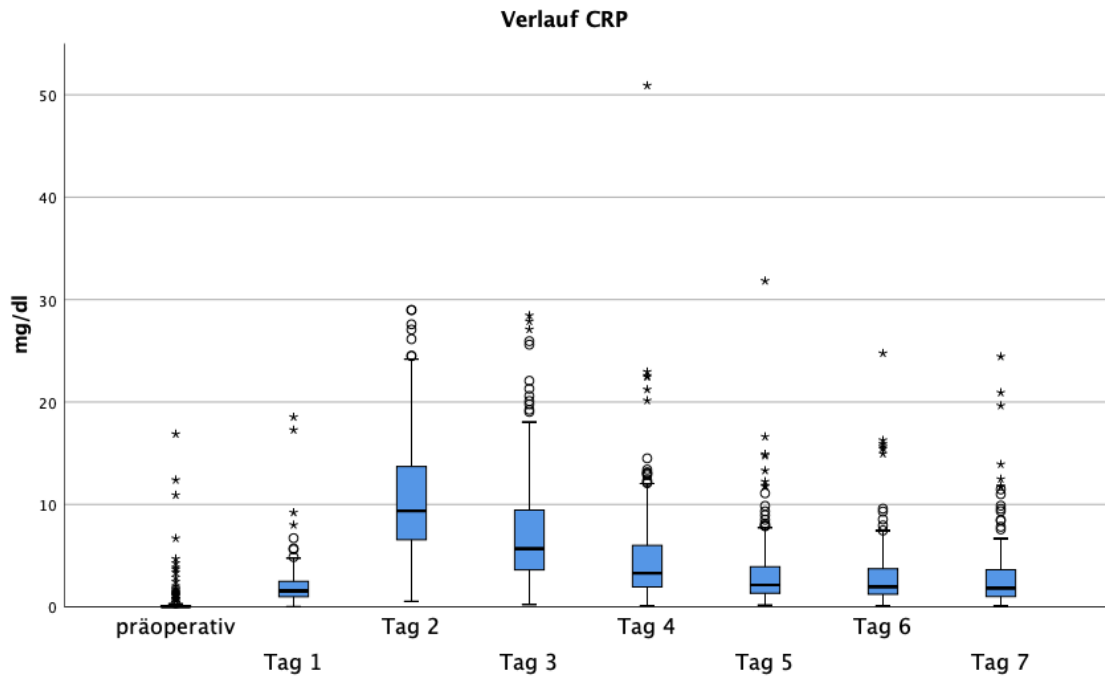


Abbildung 7: Verlauf des CRP prä- sowie 7 Tage postoperativ bei allen Falldaten nach CPB Operation (n=235)

Abb. 7 verdeutlicht den postoperativen CRP Verlauf bei allen Patienten nach Operation am CPB. Postoperativ kam es bereits an Tag 1, im Mittel 9 Stunden nach Operationsende abgenommen, zu einem Anstieg. Der Höchstwert wurde dann durchschnittlich am 2. Tag erreicht, also nach 31 Stunden. Danach fiel das CRP kontinuierlich ab.

Ähnlich verhielt es sich mit dem Anteil neutrophiler Granulozyten (Abb. 8).

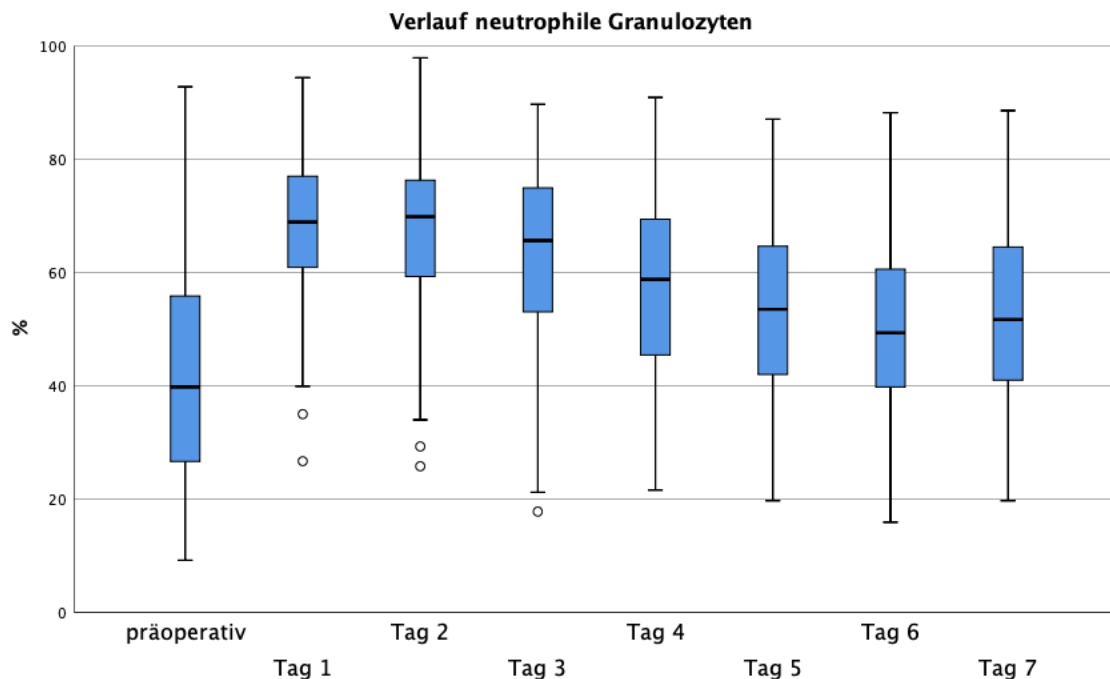


Abbildung 8: Verlauf der neutrophilen Granulozyten prä- sowie 7 Tage postoperativ bei Patienten nach CPB Operation (n=235)

Im Gegensatz zum CRP stiegen hier die Werte schneller an, sodass zwar der Peak ebenfalls am 2. Tag erreicht wurde, aber der erste postoperative Wert schon eine deutlichere Steigung zeigte. Die Leukozyten veränderten sich im Schnitt aller Fälle nicht. Bei der Thrombozytenzahl war ein Rückgang sichtbar.

Frühe postoperative Phase

SIRS und nosokomiale Infektion

Die mittels der KISS Kriterien untersuchten Fälle waren in 20 Fällen nicht eindeutig, sodass sie zunächst als „Infektionsverdächtig“ klassifiziert wurden. Diese Fälle wurden dann retrospektiv von zwei unabhängigen Untersuchern (Oberarzt Pädiatrische Intensivmedizin, Fachärztin Pädiatrische Intensivmedizin und Infektiologie) ausgewertet. Die Einschätzung, ob eine Infektion vorlag wurde unter Einbeziehung des dokumentierten klinischen Verlaufs, dem Arztbrief und der laborchemischen und radiologischen Befunde vorgenommen. In 14 der 20 Fälle stimmten die Beurteilungen der beiden unabhängigen Untersucher überein,

die restlichen 6 Fälle wurden nach Diskussion übereinstimmend final klassifiziert (s. Appendix 1).

Die SIRS Kriterien der einzelnen Altersgruppen waren innerhalb der ersten drei Tage postoperativ bei insgesamt 127 Fällen (54%) erfüllt. Bei dem Vergleich der Patienten mit SIRS und Infektion zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung der Patienten mit SIRS Konstellation auf die Gruppen mit und ohne Infektion (s. Tab. 5).

In 116 Fällen (91.3%) war keine Infektion vorhanden, elfmal wurde eine Infektion diagnostiziert. Dem gegenüber waren die SIRS Kriterien in 108 Fällen nicht erfüllt, darunter 11 Fälle in denen eine Infektion vorlag. Beim Großteil der Fälle ohne SIRS (n=97) lag auch keine Infektion vor.

Tabelle 5: SIRS bei Fällen in der frühen postoperativen Phase, innerhalb der ersten 3 Tage nach CPB

	Infektion	Keine Infektion
SIRS, n(%)	11 (50%)	116 (54.5%)
kein SIRS, n(%)	11 (50%)	97 (45.5%)
Gesamt	22	213

Insgesamt traten 22 Infektionen während des frühen postoperativen Verlaufs auf (n=22, 9.3%). Abb. 9 gibt einen Überblick über die aufgetretenen Erkrankungen. Infektionen der Atemwege waren dabei am häufigsten (n=13, 59.1 %). Es gab 8 Tracheobronchitiden, 1 Laryngotracheitis, 2 Pneumonien und 2 nicht näher definierte Infekte des Respirationstraktes. Die restlichen Fälle verteilten sich auf Harnwegsinfekte (n=2), nekrotisierende Enterokolitis (n=2), eine Sepsis, 2 Fälle einer Mediastinitis und 1 Wundinfektion. Einmal war letztlich der Fokus nicht genau zu eruieren.

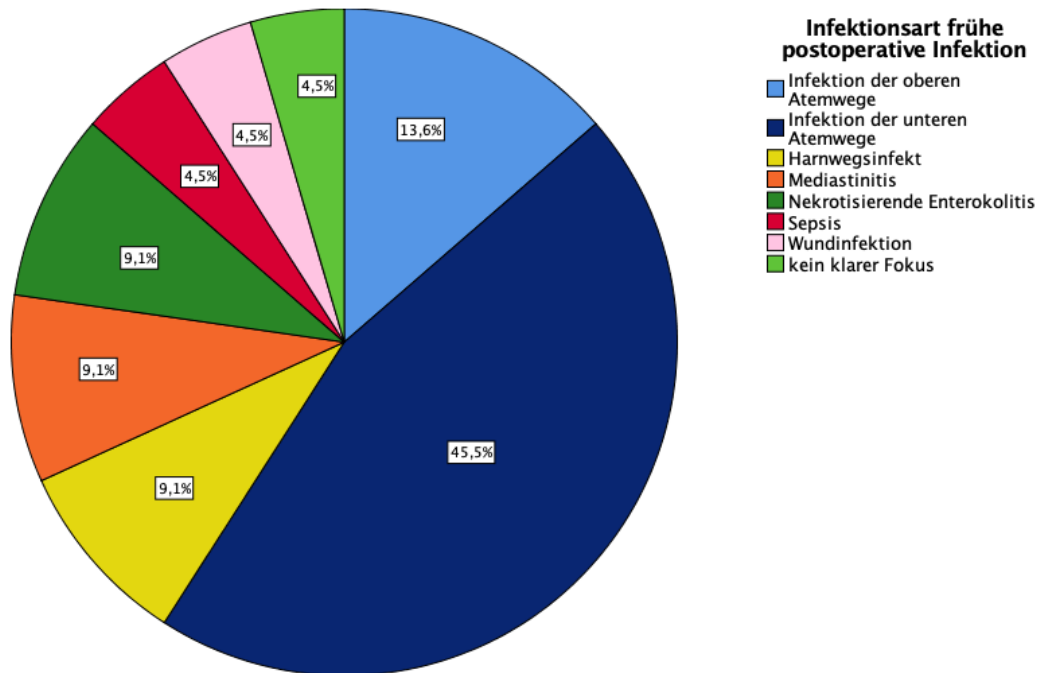


Abbildung 9: Infektionsarten des frühen postoperativen Verlaufs (%)

Erregerspektrum und antiinfektive Therapie

Die Abb. 10 gibt einen Überblick über die nachgewiesenen Erreger. Folgende Erreger wurden bei der mikrobiologischen Diagnostik gefunden: *Haemophilus influenzae* konnte bei der Laryngotracheitis identifiziert werden, bei dem undefinierten respiratorischen Infekt *Stenotrophomonas maltophilia* (n=1). *Klebsiella* spp. (n=1), *Staphylococcus aureus* (n=1), *Enterobakteriales* (n=2), *Haemophilus influenzae* (n=1) und *Moraxella catarrhalis* (n=2) waren nachgewiesene Erreger bei Tracheobronchitiden. Hier wurde in einem Fall keine mikrobiologische Diagnostik durchgeführt. Bei den Pneumonien war der Erreger einmal unklar, einmal konnte *Klebsiella* spp. (n=1) nachgewiesen werden. Bei den Harnwegsinfekten wurde einmal *Enterobacter cloacae* (n=1) nachgewiesen. Bei der Wundinfektion fand sich *Klebsiella* spp. (n=1) im Abstrich, bei der nekrotisierende Enterokolitis (NEC) konnte kein Erreger identifiziert werden. Bei einer Mediastinitis wurde *Enterococcus faecium* (n=1) nachgewiesen. Die Infektion ohne erkennbaren Fokus zeigte in einer mikrobiologischen Untersuchung *Enterobacter cloacae*.

Zusammenfassend waren also in den 22 Fällen mit Infektion 7 Erreger als für die Infektion vermutlich ursächlich identifiziert worden. In 5 Fällen (22,7%) erfolgte keine mikrobiologische Untersuchung und dreimal (13,6%), wurde kein Erreger

nachgewiesen. Die Erreger waren *Klebsiella* spp. (n=3; 13.6%), *Staphylococcus aureus* (n=1; 4.5%), *Enterobakteriales* (n=4; 18.2%), *Enterococcus faecium* (n=1; 4.5%), *Haemophilus influenzae* (n=2; 9.1%) *Moraxella catarrhalis* (n=2; 9.1%) und *Stenotrophomonas maltophilia* (n=1; 4.5%).

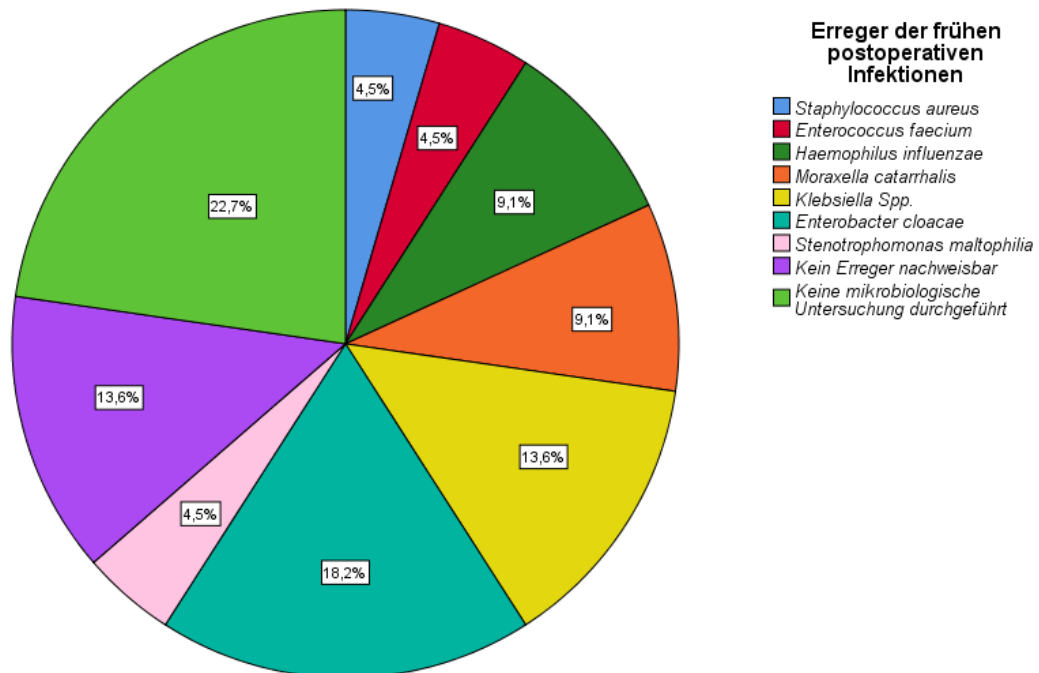


Abbildung 10: Ergebnisse der Erregerdiagnostik bei frühen postoperativen Infektionen

Bei einliegendem zentralvenösem Katheter (ZVK) wurde in 11 der 22 Fälle (50%) mit Infektion prophylaktisch Cefazolin gegeben. In den übrigen Fällen wurde mit Breitspektrumantibiotika wie Piperacillin/Tazobactam, Tobramycin, Vancomycin und Meropenem therapiert, bzw. die antiinfektive Therapie entsprechend der Erkrankung und Erregerdiagnostik spezifisch umgestellt.

Unter den 213 Fällen, die retrospektiv keine Infektion hatte, erhielten lediglich 7 Patienten (3.3%) kein Antibiotikum. Insgesamt wurde in 167 Fällen eine antibiotische Prophylaxe mit Cefazolin (78.4%) bei einliegendem ZVK durchgeführt. 23 (10.8%) erhielten Piperacillin/Tazobactam + Tobramycin, 5 Ampicillin + Gentamycin (2.3%), und je zwei Patienten (0.9%) bekamen Cefaclor oder Amikain. Die Reserveantibiotika Vancomycin und Meropenem wurden in 4 Fällen (1.9%) verabreicht. Je ein Patient wurde mit Cefuroxim und Cefotaxim

behandelt. 25 Patienten (11.7%) aus der Gruppe ohne Infektion erhielten eine Therapieerweiterung während der ersten drei Tage postoperativ, bzw eine Kombination mehrerer Antibiotika.

Kinetik der Laborparameter

CRP

Verlauf

In Abb. 11 sind die Verläufe des CRP bei Fällen mit und ohne Infektion gegenübergestellt. Zu sehen war jeweils ein Anstieg, der sich bis Tag 2 fortsetzte, anschließend sanken die Werte wieder. Es bestand ein nicht signifikanter Unterschied der Mediane an Tag 2 und 3 zwischen beiden Gruppen (s. Tab. 6). In den Fällen mit Infektion betrug der Median an Tag 2 12.48mg/dl, während er in den Fällen ohne Infektion der Median nur auf 9.32 mg/dl anstieg.

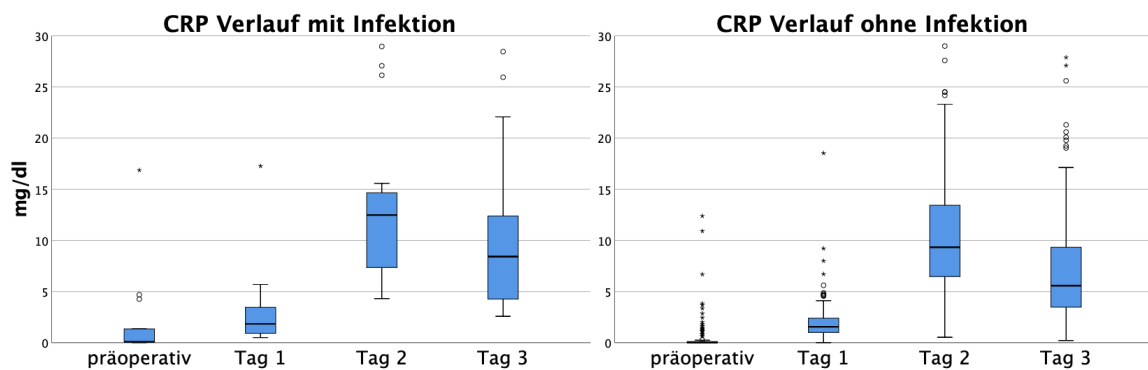


Abbildung 11: Verlauf des CRP präoperativ sowie in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213)

Tageswerte

Tabelle 6: Tageswerte des CRP präoperativ sowie in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213)

	CRP mit Infektion	CRP ohne Infektion	
	Tageswerte (mg/dl), Median (Range)		p-Werte
präoperativ	0.08 (0.01 – 16.87; n=13)	0.02 (0.01 – 12.39; n=151)	
Tag 1	1.84 (0.5 – 17.27; n=22)	1.56 (0.01 – 18.53; n=212)	p=0.435
Tag 2	12.48 (4.31 – 28.96; n=22)	9.32 (0.53 – 29; n=208)	p=0.164
Tag 3	8.42 (2.58 – 28.45; n=22)	5.58 (0.22 – 27.88; n=204)	p=0.05

Wie Tab. 6 zeigt, wiesen die Unterschiede der Tageswerte zwischen den Gruppen keine Signifikanz auf.

Steigung

Tabelle 7: Steigung, Trend und Verhältnis des CRP in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213)

	CRP mit Infektion	CRP ohne Infektion	
	Steigung [(mg/dl)/Tag], Median (Range; n)	Steigung [(mg/dl)/Tag], Median (Range; n)	p-Wert
Tag 1	0.72 (-1.84 – 4.68; n=13)	1.25 (-8.14 – 6.59; n=150)	p=0.099
Tag 2	8.83 (-2.61 – 23.29; n=22)	7.62 (-0.22 – 25.56; n=207)	p=0.339
Tag 3	-2.78 (-7.12 – 4.75; n=22)	-3.37 (-11.51 – 11.69; n=200)	p=0.153
präoperativ auf Tag 2	3.62 (-1.11 – 13.51; n=13)	4.47 (-3.38 – 12.08; n=146)	p=0.706
Tag 1 auf Tag 3	2.53 (-4.87 – 11.86; n=22)	1.94 (-3.44 – 12.66; n=203)	p=0.089
	Trend [100%/Tag], Median	Trend [100%/Tag], Median	
Tag 1	9 (-0.39 – 345; n=13)	66.08 (-0.75 – 560; n=150)	p=0.04
Tag 2	4.64 (-0.15 – 17.72; n=22)	5.28 (-0.26 – 127.17; n=207)	p=0.991
Tag 3	-0.26 (-0.55 – 0.36; n=22)	-0.41 (-0.92 – 4.02; n=200)	p=0.025
präoperativ auf Tag 2	47.75 (-0.07 – 729; n=13)	229.42 (-0.31 – 989.5; n=146)	p=0.059
Tag 1 auf Tag 3	1.75 (-0.28 – 12.2; n=22)	1.47 (-0.42 – 23.75; n=203)	p=0.416
	Verhältnis, Median (Range; n)	Verhältnis, Median (Range; n)	
Tag 1	10 (0.61 – 346; n=13)	67.08 (0.25 – 561; n=150)	p=0.04
Tag 2	5.64 (0.85 – 18.72; n=22)	6.28 (0.74 – 128.17; n=207)	p=0.991
Tag 3	0.74 (0.45 – 1.36; n=22)	0.59 (0.08 – 5.02; n=200)	p=0.025
präoperativ auf Tag 2	96.5 (0.87 – 1459; n=13)	459.83 (0.38 – 1980; n=146)	p=0.059
Tag 1 auf Tag 3	4.51 (0.44 – 25.41; n=22)	3.95 (0.17 – 48.50; n=203)	p=0.416

Die zugehörigen Steigungen, Trends und Verhältnisse sind in Tabelle 7 dargestellt. Wie auch schon bei den Tageswerten unterschieden sich die Mediane des absoluten Anstiegs deutlich. So hatte der Anstieg auf Tag 2 bei Fällen mit Infektion einen Median von 8.83 (mg/dl)/Tag, während die ohne Infektion um 7.62 (mg/dl)/Tag stiegen. Diese Unterschiede wiesen allerdings keine Signifikanz auf.

Trend und Verhältnis

Die Mediane des Trends bzw. Verhältnisses ergaben signifikante Unterschiede zwischen den Fällen mit und ohne Infektion. Während der Trend auf Tag 1 in der Gruppe mit Infektion einen Anstieg um 900% zeigte, war dieser in der Gruppe ohne Infektion mit einem Anstieg von 6600% höher. Dabei waren die Operationen der Patienten, die eine Infektion entwickelten, median um 13 Uhr

beendet, die ohne um 14 Uhr. Der Trend bzw. das Verhältnis des CRPs auf Tag 3 in der Gruppe mit Infektion zeigte im Gegensatz zur Gruppe ohne Infektion einen geringeren Rückgang des CRPs (Tab. 7). Wie auf den Schaubildern in Abb. 12 und 13 erkennbar ist, stellten sich die Verteilungen des Trends des CRP auf Tag 1 bzw. Tag 3 folgendermaßen dar.

