

Thrombozytopenie bei Neugeborenen

Xtra Vol. 16.1 | 2012 | Nr. 06

Originalartikel: The immature platelet fraction (IPF) in neonates, Diagnostic Perspectives, March 2011, page 36 – 42.

Junge (unreife) Thrombozyten mit Rest-RNA, sogenannte retikulierte Thrombozyten, erscheinen nach ihrer Freisetzung aus dem Knochenmark im peripheren Blut. Es ist erwiesen, dass die Zählung retikulierter Thrombozyten mit der Megakaryozytenmasse korreliert. Seit Kurzem kann die Fraktion unreifer Thrombozyten (IPF) zuverlässig mit dem vollautomatischen Blutanalysator Sysmex XE-2100 ermittelt werden. Die IPF kann als Prozent (IPF%) der Thrombozytenzählung oder als absolute Zahl (IPF#) dargestellt werden. Da bei bis zu 30% aller auf die Intensivstation überwiesenen Neugeborenen eine Thrombozytopenie auftritt, haben wir die Nützlichkeit der IPF zur Einschätzung der Thrombozytenproduktionsrate bei mehr als 1.000 Neugeborenen evaluiert. Die Hauptergebnisse sind:

- Der Referenzbereich für die IPF bei Neugeborenen (IPF% = $4,1 \pm 1,8$ %; IPF# = $9,5 \pm 3,8 \times 10^9/L$) ist höher als die veröffentlichten Werte für Erwachsene und Kinder.
- Ein Anstieg der IPF% sagt eine steigende Thrombozytenkonzentration voraus.
- Die IPF% korreliert invers mit der Thrombozytenkonzentration, was auf einen ähnlichen Mechanismus bei neonataler Thrombozytopenie hindeutet, die hauptsächlich durch Thrombozytenverbrauch verursacht wird.
- Die IPF# ist bei Neugeborenen mit schwerer Thrombozytopenie um etwa 50% niedriger (IPF# = $4,7 \times 10^9/L$), was darauf hindeutet, dass eine verringerte Megakaryozytopoese zur Entwicklung einer schweren Thrombozytopenie beiträgt.

Wir kommen zu dem Schluss, dass die IPF die Entscheidung unterstützen kann, wann eine Überwachung der Thrombozytenkonzentration im Setting der Intensivstation für Neugeborene erforderlich ist. Außerdem sollte die absolute IPF# bei der exakten Einschätzung der Thrombozytenproduktionsrate berücksichtigt werden.

Einleitung

Thrombozyten, die kürzlich vom Knochenmark freigesetzt wurden, sind retikuliert und weisen einen hohen RNA-Gehalt auf. Im Jahr 1969 veröffentlichten Ingram und Coppersmith [1] den ersten Artikel über retikulierte Thrombozyten. Nach der Induktion einer Thrombozytopenie durch akuten Blutverlust bei Hunden wurden retikulierte Thrombozyten in das periphere Blut freigesetzt. Diese mit Methyleneblau angefärbten, retikulierten Thrombozyten traten nach akutem Blutverlust in erhöhter Zahl auf. Kienast et al. [2] etablierten eine Weiterentwicklung der intrazellulären RNA-Färbung mit Thiazol-Orange und der Messungen mit Durchflusszytometrie. Diese Autoren zeigten, dass retikulierte Thrombozyten die Thrombozytenproduktionsrate im Vergleich zur Knochenmarkbiopsie bei Patienten mit

Thrombozytopenie reflektieren. Leider wurden die bisherigen Studien über retikulierte Thrombozyten bei Neugeborenen mit unterschiedlichen Methoden, Gatings, Färbungen und Begriffen wie thiazolorange-positive Thrombozyten, retikulierte Thrombozyten oder hochfluoreszierende Thrombozytenfraktion durchgeführt, was einen Vergleich standardisierter Ergebnisse fast unmöglich macht [3–5]. Inzwischen wurde eine vollautomatische, zuverlässige Quantifizierung retikulierter Thrombozyten entwickelt, die als Fraktion unreifer Thrombozyten (Immature Platelet Fraction, kurz IPF) bezeichnet wird. Im Sysmex XE-2100 werden Thrombozyten und Retikulozyten mit dem Marker Polymethin gefärbt und im Retikulozyten-/Thrombozytenkanal quantifiziert. Die IPF repräsentiert die Fraktion unreifer Thrombozyten und damit die Produktionsrate analog zu den Retikulozyten bei der Erythropoese. Die IPF kann als Prozent (IPF%) der Gesamthrombozytenkonzentration oder als absolute Konzentration (IPF#) beispielsweise per Nanoliter angezeigt werden. Es hat sich gezeigt, dass die IPF zwischen erhöhter und verringerter Thrombozytenproduktion unterscheidet [6]. Mit dieser neuen Technologie haben wir eine Evaluierung der diagnostischen Bedeutung der IPF in verschiedenen Settings auf der Intensivstation für Neugeborene vorgenommen.

Thrombozytopenie tritt bei gesunden Neugeborenen selten auf: Nur 2% der gesunden Neugeborenen haben eine Thrombozytenkonzentration $<150 \times 10^9/L$ [7]. Aber Thrombozytopenie ist eines der häufigsten hämatologischen Probleme bei Früh- und Neugeborenen, die in die Intensivstation für Neugeborene kommen: Etwa 18% bis 35% aller eingelieferten Patienten sind betroffen [8, 9]. Es konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz von Thrombozytopenie bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g nahezu 60% beträgt [10]. Unter diesen thrombozytopenischen Säuglingen mit extrem niedrigem Geburtsgewicht weisen etwa 40% eine schwere Thrombozytopenie auf, d. h. Thrombozytenkonzentrationen von $<50 \times 10^9/L$. Neonatale Thrombozytopenie, die innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt auftritt, wird als früh beginnende Thrombozytopenie bezeichnet. Die Ursache einer früh beginnenden Thrombozytopenie ist oft eine konnatale bakterielle Infektion oder eine chronische intrauterine Hypoxie (assoziiert mit Plazentainsuffizienz, vermindertem intrauterinem Wachstum etc.), was häufig in Säuglingen resultiert, die als »klein für ihr Gestationsalter« (Englisch: small for gestational age, kurz SAG) gelten. Bei thrombozytopenischen Neugeborenen verringern sich die Thrombozytenkonzentrationen typischerweise in den ersten Lebenstagen und steigen am Ende der ersten Woche wieder an [11]. Dieses Phänomen ist noch nicht ausreichend erforscht; wahrscheinlich ist die Ursache ein erhöhter Verbrauch von Thrombozyten. Als Konsequenz erfolgt in vielen Fällen eine wiederholte Blutabnahme in den ersten Lebenstagen, um die Thrombozytenkonzentration zu bestimmen. Eine Überwachung der Thrombozytenkonzentration ist wichtig, da die Thrombozyten zum postnatalen Verschluss des Ductus arteriosus beitragen. Außerdem ist die Inzidenz einer Thrombozytopenie ein unabhängiger Prädiktor für einen persistierenden Ductus arteriosus [12]. Ein weiterer Punkt ist, dass

das Risiko für Hirnblutungen, die zu akuten lebensbedrohenden Komplikationen und/oder lebenslanger Behinderung in mehr als 15 % der Fälle führen können, schwer zu bestimmen ist. Es ist eng mit dem Gestationsalter und dem postnatalen Alter des Neugeborenen sowie der Ursache der Thrombozytopenie und dem Schweregrad begleitender Erkrankungen verbunden. Gegenwärtig sind nur die Zählung zirkulierender Thrombozyten sowie die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit, der Prothrombinzeit und des Fibrinogens die Standardparameter für die Einschätzung des Hämorrhagierisikos und für die Entscheidung, ob eine Thrombozytentransfusion erfolgen bzw. Gefrierfrischplasma verabreicht werden soll. Deswegen ist ein Routinetest erforderlich, der rund um die Uhr zur Verfügung steht, mit dessen Hilfe die Menge der produzierten Thrombozyten evaluiert werden kann und der eine Unterscheidung zwischen nicht ausreichender Thrombozytenproduktion und erhöhtem Thrombozytenverbrauch ermöglicht. Außerdem wollten wir den genauen Pathomechanismus der früh beginnenden Thrombozytopenie bei Neugeborenen klären, die durch vermindertes intrauterines Wachstum oder eine bakterielle Infektion verursacht wird.