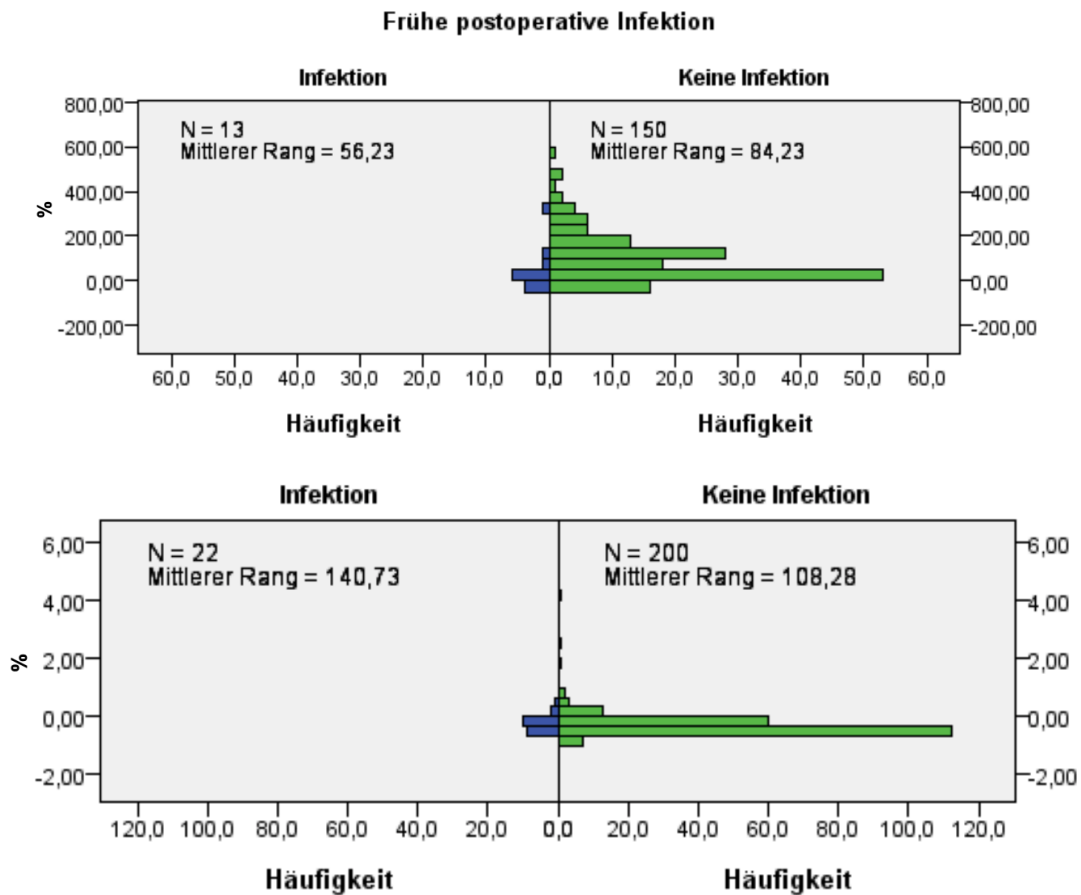


Abbildung 12: Verteilung der Werte des CRP Trends auf Tag 1 (oben) bzw. 3 (unten) aufgeteilt nach Infektionsmodalität

Frühe postoperative Infektion

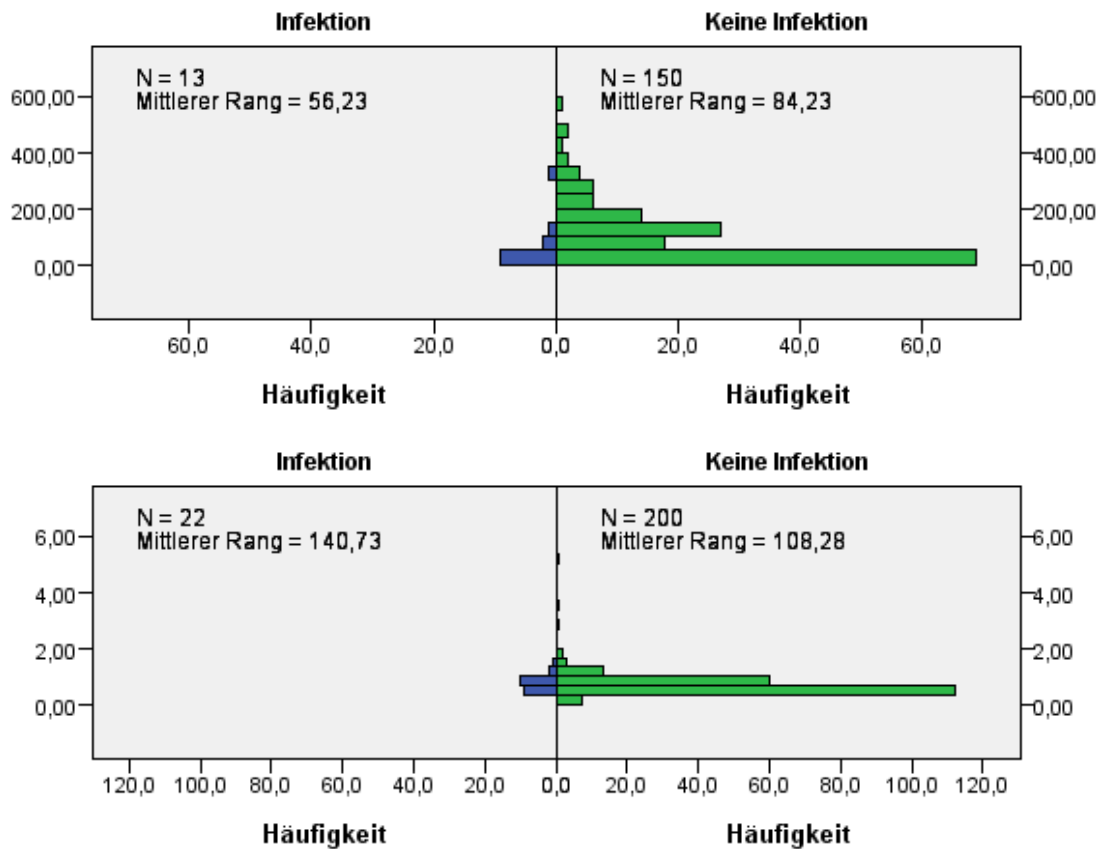


Abbildung 13: Verteilung der Werte des CRP Verhältnisses auf Tag 1 (oben) bzw. 3 (unten) aufgeteilt nach Infektionsmodalität

Erkennbar war zum einen, dass sich die Schaubilder des Trends und des Verhältnisses auf Tag 1 und die auf Tag 3 glichen. Lediglich die Skalierung war eine andere. Zum anderen konnte man sehen, dass ein deutlicherer positiver Trend bzw. ein größeres Verhältnis bei Tag 1 als auch ein steilerer Abfall auf Tag 3 eher gegen eine Infektion sprachen.

Um einen möglichst aussagekräftigen Cut-off Wert zu verwenden, wurden ROC-Kurven erstellt. Allerdings ergaben sich ähnliche Sensitivitäten und Spezifitäten wie bereits bei den absoluten Anstiegen (Abb. 14).

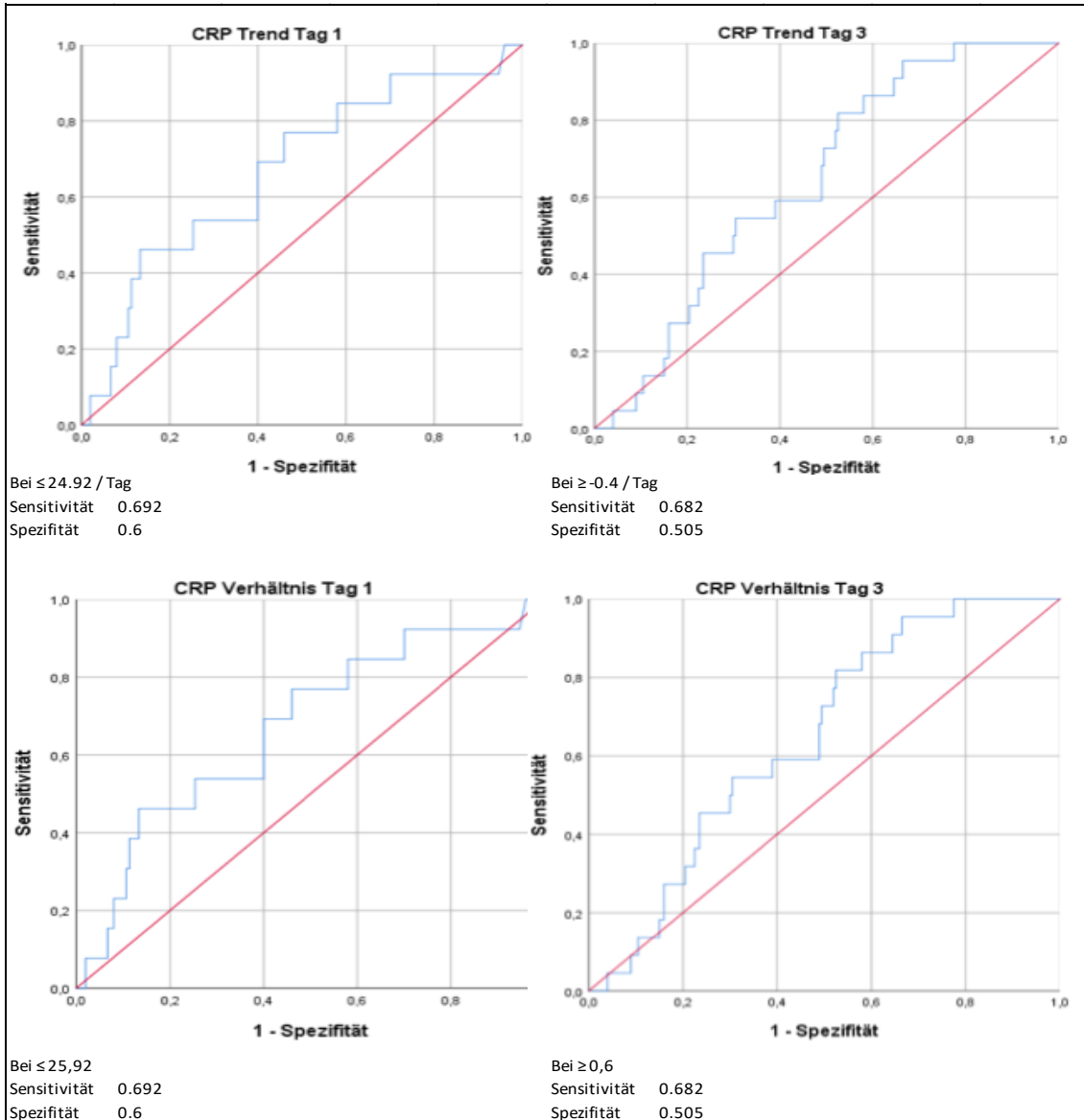


Abbildung 14: ROC Kurven der Trends und Verhältnisse des CRP jeweils auf Tag 1 und Tag 3

Die Kreuztabellen (Tab. 8) lieferten mehrere Informationen: als 69.2% der Infektionen war die Sensitivität (richtig positiv getestet) und 60% die Spezifität (richtig negativ getestet) analog zur ROC Kurve bei einem CRP Cut-off von ≤ 24.92 /Tag auf Tag 1 abzulesen. Es ergab sich bei diesem Cut-off ein positiver Vorhersagewert (ppW) für die Diagnose einer Infektion von 13% und ein negativer Vorhersagewert (npW) zum Ausschluss einer Infektion von 95.7%.

Der Trend auf Tag 3 (Tab. 9) erbrachte mit dem Cut-off Wert von > -0.4 / Tag eine Sensitivität von 69.2%, eine Spezifität von 50.5%, einen ppW von 13.2% und einen npW von 93.5%.

Ähnlich verhielt es sich bei den Verhältnissen: auf Tag 1 konnte für den Cut-off von 25.92 die Sensitivität von 69.2%, die Spezifität von 60%, den ppW von 13% und den npW von 95.7% und auf Tag 3 beim Cut-off von 0.6 die Sensitivität von 68.2, die Spezifität von 50.5%, den ppW von 13.2% und den npW von 93.5% ermittelt werden.

Für den Cut-off Wert von ≥ 0.51 konnten wir eine Sensitivität von 90.9% und eine Spezifität von 35.5%, einem ppW von 13.4% und einem npW von 97,3% ermitteln.

Es konnte also gezeigt werden, dass sich der Trend und das Verhältnis auch hier bis auf die Achsenbeschriftung glichen. Somit verwendeten wir aus Gründen der einfacheren Berechnung und somit besseren Praktikabilität im klinischen Alltag weiterhin nur noch das Verhältnis.

Tabelle 8: Kreuztabelle Cut-off des CRP Verhältnisses auf Tag 1 x frühe postoperative Infektion

Kreuztabelle: CRP Steigung auf Tag 1 von ≤ 25.92 als Test		Test		Gesamt	
		positiv	negativ		
Infektion	Anzahl (% der Infektionen)	9 69.2%	4 30.8%	13	100.0%
	% des Tests	13.0%	4.3%	8.0%	
Keine Infektion	Anzahl (% der Infektionen)	60 40.0%	90 60.0%	150	100.0%
	% des Tests	87.0%	95.7%	92.0%	
Gesamt	Anzahl	69 42.3%	94 57.7%	163	100.0%
	% des Tests	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabelle 9: Kreuztabelle Cut-off des CRP Verhältnisses auf Tag 3 x frühe postoperative Infektion

Kreuztabelle: CRP Steigung auf Tag 3 von ≥ 0.6 als Test		Test		Gesamt	
		positiv	negativ		
Infektion	Anzahl (% der Infektionen)	15 68.2%	7 31.8%	22	100.0%
	% des Tests	13.2%	6.5%	9.9%	
Keine Infektion	Anzahl (% der Infektionen)	99 49.5%	101 50.5%	200	100.0%
	% des Tests	86.8%	93.5%	90.1%	
Gesamt	Anzahl	114 51.4%	108 48.6%	222	100.0%
	% des Tests	100.0%	100.0%	100.0%	

Weitere Parameter

Leukozytenzahl

Der Verlauf der Leukozytenzahlen in der frühen postoperativen Phase ist in Abb. 15 dargestellt. Die Mediane waren stabil um 10000/ μ l. Die diesbezüglichen physiologischen Grenzwerte sind in der ersten Lebenswoche 0 – 34000, im

ersten Monat 5000 – 19500 und in den Folgemonaten bis zum vollendeten ersten Lebensjahr 5000 – 17500/ μl . Grafisch ausgewertet zeigte sich also größtenteils, sowohl bei den Fällen mit als auch bei denen ohne Infektion, eine Einhaltung dieser Grenzwerte.

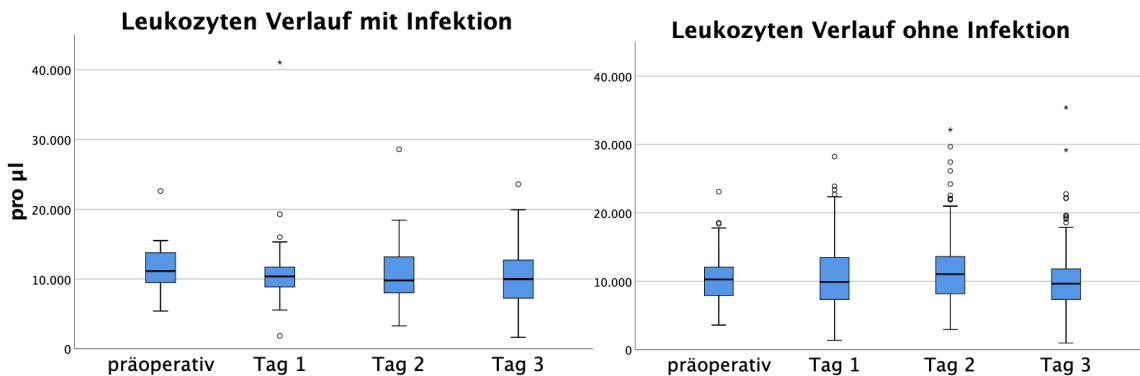


Abbildung 15: Verlauf der Leukozytenzahl präoperativ sowie in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213)

Die Verlaufsgrafiken unterschieden sich in der Streuung, die in den Fällen ohne Infektion größer war. Der absolute Höchstwert zeigte sich am Tag 1 bei einem Fall mit Infektion.

Tabelle 10: Tageswerte der Leukozytenzahl präoperativ sowie in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213)

	Leukozytenzahl mit Infektion	Leukozytenzahl ohne Infektion	
	Tageswerte (μl), Median (Range; n)	Tageswerte (μl), Median (Range; n)	p-Wert
präoperativ	11125 (5390 – 22610; n=12)	10260 (3590 – 23090; n=105)	
Tag1	10360 (1840 – 39200; n=22)	9900 (1360 – 28230; n=208)	p=0.757
Tag 2	9790 (3260 – 28580; n=22)	11040 (2920 – 32160; n=206)	p=0.479
Tag 3	9970 (1620 – 23590; n=22)	9650 (970 – 35390; n=199)	p=0.826

Wie aus Tabelle 10 hervorgeht, gab es durch den Mann-Whitney U Test bestätigt keine signifikanten Unterschiede der Werte zwischen beiden Gruppen.

Dasselbe galt auch für Steigung, Trend und Verhältnis der Leukozyten (s. Appendix 2).

Anteil der neutrophilen Granulozyten

Abb. 16 stellt den Verlauf des Anteils an neutrophilen Granulozyten dar. Sichtbar wurde hier ein rascherer Anstieg als beim CRP. Die Maxima waren zwar auch hier in beiden Gruppen am 2. postoperativen Tag erreicht, jedoch war der Anstieg vom Vortag vernachlässigbar gering. Ab dem 3. Tag sanken die Werte dann wieder.

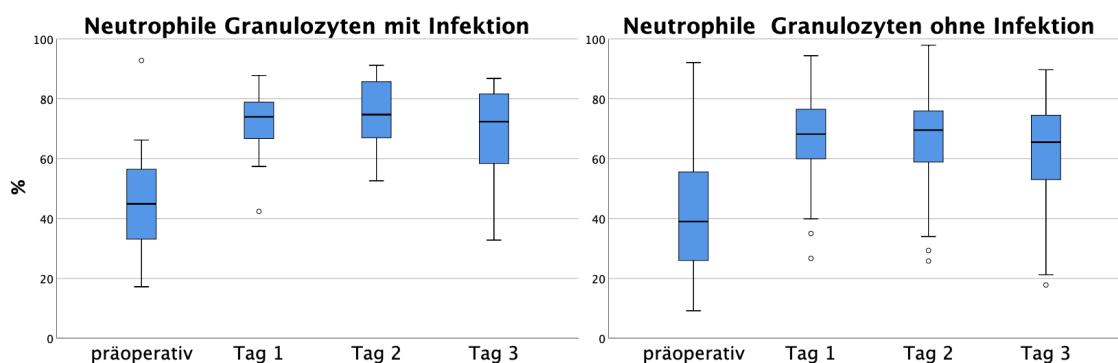


Abbildung 16: Verlauf des Anteils der neutrophilen Granulozyten präoperativ sowie in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213)

Außerdem ging aus der Grafik hervor, dass die Mediane der Tageswerte bei den Fällen mit Infektion höher waren und dass auch mehrere Fälle des oberen Quartils den Grenzwert von 80% überschritten.

Tabelle 11: Tageswerte des Anteils der neutrophilen Granulozyten präoperativ sowie in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213)

	Neutrophile Gr. mit Infektion	Neutrophile Gr. ohne Infektion	
	Tageswerte (%), Median (Range; n)		p-Werte
präoperativ	44.9 (17.2 – 92.8; n=12)	39 (9.2 – 92.1; n=104)	
Tag1	74 (42.4 – 87.8; n=22)	68.2 (26.7 – 94.4; n=207)	p=0.099
Tag 2	74.7 (52.6 – 91.2; n=22)	69.6 (25.8 – 97.9; n=204)	p=0.03
Tag 3	72.4 (32.8 – 86.8; n=22)	65.5 (17.8 – 89.7; n=198)	p=0.088

Die grafische Beobachtung der höheren Werte bei infektionspositiven Fällen bestätigte sich nur für den zweiten postoperativen Wert. Die anderen Unterschiede waren nicht signifikant (vgl. Tab. 11).

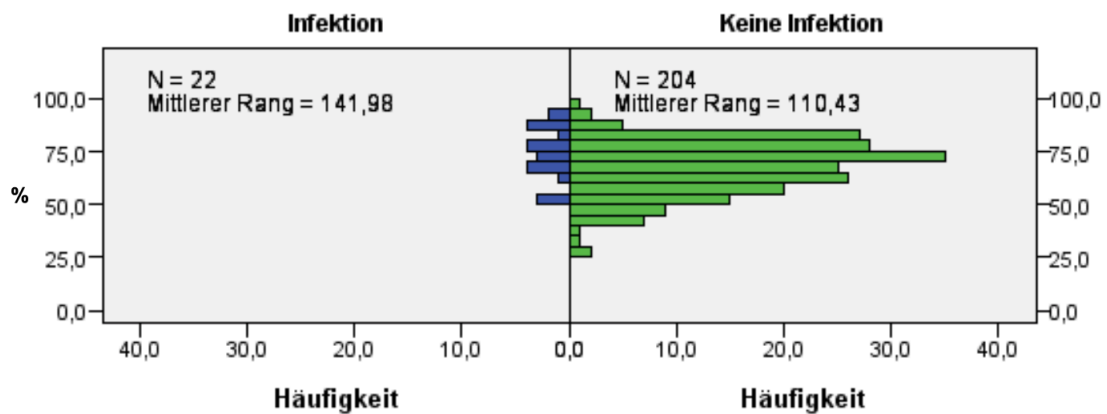


Abbildung 17: Verteilung der Werte des Anteils an neutrophilen Granulozyten an Tag 2 aufgeteilt nach Infektionsmodalität

Die Verteilung des Anteils der neutrophilen Granulozyten zeigt Häufungen an denselben Stellen, wie aus Abb. 17 hervorgeht, was eine Unterscheidung erschwert.

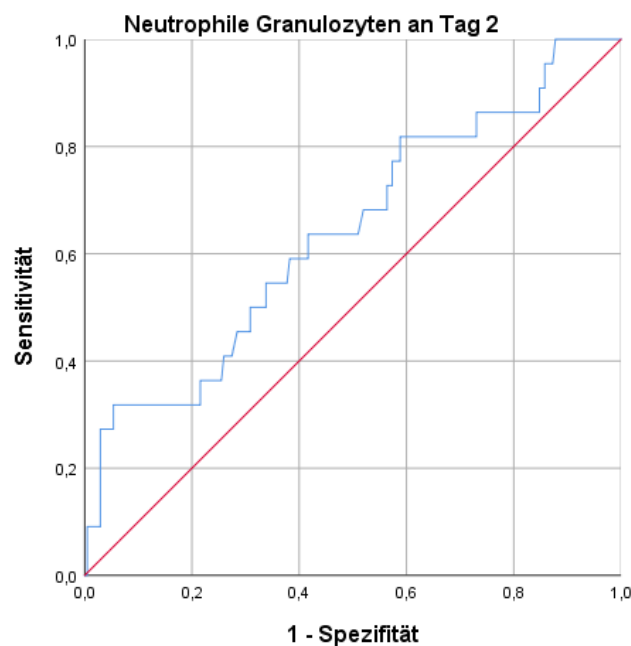


Abbildung 18: ROC Kurve des Anteils der neutrophilen Granulozyten an Tag 2

Die zugehörige ROC Kurve (Abb. 18) zeigt wie auch schon bei den anderen Parametern keinen bedeutenden Unterschied zur Winkelhalbierenden. Für einen Cut-off Wert von 72.05%, wobei ein größerer Werte eine Infektion bedeuten sollte, bekam man eine Sensitivität von 63.6% und eine Spezifität von 58.3%.

Durch eine Kreuztabelle konnten wir einen ppW von 14.1% und einen npW von 93.7% berechnen. Mit einem niedrigeren Cut-off Wert konnte ein höherer npW erzeugt werden, jedoch war eine Steigerung des ppW mit einem ungleich größeren Verlust an Sensitivität verbunden, sodass diese Option verworfen wurde.

Steigung und Verhältnis

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Steigung bzw. des Verhältnisses im frühen postoperativen Verlauf der neutrophilen Granulozyten zwischen den Gruppen mit und ohne Infektion.

Thrombozyten

Im in Abb. 19 dargestellten grafischen Vergleich der Thrombozytenzahlen war sichtbar, dass die Mediane der Fälle mit Infektion geringere Werte annahmen. Der Ausgangswert präoperativ hatte zwar nicht den gleichen Median, doch das obere und untere Quartil nahm eine ähnliche Gestalt bei beiden an.