Methoden

Teilnehmer

In diesem Übersichtsartikel werden die Ergebnisse verschiedener prospektiver Studien an Neugeborenen mit Thrombozytopenie kurz vorgestellt und beschrieben. Die jeweilige Anzahl der Patienten wird im Abschnitt **Ergebnisse** angegeben. Außerdem wurde eine unselektierte Population aller Neugeborenen eingeschlossen, die in unsere Intensivstation für Neugeborene eingewiesen wurden. Über einen Zeitraum von 12 Monaten wurden alle überwiesenen Säuglinge einer Vollblutuntersuchung unterzogen. Bei erkrankten Neugeborenen wurde die Blutuntersuchung wiederholt. Die Patienten wurden anhand der niedrigsten Thrombozytenzählung während ihrer ersten Lebenswoche in zwei Gruppen unterteilt. Bei einer ständigen Thrombozytenkonzentration von $> 150 \times 10^9/L$, wurde der Patient der Kontrollgruppe zugeteilt. Neugeborene, die mindestens einmal eine Thrombozytenkonzentration von $< 150 \times 10^9/L$ aufwiesen, wurden der Thrombozytopenie-Gruppe zugeteilt. Bei der Aufnahme wurden die Konzentrationen von Interleukin-6 und/oder des C-reaktiven Proteins bestimmt, um durch einen Immunassay (IMMULITE 2000, Siemens, Erlangen, Deutschland; COBAS, Roche, Mannheim, Deutschland) eine bakterielle Infektion zu bestätigen oder auszuschließen. Eine bakterielle Infektion wurde diagnostiziert und behandelt, wenn entweder die Konzentration von Interleukin-6 und/oder des C-reaktiven Proteins 100 pg/mL bzw. 1 mg/dL überstieg. Die Säuglinge wurden als »klein für das Gestationsalter« (SGA) eingestuft, wenn ihr Geburtsgewicht unter dem 10. Perzentil lag oder als »angemessen für das Gestationsalter«, wenn das Geburtsgewicht zwischen dem 10. und 90. Perzentil lag. Die Kontrollgruppe umfasste Säuglinge, die als »angemessen für das Gestationsalter« eingestuft wurden und keine Infektion hatten. Es wurde eine schriftliche Einwilligungserklärung der Eltern sowie eine Genehmigung der Organisation eingeholt.

Thrombozytenkonzentration und unreife Thrombozytenfraktion

Etwa 200 µL Blut wurde in EDTA-Röhrchen (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) aufgezogen, inkubiert und mit den Färbemitteln Polymethin und Oxazin (Ret Search II, Sysmex) im Retikulozytenkanal des vollautomatischen Blutanalysegeräts Sysmex XE-2100 (Sysmex, Kobe, Japan) gemessen, das mit der Software XE-IPF-Master ausgestattet ist. Die Blutproben durchliefen den Strahl einer Laserdiode, wobei die resultierende Vorwärtsstreuung des Lichts und die seitliche Fluoreszenzintensität gemessen wurden. Die Vorwärtsstreuung steht für das Zellvolumen (Y-Achse) und die Fluoreszenzintensität (X-Achse) für den RNA-Gehalt. Ein voreingestelltes Gate unterscheidet die reifen und unreifen Thrombozyten. Die IPF wird als absolute Zahl (IPF#) oder als Prozentzahl (IPF%) angegeben. Ein Beispiel mit zwei Original-Streudiagrammen ist in Abb. 1 dargestellt. Für jede Probe wurde als Primärmessung eine Thrombozytenzählung nach der elektrischen Impedanzmethode durchgeführt sowie eine optische Messung nach der Streulichtmethode vorgenommen. Bei auffälligen Proben, beispielsweise mit großen Thrombozyten oder kleinen Erythrozyten, wurde über einen speziellen Computeralgorithmus im System das Ergebnis der Streulichtmethode angezeigt [13].