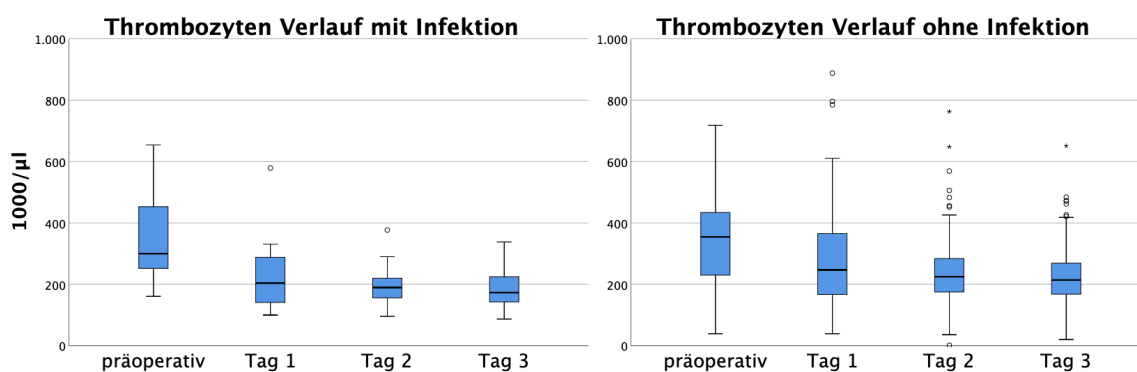


Abbildung 19: Verlauf der Thrombozytenzahl präoperativ sowie in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213)

Wiederum ist eine bedeutend größere Streuung bei den Fällen ohne Infektion auszumachen. Dort gab es auch mehr Ausreißer und das absolute Maximum der frühen postoperativen Phase.

Tabelle 12: Tageswerte der Thrombozytenzahl präoperativ sowie in der frühen postoperativen Phase mit (n=22) und ohne Infektion (n=213)

	Thrombozyten mit Infektion	Thrombozyten ohne Infektion	
	Tageswert (Tsd/ μ l), Median (Range; n)		p-Werte
präoperativ	300 (161 – 654; n=12)	354 (39 – 718; n=106)	
Tag1	204 (100 – 579; n=22)	247 (39 – 888; n=209)	p=0.117
Tag 2	190 (96 – 377; n=22)	225 (2 – 763; n=205)	p=0.047
Tag 3	173 (87 – 338; n=22)	214 (20 – 651; n=199)	p=0.014

Rechnerisch konnte mittels Mann-Whitney U Test gezeigt werden, dass sich die Werte von Tag 2 und 3 zwischen den beiden Gruppen signifikant unterschieden und bei einer Infektion signifikant niedrigere Thrombozytenzahlen vorlagen.

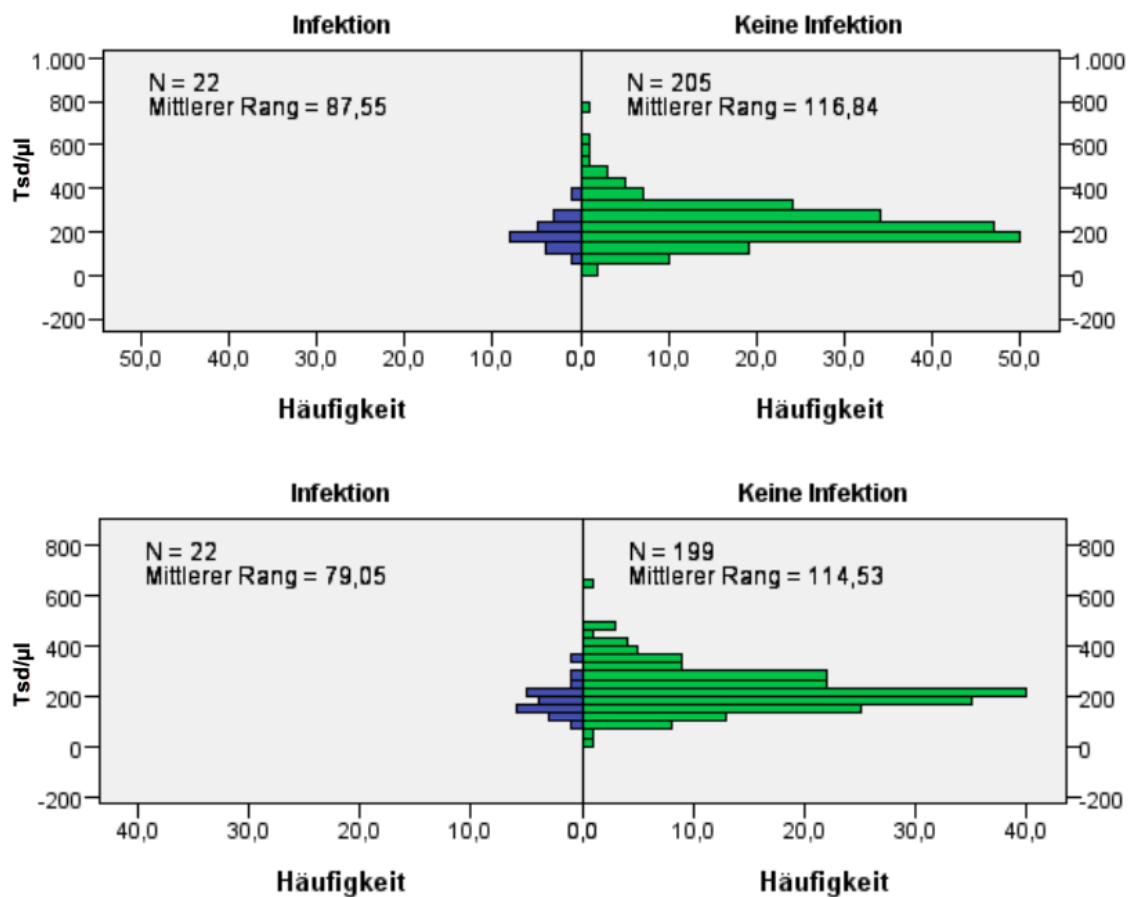


Abbildung 20: Verteilung der Werte der Thrombozytenzahl an Tag 2 (oben) und 3 (unten) aufgeteilt nach Infektionsmodalität

Die in Abb. 20 gegebenen Verteilungsgrafiken zeigen einen Peak, der sich bei beiden Gruppen an ähnlicher Stelle befand. Allerdings war auch zu sehen, dass

an beiden Tagen die Fälle ohne Infektion eine höhere Anzahl an Thrombozyten aufwiesen.

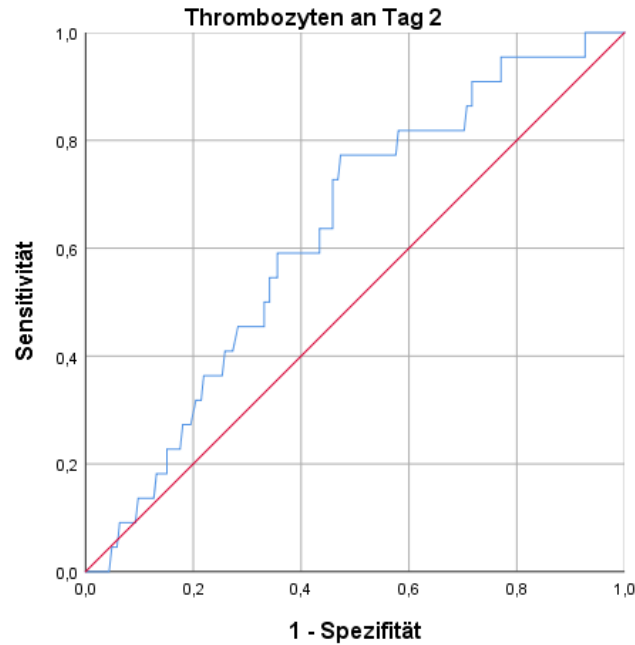


Abbildung 21: ROC Kurve der Thrombozytenzahl an Tag 2

Die in Abb. 21 dargestellte ROC Kurve für den Thrombozytenwert an Tag 2 war eher flach und ließ für den Cut-off von kleiner oder gleich 221 Tsd/ μ l eine Sensitivität von 77.3% und eine Spezifität von 52.7% aus der Tabelle ablesen. Aus der entsprechenden Kreuztabelle konnten der ppW von 14.9% und der npW von 95.6% abgeleitet werden.

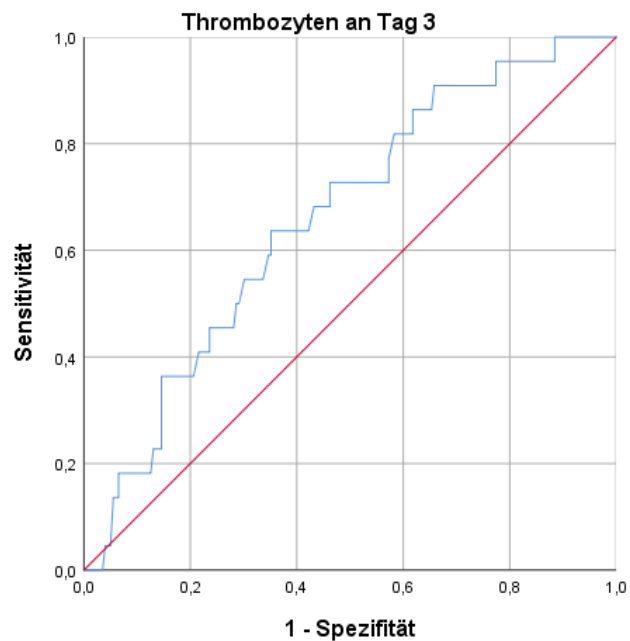


Abbildung 22: ROC Kurve der Thrombozytenzahl an Tag 3

Die Thrombozytenzahlen an Tag 3 zeigten eine ROC Kurve, die etwas weniger flach verlief als an Tag 2 (Abb. 22). Beim Cut-off von kleiner oder gleich 184.5 Tsd/ μ l war eine Sensitivität von 63.6% und eine Spezifität von 64.8% gegeben. Der ppW lag bei 16.7%, der npW bei 94.2%.

Steigung und Verhältnis

Die Steigungen und Verhältnisse wiesen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf.

Kombinationen zweier Parameter

Da die einzelnen Parameter für sich genommen jeweils eine nur wenig aussagekräftige Sensitivität und Spezifität lieferten, kam die Frage nach einer sinnvollen Kombination zweier Parameter auf, von denen durch die oben gezeigten Vortests bekannt war, dass sie sich signifikant unterschieden. Diese Kombinationsparameter wurden als Score bewertet, also dimensionslose Zahlenwerte:

CRP Verhältnis und Neutrophile Granulozyten: Die Differenz der Anzahl an neutrophilen Granulozyten an Tag 2 und der CRP auf Tag 1 bzw. die Summe mit dem Verhältnis von Tag 3 wurde als ein weiterer Kombinationsparameter gebildet. Dabei wurde bei dem Verhältnis von Tag 3 ein Faktor von 100x angelegt. Das Verhältnis für Tag 1 bewegte sich in der gleichen Größenordnung wie die Anzahl neutrophiler Granulozyten.

CRP Verhältnis und Thrombozytenzahl: Es wurde die Summe aus hoher Thrombozytenzahl an Tag 2 oder 3 und ein starkes Verhältnis am 1. postoperativen Tag bzw. ein stärker negatives am 3. Tag untersucht. Dabei achteten wir darauf, dass Thrombozytenzahl und Verhältnis mit der gleichen Gewichtung eingingen, sodass wir die Verhältnisse mit dem Faktor 300 multiplizierten.

Tabelle 13: Gegenüberstellung der Kombinationsparameter bei Fällen mit (n=22) und ohne Infektion (n=213)

Kombinationsvariable	Mit Infektion	Ohne Infektion	p-Werte
	Median (Range; n)	Median (Range; n)	
Neutrophile 2 - Verh. CRP 1	50.8 (-286 – 85.7; n=13)	5.1 (-416.9 – 83.8; n=142)	p=0.012
Neutrophile 2 + (Verh. CRP 3 x 100)	143.1 (120.2 – 222.4; n=22)	129.2 (76.9 – 579.6; n=196)	p=0.002
(Verh. CRP 1 x 3) + Thrombozyten 2	289 (159.8 – 1134; n=13)	470.2 (4.1 – 1778; n=144)	p=0.017
(Verh. CRP 1 x 3) + Thrombozyten 3	247.1 (110.4 – 1156; n=13)	481.6 (35.9 – 1744; n=140)	p=0.016
Thrombozyten 2 - (Verh. CRP 3 x 300)	-21.7 (-169.3 – 83.3; n=22)	49.7 (-1371.7 – 609.3; n=197)	p=0.004
Thrombozyten 3 - (Verh. CRP 3 x 300)	-43.9 (-215.3 – 89.7; n=22)	25 (-1334.8 – 464.9; n=195)	p=0.005

Tabelle 13 stellt die Kombinationsparameter der Gruppen mit und ohne Infektion gegenüber. Es zeigte sich, dass sich all unsere berechneten Parameter zwischen den Gruppen signifikant unterschieden.

Es wurden ROC Kurven für die Kombinationsparameter erstellt. Exemplarisch ist in Abb. 23 die ROC Kurve für den Kombinationsparameter CRP Verhältnis an Tag 3 mit dem Neutrophilenanteil von Tag 2 dargestellt.

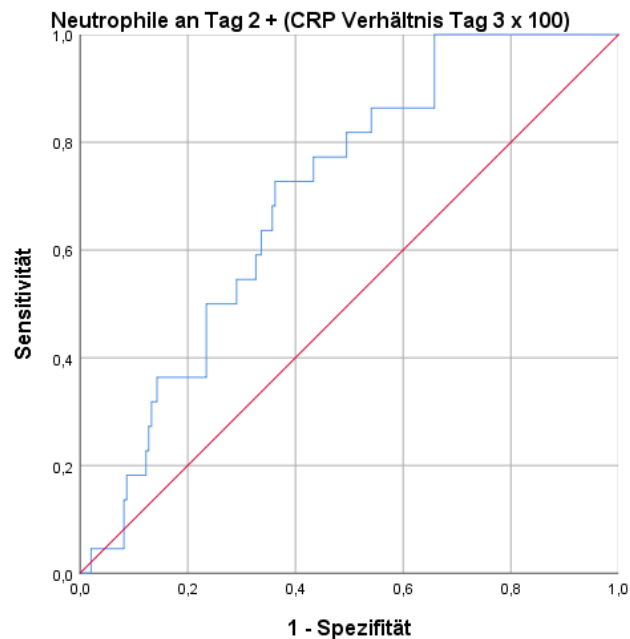


Abbildung 23: ROC Kurve des Kombinationsparameters des CRP Verhältnisses an Tag 1 mit der Thrombozytenzahl von Tag 3

Aus den entsprechenden ROC Kurven konnten die folgenden Sensitivitäten und Spezifitäten abgeleitet und deren ppW und npW aus den entsprechenden Kreuztabellen ermittelt werden:

- Neutrophilenanteil an Tag 2 – CRP Verhältnis von Tag 1: Cut-off ≥ 42.55 (positiv für Infektion): Sensitivität 69.2%, Spezifität 65.5%, ppW 15.5%, npW 95.9%
- Neutrophilenanteil an Tag 2 + (CRP Verhältnis an Tag 3 x 100): Cut-off ≥ 135.5 : Sensitivität 72.2%, Spezifität 63.9%, ppW 18.4%, npW 95.4%
- Thrombozyten an Tag 2 + (CRP Verhältnis an Tag 1 x 3): Cut-off ≤ 370.5 : Sensitivität 76.9%, Spezifität 61.1%, ppW 15.2%, npW 96.7%
- Thrombozyten an Tag 3 + (CRP Verhältnis an Tag 1 x 3): Cut-off ≤ 307.5 : Sensitivität 69.2%, Spezifität 67.9%, ppW 16.7%, npW 96%
- Thrombozyten an Tag 2 – (CRP Verhältnis an Tag 3 x 300): Cut-off ≤ 17.2 : Sensitivität 72.7%, Spezifität 60.9%, ppW 17.2%, npW 95.2%
- Thrombozyten an Tag 3 – (CRP Verhältnis Tag 3 x 300): Cut-off ≤ 2.1 : Sensitivität 68.2%, Spezifität 61%, ppW 16.5%, npW 94.4%

Späte postoperative Phase

SIRS und Infektion in der späten postoperativen Phase

In der späten postoperativen Phase, also im Zeitraum zwischen dem 4. Tag und abgeschlossenen 28. Tag, gab es insgesamt 61 aufgezeichnete CRP Steigungen von > 2 (mg/dl)/Tag. 6 Fälle davon hatten einen weiteren Anstieg, ein Fall sogar zwei weitere. Die 61 Anstiege teilten sich auf 53 erste, 7 zweite und einen dritten auf (s. Tab. 14).

Der erste späte postoperative Anstieg fand im Median am 8. postoperativen Tag statt, der zweite am 21. Tag und der dritte am 26.

Auch hier war es wegen der unterschiedlichen physiologischen Grenzwerte der Altersgruppen wichtig, diese gesondert hinsichtlich SIRS zu untersuchen. Dabei wurde das Alter zum Zeitpunkt der Erhebung der Laborparameter berücksichtigt, nicht das bei Operation. Daher gab es keinen spätpostoperativen Anstieg in der ersten Altersgruppe (1. Lebenswoche). Tab. 14 fasst die Befunde zusammen.

Tabelle 14: Späte postoperative CRP Anstiege nach Altersgruppen

	Anstieg 1 (n=53)	Anstieg 2 (n=7)	Anstieg 3 (n=1)	Gesamt ($\Sigma=61$)
Zeitpunkt (Tag nach Operation), Range	8 (4 - 25)	21 (10 - 25)	26	
Alter 1 - 4 Wochen	n=18	n=1	n=0	n=19
SIRS, n (%)	5 (27.8%)	1 (100%)		6 (31.6%)
Ohne Infektion, n (%)	10 (55.6%)	0 (0%)		10 (52.6%)
Mit Infektion, n (%)	8 (44.4%)	1 (100%)		9 (47.4%)
Alter 4 Wochen - 1 Jahr	n=35	n=6	n=1	n=42
SIRS. n (%)	15 (42.9%)	5 (83%)	1 (100%)	21 (50%)
Ohne Infektion. n (%)	14 (40%)	3 (50%)	0 (0%)	17 (40.5%)
Mit Infektion. n (%)	21 (60%)	3 (50%)	1 (100%)	25 (59.5%)

In der Gruppe im Alter von 1 bis 4 Wochen waren von 19 CRP Anstiegen 9 Fälle mit Infektion. In 10 Fällen konnte retrospektiv keine Infektion diagnostiziert werden. 31.6% dieser Altersgruppe (n=6) erfüllten die spezifischen Kriterien eines SIRS.

Die Altersgruppe von einem Monat bis einem Jahr wies 25 Infektionen auf. In 17 Fällen wurde keine Infektion diagnostiziert. 21 Fälle dieser Gruppe hatten eine SIRS.

Von den insgesamt 61 Fällen waren 32 nicht durch die KISS Kriterien der Gruppe mit oder ohne Infektion zuzuordnen. Diese wurden wie auch schon die Fälle der frühen postoperativen Phase von zwei unabhängigen Untersuchern diesbezüglich beurteilt. 23 Fälle wurden dabei primär übereinstimmend klassifiziert, die 9 übrigen konnten nach Diskussion eingruppiert werden (s. Appendix 3). Insgesamt war also in 34 Fällen (55.7%) der späten postoperativen Anstiege eine Infektion festgestellt worden.

Tabelle 15: SIRS bei Fällen in der späten postoperativen Phase

	Infektion	Keine Infektion
Kein SIRS, n(%)	16 (47%)	9 (33.3%)
SIRS, n(%)	18 (53%)	18 (66.6%)
Gesamt	34	27

Beim Vergleich der SIRS Fälle mit und ohne Infektionen insgesamt war erkennbar, dass 66.6% der Patienten ohne Infektion trotzdem die SIRS Kriterien erfüllen. Die SIRS positiven Fälle verteilen sich je zur Hälfte auf die Gruppe mit und ohne Infektion, wie aus Tab 15 ersichtlich ist.

Bei den späten postoperativen Infektionen (n=34) verschob sich die Infektionsart gegenüber den frühen postoperativen Infektionen. Abb. 24 zeigt die Häufigkeiten der einzelnen Infektionsarten. Es handelte es sich vor allem um zentralvenöse Katheterinfektionen (Central Line-associated Bloodstream Infection, CLABSI) (n=5, 14.7%), Sepsis (n=5, 14.7%), Harnwegsinfekte (n=4, 11.8%), Mediastinitiden (n=3, 8.8%) und Infekte der Atemwege (n=5, 14.7%). In 7 Fällen (20.6%) war kein klarer Fokus erkennbar. Der Rest teilte sich auf in 5.9% (n=2) nekrotisierende Enterokolitiden und je eine (2.9%) Peritonitis, Osteomyelitis und eine Wundinfektion.

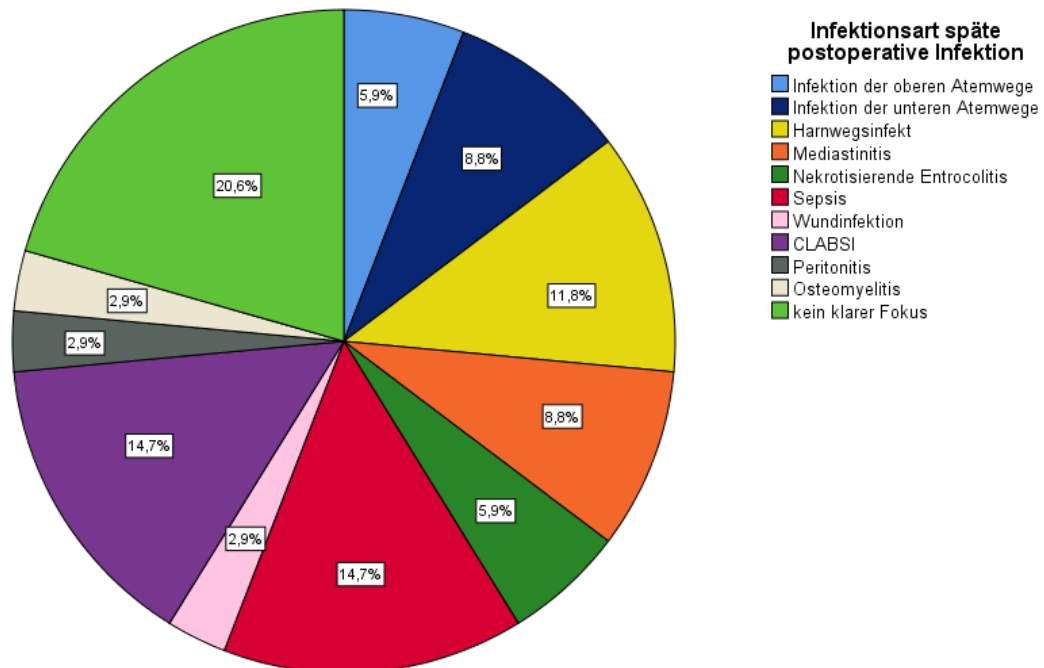


Abbildung 24: Infektionsarten der späten postoperativen Infektionen (n=34)

Erregerspektrum und antiinfektiöse Therapie

In den Fällen, die nach den oben genannten Kriterien positiv für eine Infektion diagnostiziert wurden (n=34), gab es folgende Erregernachweise: Die Fälle von Sepsis zeigten je einmal *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* und einmal konnte kein Erreger nachgewiesen werden, zweimal wurden *Candida parapsilosis* bei Septitiden gefunden. Die Katheterinfektionen, die genauso häufig waren, boten zweimal *Staphylococcus epidermidis*, einmal *Klebsiella* spp. und *Enterobacter cloacae*. Ein weiteres Mal wurde keine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt. Die Mediastinitiden waren alle positiv auf *Stenotrophomonas maltophilia*. Die Harnwegsinfekte hatten zweimal *Enterobacter cloacae* und einmal *Acinetobacter baumannii*. Auch hier wurde einmal keine Erregerdiagnostik betrieben. Bei den respiratorischen Infekten (inklusive Tracheobronchitiden, der Pneumonie und zwei anderen) gab es zweimal keine Untersuchung, einmal ließ sich ein *Enterococcus faecium*, zweimal *Enterobacter cloacae* feststellen. Der Peritonitis Fall wurde nicht mikrobiologisch diagnostiziert, bei den zwei Fällen mit nekrotisierender Enteroocolitis konnten beide Male jeweils kein Erreger gefunden werden. Die Wundinfektion war positiv auf *Staphylococcus epidermidis*. Zuletzt wurde bei der Osteomyelitis ein *Enterococcus faecium* erfasst.

In 5 Fällen gab es jeweils einen zweiten Nachweis: Die Pneumonie wies zusätzlich einen *Acinetobacter baumannii* auf, einer der Harnwegsinfekte einen *Enterococcus faecium* und bei den Katheterinfektionen wurden zusätzlich *Enterobacter cloacae* registriert. Eine Sepsis zeigte weiterhin ein *Pseudomonas aeruginosa*.

In den 34 Infektionsfällen wurden also insgesamt 39 Erreger ermittelt. Abb. 25 gibt die Anteile der einzelnen Erreger an: 7 mal (17.9%) konnte kein Erreger nachgewiesen werden. Es war möglich in 2 Fällen (5.1%) *Klebsiella* spp., 5 (12.8%) *Enterobacter cloacae*, 3 (7.7%) *Enterococcus faecium*, 2 (5.1%) *Acinetobacter baumannii*, 7 (17.9%) koagulasenegative *Staphylokokken* (*Staphylococcus epidermidis* und *capitis*), 2 (5.1%) *Pseudomonas aeruginosa*, 3 (7.7%) *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 (2.6%) *Serratia marcescens* festgestellt werden. Zweimal (5.1%) kamen verschiedene *Candida* Stämme vor. In 5 Fällen (12.8%) wurden keine mikrobiologischen Untersuchungen angestellt.

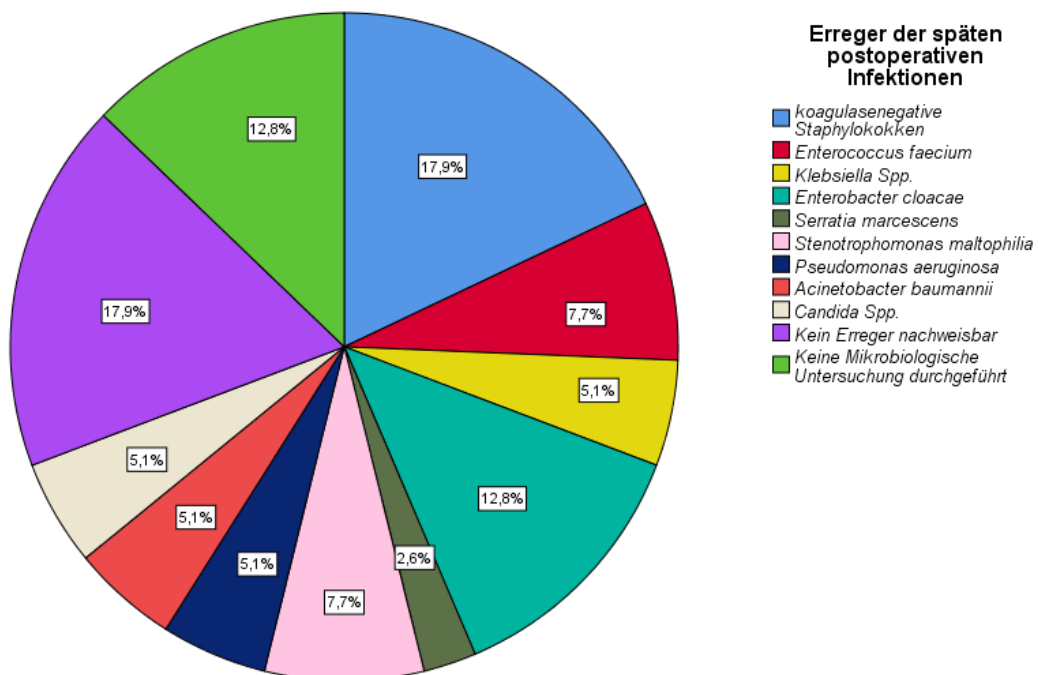


Abbildung 25: Ergebnisse der Erregerdiagnostik bei Infektionen in der späten postoperativen Phase

Alle 34 Infektionsfälle wurden antibiotisch behandelt. Dabei hatten die meisten (n=15, 44.1%) anfänglich eine Cefazolinprophylaxe bei einliegendem ZVK, bzw. Breitbandantibiotika wie die Kombination aus Piperacillin/Tazobanctam (n=10,

29.4%) und Tobramycin oder Vancomycin und Meronem (n=4, 11.8%). 24-mal wurde das Therapieregime dann auf eine spezifischere Therapie umgestellt oder um mindestens ein weiteres Antibiotikum erweitert.

Die 27 Fälle ohne Infektion waren wiederum alle antibiotisch abgedeckt. Dabei wurden 14 mit Cefazolin, 9 mit Piperacillin/Tazobactam/Tobramycin und 4 mit Vancomycin/Meronem behandelt. In 16 Fällen wurde die antibiotische Therapie mindestens einmal im weiteren Verlauf verändert bzw. erweitert.

Kinetik der Laborparameter

CRP

Verlauf

Die Verläufe der CRP Anstiege unterschieden sich (siehe Abb. 26). Während die Mediane der Infektionsfälle ihr medianes Maximum im 2. Wert hatten, sanken die der Fälle ohne Infektion bereits leicht nach dem 1. Wert. Auch die Absolutwerte der Infektionsfälle waren im Median höher und wiesen eine größere Streuung auf. Auf den Schaubildern von Abbildung 26 nicht dargestellt ist die Dauer des Anstiegs bis zum Maximum. Diese betrug im Durchschnitt bei den Infektionsfällen 2.29 Tage (Range 1 – 5 Tage, SD 0.9) und bei denen ohne 1.78 Tage und war im Maximum 2 Tage signifikant kürzer (Range 1 – 3 Tage, SD 0.8), $p=0.023$ (t-Test für unabhängige Variablen).

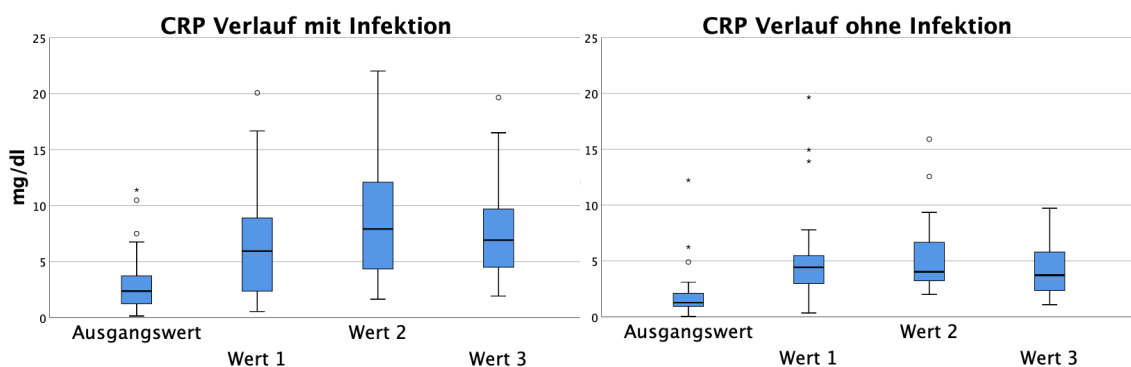


Abbildung 26: Verlauf der CRP Anstiege in der späten postoperativen Phase mit (n=34) und ohne Infektion (n=27)

Tageswerte

Tabelle 16: Tageswerte der CRP Anstiege in der späten postoperativen Phase mit (n=34) und ohne Infektion (n=27)

	CRP mit Infektion	CRP ohne Infektion	
	Tageswerte [mg/dl], Median (Range; n)	Tageswerte [mg/dl], Median (Range; n)	p-Werte
Ausgangswert	2.37 (0.15 – 11.4; n=34)	1.26 (0.02 – 12.23; n=27)	p=0.04
Wert 1	5.94 (0.54 – 20.07; n=32)	4.43 (0.34 – 19.65; n=26)	p=0.247
Wert 2	7.91 (1.64 – 22.02; n=32)	4.02 (1.99 – 15.9; n=25)	p=0.009
Wert 3	6.92 (1.92 – 19.65; n=28)	3.72 (1.08 – 9.72; n=24)	p=0.001

Die in Tab. 16 angegebenen Tageswerte unterschieden sich signifikant am Ausgangstag, sowie am 2. und 3. Tag des Anstiegs.

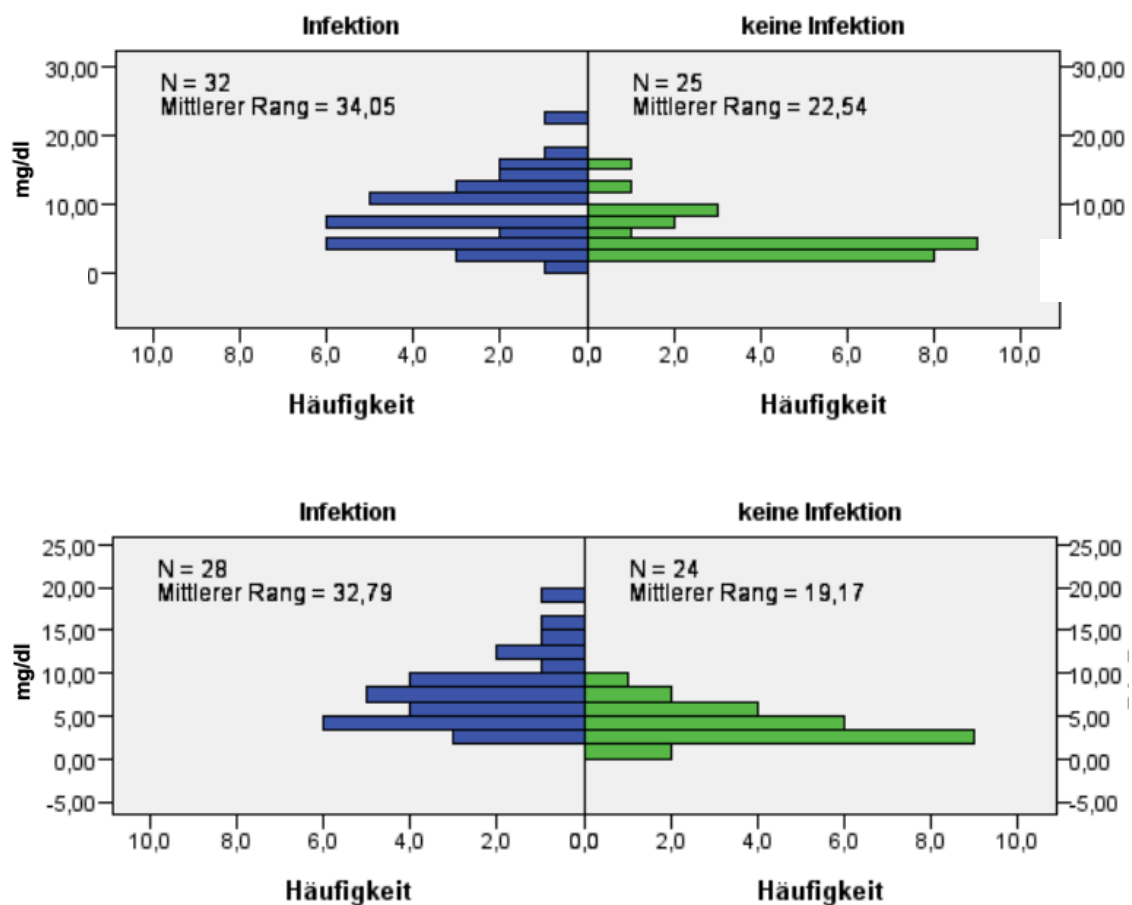


Abbildung 27: Verteilungen der CRP Tageswerte am Steigungstag 2 (oben) und Steigungstag 3 (unten) nach Infektionsmodalität

Betrachtete man die in Abb. 27 dargestellten Verteilungen der Tageswerte, so findet man am Ausgangstag eine Häufung der Infektionsfälle im höheren Bereich. Das galt in noch größerem Maße für die Verteilung des 2. und 3. Wertes.

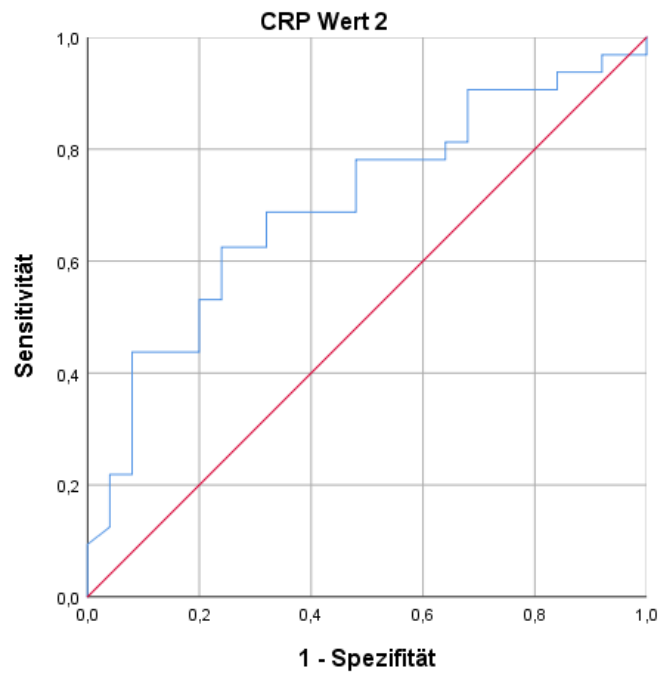


Abbildung 28: ROC Kurve des CRP Wertes 2

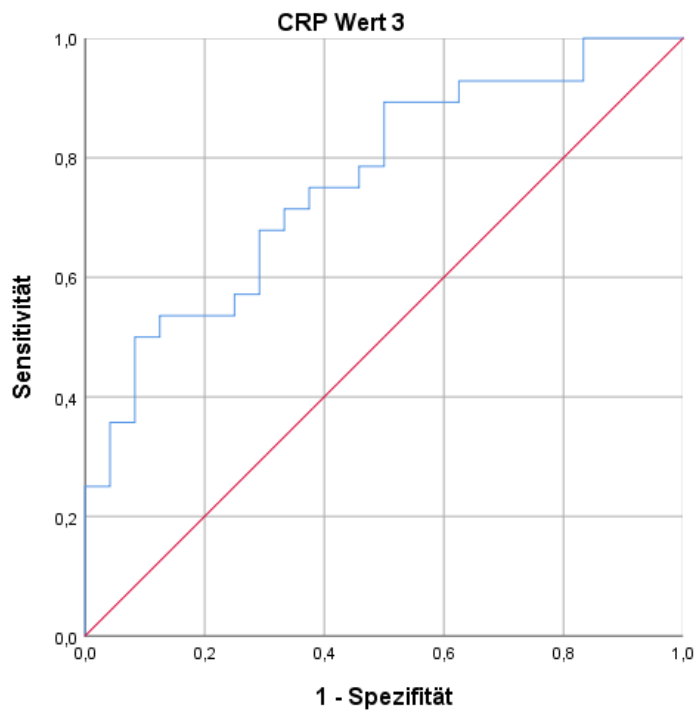


Abbildung 29: ROC Kurve des CRP Wertes 3

An den ROC Kurven (siehe Abb. 28 und 29) ließen sich die Sensitivität und Spezifität an beliebigen Cut-off Werten ablesen. Für den Cut-off Werte von ≥ 5.53 mg/dl des 2. Wertes ergab sich eine Sensitivität von 0.688 und eine Spezifität

von 0.68; bei 4.71 mg/dl für Wert 3 lag die Sensitivität bei 0.7 und die Spezifität bei 0.685. In einer Kreuztabelle berechnete sich schließlich ein ppW von 73.3% und ein npW von 63% an Tag 2 (vgl. Tab. 17) bzw. ein ppW von 70% und ein npW von 68.2% für ≥ 4.71 mg/dl an Tag 3 (s. Appendix 4).

Wie bereits in Abb. 26 zu sehen war, gehörten ab dem Cut-off von ≥ 9.8 mg/dl alle zur Gruppe der Infektionen. Dabei hatten wir eine Sensitivität von nur 0.25, aber eine Spezifität von 1.

Tabelle 17: Kreuztabelle Cut-off des CRP Wertes 2 x späte postoperative Infektionen

Kreuztabelle: CRP von 5.53 mg/dl als Test an Wert 2		Test		Gesamt	
		positiv	negativ		
+ Infektion	+ Anzahl (% der Infektionen)	22 68.8%	10 31.2%	32	100.0%
	+ % des Tests	73.3%	37.0%	56.1%	
Keine Infektion	Anzahl (% der Infektionen)	8 32.0%	17 68.0%	25	100.0%
	% des Tests	26.7%	63.0%	43.9%	
Gesamt	Anzahl	30 57.6%	27 47.4%	57	100.0%
	% des Tests	100.0%	100.0%		

Steigung

Tabelle 18: Steigungen und Verhältnisse der späten postoperativen CRP Anstiege mit (n=34) und ohne Infektion (n=27)

	CRP mit Infektion	CRP ohne Infektion	
	Steigung [(mg/dl)/Tag], Median (Range; n)	Steigung [(mg/dl)/Tag], Median (Range; n)	p-Werte
Wert 1	3.03 (0.09 – 9.59; n=32)	2.72 (0.16 – 18.17; n=26)	p=0.913
Wert 2	2.63 (-5.55 – 14.69; n=30)	-0.13 (-5.61 – 7.68; n=24)	p=0.005
Wert 3	-0.71 (-10.15 – 10.68; n=27)	-1.06 (-7.65 – 2.65; n=23)	p=0.69
Ausgangswert auf Wert	2.79 (-0.25 – 7.45; n=32)	1.21 (-1.45 – 7.21; n=25)	p=0.015
Wert 1 auf Wert 3	1.4 (-4.1 – 8.58; n=26)	-0.6 (-5.7 – 2.42; n=23)	p=0.037
	Verhältnis, Median (Range; n)	Verhältnis, Median (Range; n)	p-Werte
Wert 1	1.85 (1.06 – 19.93; n=32)	2.84 (1.22 – 17; n=26)	p=0.072
Wert 2	1.51 (0.41 – 10.3; n=30)	0.97 (0.45 – 10.47; n=24)	p=0.085
Wert 3	0.91 (0.25 – 3.89; n=27)	0.7 (0.41 – 1.93; n=23)	p=0.408
Ausgangswert auf Wert	3.01 (0.87 – 52.07; n=32)	3.01 (0.76 – 122; n=25)	p=0.962
Wert 1 auf Wert 3	1.65 (0.3 – 10.09; n=26)	0.77 (0.24 – 5.62; n=23)	p=0.138

Wie bereits in der grafischen Auswertung zu sehen war, gab es deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Bei den Steigungen war das auf den 2. Wert am deutlichsten (s. Tab. 18). Hier gab es in der Gruppe mit Infektion einen medianen Anstieg von 2.63 (mg/dl)/Tag, in der Gruppe ohne Infektion fielen

die Werte bereits im Median um -0.13 (mg/dl)/Tag. Außer der Steigung auf Wert 2 waren noch diejenigen vom Ausgangswert auf Wert 2 und von Wert 1 auf 3 signifikant unterschiedlich.

Die entsprechenden ROC Kurve war beim Anstieg auf Wert 2 ähnlich konfiguriert wie die oben gezeigten. Die ROC Kurven des Anstiegs von Wert 0 auf 2 bzw. Wert 1 auf 3 zeigten sich anfangs voluminös, schnitten aber nach etwa 2/3 des Schaubilds die Winkelhalbierende. Sie lieferten folgende Cut-off Werte:

- Tag 2: Cut-off ≥ 1.2 (mg/dl)/Tag, Sensitivität 0.733, Spezifität 0.667, ppW 73.3%, npW 66.7%
- Ausgangswert auf Wert 2: ≥ 1.735 (mg/dl)/Tag, Sensitivität 0.719, Spezifität 0.64, ppW 71.9%, npW 64%
- Steigungswert 1 auf 3: ≥ 0.64 (mg/dl)/Tag, Sensitivität 0.654, Spezifität 0.652, ppW 68%, npW 62.5%

Trend und Verhältnis

Wie bereits in der frühen postoperativen Phase gezeigt, glichen sich der Trend und das Verhältnis in allem bis auf die Achsbeschriftung. Deshalb stellten wir von da an nur noch das Verhältnis dar. Dieses zeigte allerdings keine Signifikanz beim Vergleich von Fällen mit und ohne Infektion in der späten postoperativen Phase.

Weitere Parameter

Leukozytenzahl

Die grafische Auswertung (siehe Abb. 30) der Leukozytenzahlen während eines CRP Anstiegs zeigte geringe Unterschiede der Mediane, die keine wesentlichen Schwankungen boten und die physiologischen Grenzwerte respektierten. Die Maxima waren bei den Infektionsfällen am 2., bei denen ohne am 1 Wert erreicht. Die Fälle mit Infektion wiesen größere Streuungen und Extrema auf.

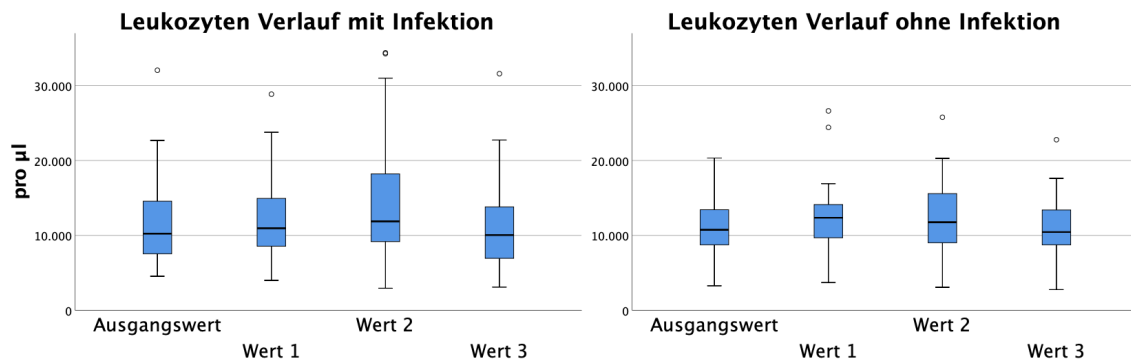


Abbildung 30: Verlauf der Leukozytenzahl während der CRP Anstiege im späten postoperativen Verlauf mit (n=34) und ohne Infektion (n=27)

Tabelle 19: Tageswerte und Kinetik der Leukozytenzahl während der CRP Anstiege in der späten postoperativen Phase mit (n=34) und ohne Infektion (n=27)

	Leukozyten mit Infektion	Leukozyten ohne Infektion	
	Tageswerte [μl], (Range; n)	Tageswerte [μl], (Range; n)	p-Werte
Ausgangswert	10220 (4540 – 32060; n=33)	10740 (3260 – 20330; n=26)	
Wert 1	10950 (3990 – 28860; n=31)	12355 (3700 – 26630; n=26)	p=0.451
Wert 2	11875 (11875 – 34390; n=30)	11755 (3070 – 25780; n=26)	p=0.622
Wert 3	10045 (3090 – 31600; n=26)	10440 (2750 – 22780; n=23)	p=0.689
	Steigung [$(\mu\text{l})/\text{Tag}$], (Range; n)	Steigung [$(\mu\text{l})/\text{Tag}$], (Range; n)	p-Werte
Wert 1	1100 (-8500 – 9360; n=30)	710 (-3430 – 14250; n=25)	p=0.691
Wert 2	930 (-7570 – 10620; n=28)	-620 (-11120 – 5900; n=25)	p=0.444
Wert 3	-2435 (-16010 – 3500; n=24)	-590 (-10970 – 4540; n=23)	p=0.007
Ausgangs- auf 2. Wert	760 (-3795 – 11655; n=30)	405 (-3295 – 6700; n=25)	p=0.447
Wert 1 auf Wert 3	-1030 (-6390 – 3915; n=25)	-540 (-8290 – 2955; n=22)	p=0.193
	Verhältnis (Range; n)	Verhältnis (Range; n)	p-Werte
Wert 1	1.18 (0.63 – 1.96; n=30)	1.11 (0.83 – 2.15; n=25)	p=0.612
Wert 2	1.08 (0.48 – 1.73; n=28)	0.99 (0.54 – 1.61; n=25)	p=0.383
Wert 3	0.78 (0.38 – 1.34; n=24)	0.91 (0.46 – 1.3; n=23)	p=0.037
Ausgangs- auf 2. Wert	1.14 (0.52 – 3.43; n=30)	1.05 (0.58 – 2.13; n=25)	p=0.698
Wert 1 auf Wert 3	0.79 (0.33 – 1.51; n=25)	0.88 (0.32 – 1.61; n=22)	p=0.359

Für die in Tab. 19 gegebenen Tageswerte traf es tatsächlich zu, dass keine Signifikanz festgestellt werden konnte. Bei näherer Betrachtung war jedoch zu erkennen, dass sowohl die Steigung als auch das Verhältnis des 3. Wertes einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bot.