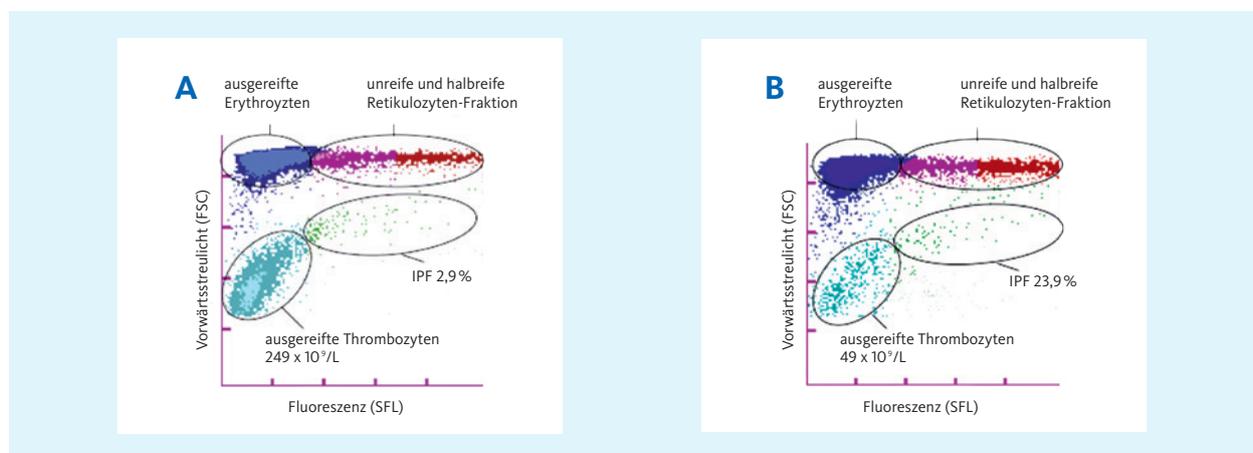


Abb. 1 Original Scattergramme der Blutzellanalyse einschließlich der Fraktion unreifer Thrombozyten (IPF) in gesunden (A) und thrombopenischen Neugeborenen (B). Die Messung wurde mit dem Sysmex XE-2100 Analysensystem durchgeführt, ausgestattet mit der Software XE-IPF-Master. Panel A: Analyse bei einem Frühgeborenen mit normalem Thrombozytenwert ($249 \times 10^9/L$) und normalem IPF-Wert. Panel B: Scattergramm einer Blutprobe eines thrombopenischen Neugeborenen ($49 \times 10^9/L$) und hohem IPF-Wert. Ausgereifte Thrombozyten erscheinen als türkise Zellfraktion. Die grüne Population repräsentiert die unreifen Thrombozyten, die im Vergleich zu ausgereiften Thrombozyten durch ein erhöhtes Zellvolumen und ein stärkeres Fluoreszenzsignal charakterisiert sind.

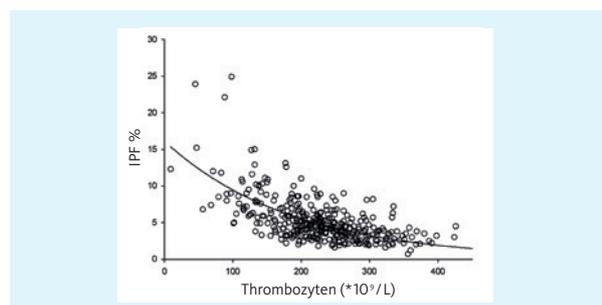


Abb. 2 Regressionsanalyse zwischen der Thrombozytenzählung und IPF% in Blutproben Neugeborener an ihrem ersten Lebenstag ($n = 347$).