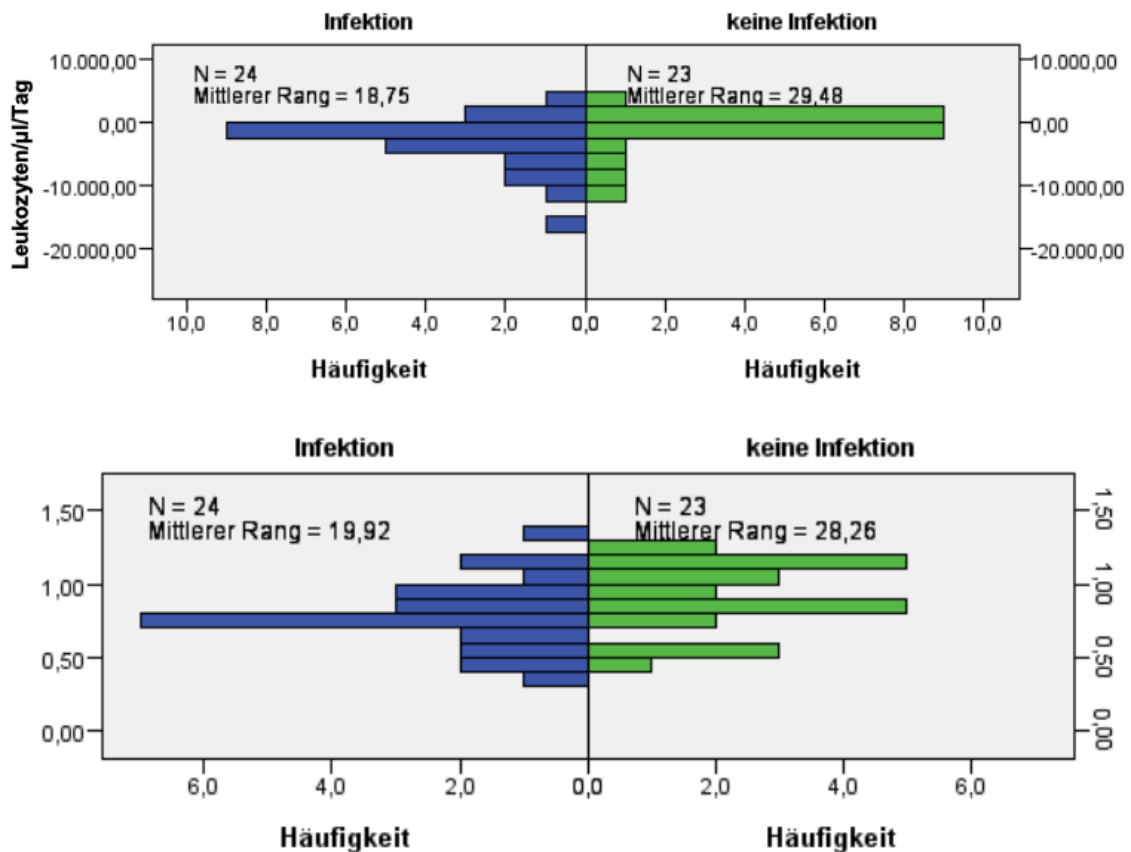


Abbildung 31: Verteilungen der Steigung (oben) und des Verhältnisses (unten) der Leukozytenzahlen an Wert 3 nach Infektionsmodalität

Abb. 31 gibt einen Überblick über Steigung und Verhältnis der Leukozytenzahlen. Die Verteilung der Steigungen hatte in beiden Gruppen die größte Häufung um 0, wobei die Gruppe mit Infektion tendenziell noch niedriger war. Die Verhältnisse der Fälle ohne Infektion hatten eine Häufung an höherer Stelle als die mit.

Die ROC Kurven zeigten jeweils einen stärker gewölbten Verlauf. Sie ergaben auch, dass eine geringere Steigung, bzw. hier ein stärkerer Abfall der

Leukozytenzahlen eher für eine Infektion sprach. Die Ergebnisse inklusive der Berechnungen mittels Kreuztabellen waren folgende:

- Steigung $\leq -1705/\mu\text{l}/\text{Tag}$, Sensitivität 0.75, Spezifität 0.696, ppW 72%, npW 72.7%
- Verhältnis ≤ 0.859 , Sensitivität 0.708, Spezifität 0.739, ppW 73.9%, npW 70.8%

Neutrophile Granulozyten

In der Gegenüberstellung der Verläufe (s. Abb. 32) des Anteils der neutrophilen Granulozyten waren bereits Unterschiede zu erkennen. Während die Fälle ohne Infektion im Median über den Ausgangswert und die folgenden 2 Tage nahezu konstant blieben, zeigte sich ein Anstieg der Neutrophilen über zwei Tage mit anschließend stärkeren Abfall.

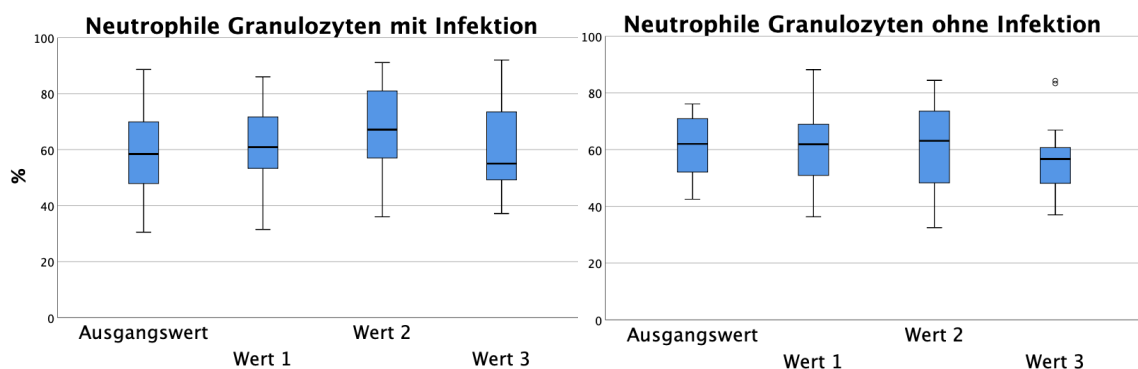


Abbildung 32: Verlauf des Anteils an neutrophilen Granulozyten während der CRP Anstiege im späten postoperativen Verlauf mit (n=34) und ohne Infektion (n=27)

Auch boten sie eine größere Streuung, sodass bereits Fälle aus dem 2. Quartil am Zeitpunkt der Erhebung von Wert 2 unphysiologisch hoch waren. Die Absolutwerte der Mediane blieben in beiden Gruppen jeweils physiologisch.

Tabelle 20: Tageswerte des Anteils an neutrophilen Granulozyten während der CRP Anstiege in der späten postoperativen Phase mit (n=34) und ohne Infektion (n=27)

	Neutrophile Gr. mit Infektion	Neutrophile Gr. ohne Infektion	p-Werte
	Tageswerte [%], Median (Range; n)	Tageswerte [%], Median (Range; n)	
Ausgangswert	58.5 (30.5 – 88.6; n=32)	62 (42.5 – 76.1; n=27)	p=0.308
Wert 1	60.9 (31.5 – 86; n=29)	61.9 (36.3 – 88.2; n=24)	p=0.872
Wert 2	67.2 (36 – 91.1; n=28)	63.1 (32.5 – 84.4; n=23)	p=0.094
Tag 3	55 (37.2 – 92; n=25)	56.7 (37 – 84.3; n=21)	p=0.643

Nach der Testung der Tageswerte mittels Mann-Whitney U Test zeigte sich hingegen, dass diese nicht signifikant unterschiedlich waren (s. Tab. 20).

Steigung und Verhältnis

Tabelle 21: Steigungen und Verhältnisse des Anteils an neutrophilen Granulozyten während der CRP Anstiege in der späten postoperativen Phase mit (n=34) und ohne Infektion (n=27)

	Neutrophile Gr. mit Infektion	Neutrophile Gr. ohne Infektion	p-Werte
	Steigung [%/Tag], Median (Range; n)	Steigung [%/Tag], Median (Range; n)	
Wert 1	6.9 (-20.8 – 27.5; n=28)	-0.3 (-38.7 – 29.9; n=24)	p=0.13
Wert 2	3.6 (-15.8 – 42.2; n=26)	-4 (-22.7 – 23.3; n=21)	p=0.346
Wert 3	-4.9 (-40.9 – 12.5; n=23)	-2.4 (-26 – 12.2; n=21)	p=0.589
Ausgangswert auf Wert 2	5.6 (-12.4 – 18.8; n=28)	-0.1 (-14.5 – 13.8; n=23)	p=0.046
Wert 1 auf Wert 3	0.1 (-24.4 – 8.9; n=24)	0.7 (-11.8 – 11.4; n=20)	p=0.944
	Verhältnis, Median (Range; n)	Verhältnis, Median (Range; n)	p-Werte
Wert 1	1.1 (0.69 – 1.56; n=28)	1 (0.48 – 1.51; n=24)	p=0.132
Wert 2	1.04 (0.77 – 1.86; n=26)	0.95 (0.67 – 1.49; n=21)	p=0.38
Wert 3	0.92 (0.5 – 1.32; n=23)	0.96 (0.65 – 1.38; n=21)	p=0.597
Ausgangswert auf Wert 2	1.2 (0.59 – 1.93; n=28)	1 (0.61 – 1.59; n=23)	p=0.092
Wert 1 auf Wert 3	1 (0.43 – 1.29; n=24)	0.98 (0.66 – 1.63; n=20)	p=0.906

Die Tab. 21 zeigt die Steigungen und Verhältnisse des Anteils an neutrophilen Granulozyten. Die Auswertung dieser Parameter mittels Mann-Whitney U Test ergab eine Signifikanz beim absoluten Anstieg vom Ausgangswert auf Wert 2.

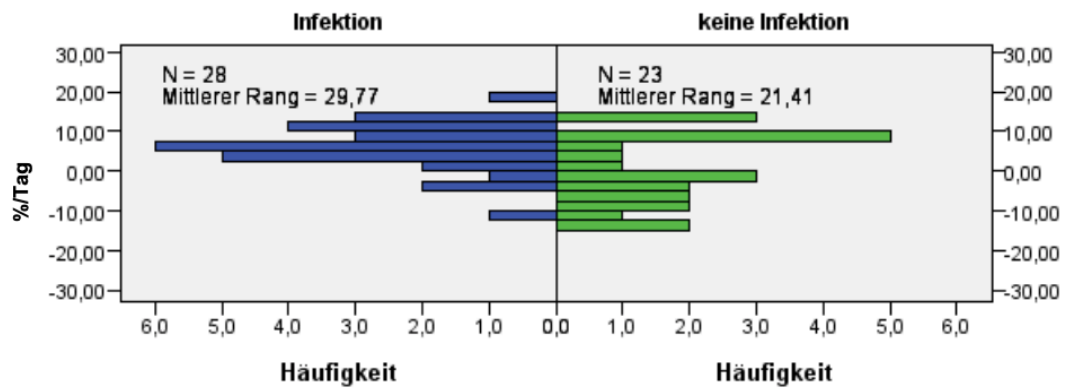


Abbildung 33: Verteilung der Steigungen der neutrophilen Granulozyten vom Ausgangs- auf der 2. Wert nach Infektionsmodalität

An der in Abb. 33 dargestellten Steigungsverteilung sieht man, dass sich das Hauptfeld der Fälle mit Infektion eher im positiven befand, die Werte also anstiegen. Die Fälle ohne Infektion verteilen sich eher um den Nullpunkt und darunter.

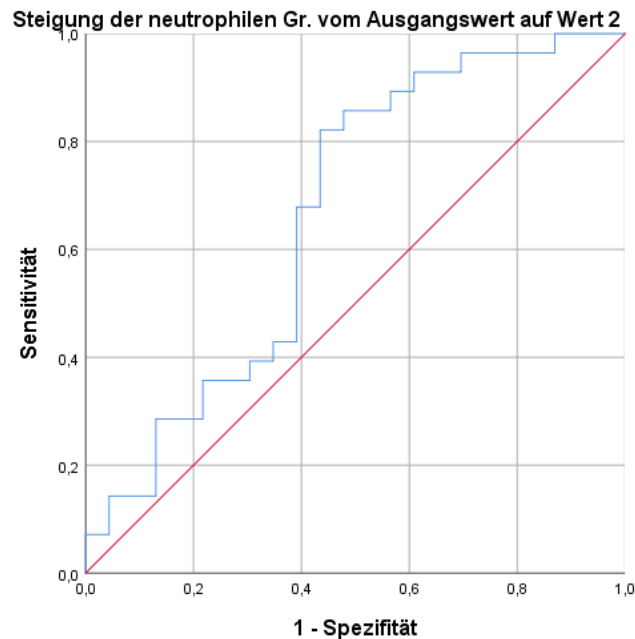


Abbildung 34: ROC Kurve der Steigung der neutrophilen Granulozyten vom Ausgangs- auf dem 2. Wert

Die in Abb. 33 geplottete ROC Kurve zeigte im ersten Drittel eine relative Nähe zur Winkelhalbierenden. Danach nahm die Wölbung zu und erlaubte die Suche nach einem Cut-off Wert. Lag dieser für die Steigung vom Ausgangs- auf den 2. Wert bei ≥ 2.35 %/Tag über 2 Tage, so war eine Sensitivität von 0.821 und eine

Spezifität von 0.565 gegeben. Das entsprach einem ppW von 69.7% und einem npW von 72.2%.

Thrombozyten

Grafisch ließ sich bei den ersten zwei Werten kein Unterschied in der Thrombozytenzahl feststellen, wie Abb. 35 belegt. Wert 2 und 3 imponierten in der Gruppe ohne Infektion etwas höher. In dieser Gruppe waren auch die Extrema am Ausgangswert und Wert 1, sowie die Spannweite von Wert 3 größer. Die Testreihe mit dem Mann-Whitney-U Test kam zu dem Ergebnis, dass weder die Tageswerte, noch Steigung oder Verhältnis sich signifikant zwischen den beiden Gruppen unterschieden (Werte und Test s. Appendix 5).

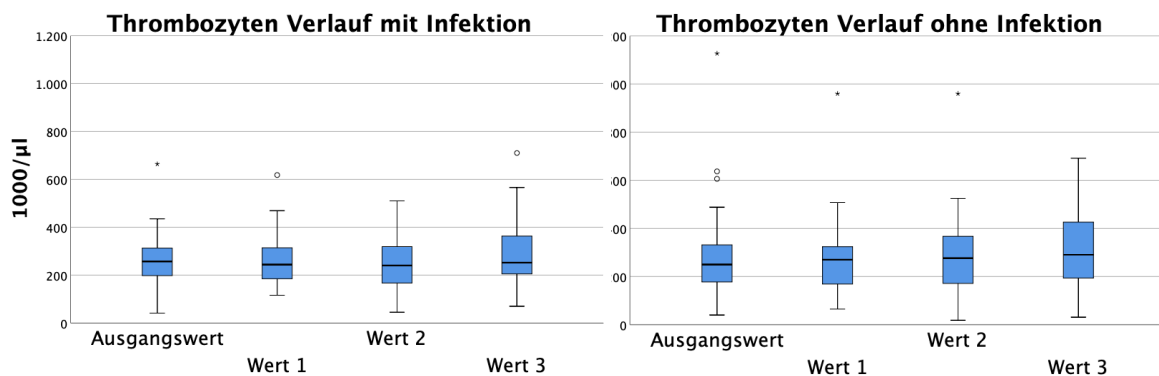


Abbildung 35: Verlauf der Thrombozytenzahl während der CRP Anstiege im späten postoperativen Verlauf mit (n=34) und ohne Infektion (n=27)

Diskussion

Infektionen von Neugeborenen und Säuglingen mit angeborenem Herzfehler sind eine gefürchtete Komplikation in der kinder-kardiologischen Intensivmedizin. Die Differenzierung zwischen einem komplikationslosen postoperativen Verlauf und einer Infektion ist postoperativ schwierig. In der vorliegenden Studie wurden Klinik, Vitalparameter (Herzfrequenz, Atemfrequenz, Temperatur) und der Verlauf des CRPs und Differentialblutbilds von Säuglingen nach Operation am CPB betrachtet. Dabei wurden zwei zeitliche Abschnitte unterschieden, bei denen im ersten der Verlauf der Laborparameter innerhalb der ersten 3 Tage postoperativ untersucht wurde. Der späte postoperative Verlauf bezieht sich auf den 4. Tag bis zur vollendeten 4. Woche postoperativ. Auch hier wurden die laborchemischen Parameter hinsichtlich ihrer Bedeutung für Infektionen betrachtet.

Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Studie bestand aus 191 Patienten, von denen 54.5% männlich waren. Dies stimmt mit den Ergebnissen der PAN Studie (Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen in Deutschland) überein. Diese beschreibt zwar eine Mädchenwendigkeit von 54.3%, deutet aber auch an, dass Jungen eher an schwereren Herzfehlern leiden (58.4%), die operationsbedürftig sind [1].

18.8% unserer Patienten wiesen den angeborenen Herzfehler im Rahmen einer syndromalen Erkrankung (z.B. Trisomie 21, Di-George Syndrom und Ullrich Turner Syndrom) auf. Die Verteilung entspricht im Wesentlichen der in der Literatur beschriebenen Epidemiologie von 15 – 20% [39].

Die zugrundeliegenden angeborenen Herzfehler unseres Patientenkollektivs zeigten im Vergleich zur PAN Studie jedoch eine deutlich abweichende Verteilung. Septumdefekte waren mit knapp 30 % zwar die größte Gruppe unseres Patientenkollektivs, blieben aber weit unter dem von Lindinger et al. beschriebenen Anteil von etwa 70%. Das Hypoplastische Linksherzsyndrom hat eine Prävalenz von 1.4%, machte aber in unserem Kollektiv mit 14.4% einen

zehnmal höheren Anteil aus [1]. Ähnlich verhält es sich auch mit der Transposition der großen Arterien (Prävalenz 2.2% der angeborenen Herzfehler in Deutschland vs. 12.3% unseres Kollektivs).

Hierfür gibt es verschiedene Gründe. In unserem Kollektiv sind nur Säuglinge nach Operation am CPB erfasst. Bestimmte Herzfehlerbildungen (insbesondere kleine Ventrikelseptumdefekte) bedürfen aber keiner operativen Behandlung. Andere Herzfehler werden elektiv im Kleinkindalter behandelt. In unserem Kollektiv findet sich zudem ein relatives Übergewicht von komplexen Fällen (z.B. hypoplastisches Linksherzsyndrom), da die Abteilung für Kinderkardiologie und die Herz-Thorax-Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Tübingen (UKT) ein anerkanntes Zentrum für angeborene Herzfehler ist.

Die mediane Behandlungsdauer all unserer Fälle betrug für die Intensivstation 10 Tage (Range 0-216 Tage) bei 22 Tagen medianer Hospitalisationsdauer am UKT (5-279 Tage). Es wurde darauf geachtet, dass die Patienten präoperativ möglichst keine Infektionen hatten, um die perioperativen Risiken so gering wie möglich zu halten. Postoperative Infektionen (Sepsis) wurden u.a. als Risikofaktoren für eine längere Behandlungsdauer bei pädiatrischen Patienten nach Herz-Thorax Chirurgie beschrieben [18]. Allerdings wird die Behandlungsdauer zusätzlich von vielen anderen Faktoren determiniert, Beispiele hierfür sind geringes Alter, präoperative Beatmung und myokardiale Dysfunktion, OP-Dauer, Prostaglandinbedarf, Komorbiditäten etc. [18, 19]. In einer Studie an Kindern mit angeborenem Herzfehler gaben Pagowska-Klimek et al. eine mediane Behandlungsdauer auf der Intensivstation von 6.05 Tagen an. Die Differenz zu unserem Ergebnis hat vermutlich folgende Ursachen. Etwa 11% des Kollektivs waren bei Pagowska-Klimek et al. nicht am CPB operiert worden. Eingeschlossen waren zudem auch ältere pädiatrische Patienten, die laut den Studienergebnissen im Median eine kürzere Verweildauer hatten [18].

Frühe postoperative Phase

SIRS

Die Hälfte unserer Fälle mit einer Infektion wiesen gleichzeitig ein SIRS auf. Bei Fällen ohne Infektion lagen jedoch ebenfalls in 54.5% positive SIRS Kriterien vor. Die SIRS Kriterien alleine sind also in unserem Setting kaum aussagekräftig. Sie weisen weder auf eine Infektion hin, noch dienen sie dem Ausschluss einer Infektion. Mögliche Ursachen dafür sind, dass die Temperatur, die Leukozytenzahl, die Atemfrequenz und die Herzfrequenz durch die Operation an sich wie auch die postoperative Therapie beeinflusst wurden. Die iatrogen durch physikalische Kühlung verursachte postoperative Hypothermie nach CPB Operation zur Prävention von schweren Herzrhythmusstörungen stellt ein positives SIRS Kriterium dar. Der Einsatz von Steroiden, maschineller Beatmung und kardialer Schrittmacher verzerrten zudem die SIRS Kriterien wie Leukozytenzahl, Atemfrequenz und Herzfrequenz.

Reny et al. berichteten hingegen, dass ein SIRS (in dieser Studie in 96% der Infektionsfälle positiv) zusätzlich zu erhöhtem CRP mit einer Infektion assoziiert war [31]. Diese Diskrepanz mag den unterschiedlichen Kollektiven geschuldet sein, da in Renys Setting Erwachsene untersucht wurden, von denen nur ein kleiner Teil kardiochirurgische Patienten darstellen.

Die Ergebnisse von Boehne et al. zeigten, dass ein SIRS vor allem von der Dauer des CPB und der Menge an infundiertem Fresh Frozen Plasma abhängig ist. Nach ihren Ergebnissen verlängerte ein SIRS den Aufenthalt auf der PICU, hatte aber keinen Einfluss auf Laborparameter wie CRP, Thrombozytenzahl oder IL-6 [40]. Es ist also zu vermuten, dass die Vielzahl an perioperativen Einflussfaktoren in unserem Patientenkollektiv das Vorliegen eines SIRS beeinflusste und verzerrte und dieses klinische Kriterium somit nicht geeignet erscheint das Vorliegen von Infektionen in der frühen postoperativen Phase auszuschließen oder zu erhärten.

Infektionen

In der frühen postoperativen Phase, also den ersten drei Tagen nach CPB, traten 22 Infektionen auf, was 9.3% aller untersuchten Fälle entsprach. Die große

Mehrheit davon (59.1%) waren Infektionen der Atemwege, gefolgt von je 9.1% Harnwegsinfekten, NEC und Mediastinitis. Die häufigsten Erreger waren *Klebsiella* spp. (n=3; 13.6%), *Enterobacterales* (n=4; 18.2%), *Haemophilus influenzae* (n=2; 9.1%) und *Moraxella catarrhalis* (n=2; 9.1%).

Alle Patienten der pädiatrischen Intensivstation der Universitätsklinik Tübingen erhielten eine prolongierte perioperative antibiotische Prophylaxe mit Cefazolin während der Liegedauer des ZVKs. Oftmals wurde diese empirisch umgestellt, wenn der Verdacht auf eine Infektion bestand.

Verglichen mit den Statistiken des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Surveillance von nosokomialen Infektionen, die eine Prävalenz nosokomialer Infektionen in der allgemeinen Intensivmedizin (also einschließlich Erwachsener) von 14.81% in Deutschland angibt, zeigte sich in unserer Studie ein geringerer Anteil. Die Arten der nosokomialen Infektion wurden vom NRZ in absteigender Häufigkeit mit Atemwegsinfektionen, postoperativen Wundinfektionen und HWI angegeben. Die bei unseren Patienten nachgewiesenen Erreger unterschieden sich stark, da *Klebsiella* spp. beim NRZ mit 4.5% auf Platz 8 rangieren, *Enterobacter cloacae* mit 2.6% an 10. Stelle und *Haemophilus influenzae* sowie *Moraxella catarrhalis* nicht aufgeführt sind [21].