Statistische Analyse

Wenn nicht anders angegeben, werden die Daten als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Prozentzahl wiedergegeben. Die statistische Analyse der Thrombozytenkonzentration und der IPF wurde mit einem ANOVA-Modell durchgeführt. Der Pearson-Korrelationskoeffizient wurde berechnet, um das Verhältnis zwischen Gestationsalter und Thrombozytenkonzentration, IPF% oder IPF# zu untersuchen. Für die statistische Analyse haben wir die Software »PASW statistics« (Version 18, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) eingesetzt. Statistische Signifikanz war definiert als p-Wert $< 0,05$.

Ergebnisse

Normale IPF-Werte

Insgesamt haben wir 1.447 Neugeborene in die Studie aufgenommen, die über einen Zeitraum von 12 Monaten überwiesen wurden. Insgesamt wurden von diesen Patienten 2.856 Blutproben analysiert und die Thrombozytenkonzentration bestimmt. In 2.562 dieser Proben konnte die IPF gemessen werden. Der Median des Gestationsalters dieser Neugeborenen betrug 37,0 Wochen (Spanne: 23 – 42). Der Median des Geburtsgewichts betrug 2.610 g (Spanne: 400 – 5.125 g). Gestationsalter und Thrombozytenkonzentration zeigten eine statistisch signifikante, wenn auch geringe Korrelation ($r = 0,13$, $p < 0,001$). Aber wir konnten keine Korrelation zwischen dem Gestationsalter oder dem Geburtsgewicht und der IPF feststellen. Basierend auf den Ergebnissen der Säuglinge ohne Thrombozytopenie berechneten wir den Normalbereich für die IPF am ersten Lebenstag. Der durchschnittliche IPF-Prozentwert lag bei $4,1 \pm 1,8\%$ und der absolute IPF-Wert betrug $9,5 \pm 3,8 \times 10^9/L$ (Tab. 1). Wir konnten eine signifikante negative Korrelation zwischen der Thrombozytenkonzentration und der IPF% mit einem exponentiellen Abfall nachweisen ($r = -0,62$, $p < 0,001$, Abb. 2).

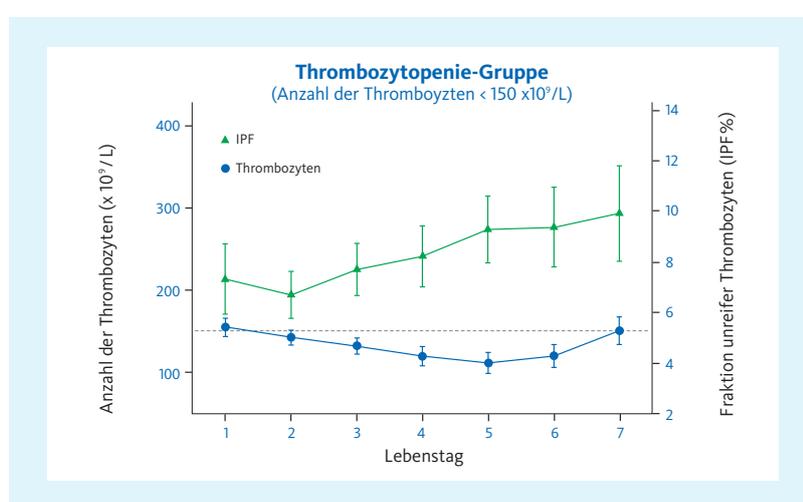


Abb. 3 Längsschnittanalyse der Thrombozytenwerte (Durchschnitt \pm Standardabweichung) und der IPF-Prozentwerte (Durchschnitt \pm Standardabweichung). Gezeigt werden Patienten mit einer Thrombozytopenie (Thrombozytenwerte $< 150 \times 10^9/L$). Die Dreiecke repräsentieren IPF% und die Kreise repräsentieren den Thrombozytenwert. Die gestrichelte Linie zeigt den unteren Grenzwert für normale Thrombozytenwerte an ($< 150 \times 10^9/L$).