Für ZVK assoziierte Sepsis und beatmungsassoziierte Pneumonien in der Pädiatrie wurden gesonderte Zahlen erhoben. Demnach war hier die katheterassoziierte Sepsis am häufigsten. Die entsprechenden Erreger waren hier in absteigender Reihenfolge koagulasenegative *Staphylokokken*, *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Staphylococcus aureus* und *Klebsiella* spp. Für beatmungsassoziierte Pneumonien, welche die zweithäufigste Infektionsentität war, kamen *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* und *Stenotrophomonas maltophilia* als Erreger in Frage [41].

Dem gegenüber sind im Erregerspektrum unserer Intensivstation mehr gramnegative Bakterien vertreten. Dies könnte eine Folge der prolongierten antibiotischen Prophylaxe mit Cefazolin sein, wodurch eine Selektion gramnegativer Erreger und von Enterokokken, die eine intrinsische Resistenz gegen Cephalosporine haben, entsteht [42].

Laborparameter

CRP

In der aktuellen Literatur finden sich bereits Untersuchungen zur Kinetik des CRPs und anderer Laborparameter, die bei pädiatrischen kardiochirurgischen Patienten durchgeführt worden [3-6, 9, 29, 32, 43-48]. In dieser Arbeit untersuchten wir erstmals explizit die Steigung, den Trend und das Verhältnis dieser Parameter (vgl. Abb. 2-5).

Sowohl die Fälle mit als auch ohne Infektion zeigen den bereits beschriebenen Verlauf eines postoperativen CRP Anstiegs mit einem Maximum nach etwa 48 Stunden und einem darauffolgenden Abfall [3, 5, 9, 32, 49], vereinzelt wird auch ein Anstieg bis Tag 3 beschrieben [35].

Die absoluten Tageswerte des CRP schienen auf den ersten Blick eine Unterscheidung zwischen den Fällen mit und ohne Infektionen zuzulassen, da die Mediane ohne Infektion niedriger lagen. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant.

Tatsächlich wiesen die absoluten Werte des CRP eine äußerst ausgeprägte interindividuelle Varianz auf, die Spanne bei den Fällen ohne Infektionen war größer als bei denen mit. Ein Vergleich der absoluten CRP Werte der Patienten mit und ohne Infektion an den Tagen 1 bis 3 ergab keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Unsere Beobachtungen legen daher nahe, dass kein einzelner Cut-off Wert der Diagnose einer Infektion dienlich ist. Ähnliches wurde bereits von Reny et al. beschrieben [31].

Das Verhältnis der CRP Werte des 1. postoperativen Tages zum präoperativen Wert und des 3. postoperativen Tages zum 2. zeigte hingegen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Das Verhältnis von Tag 1 war bei den Fällen ohne Infektion steiler (67.08 vs. 10, $p=0.04$). Ein Cut-off Wert vom 25.92-fachen des präoperativen Wertes zeigte sich mit einer Sensitivität von 69.2%, einer Spezifität von 60%, einem ppW von 13%, und einem npW von 95.7%.

Damit lag bei Patienten, die am 1. postoperativen Tag um mehr als das 25.92-fache anstiegen mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 95% keine postoperative Infektion vor. Der Abstand der Messung zum Ende der Operation

spielte dabei keine Rolle, da die Patienten ohne Infektion im Median eine Stunde später aus dem Op zurück waren, sodass das CRP eigentlich weniger Zeit hatte um anzusteigen [25].

Die Ursache für diesen Unterschied ist unklar. Denkbar sind zum einen, dass wegen der kleinen Zahl von nur 13 Fällen mit Infektion gegenüber von 150 Fällen ohne Infektion ein gewisser Bias entstanden ist. Hinzu kommt, dass geringe Messabweichungen des präoperativen Wertes, der als kleine Zahl im Nenner steht, eine große Auswirkung auf das Verhältnis an Tag 1 hätte. Ob eine starke frühe inflammatorische Antwort vor allem bei Patienten ohne perioperative Infektion auftritt und als Zeichen einer adäquaten Immunantwort zu werten ist bleibt fraglich. Dieser Anstieg als adäquate Immunantwort nach chirurgischem Trauma wurde von Frau Dabrowska et al. in einem Artikel näher erläutert. Demnach folgen einer Operation eine proinflammatorische Reaktion (SIRS) mit Zytokinsturm (IL-1, IL-6, $\text{TNF}\alpha$) sowie eine Gegenregulierung durch antiinflammatorische Mediatoren (unter anderem IL-4, IL-10 und IL-1 Rezeptor Antagonist), genannt compensatory anti-inflammatory immune response (CARS) [50]. Des Weiteren beziehen sich die Autoren auf eine Studie von Mokart et al., die den Zusammenhang verschiedener pro- und antiinflammatorischer Zytokine mit Sepsis und septischem Schock untersuchte. Ergebnisse hieraus waren, dass der Spiegel von IL-6 bei Sepsis und septischem Schock gegenüber gesunden Probanden erhöht und eine erhöhte Konzentration von IL-1 Rezeptor Antagonist mit dem Schock assoziiert war [51]. Somit könnte eine stärkere CARS auch in unserer Studie mit schwereren Komplikationen verbunden sein. Sicherlich wäre es interessant, diese Parameter in einer prospektiven Studie noch einmal eingehender zu erforschen und gleichzeitig auch immunologische Parameter wie etwa den CD4/CD8 Quotienten, IL-6 und $\text{TNF}\alpha$ sowie IL-1 Rezeptor Antagonist zu bestimmen, um den Entwicklungsstand des kindlichen Immunsystems und die antiinflammatorische Reaktion mit abzubilden. Möglicherweise war das im Immunsystem der Patienten, die eine Infektion bekamen, weniger weit entwickelt als das bei den Fällen ohne Infektion.

Ebenfalls fanden wir einen signifikanten Unterschied im Verhältnis des CRP von Tag 2 und 3. Der Rückgang des CRPs war in den Fällen ohne Infektion signifikant ausgeprägter (auf das 0.59 fache statt 0.74, $p=0.025$, Cut-off ≥ 0.6 als Indikator für Infektion, Sensitivität 68.2%, Spezifität 50.5%, ppW 13.2%, npW 93.5%). Mit dem genannten Cut-off Wert liegt also mit 93.5%iger Wahrscheinlichkeit keine Infektion vor und die perioperative Prophylaxe könnte beendet werden.

Reny et al. bewerteten in der bereits erläuterten Studie ebenfalls einen Rückgang von über 25% vom 1. auf den 4. postoperativen Tag als Zeichen eines normalen postoperativen Verlaufs. Allerdings wurden die Laborparameter in dieser Studie nur alle 3 – 4 Tage gemessen [31]. D'Souza et al. untersuchten 368 Kinder unter 16 Jahren nach Operation am CPB. Hier unterschieden sich die komplikationslosen von den Infektionsfällen nicht signifikant im Verlauf des CRPs [43]. Die Diskrepanz der Ergebnisse kann auf die verschiedenen Kollektive zurückgehen.

Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass das CRP bei Patienten ohne Infektion schneller ansteigt, aber nach dem Maximum auch schneller wieder rückläufig ist. Wir können lediglich die Schlussfolgerung ziehen, dass direkt postoperativ wie auch am 2. Tag weder die Höhe des CRP noch dessen Kinetik ein verlässliches Kriterium darstellten, eine Infektion von einem komplikationslosen postoperativen Verlauf zu diskriminieren. Ein Abfall auf weniger als 60% des CRP Wertes von Tag 2 am 3. Tag scheint aber eine Infektion, vor allem dann, wenn keine entsprechende klinische Symptomatik besteht, sehr unwahrscheinlich zu machen. Zu beachten ist dabei aber, dass die Cut-off Werte keine besondere Testgüte aufweisen.

Weitere Parameter

Leukozytenzahl

Der Verlauf der Leukozytenzahl zeigte in unserer Studie keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Warren et al. beschreiben in ihrer Abhandlung über die pathogenetischen Vorgänge während eines CPB, dass die Leukozytenzahl zuerst durch einen Verdünnungseffekt der Primingflüssigkeit

fällt, später aber Neutrophile, Monozyten und Lymphozyten aktiviert werden und an der Entzündungsreaktion teilnehmen [10]. Analysen der postoperativen Kinetik aus anderen Studien bestätigten dies. Jauernig untersuchte in seiner Dissertation verschiedene immunologische Parameter nach herzchirurgischen Eingriffen bei Patienten zwischen 30 und 80 Jahren. Seinen Ergebnissen zufolge hatten alle Patienten eine Leukozytose noch am Tag der Operation und es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Infektion [35]. Auch bei Haponiuk et al., die in einer Studie unter anderem den Verlauf von Leukozyten, CRP und PCT bei pädiatrischen Patienten bis zum Alter von 9 Jahre nach CPB untersuchten, fand sich eine Leukozytose mit Maximum am 2. postoperativen Tag und einem Median von 17300 / μ l. Weiterhin kommen sie aber zu dem Schluss, dass ein Parameter alleine keine gute Diskrimination darstellt und mehrere Laborwerte mit der klinischen Situation der Patienten zusammen gesehen werden müssen [9]. In einer etwas differenzierteren Untersuchung zeigt ein Schaubild von Santonocito et al. einen ähnlichen Verlauf mit Maximum zwischen 24 und 48 Stunden postoperativ (etwa 14000 Leukozyten/ μ l) bei erwachsenen Patienten, die keine Infektion aufwiesen. Patienten, die bereits präoperativ eine Infektion hatten, blieben auf konstant hohen Leukozytenzahlen, während solche, die sich postoperativ infizierten um höhere Leukozytenwerte (15000/ μ l) undulierten [30].

Der Grund für die in unserer Studie ausbleibende Leukozytose kann nicht abschließend geklärt werden. Es gibt zu viele Einflussfaktoren, die die Leukozytenzahl betreffen. Mögliche sind unter anderem ein Verdünnungseffekt durch die Primingflüssigkeit und die mechanische Schädigung der Zellen in der Herz-Lungen-Maschine, das SIRS und ein unreifes Immunsystem.

Anteil neutrophiler Granulozyten

Der Anteil an neutrophilen Granulozyten stieg in unserer Studie in beiden Gruppen postoperativ an und hatte seinen Peak am 2. postoperativen Tag. Zu diesem Zeitpunkt gab es auch einen signifikanten Unterschied im Sinne eines höheren Anteils bei Fällen mit Infektion.

Die Ergebnisse decken sich mit der durch Warren et al. beschriebenen pathophysiologischen Aktivierung durch endothelialen und nichtendothelialen Oberflächenkontakt während der Frühphase des CBP, sowie durch die Reperfusion ischämischer Gebiete in der Spätphase [10]. Auch die stärkere Zunahme bei Infektionsfällen lässt sich mit der physiologischen Reaktion auf einen bakteriellen Befall erklären [34].

Beim Cut-off von 72.05% neutrophilen Granulozyten war eine Sensitivität von 63.6%, eine Spezifität von 58.3%, ein ppW von 14.1% und ein npW von 93.7% gegeben. Dabei ist der npW am ehesten zu verwenden. Es ist also bei einem Neutrophilenanteil von unter 72% am 2. Tag postoperativ unwahrscheinlich, dass eine bakterielle Infektion vorliegt. Dazu ist allerdings zu sagen, dass dieser Wert immer noch innerhalb der physiologischen Grenzwerte (hier bis 80%) liegt, der in unserer Studie generell sehr selten überschritten wurde.

Thrombozyten

Eine Verletzung der Integrität der Haut und Organe geht mit einem Abfall der Thrombozytenzahlen einher. Durch die Aggregation werden Blutungen gestillt. Auch ein CPB triggert dieses Absinken zum einen durch Aggregation wegen Kontakt des Blutes mit nichtendothelialen Oberflächen und zum anderen durch eine direkte Schädigung der Thrombozyten wie auch anderer zellulärer Blutbestandteile, da die Rollerpumpen Scherkräfte ausüben, die eine Hämolyse bewirken [35]. Der Kontakt mit den Fremdoberflächen bringt die Plasmaproteine dazu, eine Schicht an diesen zu bilden. Zudem bewirken die durch die Hämolyse freiwerdenden Zellbestandteile eine Aktivierung von Thrombozyten, was zu Mikroembolien führt. Hierdurch sinkt die Zahl der zirkulierenden Thrombozyten weiter [10].

In unserer Untersuchung zeigte sich eine Korrelation zwischen niedrigen Thrombozytenzahlen und Infektionen. Wie bereits erläutert (s. Einleitung S. 9 f.), kommt es bei Infektionen zum Beispiel durch eine intravasale Verbrauchskoagulopathie bei Sepsis zu einem weiteren Abfall der

Thrombozyten. Somit könnte die niedrigere Thrombozytenzahl bei Infektionen tatsächlich auf eine direkte Reaktion zurückzuführen sein.

Andererseits kann die geringere Thrombozytenzahl ein Ausdruck der Dauer des CPB sein, wodurch sowohl Thrombozyten als auch Lymphozyten geschädigt werden und eine passagere Immundefizienz entsteht, was eine Infektion begünstigen würde [10, 35].

Insgesamt ist die Thrombozytenzahl aber für die Prädiktion eines infektiösen Geschehens immer im Zusammenhang mit weiteren beeinflussenden Faktoren zu sehen. Vor allem der intraoperative Blutverlust kann sehr verschieden sein und wurde in unserer Studie nicht berücksichtigt.

Kombination zweier Parameter

Bei simultanen Tests gilt das Resultat als positiv, wenn mindestens einer der beiden Tests positiv ist. Dadurch würde ein Gewinn an Sensitivität, aber ein Verlust an Spezifität erreicht. Nützlich ist dies, wenn möglichst alle von einer bestimmten Erkrankung Betroffenen erkannt werden sollen. Bei sequentiellen Tests, zum Beispiel einem Screening dem ein Bestätigungstest folgt, würden gegenüber den einzelnen Tests die Sensitivität gesenkt, aber die Spezifität gesteigert [52, 53].

Wir verwendeten daher diejenigen Parameter, die vorher eine Signifikanz aufgewiesen hatten und kombinierten sie mit dem CRP Anstieg Verhältnis von Tag 1 und Tag 3. Somit untersuchten wir, ob beim gleichen Patienten zwei Konditionen gleichzeitig vorlagen, die für das Vorhandensein einer Infektion sprechen. Ähnlich ging McMaster et al. vor, indem er in einer Studie die Kinetik von CRP und PCT von 283 Kindern nach CPB untersuchte und für eine Kombination mehrerer Parameter mit dem klinischen Erscheinungsbild plädierte [6].

Wie oben bereits erwähnt, ist die Bedeutung des Verhältnisses von Tag 1 unklar und ein großer Fehler durch Messungenauigkeiten möglich, sodass sich die Diskussion auf die Kombinationsparameter mit dem Verhältnis an Tag 3 beschränken soll. Wir konzipierten die Kombinationsparameter als Score, die wir

um einen Faktor korrigierten, damit die Zahlenwerte der beiden Kombinationsparameter mit der gleichen Größenordnung eingingen.

Am Beispiel des Neutrophilenanteils an Tag 2 addiert mit dem Verhältnis des CRP an Tag 3 ergab sich somit ein hoher Score, wenn die Neutrophilen und/oder das Verhältnis hoch waren. Dabei fiel der Score also auch niedriger aus, wenn einer der beiden Werte niedriger war. Im Gegensatz zu simultanen Tests, war das Ergebnis hier nicht unbedingt positiv, wenn lediglich einer der Parameter einen gewissen Cut-off überschritt.

Durch die von uns entwickelten Formeln zur Kombination des Verhältnisses des CRP an Tag 3 mit dem Neutrophilenanteil an Tag 2 bzw. den Thrombozytenzahlen an Tag 2 und 3 konnten wir die Sensitivität und Spezifität verbessern, was allerdings keine große Anhebung des positiven Vorhersagewertes zur Folge hatte und ebenfalls keine alleinig verlässlichen Tests zur Diagnose einer Infektion darstellte.

Zusammenfassung frühe postoperative Phase

Vor allem die Absolutwerte des CRPs sollten nicht als Kriterium für einen Infektionsverdacht herangezogen oder als Grund für die Eskalation der antiinfektiven Therapie benutzt werden.

Hinweise für eine Infektion, die weitere, spezifischere Untersuchungen nach sich ziehen sollten sind ein inadäquates Absinken des CRP an Tag 3 ($> 60\%$ des CRPs an Tag 2), ein Neutrophilenanteil von über 72% und weniger als Thrombozyten $221 \text{ Tsd}/\mu\text{l}$ an Tag 2. Wenn mehrere dieser Parameter so vorliegen, bzw. der Kombinationsparameter von CRP Verhältnis an Tag 3 und Neutrophilenanteil von Tag 2 einen Wert von über 135.5 erreicht (< 17.2 für den Kombinationsparameter des CRP Verhältnisses an Tag 3 und der Thrombozytenzahl von Tag 2), erhärtet sich der Verdacht.

Ein CRP Verhältnis von < 0.6 am 3. Tag bzw. ein Anteil an neutrophilen Granulozyten unter 72% an Tag 2 macht eine Infektion unwahrscheinlich.

Späte postoperative Phase

SIRS

Auch in der späten postoperativen Phase wurden retrospektiv die Patienten mit SIRS erfasst. Dabei lag in den Fällen ohne Infektion bei 2/3 aller Fälle ein SIRS vor, in den Fällen mit Infektion in der Hälfte. Gründe für diesen hohen Anteil sind einerseits der durch den CPB induzierte Zustand der systemischen Inflammation, der weiterhin persistieren könnte. Zum anderen beeinflusst die kardiologisch-intensivmedizinische Therapie der Patienten auch in der späten postoperativen Phase die Kriterien, die ein SIRS definieren: die kardiale Grunderkrankung selbst, die weitere Beatmung einiger Patienten sowie die Gabe von Medikamenten wie Paracetamol oder Steroiden. Allerdings fiel auf, dass hier der potentielle Störfaktor „postoperative Hypothermie“ weggefallen war. Dagegen kann zur Beurteilung von erwachsenen wie auch pädiatrischen Patienten, die nicht unlängst operiert wurden, ein positives SIRS bezüglich einer möglichen Infektion jedoch ein sinnvolles Hilfsmittel sein, wie Reny et al. postulieren [31].

Infektionen

In der späten postoperativen Phase, also zwischen 4 Tagen und 4 Wochen nach dem CPB, wurden in unserer Studie 34 Fälle einer Infektion diagnostiziert. Gegenüber der frühen Phase sind das 12 mehr. Ursächlich dafür sind der längere Beobachtungszeitraum und die längere Verweildauer auf der Intensivstation, was laut Ott et al., die nosokomiale Infektionen und deren Prävalenz und Risikofaktoren untersuchten, einen Risikofaktor darstellt [54].

Die festgestellten Infektionen unterschieden sich in der Art und Häufigkeit grundlegend sowohl von denen der frühen postoperativen Phase, als auch den angegebenen prozentualen Anteilen, die das nationale Referenzzentrum für die Surveillance von nosokomialen Infektionen beschreibt [21].

Beim größten Anteil der späten Infektionsfälle war in unserer Studie kein klarer Fokus feststellbar. Ansonsten waren die häufigsten in absteigender Reihenfolge katheterassoziierte Infektionen (CLABSI) und Sepsis, Harnwegsinfektionen, respiratorische Infekte und Mediastinitis. Dies begründet sich vor allem in der längeren Zeit auf der Intensivstation und den iatrogen eingebrachten, für die

Therapie teils essentiellen, Fremdkörper wie etwa ZVKs und Blasenkathetern [54].

Die CLABSI spielten in der Frühphase keine Rolle, während sie in der Spätphase mit den Septitiden die wichtigste Infektionsart darstellen. Dabei ist das Infektionsrisiko bei fremdkörperassoziierten Infektionen von der Liegedauer abhängig [55, 56]. Die Sepsis ist mit 5 Fällen gegenüber 1 Fall in der frühen Phase auch bedeutend stärker vertreten, was schlussfolgern lässt, dass einige Infektionen wie HWIs oder Pneumonien zu einer generalisierten Infektion geführt haben können. HWI waren in der späten Phase mit 4 (vs. 2) doppelt so häufig, was ebenfalls im Einsatz von Blasenkathetern begründet sein kann.

Bei den Erregern decken sich unsere Ergebnisse mit der Erregerstatistik pädiatrischer Stationen des NRZ weitestgehend. Während ein Großteil ohne Erregernachweis blieb, waren *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecium* und *Stenotrophomonas maltophilia* die bei uns am häufigsten nachgewiesenen Keime. Bis auf *Stenotrophomonas maltophilia* sind diese auch unter den 5 häufigsten Erregern des NRZ [41]. *Stenotrophomonas maltophilia* könnte bei uns durch den Langzeiteinsatz von Meropenem einen Selektionsvorteil gehabt haben, da hier eine intrinsische Resistenz besteht.

Alle Fälle, in denen eine Infektion diagnostiziert wurde, wurden bereits antibiotisch vorbehandelt. In beiden Gruppen wurde in einem Großteil der Fälle die Therapie umgestellt bzw. erweitert (70.5% der Infektionsfälle, 59.3% der Fälle ohne Infektion).

Laborparameter

CRP

Im Gegensatz zu den frühen postoperativen Anstiegen zeigten sich hier signifikante Unterschiede auch in den absoluten Werten, sowie der Dauer eines Anstieges. Eine späte postoperative Infektion zeigte sich im Median durch ein höheres Ausgangs CRP (2.37 vs. 1.26 mg/dl, $p=0.04$) und einen im Schnitt

längeren Anstieg (2.29 vs. 1.78 Tage, $p=0.023$) gegenüber unspezifischen, nicht infektiös bedingten Anstiegen der Entzündungswerte. Das Maximum des CRPs befand sich bei einer klinisch manifesten Infektion am 3. (7.91 vs. 4.02 mg/dl, $p=0.001$) anstelle des 2. Anstiegstages (5.94 vs. 4.43 mg/dl, $p=0.009$).

Legte man am 2. Steigungswert einen Cut-off von ≥ 5.53 mg/dl erhielt man eine Sensitivität von 68.8% und die Spezifität bei 68%. Zum Wert von ≥ 4.71 mg/dl an Messpunkt 3 ergab sich in unserer Studie eine Sensitivität von 75% und die Spezifität von 62.5%. Diese Werte decken sich mit einem Wert von 4-5 mg/dl, den Arkader et al. als absoluten Cutt-off für eine Infektion vorschlagen [3]. Demnach würden unsere Ergebnisse übereinstimmen.

Unsere Ergebnisse zeigten weiterhin, dass alle Fälle mit einem CRP ≥ 9.8 mg/dl solche mit Infektionen waren (Sensitivität 25%, Spezifität 100%). In einer Metaanalyse über die Steuerung einer antibiotischen Therapie mittels CRP Werten bei Erwachsenen und Neonaten beschreiben Petel et al., wie bereits erwähnt, die Praxis, > 10 mg/dl eine Therapie einzuleiten, Werte zwischen 2 und 10 mg/dl als Überwachung der Wirksamkeit zu benutzen und das Antibiotikum < 2 mg/dl wieder abzusetzen. Dies könne helfen, die Dauer und den Gesamtverbrauch von Antibiotika zu senken, ohne Mortalität, Hospitalisationsdauer oder Relapsezahlen zu erhöhen [46]. Zumindest als Unterstützung des klinischen Erscheinungsbildes zur Indikation einer antibiotischen Therapie weist unsere Studie gleiche Cut-off Werte auf. Jedoch ist bei diesem Wert in unserer Studie Achtung geboten, da wir in der späten postoperativen Phase nur CRP Werte betrachteten, denen unseres Wissens nach 24 Stunden vorher keine invasive Untersuchung oder Therapie vorausgegangen war. In diesen Fällen sind hohe CRP Werte per se nicht als Infektion zu werten.