Verlauf der Thrombozytenkonzentrationen und IPF

Bei Patienten mit schwerer Erkrankung und/oder niedrigen Thrombozytenkonzentrationen wurden wiederholt Blutproben genommen, um die Thrombozytenkonzentration zu überwachen. Wenn die Thrombozytenkonzentration während der ersten Woche unter $150 \times 10^9/L$ lag, wurde der Patient in die Thrombozytopenie-Gruppe ($n = 156$) aufgenommen. Abb. 3 zeigt,

dass die Thrombozytenkonzentrationen bei diesen Patienten bis Tag 5 sank. An Tag 6 und 7 stiegen die Thrombozytenkonzentrationen an und kehrten zu einer Thrombozytenkonzentration von $>150 \times 10^9/L$ zurück. Bei Patienten ohne Thrombozytopenie blieben die Thrombozytenkonzentrationen in den ersten 4 Lebenstagen stabil und stiegen dann schnell an. In der Thrombozytopenie-Gruppe sowie in der Kontrollgruppe kündigten sich die steigenden Thrombozytenkonzentrationen durch einen Anstieg der IPF% an (Abb. 3). Basierend auf diesen Ergebnissen berechneten wir das Risiko für einen starken Rückgang der Thrombozyten am folgenden Tag und versuchten, den Verlauf der Thrombozytenkonzentration vorherzusagen. Nur bei 5 von 76 Patienten fiel die Thrombozytenkonzentration unter $50 \times 10^9/L$, obwohl die IPF über 8% lag.

Infektion bei Neugeborenen und SGA-Säuglingen

Um die Thrombozytenproduktionsrate bei Neugeborenen mit konnataler bakterieller Infektion ($n = 134$) aufzuklären, analysierten wir Neugeborene mit erhöhter Konzentration proinflammatorischer Zytokine und verglichen dies mit den Kontrollen ($n = 656$) [11]. Generell zeigten die Neugeborenen mit einer Infektion eine signifikant niedrigere Thrombozytenkonzentration, aber eine ähnliche IPF. Das galt auch für SGA-Säuglinge. Bei SGA-Säuglingen war häufiger eine Thrombozytopenie festzustellen. Aber die durch die IPF reflektierte Thrombozytenproduktionsrate war mit der Produktionsrate der Kontrollen vergleichbar.

Absolute versus relative IPF

Bei Neugeborenen mit Thrombozytopenie stellten wir eine starke negative Korrelation zwischen der Thrombozytenkonzentration und dem prozentualen Anteil unreifer Thrombozyten (IPF%) fest. Insbesondere bei Patienten mit schwerer Thrombozytopenie (Thrombozytenkonzentration $<50 \times 10^9/L$) war die IPF% konstant erhöht. Da der prozentuale Anteil der IPF von der absoluten Thrombozytenkonzentration abhängig ist, ist es sinnvoll, die absoluten IPF-Werte durch Multiplikation der Thrombozytenkonzentration mit dem IPF%-Wert zu ermitteln. Der absolute IPF-Wert ist unabhängig von der Thrombozytenkonzentration. Schwer thrombozytopenische Neugeborene ($n = 24$) mit Thrombozytenkonzentrationen $<50 \times 10^9/L$ wiesen signifikant niedrigere IPF# auf ($4,7 \times 10^9/L$) als die Kontrollen ($9,5 \times 10^9/L$, $p < 0,001$).