Ähnlich wie bei den frühen postoperativen Anstiegen gab es einen signifikanten Unterscheid zwischen den Gruppen im Hinblick auf die Steigung. So zeigten sich die Steigung auf Wert 2 (2.63 vs. -0.13 (mg/dl)/Tag, $p=0.005$), vom Ausgangswert auf Wert 2 (2.79 vs. 1.21 (mg/dl)/Tag, $p=0.015$) und vom 1. auf den 3. Anstiegswert (1.4 vs. -0.6 (mg/dl)/Tag, $p=0.037$) signifikant. Die höchste Sensitivität und Spezifität hatte dabei die Steigung von ≥ 1.2 (mg/dl)/Tag auf den

2. Wert mit 73.3% Sensitivität und 66.7% Spezifität. Korrespondierend zu den höheren Absolutwerten stieg das CRP bei Patienten mit Infektionen also auch stärker.

Trend und Verhältnis des CRPs wiesen im Gegensatz zur frühen postoperativen Phase keine signifikanten Unterschiede zwischen den Fällen mit und ohne Infektion auf.

Weitere Parameter

Leukozytenzahl

Die absoluten Leukozytenzahlen wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen auf. Tatsächlich blieb im Median ein bei Infektion zu erwartender Anstieg der Leukozytenzahlen, wie bereits während der frühen postoperativen Phase, aus. Leider fehlten uns häufig die präoperativen Leukozytenzahlen, sodass zumindest die Kinetik direkt postoperativ wahrscheinlich ein Bias verursacht. Im Einzelfall konnte das anders aussehen. Die geringen Unterschiede kamen vor allem durch nicht signifikant höhere Leukozyten der Fälle ohne Infektion zustande.

Güven et al. untersuchten bei erwachsenen Patienten mit positivem SIRS die Verlässlichkeit verschiedener laborchemischer Parameter in Bezug auf die Unterscheidung SIRS und Sepsis. Eine Leukozytenzahl von weniger als 4000 und höher als 12000 Zellen/ml hatte in dieser Studie eine Sensitivität von 47.4% und einen 52.9% positiven sowie 41.7% negativen Vorhersagewert. Im Gegensatz zu unserer Studie fand sich im Median bei allen Patienten eine Leukozytose, die AUC der ROC Kurve war allerdings mit 0.44 nicht sehr von 0.5 verschieden. Der Hauptunterschied zwischen den untersuchten Gruppen war, dass Güven und Mitarbeiter 34 Patienten zwischen 21 und 74 Jahren untersuchten, die nicht kurz zuvor operiert worden waren [57].

Vermutlich hat der Altersunterschied in unserem Patientenkollektiv und weitere perioperative Einflußfaktoren einen solchen Einfluß auf die Leukozytenzahlen, dass hier keine Unterschiede zu finden sind. Wie bereits oben geschildert, ist die

Leukozytenzahl eine Messgröße, die unter einer laufenden Therapie besonders störanfällig ist.

In unserer Studie fand sich einzig die Steigung auf Wert 3 bzw. das Verhältnis Wert 3/Wert 2 signifikant unterschiedlich. Dabei kam es zum Rückgang der Leukozytenzahlen innerhalb der physiologischen Grenzwerte, der im Infektionsfall ausgeprägter war. Mit der Sensitivität 75%, Spezifität 69.6%, ppW 72% und npW 72.7% für einen Rückgang um mehr als $-1705/\mu\text{l}/\text{Tag}$ (bzw. Verhältnis ≤ 0.859 , Sensitivität 70.8%, Spezifität 73.9%, ppW 73.9%, npW 70.8%) waren diese Cut-off Werte als Tests verglichen mit den Werten des CRP besser.

Neutrophile Granulozyten

Die medianen Tageswerte der neutrophilen Granulozyten zeigen keine signifikanten Unterschiede mit oder ohne Infektion. Lediglich die Steigung vom Ausgangs- auf den 2. Wert zeigt eine Signifikanz (5.6 vs. -0.1 Prozentpunkte pro Tag), wobei sich hier die Mediane ebenfalls in den physiologischen Bereichen bewegen. Eine Linksverschiebung, wie sie bei einer akuten bakteriellen Infektion zu erwarten wäre, kann durch unsere Mediane nicht nachgewiesen werden. Die Neutrophilen scheinen also auch keinen verlässlichen Test für Infektionen darzustellen, ein über mehrere Tage positiver Trend kann ein Hinweis auf eine Infektion sein.

Thrombozyten

Unsere Untersuchungen brachten mehrere Ergebnisse. Zum einen gab es keine signifikanten Unterschiede der Thrombozytenzahlen im späten postoperativen Verlauf. Zum zweiten lagen die Mediane hier während der CRP Anstiege innerhalb der physiologischen Grenzen. Zum dritten zeigte sich in beiden Gruppen kaum eine Dynamik in diesem Zeitraum.

Zusammenfassung späte postoperative Phase

Zusammenfassend kann man sagen, dass ein konsekutiver CRP Anstieg von 3 Tagen oder länger eine Infektion vermuten lassen sollte. Insbesondere wenn das

CRP Werte über 5.5 bzw. 4.7 mg/dl an Anstiegstag 2 bzw. 3 erreichen. Ein Rückgang der Leukozytenzahlen um mehr als 1705 / μ l/Tag auf den 3. Wert (Verhältnis \leq 85.9%) weist ebenfalls in diese Richtung.

Auch ein über mehrere Tage andauernder Anstieg des Anteils neutrophiler Granulozyten kann einen Hinweis auf eine Infektion sein. Die Laborwerte sollten jedoch trotzdem nicht einzeln, sondern im Gesamtbild mit Vitalparametern und weiterer infektiologischer Diagnostik betrachtet werden.

Limitationen

Da es sich in dieser Arbeit um eine Single Center Studie handelte, kann es durch immer gleiche Verfahren zu Verzerrungen gekommen sein, die die Ergebnisse an einer anderen Klinik nicht uneingeschränkt reproduzierbar machen könnten. Durch die prolongierte perioperative antibiotische Prophylaxe mit Cefazolin bei einliegendem ZVK könnte es zur Therapie und somit Beeinflussung von Infektionserkrankungen gekommen sein. Die Einteilung der Fälle in infiziert oder nicht infiziert, die nicht durch die KISS Kriterien zu klassifizieren waren, sind Einzelfallentscheidungen durch Expertenmeinung, die auf Erfahrungen beruhen und möglicherweise so in einem anderen Kollektiv mit anderen Experten nicht reproduzierbar sind. Die SIRS Kriterien waren wegen iatrogenen Interventionen nicht befriedigend anwendbar. Könnte der Effekt dieser Manipulationen (Kühlung, Steroide, fiebersenkende Medikamente etc.) erfasst werden, hätte eine differenziertere Betrachtung stattfinden können. Trotz sorgfältiger Überprüfung und Ausschluss derer Fälle, denen eine neue chirurgische Intervention beziehungsweise eine Herzkatheteruntersuchung oder ähnliche invasive Maßnahme vorausgegangen war, können wir eine iatrogene Manipulation des CRPs in der späten postoperativen Phase nicht vollständig ausschließen. Es wurden keine Transfusionen von Fresh Frozen Plasma, Thrombozyten- oder Erythrozytenkonzentraten in die Betrachtung aufgenommen, was zur Verfälschung der laborchemischen Parameter geführt haben könnte.

Konklusion

Direkt postoperativ ist es vor allem durch Sedierung und Beatmung schwierig, die klinischen Parameter, die für eine Infektion sprechen, zu beurteilen. Laborchemische Parameter eines Routinelabors können zur Unterscheidung eines komplikationslosen Verlaufes und einer beginnenden Infektion beitragen. Dabei sind am ehesten das geringere Absinken des CRPs auf $> 60\%$ des Vortages am 3. postoperativen Tag und ein tendenziell eher steigender Anteil an neutrophilen Granulozyten Hinweise auf eine Infektion. Ausdrücklich nicht hilfreich ist die Höhe des CRPs.

Wichtig ist es, solchen laborchemischen Hinweisen weitere Untersuchungen (Röntgen, Blutkulturen, Bronchoskopien, andere Laborparameter) folgen zu lassen, die möglicherweise spezifischere Ergebnisse liefern können. Auch sollte, wie bereits von McMaster beschrieben, nicht nur ein einzelner Parameter betrachtet, sondern das Gesamtbild aus laborchemischen Untersuchungen, klinischem Befund und mikrobiologisch-infektiologischer Diagnostik zur Diagnosestellung genutzt werden [6].

Im späten postoperativen Verlauf ist jeder Anstieg, der nicht durch invasive Maßnahmen am Patienten zu erklären ist, potentiell auf eine Infektion zurückzuführen. Hier helfen vor allem eine längere Anstiegsdauer und höhere Absolutwerte von $> 4-5$ mg/dl, wie sie von Petel er al. beschrieben wurden [46]. In unserer Untersuchung lag in allen Fällen mit einem CRP > 10 mg/dl eine Infektion vor. Auch ein über mehrere Tage ansteigender Anteil an neutrophilen Granulozyten kann einen Hinweis in diese Richtung bringen.

Die hier beschriebene Ergebnisse sollten durch eine prospektive Studie bestätigt werden, die die von uns gefundenen spezifischen Verläufe untersucht und überprüft, ob ein CRP Trend in früher und ein Absolutwert vom >5 mg/dl in später postoperativer Phase prospektiv zu einer Infektionsdiagnose nützlich sind. Zusätzlich könnten durch den Einschluss von bspw. IL-6, IL-8 oder PCT spezifischere Tests für die Unterscheidung eines komplikationslosen beziehungsweise eines infektiösen postoperativen Verlaufs geliefert werden.

Zusammenfassung

Die sichere Differenzierung zwischen nicht-infektiösem Verlauf und Infektion von Säuglingen mit angeborenem Herzfehler nach Operation ist essentiell. Einerseits sollen perioperative Infektionen früh erkannt und therapiert werden, andererseits muss eine unnötige empirische Antibiotikatherapie verhindert werden, um das Risiko von Pilzinfektionen und Kolonisation mit resistenten Erregern gering zu halten.

Ziel der Studie war es, die Kinetik des CRPs bei Säuglingen nach Operation am kardiopulmonalen Bypass in der frühen und späten postoperativen Phase darzustellen. Dadurch sollte geklärt werden, ob durch eine Analyse der CRP-Kinetik Unterschiede zwischen Säuglingen mit Infektion und nicht-infektiösem Verlauf bzw. SIRS dargestellt werden können und sich dadurch die Diagnosesicherheit im klinischen Alltag erhöhen lässt.

Dazu wurden retrospektiv die Daten von Säuglingen mit angeborenem Herzfehler nach Operation am kardiopulmonalen Bypass von August 2012 bis Oktober 2015 ausgewertet. Erfasst wurden operationsspezifische Daten, klinisches Outcome und der CRP Verlauf in den ersten 28 postoperativen Tagen. Die Kinetik der Entzündungsparameter von Säuglingen mit postoperativer Infektion wurde mit Säuglingen, bei denen ein nicht-infektiöser Verlauf vorlag, verglichen und getrennt für die frühe (innerhalb der ersten drei Tage nach CPB) und späte postoperative Phase (4 bis 28 Tage nach CPB) erfasst.

Es wurden 235 Operationen am CPB bei 107 männlichen und 87 weiblichen Säuglingen mit einem Alter von 0-51 Wochen ausgewertet. Die absoluten Werte des CRPs der Fälle mit früher postoperativer Infektion (n=22) unterschieden sich nicht von den Fällen ohne Infektion (n=213). Die Änderung des CRPs im Sinne eines negativen Trends von Tag 2 auf Tag 3 zeigte bei Infektion einen signifikant geringeren Rückgang mit -0.26% [0.55-0.36] versus -0.41% [-0.92-4.02], $p=0.025$ ohne Infektion. In der späten postoperativen Phase wurden 61 Fälle mit einem CRP Anstieg von >2 mg/dl/24h ausgewertet, 34 Fälle mit Infektion. Diese Gruppe zeigte signifikant höhere CRP-Werte an Steigungstag 2 und 3 nach Infektionsverdacht sowie zwei konsekutive CRP

Anstiege. Der Anstieg des CRPs auf den 2. Tag nach Infektionsverdacht betrug in der Infektionsgruppe 2.63 (mg/dl)/Tag [-5.6 – 14.7], während das CRP in den Fällen ohne Infektion mit einer Steigung von -0.13 (mg/dl)/Tag [-4.6 – 7.7], $p=0.005$ bereits rückläufig war.

Dies ließ die Schlussfolgerung zu, dass die Höhe sowie die Kinetik des CRPs in der frühen postoperativen Phase nach kardiopulmonaler Bypass Operation keinen prädiktiven Wert für das Vorliegen einer Infektion haben. Ein verzögerter Rückgang am 3. postoperativen Tag kann allerdings auf eine Infektion hindeuten. In der späten postoperativen Phase sollte ein anhaltender CRP Anstieg über zwei Tage zusammen mit der klinisch-infektiologischen Beurteilung des Patienten weitere Diagnostik veranlassen.

Tübingen, den

Prof. Dr. med. M. Hofbeck

Literaturverzeichnis

Die Quellen sind nach dem Auftauchen in dieser Arbeit geordnet

1. Lindinger, A., G. Schwedler, and H.W. Hense, *Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007)*. *Klin Padiatr*, 2010. **222**(5): p. 321-326.
2. van der Linde, D., et al. *Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **58**, p. 2241-2247 DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.025.
3. Arkader, R., et al., *Procalcitonin and C-reactive protein kinetics in postoperative pediatric cardiac surgical patients*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004. **18**(2): p. 160-165.
4. Neunhoeffler, F., et al., *Serum Concentrations of Interleukin-6, Procalcitonin, and C-Reactive Protein: Discrimination of Septical Complications and Systemic Inflammatory Response Syndrome after Pediatric Surgery*. *Eur J Pediatr Surg*, 2016. **26**(2): p. 180-185.
5. Davidson, J., et al., *Kinetics of procalcitonin and C-reactive protein and the relationship to postoperative infection in young infants undergoing cardiovascular surgery*. *Pediatr Res*, 2013. **74**(4): p. 413-419.
6. McMaster, P., et al., *Procalcitonin versus C-reactive protein and immature-to-total neutrophil ratio as markers of infection after cardiopulmonary bypass in children*. *Pediatr Crit Care Med*, 2009. **10**(2): p. 217-221.
7. Crespo-Marcos, D., et al., *Kinetics of C-reactive protein and procalcitonin after paediatric cardiac surgery*. *An Pediatr (Barc)*, 2010. **73**(4): p. 162-168.
8. Popov, D., M. Yaroustovsky, and G. Lobacheva, *Prevention of infectious complications after heart surgery in children: procalcitonin-guided strategy*. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 2014. **11**(2): p. 140-144.
9. Haponiuk, I., et al., *Postoperative kinetics of common inflammatory biomarkers after congenital heart defect procedures with extracorporeal circulation in children*. *Kardiologia Pol*, 2018. **76**(6): p. 968-973.
10. Warren, O.J., et al., *The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1--mechanisms of pathogenesis*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009. **23**(2): p. 223-231.
11. Nguyen, D.M., D.S. Mulder, and H. Shennib, *Effect of cardiopulmonary bypass on circulating lymphocyte function*. *Ann Thorac Surg*, 1992. **53**(4): p. 611-616.
12. Tarnok, A. and P. Schneider *Pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: pathways contributing to transient systemic immune suppression*. *Shock*, 2001. **16 Suppl 1**, 24-32.
13. Levy, O., *Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates*. *Nat Rev Immunol*, 2007. **7**(5): p. 379-390.
14. Simon, A.K., G.A. Hollander, and A. McMichael *Evolution of the immune system in humans from infancy to old age*. *Proc Biol Sci*, 2015. **282**, DOI: 10.1098/rspb.2014.3085.

15. Sack, U., et al., *Age-dependent levels of select immunological mediators in sera of healthy children*. Clin Diagn Lab Immunol, 1998. **5**(1): p. 28-32.
16. Goenka, A. and T.R. Kollmann *Development of immunity in early life*. J Infect, 2015. **71 Suppl 1**, p. 112-120 DOI: 10.1016/j.jinf.2015.04.027.
17. Grisar-Soen, G., et al., *Nosocomial infections in pediatric cardiovascular surgery patients: a 4-year survey*. Pediatr Crit Care Med, 2009. **10**(2): p. 202-206.
18. Pagowska-Klimek, I., et al., *Predictors of long intensive care unit stay following cardiac surgery in children*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2011. **40**(1): p. 179-184.
19. Liu, M., C.M. Druschel, and E.L. Hannan *Risk-adjusted prolonged length of stay as an alternative outcome measure for pediatric congenital cardiac surgery*. Ann Thorac Surg, 2014. **97**, p. 2154-2159 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.11.008.
20. Levy, I., et al., *Nosocomial infections after cardiac surgery in infants and children: incidence and risk factors*. J Hosp Infect, 2003. **53**(2): p. 111-116.
21. Aghdassi, D.m.S.J.S., et al. *Deutsche nationale Punkt-Prävalenzerhebung zu nosokomialen Infektionen und Antibiotika Anwendung 2016. Abschlussbericht*, p. 28-30. 2017 [cited 2018 07.05.]; Available from: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/download/pps2016/PPS_2016_Abschlussbericht_20.07.2017.pdf.
22. Goldstein, B., B. Giroir, and A. Randolph, *International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. Pediatr Crit Care Med, 2005. **6**(1): p. 2-8.
23. Pöschl, J., et al. *SIRS Kriterien für reife Neugeborene. Eine Herausforderung?* 2008. **212**, 212 DOI: 10.1055/s-2008-1078789.
24. *Definitionen nosokomialer Infektionen für die Surveillance im Krankenhaus-Infektions- Surveillance-System (KISS-Definitionen)*. 2016 published on edoc: 2017-01-17T11:23:00Z
access: 2018 07.05.; Available from: <http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?id=4930>
urn:nbn:de:0257-10053241
urn:nbn:de:0257-10050708.
25. Pepys, M.B. and G.M. Hirschfield *C-reactive protein: a critical update*. J Clin Invest, 2003. **111**, p. 1805-1812. DOI: 10.1172/jci18921.
26. Ansar, W. and S. Ghosh, *C-reactive protein and the biology of disease*. Immunol Res, 2013. **56**(1): p. 131-142.
27. Mortensen, R.F., *C-reactive protein, inflammation, and innate immunity*. Immunol Res, 2001. **24**(2): p. 163-176.
28. Selberg, O., et al., *Discrimination of sepsis and systemic inflammatory response syndrome by determination of circulating plasma concentrations of procalcitonin, protein complement 3a, and interleukin-6*. Crit Care Med, 2000. **28**(8): p. 2793-2798.
29. Perez, S.B., et al., *Procalcitonin Is a Better Biomarker than C-Reactive Protein in Newborns Undergoing Cardiac Surgery: The PROKINECA Study*. Biomark Insights, 2016. **11**: p. 123-129.

30. Santonocito, C., et al., *C-reactive protein kinetics after major surgery*. *Anesth Analg*, 2014. **119**(3): p. 624-629.
31. Reny, J.L., et al., *Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables*. *Crit Care Med*, 2002. **30**(3): p. 529-535.
32. Jaworski, R., et al., *Kinetics of C-reactive protein in children with congenital heart diseases in the early period after cardiosurgical treatment with extracorporeal circulation*. *Adv Med Sci*, 2014. **59**(1): p. 19-22.
33. Brinkmann, V., et al. *Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria*. 2004. **303**, p. 1532-1535 DOI: 10.1126/science.1092385 %J Science.
34. Lüllmann-Rauch, R. and E. Asan, *Taschenlehrbuch Histologie*. 4., vollständig überarbeitete Auflage ed. Thieme E-Book Library Studium & Lehre. 2012, Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag, p. 284-286.
35. Jauernig, M. *Dissertation: Diagnostische und prognostische Wertigkeit immunologischer Parameter der spezifischen Immunantwort bei Infektionen nach cardiochirurgischem Eingriff* der Universitätsklinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 2008, p. 3 [cited 2018 25.12.]; Available from: <https://d-nb.info/987551183/34>.
36. Herold, G., ed. *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung; 2016; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. 2016, Herold, Gerd: Köln. 1004 S., p. 143-145.
37. GmbH, R. *Fachinformation Vanco-Ratiopharm 500mg / 1000mg Pulver zur Herstellung einer Infusion*. [cited 2019 05.02.]; Available from: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/65174.pdf.
38. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*. *Chest*, 1992. **101**(6): p. 1644-1655.
39. Kahlert, A.-K., K. Hoff, and M.-P.J.m.g. Hitz *Genetik der angeborenen Herzfehler*. 2017. **29**, 248-256 DOI: 10.1007/s11825-017-0131-9.
40. Boehne, M., et al., *Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: Incidence, risk factors, and clinical outcome*. *J Card Surg*, 2017. **32**(2): p. 116-125.
41. Infektionen, N.R.f.S.v.n. *Infektionssurveillance im Modul ITS-KISS Referenzdaten Berechnungszeitraum: Januar 2012 bis Dezember 2016 Erstellungsdatum: 28.März 2017*. [cited 2019 20.01.]; Available from: https://www.nrz-hygiene.de/fileadmin/nrz/module/its/201201_201612_P%C3%84DIATRISCH_IT_SRef.pdf.
42. Kaysser, D.L., *Resistent - Wie Antibiotika wirken und wie Bakterien sie wirkungslos machen*. *Deutsche Apothekerzeitung*, 2014. **DAZ 2014, Nr. 5, p. 40, 30.01.2014**.
43. D'Souza, S., et al. *Procalcitonin and Other Common Biomarkers Do Not Reliably Identify Patients at Risk for Bacterial Infection After Congenital Heart Surgery*. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, p. 1-9 DOI: 10.1097/pcc.0000000000001826.

44. Li, X., et al., *Diagnostic Value of Procalcitonin on Early Postoperative Infection After Pediatric Cardiac Surgery*. *Pediatr Crit Care Med*, 2017. **18**(5): p. 420-428.
45. Nasser, B., et al., *Can acute-phase response biomarkers differentiate infection from inflammation postpediatric cardiac surgery?* *Avicenna Journal of Medicine*, 2017. **7**(4): p. 182-188.
46. Petel, D., et al. *Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: a systematic review and meta-analysis*. *BMJ Open*, 2018. **8**, p. 1-12 DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022133.
47. Quadir, A.F. and P.N. Britton *Procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers for neonatal bacterial infection*. *J Paediatr Child Health*, 2018. DOI: 10.1111/jpc.13931.
48. Skrak, P., L. Kovacikova, and P. Kunovsky, *Procalcitonin, neopterin and C-reactive protein after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass*. *Bratisl Lek Listy*, 2007. **108**(12): p. 501-505.
49. Boralessa, H., et al., *C-reactive protein in patients undergoing cardiac surgery*. *Anaesthesia*, 1986. **41**(1): p. 11-15.
50. Dabrowska, A.M. and R. Slotwinski, *The immune response to surgery and infection*. *Cent Eur J Immunol*, 2014. **39**(4): p. 532-537.
51. Mokart, D., et al., *Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer*. *Br J Surg*, 2002. **89**(11): p. 1450-1456.
52. Kanchanaraks, S. *Evaluation of Diagnostic and Screening Tests: Validity and Reliability*, 2008; [Cited 2020 12.01.] Available from: <http://ocw.jhsph.edu/courses/FundEpi/PDFs/Lecture11.pdf>.
53. Katz, D.L., et al., *Jekel's epidemiology, biostatistics, preventive medicine, and public health*. 2014: Philadelphia, PA : Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 420: p. 123-126
54. Ott, E., et al., *Prävalenz von nosokomialen und mitgebrachten Infektionen in einer Universitätsklinik*. *Dtsch Arztebl International*, 2013. **110**(31-32): p. 533-540.
55. Torre, F.P.F., G. Baldanzi, and E.J. Troster, *Risk factors for vascular catheter-related bloodstream infections in pediatric intensive care units*. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2018. **30**(4): p. 436-442.
56. Losenhausen, H. *Dissertation: Nosokomiale Infektionen, von außen herangetragen oder hausgemacht? Infektionserfassung, -auswertung und Resistenzvergleich über 4 Jahre auf Stationen, Intensivstation und in der Ambulanz im Fachbereich einer Hals- Nasen- und Ohrenklinik*, Universität Hamburg, 2008; Available from: <http://ediss.sub.uni-hamburg.de/volltexte/2008/3924/pdf/DrArbeitHernikLosenhausen.pdf>.
57. Guven, H., et al., *Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis*. *Am J Emerg Med*, 2002. **20**(3): p. 202-206.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung II – Kinderkardiologie, Pulmologie und Intensivmedizin unter der Betreuung von Prof. Dr. med. M. Hofbeck durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. M. Hofbeck (Doktorvater) mit der Unterstützung und Betreuung durch Dr. med. H. Renk und Dr. med. F. Neunhoeffler.

Die Datensammlung wurde nach Einarbeitung durch Dr. med. H. Renk und Dr. med. F. Neunhoeffler von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch das Institut für Biometrie und Epidemiologie, namentlich Dr. G. Blumenstock durch mich.

Abbildungen und Tabellen wurden, wenn nicht anders gekennzeichnet, von mir erstellt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Lörrach, den 13.01.2020

David Große

Veröffentlichungen

Im Vorfeld wurde die Zusammenfassung mit Erlaubnis von Herrn Prof. Dr. Hofbeck im Rahmen eines Postervortrags an der 45. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI), 23. – 25. Mai 2019 in Leipzig vorgetragen. Das Poster ist als Appendix 6 angehängt.

Große D., Renk H., Hofbeck M., Neunhoeffler F., *Postoperativer CRP Verlauf bei Säuglingen nach kardiopulmonaler Bypass Operation: Differenzierung zwischen Inflammation und Infektion möglich?*, Poster auf der 45. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI), 2019, Universität Tübingen

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Michael Hofbeck für das Dissertationsthema, die Betreuung und das in mich gesetzte Vertrauen.

Besonders dankbar bin ich meinen Betreuern Dr. med. Hanna Renk und Dr. med. Felix Neunhoeffler für die Einarbeitung, die Unterstützung, die konstruktive Kritik und das Korrekturlesen der Arbeit.

Ihr wart großartige Mentoren und hattet immer ein offenes Ohr für mich.

Für die Hilfe und die Einweisung in SPSS und die Grundlagen der Statistik danke ich Herrn Dr. Gunnar Blumenstock, stellv. Leiter des Instituts für klinische Epidemiologie in Tübingen.

Ich danke meinem Vater, Mirco Große, für das Korrekturlesen und die Verbesserungsvorschläge.

Vor allem aber danke ich meiner Frau, Malina Große, für die liebevolle Unterstützung und die Zeit, die ich zur Fertigstellung dieser Arbeit brauchte.

Danke, dass du mir immer den Rücken freigehalten hast.

Appendix

Infectionsverdacht	Ergebnis	Ergebnis gleich/different	Infektion 0=nein, Infektion 1=ja Infektion Hanna	Begründung	Infektion 0=nein, Infektion 1=ja Infektion Felix	Begründung	Diskussion der Differenzen Felix/Hanna
PI CU007	0 g			0 CRP Anstieg nur um 2, schnelle Verlegung, keine Klinik beschrieben	0		
PI CU012	1 g			1 deutlich erhöhtes CRP über 8, Leukozytose, mehrere Ergergnischwerte und	1	hohes CRP und 08.09.2015 Trachealsekt: Enterobacter cloacae 2/22.03.03: No-Hirn-Kommt d. zellen sich parainflar rechts fleckig kontingente Veränderungen, bei entsprechender Entzündungskonstellation vereinbar mit infiltrativen Lungenveränderungen. CRP 20	Ergebnis: 0, da Röntgenbild erst später auffällig
PI CU039	0 d			CRP zwar steil angestiegen, aber normale postop Kinetik, auffällige Klinik nicht erschichtlich, Ro opbl. kein Ergergnischwert	1	geringer CRP nach viel Intervention und Thrombektomie, kein Keimnachweis	
PI CU056	0 g			0 erst ab 7 Tage 1 Relevanter CRP Anstieg um 10, Nachgewiesenes pneumonisches Infiltrat,	0	mag nicht nicht festlegen, sieht nach lange persistierendem CRP post OP aus, d.h. eher keine Infektion, kein Keimnachweis	nachmal Befunde gesichtet, IL 6 von 1800, Rasselgeräusche daher Infektion
PI CU057	1 d			1 Diagnose Pneumonie Normaler postoperativer Anstieg des CRP-Systems, 30. klinische Sepsis nicht erschichtlich, keine weitere Diagnostik, Enterobacter cloacae kolonisierend am ehesten.	1	Sehr hohes CRP initial, Keimnachweis im Trachealsekt, Kind septisch, DDO/CS kein Keimnachweis, nur moderates CRP von 7, hauptsächlich pulmonale Obstruktion	Befunde und Verlauf im ICCA gesichtet, Röntgen ohne V.a. infektiöse Infiltrate, Enterobacter ohne klinische Signifikanz
PI CU063	0 d			0 Respiratorischer Infekt, keine Pneumonie, normaler Entzündungswertverlauf	0		
PI CU067	0 g			0 postoperativ CRP Anstieg mit Interventionen (ZAPS, HKU) zu erklären, Infektion nicht erwährt	0		
PI CU074	0 g			0	0		
PI CU082	1 g			1 Infektion 5 d postoperativ - Harmwegsinfektion, Leukos + CRP Anstieg > 2 1 unterschied, Logik passt dass Cefazol in bei HwI ernt nicht wirkt	1	HwI mit Leukos im Urin und Keimnachweis	
PI CU083	0 d			0 1. Fieber als Symptom beschreiben, CRP Anstieg ansonsten auch zu 1. postoperativen Anstiegsgang	0	verlängerter post. OP CRP Verlauf	Birkkultur zum Zeitpunkt des Fiebers neg, kein weiterer Fokus
PI CU129	0 g			0 keine Umstellung, kein Infectionsverdacht Umstellung der Abw. wegen Bestmagnituden, im Verlauf aber mit Flüssigkeiten bei Lagerung unzulänglich	0		
PI CU136	0 g			0 Normale CRP Kinetik, CRP maximal 6, keine eindeutige Klinik, vorbestehender Infekt	0		
PI CU142	0 g			0 Inektionen präoperativ, aber nicht in direkt postoperativer Phase	0	verlängerter post. OP CRP Verlauf	
PI CU155	0 g			0 nachgewiesen, 2. Anstieg durch ECLS-Abgang erklärt Infiltrate im Röhrgen und Stenotrophomonas nachweis, Infektion nicht 1. ausschlussliegend	0	ECLS-Abgang wie operative Intervention zu werten -> post. OP CRP	Röntgen mit Infiltrat
PI CU175	1 d			1 kein signifikanter CRP Anstieg, zwar Enterobacter cloacae Nachweis im TS aber 0 am gleichen Tag noch Exzitation, keine pulm.-Symptomatik	0	ehrer hohes post. OP CRP 2722	Infiltrat nach CRP Abfall erst auftretend...
PI CU203	0 g			0	0		
PI CU222	0 d			1 im Arztbrief als Pneumonie beschrieben	0		
PI CU229	0 g			0 CRP Anstieg postoperativ und regelreicher Abfall, Ergergnischwert erst später	0		
PI CU238	0 g			0 keine Infektion beschrieben 0 Bereits V.a. Katheterinfektion bei OP und sekundärer CRP Anstieg nach postop 1 Peak mit V.a. Wundinfektion?	0		
PI CU242	1 g			1	1	ordentlich sek. CRP Anstieg und kein am Pacerkabeln und klinisch	

Appendix 1: Infectionsverdächtige früh postoperative Fälle, Ergebnisse der Experten

Hypothesentestübersicht

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilung von abs_leu_Tag1 ist über die Kategorien von Frühe postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,883	Nullhypothese beibehalten
2	Die Verteilung von abs_leu_Tag2 ist über die Kategorien von Frühe postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,176	Nullhypothese beibehalten
3	Die Verteilung von abs_leu_Tag3 ist über die Kategorien von Frühe postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,289	Nullhypothese beibehalten
4	Die Verteilung von abs_leu_Tag0_2 ist über die Kategorien von Frühe postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,816	Nullhypothese beibehalten
5	Die Verteilung von abs_leu_Tag1_3 ist über die Kategorien von Frühe postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,857	Nullhypothese beibehalten

Asymptotische Signifikanzwerte werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

Hypothesentestübersicht

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilung von rel_leu_Tag1 ist über die Kategorien von Frühe postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,747	Nullhypothese beibehalten
2	Die Verteilung von rel_leu_Tag2 ist über die Kategorien von Frühe postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,224	Nullhypothese beibehalten
3	Die Verteilung von rel_leu_Tag3 ist über die Kategorien von Frühe postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,398	Nullhypothese beibehalten
4	Die Verteilung von rel_leu_Tag0_2 ist über die Kategorien von Frühe postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,955	Nullhypothese beibehalten
5	Die Verteilung von rel_leu_Tag1_3 ist über die Kategorien von Frühe postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,894	Nullhypothese beibehalten

Asymptotische Signifikanzwerte werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

Hypothesentestübersicht

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilung von stg_leu_tag1 ist über die Kategorien von Frühe postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,747	Nullhypothese beibehalten
2	Die Verteilung von stg_leu_tag2 ist über die Kategorien von Frühe postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,224	Nullhypothese beibehalten
3	Die Verteilung von stg_leu_tag3 ist über die Kategorien von Frühe postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,398	Nullhypothese beibehalten
4	Die Verteilung von stg_leu_tag0_2 ist über die Kategorien von Frühe postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,955	Nullhypothese beibehalten
5	Die Verteilung von stg_leu_tag1_3 ist über die Kategorien von Frühe postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,894	Nullhypothese beibehalten

Asymptotische Signifikanzwerte werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

Appendix 2: Signifikanztests der Steigung (oben), des Trends (Mitte) und des Verhältnisses (unten) der Leukozytenzahlen in der frühen postoperativen Phase

Infectionsverdacht	Ergebnis	Ergebnis gleich/abweichend	Injektion 0-kein, Injektion 1-ja	Begründung	Injektion 0-kein, Injektion 1-ja	Begründung	Diskussion der Differenzial Felix/Hanna
PCU004	0	d	0	zwar CRP Anstieg und Umstellung der AB, aber gleichzeitig neu-aerug, keine Neutrophilie und Umfangreiche Diagnostik neg., Thrombozytenabfall nach direkt postnatal - NAT Ausschluss	1	CRP Anstieg mit Abfall Thrombozyten, Klein- Verschiebung im Erbg, dann behandelt	Thrombozytenabfall schon früher bekannt (MANU), Chylothorax, bds, 3.3% Neutrophilie 90% Lymphos, Anlagerer Drainagen -> Inflammation, BK neg
PCU010	1	g	1	Fieber, deutl CRP Anstieg, Nachweis von Klebsiella oxyoca im TS und am ZVK, BK neg, DD Pneumonie/katheterinfektion durch Klebsiella oxyoca	1	CRP Anstieg und zeitgleicher Keimnachweis, auffälliger Rb-Thorax	
PCU016 (Peak 20.8.)	1	g	1	hohes CRP, deutliche Klinik, Fokus unklar, Nachweis von Staph epi am ZVK und TS, Kniebecker Baumanfall und Stenotrophomonas maltophilia	1	CRP verdächtig, Abfall Thrombozyten	
PCU017	1	g	1	Frage Katheterinfektion Staph epi, dtl CRP Anstieg, sonst kein Fokus	1	CRP hoch, Staph epi nachgewiesen, kann ja auch mal wirklich eine Infektion machen	
PCU019	0	g	0	nur klinisch CRP Anstieg moderat (<50-80), keine Klinik, keine Kreislaufunfähigkeit, kein Fokus	0	zu wenig von allem	
PCU025	1	g	1	hoher CRP Anstieg und Leukos (<60-80), sonst ohne Fokus	1	CRP Anstieg Thrombozyten runter	
PCU032	0	g	0	Sekundärer Thoraxverschlus, keine Infektion	0		
PCU041	0	g	0	EICND Abgang	0	leichter CRP Anstieg an ECLS	
PCU047	0	g	0	CRP Anstieg nur moderat, keinerlei Klinik, Ztr. KA	0	CRP Anstieg, keinerlei Fokus bzw. Klinik	
PCU049	1	g	1	Sepsis durch Enterococcus faecalis	1	Hoher CRP Anstieg, viel Keim gefunden, Thrombos runter	
PCU051 (Peak 03.04.)	0	g	0	V.a. Katheterinfektion, moderater CRP Anstieg bis 4	0	wenig CRP aber viel Aufw. im Rb-Thorax	
PCU071	0	g	0	CRP Anstieg nur moderat, E-faecalis nur kolonisierend, kein Fokus	0		
PCU082	1	g	1	Harnwegsinfekt, kein Erreger, Leukos positiv	1	HWI	
PCU088_01 (Peak 13.10.)	1	g	1	Spit. hohes CRP, kein Fokus, keine Laborchemie aber Linksverschiebung	1	alleine hohes CRP	
PCU088_02 (Peak 28.10.)	0	g	0	primär ansteigendes CRP nur bis 4, kein Hinweis auf Ursache für CRP-Anstieg, Reido logisch	0	kaum CRP Anstieg	
PCU094	0	g	0	nur leichter CRP Anstieg, kein eindeutiger Fokus, Anstieg mit Umstellung	0	g	
PCU094	1	g	1	Bilhsch V.a. Sepsis, kein Erregernachweis DD NEC	1	CRP + klinisch septisch	
PCU111	1	g	1	Harnwegsinfektion durch Serratia marcescens	1	kein Fokus aber hoher CRP Anstieg	
PCU124_01 (Peak 19.05.)	0	g	0	Schwankung im Rahmen von EICND, kein Keimnachweis, keine eindeutige Klinik	0	niedrig aber allene CRP, ggf lange schwelende Infektion, jedoch jeder Peak eher 1	
PCU124_02 (Peak 28.05.)	0	g	0	nach Thoraxverschlus	0		
PCU127_02 (weiter Peak)	0	d	0	im Verdacht auf beschriebene als Magen-Darm Infekt (Bifid. Daktel 0 13/8/2018), kein Keimnachweis, Koiel/Adeno/mo ovarisang	1	guter CRP Anstieg	als Gefegeweret
PCU128	1	g	1	hohes CRP, nachweis von Acinetobacter im TS, pulmonales Symptomatik (siehe auch kardial bedingt)	1	guter CRP Anstieg	1 weil rel. Hohes CRP, Candida?
PCU131 (ZS 4.)	1	d	0	keine AB Umstellung erfolgt, kein Keimnachweis außer Candida	1	schwelleg, eher 1	0 weil keinerlei Klinik, kein Keimnachweis, keine NEC Auffällig im Sono
PCU139	0	d	0	Bilktultur negativ, weitere Befunde negativ, V.a. NEC, aber Sonografisch keine freie Luft	1	zu hoher CRP Anstieg für 0	
PCU143	1	g	1	post CRP Anstieg bzw. Wundinfektion mit Staph haemolyticus und Enterobacter cloacae vermehrt	1	Wundinfektion bei REBEREP	
PCU155	0	d	0	V.a. Katheterinfektion, Staph epi nachgewiesen, aber kein Umstellung der Therapie	0	CRP nach ECLS Abgang	niedriger Peak, keine Umstellung der AB, Staph epi wahrscheinlich Kontamination
PCU157	0	g	0	durch sekundären Thoraxverschlus vermutlicht, keine Klinik, sportan rückläufiges CRP, Mili negativ	0	moderates CRP nach Thoraxverschlus	
PCU162	1	g	1	Erheblicher cloacae im TS	1	CRP und Keimnachweis	
PCU171	1	d	1	offener Thorax 2Wundinfektion Thoraxrevisionen - aber subfebrile Temperaturen	0	ggf. 1 aber früh abgefangen	Fieber gibt Ausschlag
PCU183_01 (Peak 09.09.)	0	d	0	im Rahmen des Thoraxverschlus zu sehen	1	CRP und Keimnachweis	CRP im Rahmen der Interventionen sek. Thoraxverschlus
PCU183_02 (Peak 16.9.)	1	d	1	1 wohl bilhsische Sepsis, kein Keimnachweis	0	langsamer weiterförmiger CRP Abfall	
PCU184	0	g	0	im Rahmen des Thoraxverschlus zu sehen	0		
PCU233	1	d	0	kein Nachweis eines Erregers, zunehmender Perikarderguß mit schließlich Drainage	0	keine Klinik, nur Labor	sehr hohes CRP nicht allein durch Perikarderguß erklärbar

Appendix 3: Infektionsverdächtige Fälle der späten postoperativen Phase, Ergebnisse der Experten

Kreuztabelle: CRP von 4.71 mg/dl als Test an Wert 3		Test				Gesamt	
		positiv		negativ			
Infektion	Anzahl (% der Infektionen)	21	75.0%	7	25.0%	28	100.0%
	% des Tests	70.0%		31.8%		53.8%	
Keine Infektion	Anzahl (% der Infektionen)	9	37.5%	15	62.5%	24	100.0%
	% des Tests	30.0%		68.2%		46.2%	
Gesamt	Anzahl	30	57.7%	22	42.3%	52	100.0%
	% des Tests	100.0%		100.0%			

Appendix 4: Kreuztabelle Cut-off des CRP Wertes 3 x späte postoperative Infektionen

Hypothesentestübersicht

	Nullhypothese	Test	Sig.	Entscheidung
1	Die Verteilung von lo_thr_0 ist über die Kategorien von Späte postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,824	Nullhypothese beibehalten
2	Die Verteilung von lo_thr_1 ist über die Kategorien von Späte postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,717	Nullhypothese beibehalten
3	Die Verteilung von lo_thr_2 ist über die Kategorien von Späte postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,577	Nullhypothese beibehalten
4	Die Verteilung von lo_thr_3 ist über die Kategorien von Späte postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,725	Nullhypothese beibehalten
5	Die Verteilung von lo_abs_thr_tag1 ist über die Kategorien von Späte postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,344	Nullhypothese beibehalten
6	Die Verteilung von lo_abs_thr_tag2 ist über die Kategorien von Späte postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,598	Nullhypothese beibehalten
7	Die Verteilung von lo_abs_thr_tag3 ist über die Kategorien von Späte postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,435	Nullhypothese beibehalten
8	Die Verteilung von lo_abs_thr_tag0_2 ist über die Kategorien von Späte postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,403	Nullhypothese beibehalten
9	Die Verteilung von lo_abs_thr_tag1_3 ist über die Kategorien von Späte postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,651	Nullhypothese beibehalten
10	Die Verteilung von lo_stg_thr_tag1 ist über die Kategorien von Späte postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,319	Nullhypothese beibehalten
11	Die Verteilung von lo_stg_thr_tag2 ist über die Kategorien von Späte postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,379	Nullhypothese beibehalten
12	Die Verteilung von lo_stg_thr_tag3 ist über die Kategorien von Späte postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,524	Nullhypothese beibehalten
13	Die Verteilung von lo_stg_thr_tag0_2 ist über die Kategorien von Späte postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,423	Nullhypothese beibehalten
14	Die Verteilung von lo_stg_thr_tag1_3 ist über die Kategorien von Späte postoperative Infektion identisch.	Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben	,800	Nullhypothese beibehalten

Asymptotische Signifikanzen werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,05.

Appendix 5: Mann-Whitney-U Test für Tageswerte, Steigungen (abs) und Verhältnis (stg) neutrophiler Granulozyten in der späten postoperativen Phase



Postoperativer CRP Verlauf bei Säuglingen nach kardiopulmonaler Bypass Operation: Differenzierung zwischen Inflammation und Infektion möglich?

Große D.¹, Renk H.¹, Hofbeck M.¹, Neunhoeffer F.¹

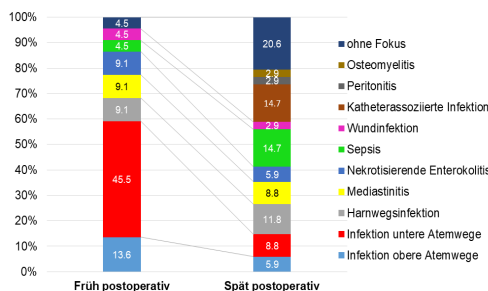
¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Kardiologie, Pneumologie und pädiatrische Intensivmedizin, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Die sichere Differenzierung zwischen Infektion und nicht-infektiösem Verlauf sowohl in der frühen als auch in der späten postoperativen Phase von Säuglingen mit angeborenem Herzfehler ist wichtig. Perioperative Infektionen müssen früh erkannt und therapiert werden, gleichzeitig begünstigt eine unnötige empirische Antibiotikatherapie eine Kolonisation mit resistenten Erregern und Pilzinfektionen.

Fragestellung: Ziel der Studie war es, die Kinetik des CRPs bei Säuglingen nach Operation am kardiopulmonalen Bypass in der frühen und späten postoperativen Phase darzustellen. Es sollte geklärt werden, ob sich die CRP-Kinetik zwischen Säuglingen mit Infektion und nicht-infektiösem Verlauf/systemischer Inflammation (SIRS) unterscheidet und sich dadurch die Diagnosesicherheit von Infektionen im klinischen Alltag erhöhen lässt.

Methoden: Retrospektive Auswertung des CRP Verlaufs in den ersten 28 Tagen nach kardiopulmonaler Bypass Operation bei Kindern mit und ohne Infektion von August 2012 bis Oktober 2015. Die Kinetik der Entzündungsparameter von Säuglingen mit postoperativer Infektion wurde in der frühen und späten postoperativen Phase mit der Kinetik bei nicht-infektiösem Verlauf/SIRS verglichen.

Abb. 1: Infektionsart und -häufigkeit in der frühen und späten postoperativen Phase



Ergebnisse: 235 Operationen am CPB wurden bei 107 männlichen und 87 weiblichen Säuglingen mit einem medianen Alter von 15 [0-51] Wochen ausgewertet. Infektionsart und -häufigkeit sind in Abbildung 1 dargestellt. Die absoluten Werte des CRPs der Fälle mit früher postoperativer Infektion (n=22) unterschieden sich nicht von den Fällen ohne Infektion (n=213). Die Änderung des CRPs im Sinne eines negativen Trends von Tag 2 auf Tag 3 zeigte bei Infektion einen signifikant geringeren Rückgang mit -0.26 [0.55-0.36] versus -0.41 [-0.92-4.02], $p=0.02$

Schlussfolgerung: Höhe und Kinetik des CRPs haben in der frühen postoperativen Phase nach kardiopulmonaler Bypass Operation keinen prädiktiven Wert für eine Infektion. In der späten postoperativen Phase sollte ein anhaltender CRP Anstieg über zwei Tage zusammen mit der klinisch-infektiologischen Beurteilung des Patienten weitere Diagnostik veranlassen.

Abb. 2a: Früher postoperativer CRP Verlauf mit und ohne Infektion

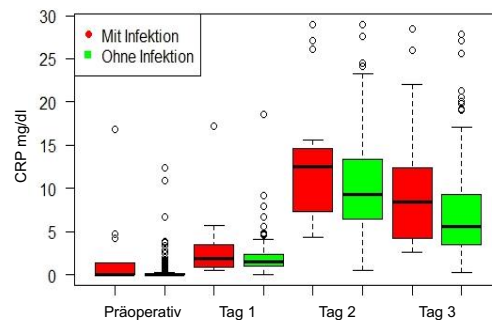
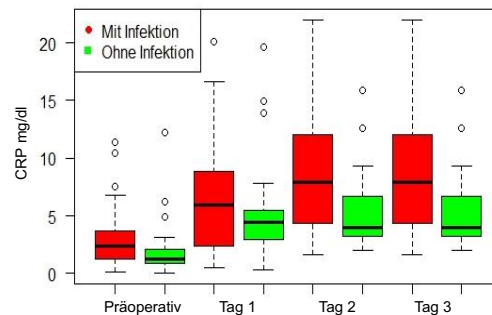


Abb. 2b: Später postoperativer CRP Verlauf mit und ohne Infektion



ohne Infektion (Abbildung 2a). In der späten postoperativen Phase wurden 61 Fälle mit einem CRP Anstieg von >2 mg/dl/24h ausgewertet, 34 Fälle mit Infektion (Abbildung 2b). Diese Gruppe zeigte signifikant höhere CRP-Werte an Tag 2 und 3 nach Infektionsverdacht sowie zwei konsekutive CRP Anstiege. Der Anstieg des CRPs auf den Tag nach Infektionsverdacht betrug in der Infektionsgruppe 2.63 [-5.6 – 14.7], während das CRP in den Fällen ohne Infektion mit einer Steigung von -0.13 [-4.6 – 7.7], $p=0.005$ bereits rückläufig war.

Design: David Große und Dr. H. Renk

Appendix 6: Poster der 45. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI), 23. – 25. Mai 2019 in Leipzig