Diskussion

Die Fraktion unreifer Thrombozyten ist ein innovatives Instrument, um die Thrombozytenproduktionsrate ad hoc zu beurteilen. Die vollautomatische IPF-Messung durch die Durchflusszytometrie wird immer häufiger eingesetzt, seit sie zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse liefert [14]. Zur Interpretation der IPF bei Neugeborenen müssen die gemessenen Werte mit »Normalbereichen« verglichen werden. Wir haben solche Normalbereiche erstellt, indem wir Blutproben von einer großen Anzahl Neugeborener genommen haben, die in die Intensivstation eingewiesen wurden (Hintergrund: Aus

ethischen Gründen werden keine Blutproben von gesunden Neugeborenen genommen). Folglich müssen diese IPF-Werte mit Vorsicht interpretiert werden. Interessanterweise haben wir eine höhere Thrombozytenproduktionsrate bei Neugeborenen gefunden als bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren [6] (Tab. 1). Diese Feststellung entspricht den Ergebnissen früherer Studien, die bereits zeigten, dass Neugeborene eine höhere Megakaryozytenproliferationsrate aufweisen als Erwachsene [16]. Auf der Intensivstation für Neugeborene kommt eine Thrombozytopenie häufig vor, und die Mechanismen für eine Thrombozytopenie sind noch nicht völlig geklärt. Wir konnten zeigen, dass die IPF ein nützliches Instrument zur Einschätzung der Thrombozytenproduktionsrate ist. Aber IPF-Messungen sind nicht geeignet, um den Grad des Thrombozytenverbrauchs festzustellen. Es scheint, dass ein Rückgang der Thrombozytenkonzentration in den ersten Lebenstagen auf den Thrombozytenverbrauch zurückzuführen ist, der nicht durch einen angemessenen Anstieg der Thrombozytenproduktion ausgeglichen wird. Diese Tatsache wird bei schwerer Thrombozytopenie offensichtlich: Der signifikant niedrigere absolute IPF-Wert bei Neugeborenen mit schwerer Thrombozytopenie im Vergleich zu Neugeborenen mit Thrombozytenkonzentrationen $>50 \times 10^9/L$ spiegelt eine verringerte Megakaryozytopoese wider. Brown et al. haben retikulierte Thrombozyten und die Thrombopoetinkonzentration bei 20 Neugeborenen mit Sepsis untersucht. Sie stellten bei thrombozytopenischen Neugeborenen geringere absolute Werte für retikulierte Thrombozyten fest [17]. Obwohl die Thrombopoetinkonzentration bei Neugeborenen in der frühen Infektionsphase erhöht ist und invers mit der Thrombozytenkonzentration korreliert, ist dieser Stimulus offensichtlich nicht ausreichend, um eine normale Thrombozytenkonzentration zu erhalten [17, 18]. Da die Normalisierung der Thrombozytenkonzentration anhand steigender IPF-Werte vorhergesagt werden kann, können IPF-Reihenmessungen hilfreich bei der Entscheidungsfindung sein, ob ein Neugeborenes mit schwerer Thrombozytopenie eine Thrombozytentransfusion benötigt. Bei einem konstanten Thrombozytenabbau kann die IPF den Verlauf der Thrombozytenkonzentration vorhersagen. Deswegen kann die Bestimmung des Zeitpunkts für eine Wiederholung der Blutanalyse durch eine Evaluierung der Thrombozytenproduktionsrate im peripheren Blut anhand der IPF unterstützt werden. Die IPF kann dazu beitragen, die Behandlung der Thrombozytopenie bei Neugeborenen zu verbessern.

	Neugeborene	Kinder [15]	Erwachsene [6]
Anzahl der Patienten	682	100	50
Fraktion unreifer Thrombozyten (%)	4,1 ± 1,8	2,7 ± 1,3	3,4 (1,1–6,1)
Unreife Thrombozyten ($\times 10^9/L$)	9,5 ± 3,8	7,2 ± 3,4	8,6 (3,1–16,4)

Tab 1 Fraktion unreifer Thrombozyten in nicht-thrombopenischen Neugeborenen, Kindern [16] und Erwachsenen [6]. Daten werden als Mittelwert, Standardabweichung und Bereich angegeben.

Literaturverweise

- [1] Ingram M, Coopersmith A. (1969): Reticulated platelets following acute blood loss. *Br J Haematol* 17:225–9.
- [2] Kienast J, Schmitz G. (1990): Flow cytometric analysis of thiazole orange uptake by platelets: a diagnostic aid in the evaluation of thrombocytopenic disorders. *Blood* 75:116–21.
- [3] Peterec SM, Brennan SA, Rinder HM, Wnek JL, Beardsley DS. (1996): Reticulated platelet values in normal and thrombocytopenic neonates. *J Pediatr* 129:269–74.
- [4] Saxonhouse MA, Sola MC, Pastos KM, Ignatz ME, Hutson AD, Christensen RD, Rimsza LM. (2004): Reticulated platelet percentages in term and preterm neonates. *J Pediatr Hematol Oncol* 26:797–802.
- [5] Joseph MA, Adams D, Maragos J, Saving KL. (1996): Flow cytometry of neonatal platelet RNA. *J Pediatr Hematol Oncol* 18:277–81.
- [6] Briggs C, Kunka S, Hart D, Oguni S, Machin SJ. (2004): Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. *Br J Haematol* 126:93–9.
- [7] Sainio S, Jarvenpaa AL, Renlund M, Riikonen S, Teramo K, Kekomaki R. (2000): Thrombocytopenia in term infants: a population-based study. *Obstetrics and Gynecology* 95:441–6.
- [8] Castle V, Andrew M, Kelton J, Giron D, Johnston M, Carter C. (1986): Frequency and mechanism of neonatal thrombocytopenia. *J Pediatr* 108:749–55.
- [9] Mehta P, Vasa R, Neumann L, Karpatkin M. (1980): Thrombocytopenia in the high-risk infant. *J Pediatr* 97:791–4.
- [10] Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Sola-Visner MC, Lambert DK, Kiehn TI, Ainsworth S. (2006): Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol* 26:348–53.
- [11] Cremer M, Weimann A, Schmalisch G, Hammer H, Buhner C, Dame C. (2010): Immature platelet values indicate impaired megakaryopoietic activity in neonatal early-onset thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 103:1016–21.
- [12] Ehtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, Rudelius M, Seidl S, Kremmer E, Emambokus NR, von Bruehl ML, Frampton J, Isermann B, Genzel-Boroviczeny O, Schreiber C, Mehilli J, Kastrati A, Schwaiger M, Shivdasani RA, Massberg S. (2010): Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med* 16:75–82.
- [13] Inoue H. (1999): Overview of automated hematology analyzer XE-2100. *Sysmex J Int* 9:58–64.
- [14] Ruisi MM, Psaila B, Ward MJ, Villarica G, Bussel JB. (2010): Stability of measurement of the immature platelet fraction. *Am J Hematol* 85:622–4.
- [15] Strauss G, Vollert C, von Stackelberg A, Weimann A, Gaedicke G, Schulze H. (2010): Immature platelet count: A simple parameter for distinguishing thrombocytopenia in pediatric acute lymphocytic leukemia from immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer*.
- [16] Murray NA, Watts TL, Roberts IA. (1998): Endogenous thrombopoietin levels and effect of recombinant human thrombopoietin on megakaryocyte precursors in term and preterm babies. *Pediatr Res* 43:148–51.
- [17] Brown RE, Rimsza LM, Pastos K, Young L, Saxonhouse MA, Bailey M, Lawrence RM, Sola-Visner MC. (2008): Effects of sepsis on neonatal thrombopoiesis. *Pediatr Res* 64:399–404.
- [18] Colarizi P, Fiorucci P, Caradonna A, Ficuccilli F, Mancuso M, Papoff P. (1999): Circulating thrombopoietin levels in neonates with infection. *Acta Paediatr* 88:332–7.

Dr. med. Malte Cremer

Klinik für Neonatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland