

Aus der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der
Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Professor Dr. med. Michael Bucher)

Relevanz der Thrombozytose bei intensivmedizinischen Patienten

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Marta Aleksandra Banach

geboren am 22.09.1978 in Tarnów/Polen

Betreuer:

PD Dr. med. Jens Soukup, Klinik für Anästhesiologie, Intensivtherapie und
Palliativmedizin, Carl-Thiem-Klinikum, Cottbus

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Armin Sablotzki, Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und
Schmerztherapie, Klinikum St. Georg, Leipzig

2. Prof. Dr. med. Michael Bucher

05.09.2017

24.08.2018

Referat

Zielstellung: Eine erhöhte Thrombozytenzahl stellt eine häufige Begleitstörung bei schwerkranken Patienten dar. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Ätiologie und die klinische Relevanz einer Plättchenzahl über $450 \times 10^9/l$ in einem intensivmedizinischen Patientenkollektiv zu analysieren. **Methoden:** Wir führten eine retrospektive Beobachtungsstudie an Patienten durch, die innerhalb eines Zeitraums von 45-Monaten auf die interdisziplinäre Intensivstation für mindestens 4 Tage aufgenommen wurden. Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter $150 \times 10^9/l$ wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, mit Ausnahme der Patienten, die eine Plättchenzahl sowohl unter $150 \times 10^9/l$, als auch über $450 \times 10^9/l$ hatten. Die statistische Analyse zur Bestimmung des Einflusses der schweren Krankheitsentitäten auf das Auftreten einer Thrombozytose, sowie der Assoziation der erhöhten Plättchenzahl mit einer Thromboembolie, intensivmedizinischer Verweildauer und Mortalität, erfolgte mittels uni- und multifaktoriellen Regressionsanalysen. **Ergebnisse:** Von insgesamt 752 Patienten mit mindestens 4 Tagen Verweildauer konnten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien 307 Patienten in die Analyse einbezogen werden. 119 Patienten konnten der Thrombozytosegruppe (Plättchenzahl $>450 \times 10^9/l$ in mindestens einer Untersuchung) und 188 Patienten der Kontrollgruppe (Plättchenzahl $150 \times 10^9/l$ - $450 \times 10^9/l$) zugeordnet werden. Als unabhängige Risikofaktoren einer Thrombozytose wurden ein SIRS, eine Beatmungstherapie, eine akute Hämorrhagie und ein jüngeres Alter nachgewiesen ($p < 0,005$). Die Thromboembolie des venösen Ursprungs war mit dem Auftreten der Thrombozytose signifikant assoziiert ($p = 0,009$). Die durchschnittliche ITS-Verweildauer war in der Thrombozytosegruppe signifikant länger als in der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Die Mortalität lag in der Thrombozytosegruppe bei 11,7% und bei 14,9% in der Kontrollgruppe, wobei die Patienten mit einer Thrombozytose einen wesentlich höheren initialen Schweregrad der Erkrankung hatten (SAPS II: 55 vs. 49 Punkte, $p < 0,001$). In der multifaktoriellen Regressionsanalyse war die Thrombozytose signifikant mit einer Risikosenkung der intensivstationären Mortalität assoziiert ($p = 0,019$). **Folgerungen:** Eine Thrombozytose ist bei intensivmedizinischen Patienten mit dem Auftreten schwerer Komorbiditäten und mit einem erhöhten Risiko einer venösen Thromboembolie assoziiert. Sie verlängert die intensivmedizinische Verweildauer. Trotzdem senkt eine Thrombozytose das Mortalitätsrisiko und kann somit als ein Prädiktor für eine bessere Prognose dienen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Physiologische Grundlagen	2
1.1.1	Funktion der Blutplättchen	2
1.1.2	Regulation der Thrombopoese	3
1.2	Thrombozytose	4
1.3	Thrombozytose bei Intensivpatienten	6
2	Zielstellung	8
3	Material und Methoden	9
3.1	Patienten	9
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	9
3.3	Definition Thrombozytose, Thrombozytopenie	9
3.4	Datenerfassung	9
3.5	Definitionen und Kriterien	11
3.6	Thromboembolieprophylaxe	13
3.7	Statistische Analyse	13
4	Ergebnisse	15
4.1	Patienten Charakteristika	16
4.2	Thrombozytenzahl	18
4.3	Einfluss der biometrischen Parameter auf die maximale Thrombozytenzahl	19
4.4	Komorbiditäten, Beatmungstherapie und ihre Assoziation mit Thrombozytose	20
4.4.1	Univariable Analyse	20
4.4.2	Multifaktorielle Modelle	23
4.5	Einfluss der Thrombozytose auf VTE und ACS	25
4.5.1	Thromboembolie venösen Ursprungs (VTE)	25
4.5.2	Akutes Koronarsyndrom	27

4.6	Thrombozytose und Mortalität	28
4.6.1	Univariate Analyse	28
4.6.2	Multifaktorielle Analyse	28
4.6.3	Zusätzliche Ergebnisse zur Mortalität und Thrombozytose	30
4.7	Thrombozytose und intensivmedizinische Verweildauer	32
5	Diskussion	33
5.1	Ätiologie der Thrombozytose bei Intensivpatienten	33
5.2	Thrombozytose und thromboembolische Komplikationen	36
5.3	Thrombozytose und intensivmedizinische Therapiedauer	38
5.4	Thrombozytose und intensivmedizinisches Outcome	39
5.5	Methodische Aspekte	41
6	Zusammenfassung	43
7	Literaturverzeichnis	44
8	Thesen	51
	Lebenslauf	
	Selbständigkeitserklärung	
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	

Verzeichnis der Abkürzungen

ACS	Akutes Koronarsyndrom, engl. acute coronary syndrome
Angio-CT	Computer Tomography Angiography
ARF	Akutes Nierenversagen, engl. acute renal failure
BMI	Body-Mass-Index
95%-CI	95%-Konfidenzintervall
et al.	et alia
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
ITS	Intensivtherapiestation
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MOF	Multiorganversagen, engl. multi organ failure
NMH	Niedermolekulares Heparin
OR	Odds ratio
p-Wert	Signifikanzwert, engl. p-value
paCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
paO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
SAPS II	Simplified acute physiology score II
±SD	Standardabweichung, engl. standard deviation
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
TPO	Thrombopoietin
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VTE	Venöse Thromboembolie

1 Einleitung

Die Veränderungen der Anzahl der Thrombozyten und deren Bedeutung bei kritisch kranken Patienten sind seit mehreren Jahren immer wieder ein Gegenstand intensivmedizinischer Forschungsarbeiten. Zahlreiche Studien weisen nach, dass die Anzahl der Thrombozyten mit der Prognose der intensivmedizinischen Patienten durchaus korreliert [1-3]. Eine verminderte Thrombozytenzahl, ein klinisch signifikanter Abfall sowie die fehlende Erholung der Plättchenzahl zeigen sowohl bei internistischen als auch bei chirurgischen Intensivpatienten eine Korrelation mit erhöhter Letalität [1-2,4-6]. Die Ursachen der erniedrigten Thrombozytenzahl bei intensivmedizinischen Patienten sowie deren Folgen wurden ausgiebig untersucht [4-6]. Allerdings tritt oft bei schwer erkrankten Patienten auch eine erhöhte Thrombozytenzahl (Thrombozytose) auf. Die angegebene Häufigkeit der Thrombozytose bei schwerkranken Patienten variiert bei den Autoren und hängt von Definition und Patientenkollektiv ab [7-10]. Unter Berücksichtigung der modifizierten WHO Definition der essentiellen Thrombozythämie [11] mit über $450 \times 10^9/l$ Thrombozyten in mindestens einer Laboruntersuchung als untere Grenze der Thrombozytose, kann diese, laut der aktuellen medizinischen Literatur, bei einem Viertel bis sogar fast einem Drittel der intensivmedizinischen Patienten nachgewiesen werden [7-8]. Die Zahl der bisher publizierten Studien beziehungsweise Analysen zur erhöhten Thrombozytenzahl bei schwerkranken Patienten ist sehr limitiert. Die Ätiologie und klinische Relevanz der Thrombozytose im meist sehr komplexen intensivmedizinischen Krankheitsverlauf, der durch viele Komorbiditäten und Komplikationen gekennzeichnet ist, werden kontrovers diskutiert. Obwohl die erhöhte Plättchenzahl als ein Risikofaktor für thromboembolische Komplikationen sowohl bei internistischen als auch bei chirurgischen und traumatologischen Patienten betrachtet wird [8-9,12-13] und sogar als ein unabhängiger Prädiktor der Krankenhausmortalität bei internistischen Patienten postuliert wird [12], verschlechtert eine Thrombozytose die Prognose der schwerkranken Patienten anscheinend nicht. Im Gegenteil, sie wurde in bisherigen Studien bei intensivmedizinischen Patienten mit geringerer Mortalität [7,9], aber auch gleichzeitig mit einer deutlich längeren intensivmedizinischer Verweildauer assoziiert [7,10].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand einer retrospektiven Analyse einer intensivmedizinischen interdisziplinären Patientenpopulation, eine Verifizierung der bisherigen Daten bezüglich der klinischen Bedeutung der Thrombozytose und gegebenenfalls weitere bedingende Ko-Faktoren herauszuarbeiten.

1.1 Physiologische Grundlagen

1.1.1 Funktion der Blutplättchen

Thrombozyten spielen als kernlose Blutzellen zu allererst eine wesentliche Rolle in der Hämostase und Thrombusbildung. Als die kleinsten Zellen des Blutes sind sie am Außenrand des Blutstroms in unmittelbarer Nähe der Gefäßwand konzentriert. Daher können sie rasch auf lokale Wanddefekte des Blutgefäßes reagieren, bei denen die physiologische Bedeckung mit Endothel zerstört oder hochgradig verändert ist. Thrombozyten verfügen über zahlreiche Adhäsionsmoleküle (Glykoprotein Ib-IX-V, GP Ia/IIa, GP IIb/IIIa), die als Rezeptoren für die verschiedenen Gerinnungsfaktoren und subendotheliales Kollagen (z.B. Kollagentyp IV) dienen, sowie über zahlreiche Granula, die eine Fülle von Mediatoren (u.a. ADP, Serotonin, Kalikrein, Fibrinogen, Fibronectin, vWF, TXA₂, PF₃, PF₄, PAI) enthalten. Nach Aktivierung der Thrombozyten durch den Kontakt mit den adhäsiven Oberflächen des subendothelialen Kollagens bei Gefäßwanddefekten nehmen die thrombozytären Adhäsionsmoleküle einen bindungsstarken Zustand ein. Anschließend erfolgt eine Reihe aufeinander abgestimmter Reaktionen (Adhäsion, Formveränderungen, Sekretion, Aggregation) die zunächst zur Bildung eines weniger stabilen Primärthrombus und in der Interaktion mit plasmatischen Gerinnungsfaktoren zur Entstehung eines stabilen Sekundärthrombus führen. Die aus aktivierten Thrombozyten freigesetzten Mediatoren sind an allen Stufen der Blutstillung, Wundheilung und Angiogenese beteiligt [14].

Neben der Funktion des Hauptträgers der primären Hämostase und der Schlüsselposition in der sekundären Hämostase spielen die Thrombozyten und ihre Mediatoren auch eine wesentliche Vermittlerrolle im inflammatorischen Geschehen und bei den Abwehrmechanismen. Durch ihre Adhäsion an die neutrophilen Granulozyten begünstigen sie die massenhafte Rekrutierung von Neutrophilen am Inflammationsort [14-16]. Die aus aktivierten Thrombozyten freigesetzten Mediatoren stimulieren die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen, welche die Induktion und Beschleunigung der systemischen Entzündungsreaktion (SIRS, systemic inflammatory response syndrome) vermitteln [15-17].

Neben diesen positiven Effekten hat die Aktivierung von Blutplättchen auch potentiell schädliche Folgen. Ihre Aggregation am Inflammationsort und Adhäsion an die Neutrophilen und Endothelzellen führt zu einer Behinderung der Mikrozirkulation. Daraus resultiert eine Organminderperfusion und als Folge dessen eine Organdysfunktion sowie ein Organversagen bei schwerkranken Patienten [18-21]. Die pro-inflammatorischen Zytokine stammen größtenteils aus den Blutplättchen und induzieren zusätzlich die pathologischen Veränderungen in der Expression von

Enzymsystemen, welche den zellulären oxydativen Stress im Rahmen des septischen Schocks begünstigen und zur Entwicklung des Multiorganversagens beitragen [17]. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Blutplättchen durch die Verknüpfung der pro-koagulatorischen und pro-inflammatorischen Eigenschaften (Abbildung 1) zwei Antwortsysteme verzahnen, die bei schwerkranken Patienten eine wesentliche Rolle spielen: die Hämostase und die Inflammation.

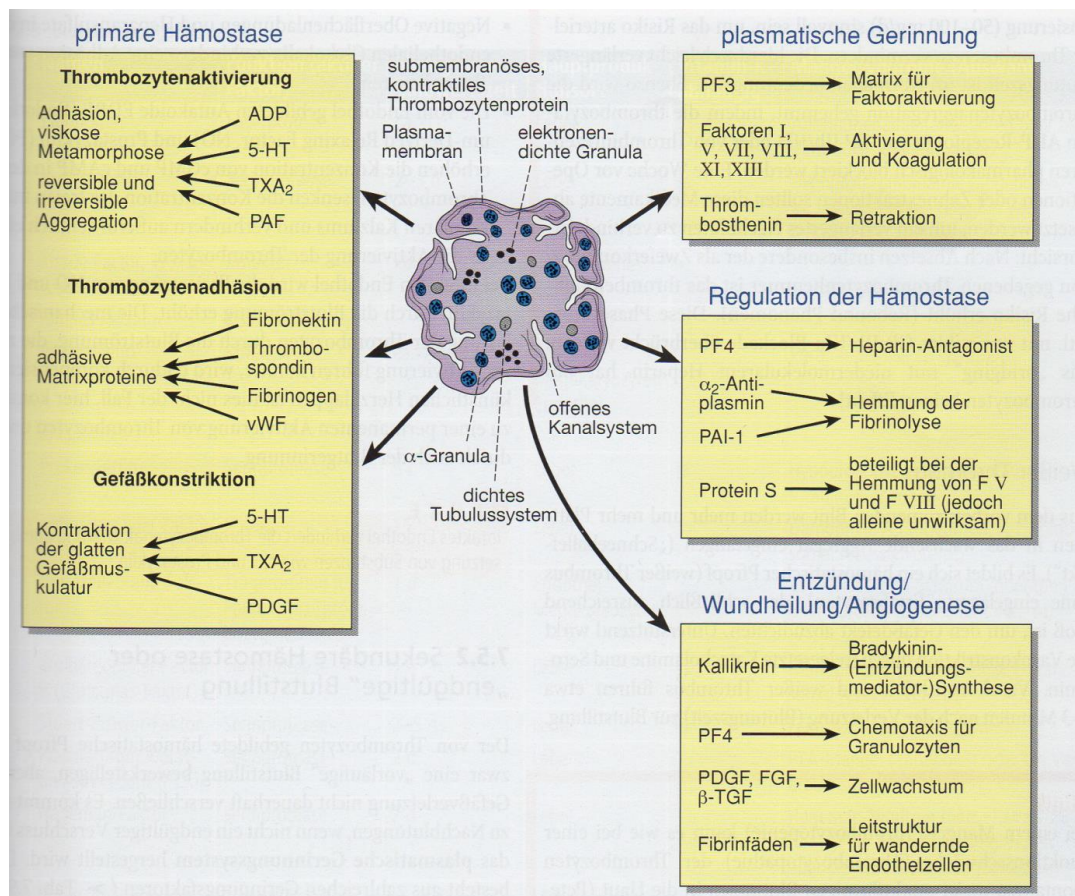


Abbildung 1. Rolle der Blutplättchen und ihrer Mediatoren [14].

1.1.2 Regulation der Thrombopoese

Thrombozyten werden im Knochenmarksinus aus determinierten Stammzellen (CFU-Meg) über die Zwischenstufen der Megakaryoblasten und Megakaryozyten gebildet. Aus jedem Megakaryozyten entstehen aus Abspaltungen des Zytoplasmas mehrere tausend Thrombozyten, deren mittlere Lebenszeit im peripheren Blut 7-10 Tage beträgt. Die Thrombopoese dauert normalerweise circa 10 Tage, wobei täglich unter „steady-state“ Bedingungen ungefähr 1×10^{11} neue Blutplättchen gebildet werden. Die Synthese kann im Zustand eines erhöhten Bedarfs um das 10-fache gesteigert werden [14,22]. Der Thrombozytenabbau erfolgt vor allem im retikuloendothelialen System der Milz und weniger in der Leber und im Knochenmark.

Der Hauptwachstumsfaktor der Thrombozyten und der primäre Regulator der Thrombopoese ist Thrombopoietin (TPO), ein saures Glycoprotein, welches in der Leber, in der Niere, im Knochenmark sowie in den Skelettmuskeln synthetisiert und ins Blut sezerniert wird. Die Regulation der TPO-Produktion und der Thrombopoese erfolgt hauptsächlich durch Rückkopplung über die Zahl der zirkulierenden Thrombozyten. Sie tragen ebenso wie ihre Vorstufen im Knochenmark einen hochaffinen Thrombopoietin-c-Mpl-Rezeptor auf der Oberfläche, der das zirkulierende Hormon bindet und aus dem Blut entfernt [22]. Demzufolge sind normalerweise der Blutspiegel des TPO und die Intensivität der Thrombopoese umgekehrt proportional zu der Zahl der zirkulierenden Plättchen [23]. Dementsprechend steigt die Produktion und Freisetzung von TPO und die Thrombopoese während eines erhöhten Thrombozytenverlustes beziehungsweise eines erhöhten -verbrauchs.

Dennoch ist die Thrombozytenzahl nicht die alleinige Determinante für den Serumspiegel des TPO und somit für die Thrombopoese [24-25]. Die hepatische TPO Produktion wird durch die Zytokine der Akutphase der Entzündung wie Interleukin-6 (IL-6), TNF- α , Interleukin-3, Interleukin-11, sowie durch die endogenen Stresshormone (Katecholamine) stark gesteigert [22,26-27]. Unter diesen Umständen wird eine erhöhte Thrombozytenzahl allerdings durch einen erhöhten TPO Spiegel begleitet [28]. Diese hämatopoetische Reaktion hat eine signifikante Bedeutung in diesem Zusammenhang, da sowohl der IL-6 Spiegel als auch der Spiegel der anderen pro-inflammatorischen Zytokine und der endogenen Katecholamine bei schwerkranken Patienten wesentlich erhöht sind [29-31].

Neben der Stimulation des Thrombozytenwachstums, beeinflusst ein erhöhter TPO Spiegel auch schon ausgereifte Blutplättchen dahingehend, dass ihre Aktivierung, Aggregation und Adhäsion bereits bei niedrigerer Konzentration von physiologischen pro-koagulatorischen Stimuli (u.a. ADP, Kollagen, Thrombin) erfolgt [22,32-33].

1.2 Thrombozytose

Allgemein ist die Thrombozytose ein Zustand des Ungleichgewichtes zwischen der Thrombopoese und dem lienalen Thrombozytenabbau. In Abhängigkeit davon welche Ursache beziehungsweise welcher pathophysiologische Mechanismus zugrunde liegt, wird die Thrombozytose als primär oder sekundär klassifiziert (Tabelle 1).

Tabelle 1. Häufigste Ursachen einer Thrombozytose

Primäre Thrombozytose	Sekundäre (reaktive) Thrombozytose	
	Langzeit-Thrombozytose	Kurzzeit-Thrombozytose
Klonale Thrombozythämie [25,34]	Chronische Infektion (z.B. Tuberkulose, Harnwegsinfekt mit Harnstauung) [36]	Akute Infektion [36-37]
Essentielle Thrombozythämie [25,34]		Trauma [36-37]
Familiäre idiopathische Thrombozytose [25,34]		Operation [36]
	Chronische Inflammation (z.B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, rheumatoide Arthritis) [36]	Blutung [37]
	Tumorerkrankung [36-37]	Akutes Nierenversagen [36]
	Chronische Nierenerkrankung [36]	Asplenia [36-37]
		Medikamente: Adrenalin [39], Antibiotika [40-42], Antimykotika [39], Heparin [43-45]

Bei der primären Störung resultiert die andauernd übermäßige Thrombozytenzahl aus der überschießenden Thrombopoese aufgrund einer myeloproliferativen oder myelodysplastischen Erkrankung oder einer viel seltener vorkommenden Mutation im kodierenden Gen der Thrombopoietinproduktion (familiäre idiopathische Thrombozytose) [22,25,34]. Durch die veränderte Morphologie und Funktion der Blutplättchen sowie das Auftreten der gigantischen Plättchen [35], haben die Patienten mit primärer Thrombozytose ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen [35-36].

Die sekundäre, reaktive Thrombozytose macht über 80% aller Thrombozytosefälle im Krankenhaus bei einer allgemeinen Patientenpopulation aus [36-37] und tritt akut oder chronisch als Reaktion auf eine Erkrankung oder Störung der Homöostase auf (Tabelle 1). Laut Ergebnissen von Studien mit allgemeinen Patientenpopulationen wird die Thrombozytose am häufigsten durch eine akute Infektion (z.B. Pneumonie, gastrointestinale, hepatobiliäre Harnwegsinfektion) oder eine nichtinfektiöse Inflammation (z.B. traumatisches oder operatives Gewebetrauma), gefolgt durch Tumorerkrankungen oder chronische entzündlichen Erkrankungen, verursacht [36-37]. Bei knapp 2% der reaktiven Thrombozytosen wird die Ursache auf ein Nierenversagen

zurückgeführt, und bei ebenfalls knapp 2% wird eine multifaktorielle Ursache postuliert [36]. In vielen Formen sowohl primärer als auch sekundärer Thrombozytose wird die erhöhte Plättchenproduktion am ehestens durch die pro-inflammatorischen Zytokine und die endogenen Stresshormone (Katecholamine) gesteuert [26-28,38]. Verminderter Thrombozytenabbau nach einer Splenektomie stellt oft eine Ursache einer extremen reaktiven Thrombozytose dar, wobei die Plättchenzahl $1000 \times 10^9/l$ überschreiten kann [36]. Darüber hinaus stehen zahlreiche Medikamente unter dem Verdacht eine Thrombozytose zu verursachen [39]. Es handelt sich hauptsächlich um die Arzneimittelklassen, die im intensivmedizinischen Bereich routinemäßig angewendet werden, wie z.B. Adrenalin, Noradrenalin [10,39], Antibiotika und Antimykotika [39-42], sowie Antikoagulantien, niedermolekulares oder hochmolekulares Heparin [43-45]. Das Adrenalin war eines der ersten Medikamente, bei dem die thrombozytosefördernde Wirkung beobachtet wurde; am ehestens infolge der Plättchendemargination im pulmonalen Gefäßbett [39]. Bei Heparin zum Beispiel wird als Ursache die Steigerung der Megakaryozytopoese, insbesondere über die Hemmung des Plättchenfaktor 4 (PF 4), postuliert [44]. Im Gegensatz zur primären Thrombozytose, sind bei einer reaktiven Thrombozytose die Größe und Funktion der Plättchen normal, so dass ihre Adhäsion und Aggregation an der Gefäßwand qualitativ normal bleibt und kein erhöhtes Thromboserisiko resultiert [35-37].

1.3 Thrombozytose bei Intensivpatienten

Eine erhöhte Thrombozytenzahl kann bei intensivmedizinischen Patienten häufiger als in anderen Patientenkollektiven nachgewiesen werden [7,46] und stellt meistens eine reaktive Erscheinung dar [9]. Infolgedessen entstehen Fragen über weitere, besonders bei Intensivpatienten auftretende, potentielle Ursachen sowie potentiell schädliche Folgen. Die vorhandenen Beobachtungsstudien zur Ätiologie und Konsequenz einer erhöhten Plättchenzahl bei schwerkranken Patienten betreffen im Wesentlichen schwer verletzte Intensivpatienten [8-10], bei denen am ehestens das stattgehabte Gewebetrauma einen sehr hohen IL-6 Spiegel im Serum, Liquor und in einer Bronchiallavage provoziert [31,47-49] und die Prädisposition dieser Patienten zu einer sekundären Thrombozytose erklärt. Trotzdem kann eine erhöhte Thrombozytenzahl nicht bei allen schwerverletzten Patienten nachgewiesen werden, was darauf hindeutet, dass andere, im Laufe einer schweren Erkrankung auftretende Komorbiditäten auch in Zusammenhang mit einer Thrombozytose stehen können. Neben einem hohen Schweregrad der Verletzung werden eine Infektion, eine Pneumonie, eine akute Blutungskomplikation sowie eine Beatmungstherapie als

Thrombozytoseauslöser bei schwerverletzten Patienten postuliert [9-10]. Ein patientenbedingter Risikofaktor stellt Adipositas dar [9]. Bei einer allgemeinen interdisziplinären Population intensivmedizinischer Patienten wurde die Ätiologie der Thrombozytose bisher nicht untersucht, so dass nicht klar ist, ob die oben genannten Ergebnisse auf solche Populationen übertragbar sind und ob auch andere intensivpflichtige Komorbiditäten im Zusammenhang mit einer reaktiven Thrombozytose stehen.

Des Weiteren wird kontrovers diskutiert, inwiefern die Thrombozytose ein zusätzlicher Risikofaktor einer Thromboembolie im Laufe einer intensivpflichtigen Erkrankung ist. Die Häufigkeit dieser schwerwiegenden Komplikation, die die Morbidität und Mortalität der schwerkranken Patienten beträchtlich steigert, ist - trotz pharmakologischer Prophylaxe - in dieser Patientengruppe besonders hoch [50-51]. Bei Intensivpatienten liegen so viele Risikofaktoren für eine Thromboembolie vor [52-54], dass es, gemäß einiger Autoren, schwer ist, die Rolle der reaktiven Thrombozytose als einen weiteren Risikofaktor valide einzuschätzen beziehungsweise hervorzuheben [10]. Obwohl einige Beobachtungsstudien über eine Assoziation zwischen reaktiv erhöhter Thrombozytenzahl und erhöhtem Risiko thromboembolischer Komplikationen venösen Ursprungs bei schwerkranken Traumapatienten berichten [8-9], bleibt es unklar, ob diese Assoziation durch den Zusammenhang zwischen schwerem Trauma und reaktiver Thrombozytose verfälscht wird [10].

Darüber hinaus entsteht die Frage, inwiefern, ähnlich wie bei einer Thrombozytopenie, auch eine Thrombozytose einen Risikofaktor einer erhöhten Mortalität darstellt. Im Gegenteil zu den Patienten der allgemeinen Krankenhauspopulationen, bei denen die Thrombozytose als ein Prädiktor der Krankenhausmortalität postuliert wird [12], wird eine erhöhte Plättchenzahl in bisherigen Studien mit intensivmedizinischen Patienten mit einer geringeren Mortalität im Vergleich sowohl mit thrombozytopenischer als auch mit Patienten mit normwertiger Plättchenzahl assoziiert [7,9]. Demzufolge, obwohl mit schweren Komorbiditäten und Komplikationen assoziiert, scheint die erhöhte Thrombozytenzahl keinen negativen Einfluss auf die Prognose der schwerkranken Patienten zu haben.

2 Zielstellung

Aufgrund der vorhandenen begrenzten Studienlage und der unterschiedlichen Aussagen über die Wertigkeit einer Thrombozytose bei intensivmedizinischen Patienten, sollte unser Patientengut retrospektiv dahingehend analysiert werden. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die klinische Bedeutung der erhöhten Blutplättchenzahl bei intensivmedizinischen Patienten hinsichtlich der Kriterien zu bewerten:

- a) zeitlicher Verlauf der Thrombozytose,
- b) potentielle intensivmedizinische Trigger der Thrombozytose,
- c) Auftreten von thromboembolischen Komplikationen,
- d) Einfluss auf die intensivmedizinische Therapiedauer und Letalität.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

In der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von erwachsenen Patienten einer interdisziplinären 14-Betten Intensivstation (ITS) der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikum Kröllwitz in Halle im Behandlungszeitraum zwischen Januar 2006 und September 2009. Die Patientendaten wurden anonym erhoben, erfasst und analysiert. Die retrospektive Analyse wurde der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität zur nachrangigen Kenntnisnahme und Begutachtung vorgelegt (Nr: 2016-84).

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die auf der Intensivstation im oben genannten Zeitraum mindestens 4 Tage verweilten. Diese Mindestverweildauer wurde bestimmt, um eine ausreichend lange Beobachtungszeit zu erhalten. Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter $150 \times 10^9/l$ (Thrombozytopenie) in mindestens einer Laborkontrolle wurden aus der Studie ausgeschlossen; mit Ausnahme der Patienten, die während des intensivstationären Aufenthaltes sowohl eine Thrombozytenzahl unter $150 \times 10^9/l$ als auch über $450 \times 10^9/l$ hatten.

3.3 Definition Thrombozytose, Thrombozytopenie

In der vorliegenden Studie wurde die Thrombozytose als Thrombozytenzahl über $450 \times 10^9/l$ in mindestens einer Laboruntersuchung definiert. Nach modifizierten WHO-Kriterien der essentiellen Thrombozytämie [11] gilt dieser Wert als die untere Grenze der Thrombozytose. Eine Thrombozytenzahl kleiner $150 \times 10^9/l$ definierten wir als Thrombozytopenie [4-5,7].

3.4 Datenerfassung

Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden alle Patientendaten der zur Analyse zur Verfügung stehenden Kohorte aus dem klinischen Patientendatenmanagementsystem (Intensive Care Manager (ICM), Firma Dräger Lübeck) anonym erfasst. Im Folgenden wird der Ablauf der Datenerfassung dargestellt. Zur Charakterisierung des untersuchten Patientenkollektivs wurden biometrische und klinische Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, BMI, das Vorliegen der häufigsten chronischen Erkrankungen, Aufnahmegrund auf die Intensivstation

(Neurochirurgie, Polytrauma, schwere Infektion/Sepsis, elektive postoperative Aufnahme, kardiopulmonale Insuffizienz) sowie der Schweregrad der Erkrankung („Severity of illness“), anhand des Simplified Acute Physiology Scores II (SAPS II) in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme erhoben.

Der intensivmedizinische Verlauf jedes Patienten wurde retrospektiv vom Aufnahmetag bis zur Verlegung von der Intensivstation oder bis zum Tod analysiert. Dabei wurden der Aufnahmetag und der Tag der Verlegung als ein Tag zusammengefasst. Die Wiederholungsaufnahme von Patienten, unabhängig davon in welchem zeitlichen Abstand sie stattfand, wurde als eine separate Aufnahme gewertet.

Für jeden Patienten sind die Thrombozytenzahl bei der Aufnahme und bei der Entlassung, der erstmalige Anstieg über den Normbereich sowie der maximale und der minimale Thrombozytenwert aus den Ergebnissen der täglichen laborchemischen Routineuntersuchungen übernommen. Der Tag des erstmaligen Geschehens der Thrombozytose im Laufe des intensivstationären Aufenthaltes sowie der Tag an dem sich die Thrombozytenzahl wieder normalisierte, wurden ebenso registriert. Anhand der maximalen Thrombozytenzahl im Laufe des ITS-Aufenthaltes wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt:

- Thrombozytosegruppe: Patienten mit einer Plättchenzahl über $450 \times 10^9/l$ in mindestens einer Laborkontrolle
- Kontrollgruppe: Patienten mit einer steten Plättchenzahl zwischen $150 \times 10^9/l$ und $450 \times 10^9/l$

Stellte sich der Patient bei Aufnahme mit einer Thrombozytose vor oder wurde die obere Grenze des Thrombozytennormbereiches innerhalb der ersten 4 Tage des ITS Aufenthaltes überschritten, wurde dieses als eine frühe Thrombozytose definiert. Folglich sind Thrombozytosen nach 4 Tagen des ITS Aufenthaltes als eine späte Thrombozytose bezeichnet worden.

Dauerte sie weniger als 5 Tage, so wurde sie als eine kurzzeitige Thrombozytose bezeichnet und bei einer Dauer von mindestens 5 Tagen wurde sie als eine langzeitige Thrombozytose bezeichnet. Der erneute Abfall der Thrombozytenzahl unter $450 \times 10^9/l$ wurde als eine Normalisierung betrachtet.

Des Weiteren wurden im Laufe des intensivmedizinischen Aufenthaltes auftretende schwere Komorbiditäten erhoben: systemische Entzündungsreaktion (SIRS, systemic inflammatory response syndrome), Pneumonie, dialysepflichtiges akutes Nierenversagen (ARF, acute renal failure), Verbrauchskoagulopathie (DIC, disseminated intravascular coagulation), Multiorganversagen (MOF, multiorgan failure),

akute Blutungskomplikation (Hämorrhagie) und Herzkreislaufstillstand mit kardiopulmonaler Reanimation. Manche von diesen Komorbiditäten, beispielsweise eine Pneumonie und akute Blutungen, wurden bereits in einzelnen Studien als potentielle reaktive Thrombozytose-auslösende Faktoren postuliert [10,36-37]. Der zeitliche Zusammenhang zwischen der Thrombozytose und den Komorbiditäten wurde geprüft. Bei allen Patienten mit einer Thrombozytose wurden eine oder mehrere potentiell in Zusammenhang stehende Erkrankungen vor oder während des Beginns der Thrombozytose dokumentiert. Wenn ein Patient mehrfach dieselbe Komplikation entwickelte, wurde dies als eine Komplikation gerechnet. Die Notwendigkeit einer Beatmungstherapie, die Dauer der Beatmungstherapie (in Tagen) sowie die benötigte maximale Sauerstoffkonzentration im zeitlichen Verlauf sind ebenso für jeden Patienten erhoben worden.

Darüber hinaus wurden Fälle der Thromboembolie venösen Ursprungs (VTE), das heißt eine tiefe Venenthrombose (TVT) oder Lungenarterienembolie (LAE) sowie das Auftreten eines akuten Koronarsyndroms (ACS) im Laufe des intensivstationären Aufenthaltes erfasst.

Als Endpunkte sind die intensivmedizinische Verweildauer sowie intensivstationäre Mortalität dokumentiert worden. Innerhalb der Thrombozytosegruppe wurden Mortalität und Verweildauer zusätzlich in Abhängigkeit von der Dauer und von dem Zeitpunkt des Auftretens der Thrombozytose analysiert.

3.5 Definitionen und Kriterien

Im Folgenden werden die Definitionen und Kriterien der zur Analyse erhobenen Parameter erläutert.

SIRS

SIRS (systemic inflammatory response syndrome) wurde nach ACCP/SCCM Konsensus Konferenz Kriterien definiert [56-57]. Diese umfassen: Tachykardie ($HF > 90/\text{min}$), Körpertemperatur über 38°C oder unter 36°C , respiratorische Insuffizienz (Tachypnoe mit Atemfrequenz über $20/\text{min}$ oder der Kohlendioxidpartialdruck im arteriellen Blut unter 33 mmHg oder der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut kleiner 75 mmHg unter Spontanatmung oder sog. Horowitz-Index ($p_a\text{O}_2/\text{FiO}_2$) gleich oder kleiner 250 mmHg) und Leukozytose gleich oder grösser $12 \times 10^9/\text{l}$ oder Leukozytenzahl kleiner $4 \times 10^9/\text{l}$ (Leukopenie). Ein SIRS wurde registriert, wenn mindestens 2 der obigen Kriterien gleichzeitig beziehungsweise im kurzen Zeitabstand (innerhalb von 12 Stunden) aus dem Verlauf zu erheben waren. Da es retrospektiv

nicht immer sicher möglich gewesen ist, die Genese des SIRS (infektiös oder nichtinfektiös) festzustellen, wurde diese Einteilung in der Studie nicht vorgenommen.

Pneumonie

Pneumonie wurde nach Leitlinien der American Thoracic Society and Infectious Disease Society of America [58] durch gleichzeitige röntgenmorphologisch nachgewiesene pulmonale Infiltrate, Leukozytose und subfebrile Temperatur oder Fieber definiert. Die mikrobiologischen Befunde aus dem Sputum oder Sekret beziehungsweise einer Bronchiallavage aus den tiefen Atemwegen sind in dieser Arbeit nicht berücksichtigt worden.

Akutes Nierenversagen

Nur ein akutes Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, unabhängig ob als kontinuierliche oder diskontinuierliche veno-venöse Hämodialyse oder Hämodiafiltration, wurde erfasst. Folglich waren ein akutes Nierenversagen mit erhöhtem Serumkreatininwert und reduzierter Diurese [59] aber ohne Indikation zur Nierenersatztherapie aber auch eine vorbestehende dialysepflichtige Niereninsuffizienz ohne Relevanz für unsere Datenanalyse.

Multiorganversagen

Beim Vorliegen einer Dysfunktion von mindestens zwei Organsystemen gleichzeitig (Lunge, Kreislauf, Niere, Leber, Gerinnung, Zentralnervensystem) ist ein sogenanntes Multiorganversagen (MOF) definiert worden.

Verbrauchskoagulopathie

Eine DIC (Verbrauchskoagulopathie) ist gekennzeichnet als Abfall von 2 der folgenden Laborparameter: Prothrombinzeit (Quick-Methode), Fibrinogen, Antithrombin III oder Thrombozytenzahl innerhalb von 24 Stunden ohne vorhergegangene oder begleitende Hämorrhagie. Da D-Dimere nicht bei jedem Patienten laborchemisch bestimmt wurden, fand dieser Parameter bei DIC Kriterien in dieser Arbeit keine Berücksichtigung.

Hämorrhagie

Als akute Blutungskomplikation wurden Blutungen aus der Operationswunde, gastrointestinale Blutungen, Makrohämaturien, intrakranielle Blutungen sowie die Blutungen, die eine operative Tamponade oder Bluttransfusion innerhalb von 24 Stunden benötigten, definiert. Mehrfache Blutungskomplikation, auch in derselben Lokalisation, wurden für einen Patienten nur einmal berücksichtigt.

HerzKreislaufstillstand

Hier wurde jeder HerzKreislaufstillstand mit erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation registriert, der zur Aufnahme auf die Intensivstation geführt hatte oder während des intensivstationären Aufenthaltes stattfand.

Thromboembolie

Nur die symptomatischen und diagnostizierten VTE Episoden wurden in dieser Arbeit erhoben. Alle VTE Fälle wurden dopplersonographisch bei tiefen Venenthrombosen oder mittels Thorax-Angio-CT bei Lungenarterienembolie gesichert. Allerdings gab es auch Patienten, bei denen nachweislich eine Lungenarterienembolie aufgetreten ist, nachfolgend aber mittels apparativer Diagnostik, insbesondere mittel Dopplersonographie eine tiefe Venenthrombose nicht nachgewiesen werden konnte. Die registrierten Fälle eines akuten Koronarsyndroms wurden laborchemisch, elektrokardiographisch, beziehungsweise auch in einer Koronarangiographie bestätigt.

3.6 Thromboembolieprophylaxe

Die Thromboembolieprophylaxe erfolgte bei den untersuchten Patienten in beiden Gruppen entsprechend des Stationsstandards entweder mit niedermolekularem Heparin (NMH) subkutan einmal täglich oder mit unfraktioniertem Heparin (UFH) in „Low-Dose“ (150-250 IE/kgKG/Tag). Zusätzlich wurden Antithrombose-Strümpfe verwendet. Im Fall einer CT-morphologisch nachgewiesenen intrakraniellen Blutung, zerebralen Kontusion oder posttraumatischer Blutung infolge einer Gerinnungsstörung, ist erst nach Stabilisierung des klinischen Zustandes eine medikamentöse Thromboseprophylaxe begonnen worden. Zur Überbrückung dieser Behandlungsphase und später als nicht-medikamentöse Ergänzung bei krankheitsbedingtem hohem TVT-Risiko, ist bei diesen Patienten eine intermittierende pneumatische Venenkompression mit Unterschenkelmanschette zum Einsatz gekommen. Bei den Patienten mit Thrombozytose wurde kein weiterer Thrombozytenaggregationshemmer routinemäßig eingesetzt.

3.7 Statistische Analyse

Die statistische Datenanalyse wurde mit Hilfe des Programms SPSS Statistics, Version 19 (SPSS Software, IBM Corp., Armonk, NY) durchgeführt. Für die statistischen Vergleiche der Variablen zwischen den Patientengruppen wurden der Student-T-Test für die metrischen (kontinuierliche) Daten und der Fisher's exacts Test für die kategorialen (nominale) Daten verwendet. Die kontinuierlichen Variablen wurden

deskriptiv als Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (\pm SD, Standard Deviation) oder Minimum und Maximum angegeben. Die kategorialen Daten wurden als Zahlen und Prozentsatz der Gruppe, von der sie erhoben wurden, ausgedrückt. Die Assoziation der Komorbiditäten und der Beatmungstherapie mit dem Risiko des Auftretens einer Thrombozytose sowie der Einfluss der Thrombozytose auf das Risiko einer Thromboembolie, ITS Mortalität und auf die ITS Verweildauer wurden in unifaktoriellen logistischen Regressionsanalysen und multifaktoriellen logistischen Regressionsanalysen getestet. In den multifaktoriellen Analysen wurden die interessierenden abhängigen Effekte, die in der eindimensionalen Analyse einen signifikanten Effekt zeigten, nach bestimmten Faktoren adjustiert sowie die Globalmodelle aller unabhängigen Faktoren geprüft. Zur Bewertung des Risikopotentials der abhängigen und unabhängigen Faktoren und der Stärke des Zusammenhangs von zwei Merkmalen wurde in den logistischen Analysen ein sogenanntes Odds-Verhältnis (Quotenverhältnis, Odds Ratio, OR) und ein 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) für die Odds Ratio bestimmt. Das Odds-Verhältnis wurde deskriptiv als ein relatives Risiko interpretiert. Für die Korrelation zwischen Patientenalter und Thrombozytenzahl sowie BMI und Thrombozytenzahl wurde ein linearer Korrelationskoeffizient (R) bestimmt. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als signifikant registriert. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte sowohl tabellarisch als auch graphisch.

4. Ergebnisse

Insgesamt sind 752 Patienten in dem angegebenen Zeitraum von 45 Monaten für mindestens 4 Tage auf die Intensivstation aufgenommen worden. Nach Ausschluss der Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter $150 \times 10^9/l$ in mindestens einer Laborkontrolle und ohne Thrombozytose im Verlauf, wurden Daten von insgesamt 307 Patienten erhoben und analysiert. Davon wiesen 119 Patienten im Verlauf in mindestens einer Laboruntersuchung eine Thrombozytose (Plättchenzahl $>450 \times 10^9/l$) auf (Thrombozytosegruppe) und 188 Patienten hatten durchweg eine Blutplättchenzahl zwischen $150 \times 10^9/l$ und $450 \times 10^9/l$ (Kontrollgruppe) (Abbildung 2).

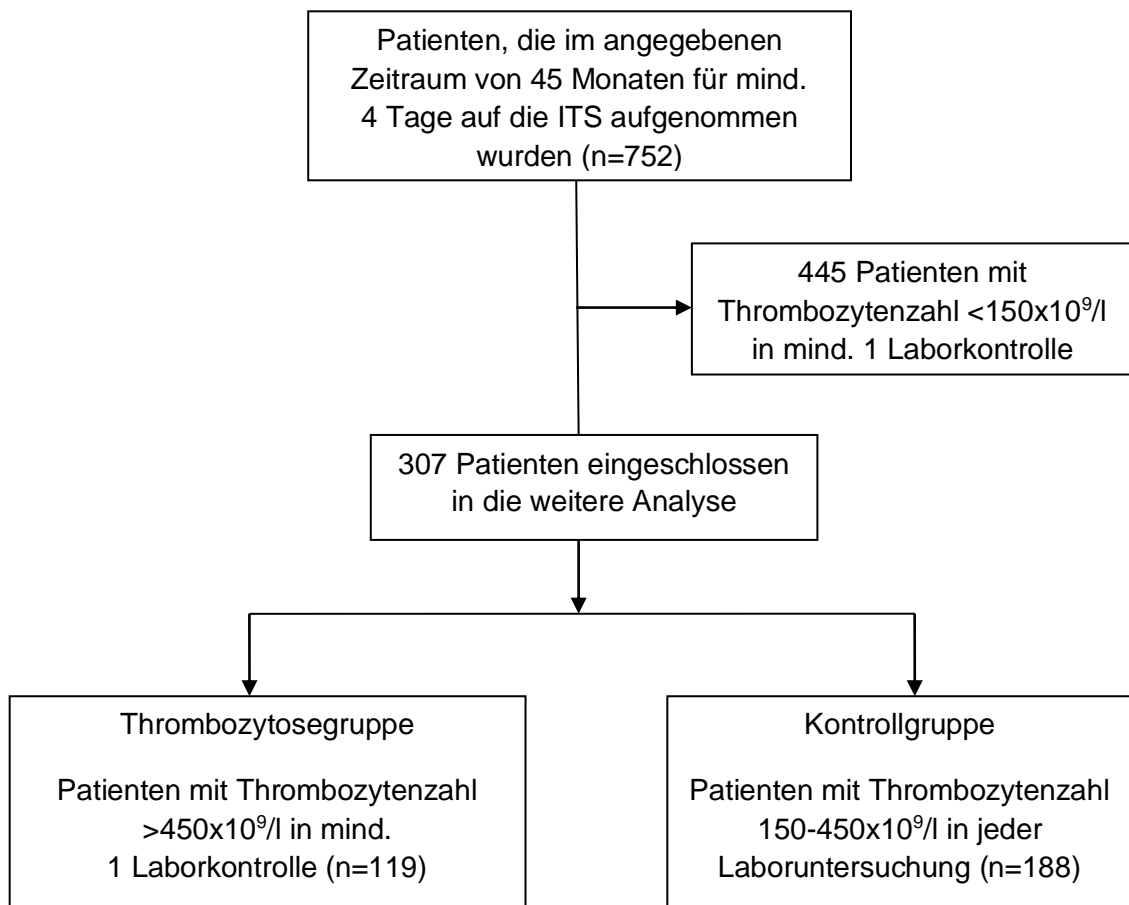


Abbildung 2. Flow-Chart für Ein- und Ausschluss in die Studie

4.1 Patienten Charakteristika

In der untersuchten Kohorte der 307 Patienten waren 55% Männer und 45% Frauen. Das Alter der analysierten Patienten lag zwischen 16 und 95 Jahre. Die Patienten in der Thrombozytosegruppe waren im Durchschnitt signifikant jünger als die in der Kontrollgruppe (MW±SD: 56,8±19,7 Jahre vs. 63,6±16,3 Jahre, p=0,001). Der prozentuale Anteil von Männern und Frauen sowie der Body-Mass-Index (BMI) zwischen den Patienten mit und ohne Thrombozytose, waren vergleichbar. Es gab keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf den Aufnahmegrund auf die Intensivstation oder die Prävalenz der chronischen Erkrankungen. Die Patienten nach elektiven Operationen machten nur 10% der Thrombozytosegruppe und fast 2-mal mehr der Kontrollgruppe aus. Dieser erkennbare Trend war ohne statistische Signifikanz (p=0,1). Für die Patienten mit Thrombozytose konnte ein signifikant höherer SAPS II Score (MW±SD: 55±15 Punkte vs. 49±18 Punkte, p<0,001) am Aufnahmetag dokumentiert werden. Die biometrischen Patientencharakteristika wurden in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Biometrische Daten

Variable	Thrombozytose- gruppe (n=119)	Kontrollgruppe (n=188)	p-Wert
Alter (Jahre)±SD	56,8±19,7	63,6±16,3	0,001
Geschlecht	männlich: 73 (61%) weiblich: 46 (39%)	männlich: 97 (52%) weiblich: 91 (48%)	0,094
BMI (kg/m ²)±SD	26,1±5,0	27,4±9,7	0,172
SAPS II am Aufnahmetag (±SD)	55±15	49±18	<0,001
Aufnahmegrund			
Neurochirurgie	48 (40%)	80 (42%)	0,72
Polytrauma	17 (14%)	18 (10%)	0,26
Schwere Infektion/Sepsis	15 (12%)	19 (10%)	0,57
Postoperative elektiv	13 (10%)	34 (18%)	0,10
Kardiopulmonale Insuffizienz	26 (21%)	37 (19%)	0,66
Begleiterkrankungen			
Arterielle Hypertonie	61 (51%)	113 (60%)	0,15
Hypertensive Krise	4 (3%)	13 (7%)	0,21
Lungenerkrankungen	16 (13%)	26 (13%)	>0,99
Bluterkrankungen	1 (0,8%)	0	0,38
Autoimmunerkrankungen	2 (1,6%)	2 (1%)	0,64
Diabetes mellitus	25 (21%)	45 (24%)	0,57
Tumorerkrankungen	25 (21%)	50 (26%)	0,27
Zustand nach Splenektomie	3 (2%)	1 (0,5%)	0,09
Plättchenhemmungstherapie	8 (6%)	31 (16%)	0,13

SD, Standardabweichung

BMI, Body-Mass-Index

SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II

4.2 Thrombozytenzahl

Die mittlere Thrombozytenzahl am Aufnahmetag, die maximale und minimale Thrombozytenzahl im Mittel sowie die mittlere Thrombozytenzahl am Entlassungstag in beiden untersuchten Gruppen sind in Abbildung 3 aufgezeigt. Sowohl am Aufnahme- als auch am Entlassungstag lag der Mittelwert der Thrombozytenzahl in der Thrombozytosegruppe über dem Mittelwert in der Kontrollgruppe (Aufnahmetag: $265 \pm 144 \times 10^9/l$ vs. $248 \pm 58 \times 10^9/l$ und Entlassungstag: $393 \pm 132 \times 10^9/l$ vs. $312 \pm 56 \times 10^9/l$). Die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant (adäquat $p=0,14$ und $p=0,22$). In der Thrombozytosegruppe hatten die Patienten eine signifikant höhere maximale Thrombozytenzahl im Mittel ($561 \pm 97 \times 10^9/l$ vs. $315 \pm 68 \times 10^9/l$, $p < 0,0001$), jedoch ebenso eine signifikant niedrigere minimale Thrombozytenzahl im Mittel ($174 \pm 85 \times 10^9/l$ vs. $200 \pm 40 \times 10^9/l$, $p=0,0006$) als Patienten der Kontrollgruppe. Letzteres lag jedoch daran, dass einige Patienten mit Thrombozytose im intensivstationären Verlauf auch eine Thrombozytopenie hatten.

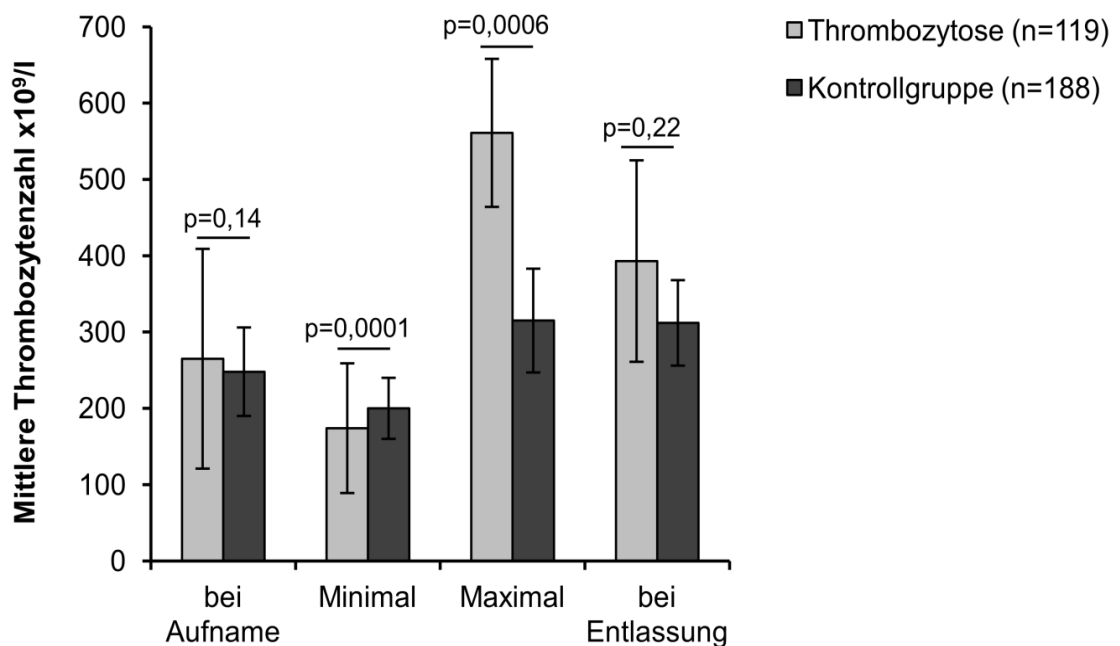


Abbildung 3. Mittelwerte der Thrombozytenzahl in beiden Gruppen

Der durchschnittliche Beginn der Thrombozytose lag am 12. Aufenthaltstag auf der Intensivstation mit einer Spannweite zwischen dem 1. und 43. Tag. Von der gesamten Anzahl der 119 intensivmedizinischen Patienten mit Thrombozytose, imponierte bei 80% (n=95) die erhöhte Blutplättchenzahl erst nach 4 Tagen intensivstationären Aufenthaltes. 13% der Patienten (n=16) stellten sich bei Aufnahme mit bereits erhöhter Thrombozytenzahl vor und 7% Patienten (n=8) entwickelten eine Thrombozytose innerhalb der ersten 4 Tage nach Aufnahme.

Die mittlere Thrombozytosedauer betrug 5 Tage; Minimum 1 Tag und Maximum 39 Tage. Bei über 61% der Patienten (n=73) normalisierten sich die Thrombozyten innerhalb von 5 Tagen, welches als eine kurz andauernde Thrombozytose bezeichnet wurde. Bei knapp 39% Patienten (n=46) bestand die erhöhte Blutplättchenzahl länger als 5 Tage. Dies wurde als lang andauernde Thrombozytose definiert. Bei knapp 33% der Patienten (n=39), bei denen die Thrombozytenzahl über $450 \times 10^9/l$ in mindestens einer Laborkontrolle nachgewiesen wurde, normalisierte sich der Wert bis zu ihrer Verlegung beziehungsweise ihrem Tod nicht.

4.3 Einfluss der biometrischen Parameter auf die maximale Thrombozytenzahl

Alter

Die Analyse der Abhängigkeit der maximalen Thrombozytenzahl vom Patientenalter zeigte einen negativen linearen Zusammenhang. Je höher das Alter, desto signifikant niedriger war die maximale Thrombozytenzahl. Dieser Zusammenhang konnte sowohl für Männer ($p=0,006$, $R=0,21$) als auch für Frauen ($p=0,001$, $R=0,28$) nachgewiesen werden. Bei Männern betrug die in Abhängigkeit vom Alter zu erwartende maximale Thrombozytenzahl im Mittel: $519 - 1,65 \times \text{Alter}$ (Jahre), bei Frauen: $538 - 2,27 \times \text{Alter}$ (Jahre). Das Risiko einer Thrombozytose nimmt mit Zunahme des Alters signifikant ab (Abbildung 4).

Body-Mass-Index

Die Analyse der Abhängigkeit der maximalen Plättchenzahl vom Body-Mass-Index (BMI) wies sowohl bei Männern ($p=0,34$) als auch bei Frauen ($p=0,057$) ebenfalls eine tendenziell negative Korrelation – aber ohne statistische Signifikanz - nach.

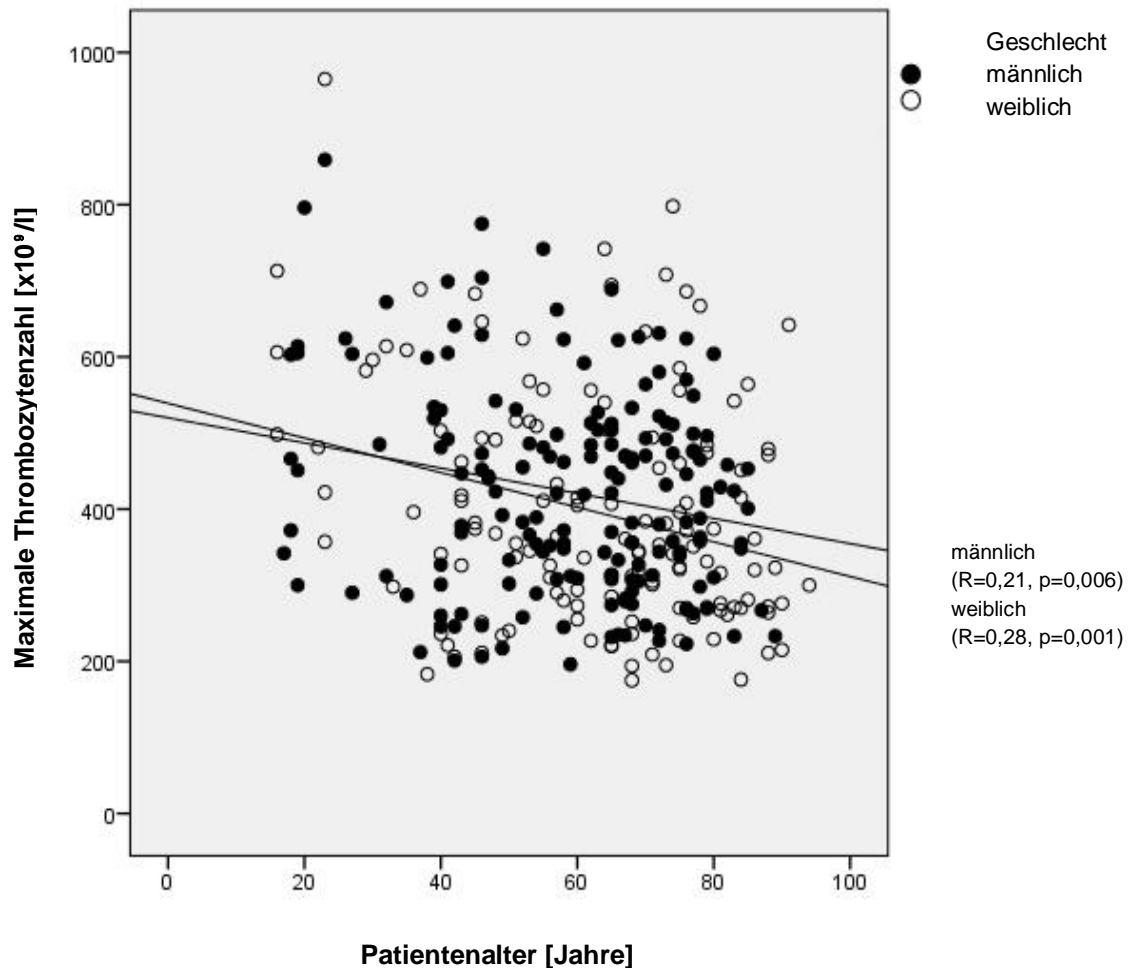


Abbildung 4. Korrelation: Maximale Thrombozytenzahl und Alter

4.4 Komorbiditäten, Beatmungstherapie und ihre Assoziation mit Thrombozytose

4.4.1 Univariate Analyse

Die Inzidenz schwerer Komorbiditäten und die Dauer der Beatmungstherapie während des intensivmedizinischen Aufenthaltes sowie ihre Assoziation mit dem Auftreten der Thrombozytose sind in Tabelle 3 abgebildet.

Im gesamten Patientenkollektiv ($n=307$) trat ein SIRS bei 104 Patienten auf, davon hatten 62% ($n=64$) eine Thrombozytose. Eine Pneumonie trat bei insgesamt 124 Patienten auf, davon hatten 56% ($n=69$) eine Thrombozytose. Ein akutes dialysepflichtiges Nierenversagen wurde bei insgesamt 23 Patienten dokumentiert, davon hatten 74% Patienten ($n=17$) eine Thrombozytose. Eine Verbrauchskoagulopathie wurde bei 10 Patienten nachgewiesen, davon wurde jedoch bei 80% ($n=8$) ein Anstieg der Thrombozytenzahl auf über $450 \times 10^9/l$ beobachtet. Des Weiteren wiesen 20 von 29 der analysierten Patientenverläufe mit Multiorganversagen

(69%) eine erhöhte Thrombozytenzahl auf. Bei 63% (n=20) von 32 Patienten mit akuter Hämorrhagie kam es im späteren Verlauf ebenso zu einem Anstieg der Thrombozytenzahl auf über $450 \times 10^9/l$. Von 16 Patienten, die einen Herzkreislaufstillstand mit erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation erlitten, hatten 44% (n=7) im weiteren Verlauf eine Thrombozytose.

113 (95%) Patienten der Thrombozytosegruppe und 157 (83%) Patienten in der Kontrollgruppe wurden im Verlauf intubiert und invasiv beatmet ($p=0,002$). Die Patienten mit erhöhten Blutplättchen benötigten mit $16,2 \pm 16,12$ Tagen eine signifikant ($p < 0,001$) längere Beatmungszeit als Patienten ohne Thrombozytose ($6,87 \pm 9,31$ Tage).

In der univariaten logistischen Regressionsanalyse zeigten sich die Pneumonie, ein SIRS, das ANF, die DIC, das MOF und die Hämorrhagie sowie auch die Zeit der Beatmungsdauer als signifikant ($p < 0,05$) mit der Entwicklung einer Thrombozytose assoziiert (Tabelle 3). Diese Analyse zeigte, dass das Risiko des Auftretens einer Thrombozytose signifikant um 3,3-fach erhöht bei Pneumonie (OR: 3,3; 95%-Konfidenzintervall [CI]: 2,06-5,4), 4,3-fach erhöht bei einem SIRS (OR: 4,3; 95%-CI: 2,61-7,11), 5-fach erhöht bei einem akuten Nierenversagen (OR: 5,05; 95%-CI: 1,9-13,22) und 6,7-fach erhöht bei einer Verbrauchskoagulopathie (OR: 6,7; 95%-CI: 1,39-32,12) war im Vergleich zu den Verläufen ohne Vorliegen einer dieser oben genannten Komorbiditäten. Des Weiteren war das Auftreten von Dysfunktionen von mindestens 2 Organsystemen mit 4-fachem (OR: 4,02; 95%-CI: 1,76-9,16) Risiko einer Thrombozytose assoziiert. Bei akuten Blutungskomplikationen war das Risiko eine reaktive Thrombozytose im weiteren Verlauf zu entwickeln um 2,9-fach signifikant erhöht (OR: 2,9; 95%-CI: 1,39-6,31). Eine Verlängerung der Beatmungszeit um jeden weiteren Tag steigerte das Risiko der Thrombozytose relativ um 7,5% (OR: 1,075; 95%-CI: 1,05-1,1). Demgegenüber konnte zwischen einem Herzkreislaufstillstand mit erfolgreicher kardiopulmonalen Reanimation und dem Auftreten einer Thrombozytose kein Zusammenhang nachgewiesen werden (OR: 1,2; 95%-CI: 0,45-3,43; $p=0,67$).

Tabelle 3. Intensivmedizinische Komorbiditäten als Risikofaktor für Thrombozytose in univariater Analyse

	Patientenzahl	Keine		p-Wert	OR	95%-CI
		Thrombozytose	Thrombozytose			
SIRS	104	64 (62%)	40 (38%)	<0,001	4,3	2,61–7,11
Pneumonie	124	69 (56%)	55 (44%)	<0,001	3,3	2,06–5,4
Beatmungstherapie (Tage±SD)	-	16,2±16,12	6,87±9,31	<0,001	1,075	1,05–1,1
ARF	23	17 (74%)	6 (26%)	0,001	5,05	1,93–13,22
DIC	10	8 (80%)	2 (20%)	0,017	6,7	1,39–32,12
MOF	29	20 (69%)	9 (31%)	0,001	4,02	1,76–9,16
Hämorrhagie	32	20 (63%)	12 (37%)	0,005	2,9	1,39–6,31
HerzKreislaufstillstand	16	7 (44%)	9 (56%)	0,67	1,2	0,45–3,43

SD: Standardabweichung

OR: Odds Ratio

95%-CI: 95%-Konfidenzintervall für OR

SIRS: Systemic inflammatory response syndrome

ARF (Acute renal failure): Akutes Nierenversagen mit Dialysetherapie

DIC (Disseminated intravascular coagulation): Verbrauchskoagulopathie

MOF (Multiorganfailure): Multiorganversagen

4.4.2 Multifaktorielle Modelle

Der Einfluss einer Pneumonie auf das Thrombozytoserisiko wurde nach Patientenalter, BMI und Beatmungstherapie adjustiert. In dieser Analyse war die Pneumonie weiter mit 3,2-fachem erhöhten Risiko einer Thrombozytose signifikant assoziiert (OR 3,2; 95%-CI: 1,9-5,3; $p < 0,001$). Das Multiorganversagen war nach Adjustierung nach Alter, BMI und Beatmungstherapiedauer weiter mit einem 3-fach erhöhten Risiko einer Thrombozytoseentwicklung assoziiert (OR: 3,18, 95%-CI: 1,2-8,2; $p = 0,017$). In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse aller unabhängigen Faktoren ließen sich nur ein SIRS (OR: 2,5; 95%-CI: 1,29-5,03; $p = 0,007$), eine Hämorrhagie (OR: 2,7; 95%-CI: 1,13-6,78; $p = 0,025$) und eine längere Beatmungszeit (OR: 1,057 für jeden zusätzlichen Tag, 95%-CI: 1,028-1,087; $p < 0,001$) mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine Thrombozytose bestätigen. Dagegen zeigte das zunehmende Patientenalter ein signifikant niedrigeres Thrombozytoserisiko (OR: 0,98 für 1 Jahr, 95%-CI: 0,96-0,99; $p = 0,006$). Die Verbrauchskoagulopathie war in dieser Analyse nicht signifikant mit einem 3,3-fachem relativen Thrombozytoserisiko assoziiert (OR: 3,3; 95%-CI: 0,49-22,22; $p = 0,21$). Ein multifaktorielles Globalmodell aller untersuchten unabhängigen Risikofaktoren wurde in Abbildung 5 dargestellt.

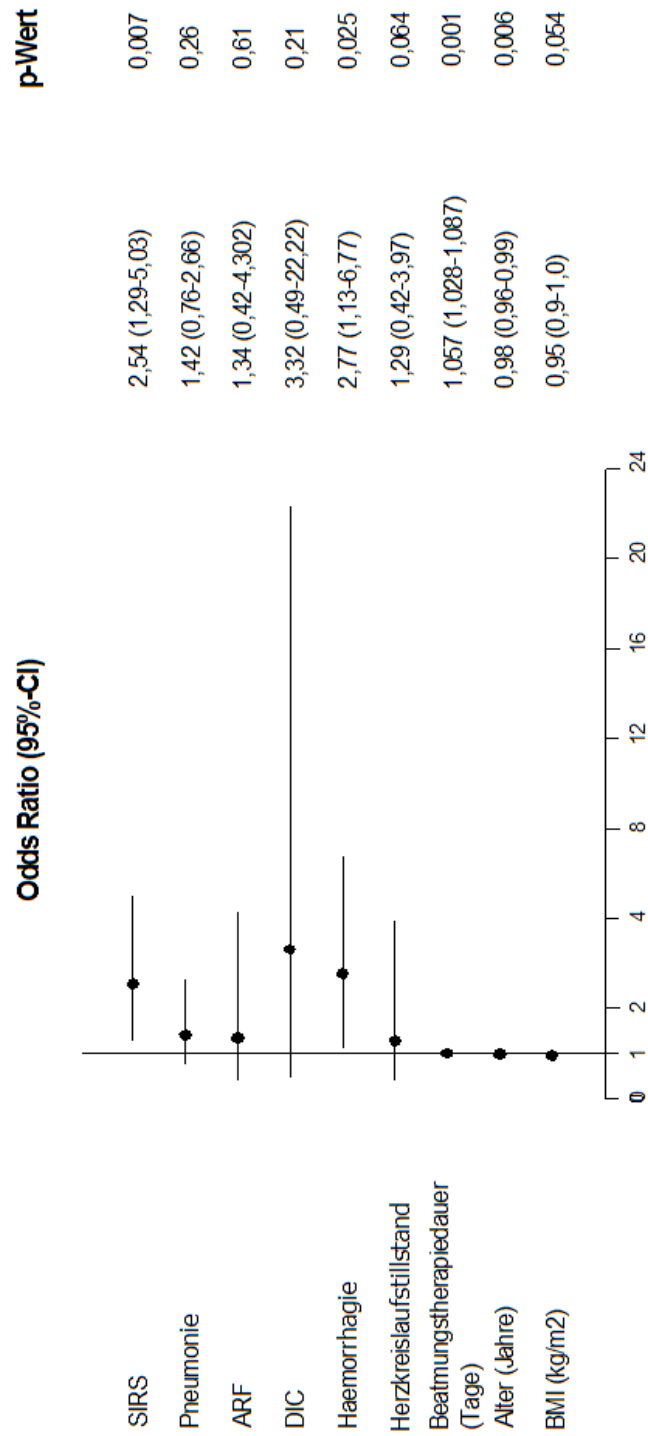


Abbildung 5. Globalmodell der Thrombozytose Risikofaktoren

4.5 Einfluss der Thrombozytose auf VTE und ACS

Der Einfluss der erhöhten Plättchenzahl auf das Auftreten der venösen Thromboembolie (VTE) und des akuten Koronarsyndroms (ACS) in der univariaten Analyse wurden in Tabelle 4 aufgezeigt.

4.5.1 Thromboembolie venösen Ursprungs (VTE)

Die thromboembolischen Komplikationen venösen Ursprungs traten bei 16 Patienten (13,4%) in der Thrombozytosegruppe und bei 9 Patienten (4,7%) aus der Gruppe mit normaler Thrombozytenzahl auf. Die univariate logistische Regressionsanalyse ergab, dass die Plättchenzahl $>450 \times 10^9/l$ in mindestens einer Laborkontrolle signifikant mit der Entwicklung einer VTE bei intensivmedizinischen Patienten assoziiert war (OR: 3,1; 95%-CI: 1,3-7,2; $p=0,009$) (Tabelle 4).

Eine reaktive Thrombozytose blieb nach Adjustierung nach Alter und BMI mit 3-fach erhöhtem Risiko signifikant mit einer VTE assoziiert (OR: 3,3; 95%-CI: 1,4-8,0; $p=0,006$).

Der Einfluss der Thrombozytose auf das VTE Risiko wurde weiter im multifaktoriellen Modell mit DIC, MOF, Alter und BMI geprüft. Diese Analyse wies nach, dass die Thrombozytose unabhängig von DIC, MOF, Alter und BMI das Risiko einer VTE signifikant steigert (OR 2,7; 95%-CI: 1,1-6,9; $p=0,032$). In dem Modell zeigte die erhöhte Plättchenzahl einen höheren VTE-risikoerhöhenden Effekt als MOF, Alter und BMI, jedoch geringeren VTE-risikoerhöhenden Effekt als die Verbrauchskoagulopathie (DIC) (OR: 8,1; 95%-CI: 1,6-41,2; $p=0,011$). Die Ergebnisse der multifaktoriellen Analyse der Korrelation der Thrombozytose und anderen unabhängigen Faktoren mit VTE wurden in Tabelle 5 dargestellt.

In einem multifaktoriellen Endmodell zeigte die Thrombozytose einen nicht signifikant ($p=0,2$) höheren Effekt (OR: 1,9) auf die VTE als die ITS-Therapiedauer (OR: 1,05; $p=0,08$), SAPS II (OR: 1,006; $p=0,6$), Beatmungsdauer (OR: 0,95; $p=0,1$), SIRS (OR: 0,9; $p=0,8$), MOF (OR: 1,3; $p=0,7$), ARF (OR: 1,04; $p=0,9$) und BMI (OR: 1,03; $p=0,3$). Ähnlich wie im früheren Modell, hatte die Verbrauchskoagulopathie den höchsten (OR: 8,1) und auch signifikanten ($p=0,018$) Einfluss auf die VTE.

Table 4. Zusammenhang der Thrombozytose mit VTE, ACS, ITS-Mortalität und ITS-Verweildauer in univariater Analyse

	Thrombozytose (n=119)	Kontrollgruppe (n=188)	p-Wert	OR	95%-CI
VTE	16 (13,4%)	9 (4,7%)	0,009	3,1	1,3–7,24
ACS	3 (2%)	12 (6%)	0,14	0,38	0,1–1,37
ITS-Mortalität	14 (11,7%)	28 (14,9%)	0,44	0,76	0,38–1,5
ITS-Verweildauer (Tage±SD)	25±17	11±10	<0,0001		

VTE: venöse Thromboembolie

ACS: Akutes Koronarsyndrom

SD: Standardabweichung

OR: Odds Ratio

95%-CI: 95%-Konfidenzintervall für OR

Tabelle 5. Korrelation zwischen Thrombozytose und VTE im multifaktoriellen Modell

	OR	95%-CI	p-Wert
Thrombozytose	2,7	1,1-6,9	0,032
DIC	8,1	1,6-41,2	0,011
MOF	1,5	0,4-5,5	0,5
Alter	1,0	0,9-1,03 (pro Jahr Zuwachs)	0,3
BMI	1,02	0,9-1,1 (pro kg/m ² Zuwachs)	0,5

OR: Odds Ratio

95%-CI: 95%-Konfidenzintervall für OR

DIC(Disseminated intravascular coagulation): Verbrauchskoagulopathie

MOF (Multiorganfailure): Multiorganversagen

BMI: Body-Mass-Index

4.5.2 Akutes Koronarsyndrom

Ein akutes Koronarsyndrom (ACS) wurde bei 3 Patienten (2%) der Thrombozytosegruppe und insgesamt bei 12 Patienten (6%) der Kontrollgruppe beobachtet. Damit zeigte die erhöhte Thrombozytenzahl keinen risikoerhöhenden Effekt für ein ACS sowohl in univariater (OR: 0,38; 95%-CI: 0,1-1,37; p=0,14) (Tabelle 4) als auch in der multifaktoriellen (OR: 0,3; 95%-CI: 0,06-1,2; p=0,1) logistischen Regressionsanalyse mit DIC, MOF, BMI und Alter. In dieser Analyse war nur ein Multiorganversagen signifikant (OR: 10,3; 95%-CI: 2,4-43,8; p=0,002) mit dem Risiko eines ACS assoziiert.

4.6 Thrombozytose und Mortalität

4.6.1 Univariate Analyse

Die gesamte Mortalität lag bei 11.7% in der Thrombozytosegruppe und bei 14.9% in der Kontrollgruppe. Die univariate Analyse der Mortalität zeigte einen statistisch nichtsignifikanten (OR 0,76; 95%-CI: 0,38-1,5; $p=0,44$), mortalitätsrisikosenkenden Effekt für eine Thrombozytose von relativ 24% (Tabelle 4).

4.6.2 Multifaktorielle Analyse

Adjustiert um den SAPS II Score am Aufnahmetag, der signifikant höher in der Thrombozytosegruppe als in der Kontrollgruppe war (55 ± 15 Punkte vs. 49 ± 18 Punkte), war die erhöhte Thrombozytenzahl nicht signifikant mit einem reduzierten Mortalitätsrisiko um relativ 42% verbunden (OR: 0,58; 95%-CI: 0,28-1,2; $p=0,14$). SAPS II Score am Aufnahmetag war in dieser zweifaktoriellen Analyse signifikant ($p<0,001$) mit Risiko der stationären Mortalität assoziiert, mit Zunahme des Mortalitätsrisikos um relativ 5% pro jeden zusätzlichen SAPS II Punkt (Tabelle 6).

Tabelle 6. Modell der intensivstationären Mortalität mit Thrombozytose und SAPS II

	OR	95%-CI	p-Wert
Thrombozytose	0,58	0,28-1,2	0,14
SAPS II	1,05	1,03-1,08 (pro jeden Punkt Zuwachs)	<0,0001

OR: Odds Ratio

95%-CI: 95%-Konfidenzintervall für OR

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II

In der multifaktoriellen logistischen Regressionsanalyse mit vielen intensivmedizinischen Komorbiditäten sowie mit Alter, BMI und SAPS II Score am Aufnahmetag, reduzierte Thrombozytose als unabhängiger Faktor jedoch signifikant um relativ 68% (OR: 0,32; 95%-CI: 0,12-0,83; $p=0,019$) das Mortalitätsrisiko. Nebenbei waren in dieser Analyse SAPS II Score ($p=0,001$) und stattgehabter Herzkreislaufstillstand ($p=0,03$) signifikant mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert. Die Ergebnisse für die anderen Komorbiditäten (Pneumonie, MOF, ARF, DIC, VTE) waren - trotz einer Tendenz zur Mortalitätsrisikoerhöhung - statistisch nicht signifikant (Tabelle 7).

Tabelle 7. Thrombozytose und ITS-Mortalität in der multifaktoriellen Analyse

	OR	95%-CI	p-Wert
Thrombozytose	0.32	0.12-0.83	0.019
SAPS II	1.045	1.01-1.07 (pro jeden Punkt Zuwachs)	0.001
Pneumonie	2.48	0.9-6.3	0.057
SIRS	0.62	0.2-1.9	0.4
MOF	3.5	0.4-26.4	0.2
ARF	3.6	0.5-26.7	0.2
DIC	3.6	0.4-29.4	0.2
Hämorrhagie	0.5	0.1-2.3	0.4
Herz-Kreislaufstillstand	3.9	1.1-13.7	0.03
VTE	1.1	0.3-4.4	0.8
BMI (kg/m ²)	0.9	0.8-1.0	0.1
Alter (Jahre)	1.02	0.9-1.04 (pro Jahr Zuwachs)	0.13

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II
 SIRS: Systemic inflammatory response syndrome
 MOF: Multiorganversagen
 ARF: Akutes Nierenversagen
 DIC: Verbrauchskoagulopathie
 VTE: Venöse Thromboembolie
 BMI: Body-Mass-Index
 OR: Odds Ratio
 95%-CI: 95%-Konfidenzintervall für OR

4.6.3 Zusätzliche Ergebnisse zur Mortalität und Thrombozytose

Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass die intensivstationäre Mortalität signifikant niedriger bei den Patienten war, die eine Thrombozytose erst nach 4 Tagen des intensivstationären Aufenthaltes entwickelten im Vergleich zu Patienten mit einer frühen Thrombozytose (8,42% vs. 25%, $p=0,035$). Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die Mortalität dieser Patienten nicht signifikant niedriger (8,42% vs. 14,9%, $p=0,08$). Die Mortalität der Patienten mit einer mindestens 5 Tage lang andauernden Thrombozytose unterschied sich nicht signifikant von der Mortalität der Patienten mit einer weniger als 5 Tage andauernden Thrombozytose, (6,5% vs. 15%, $p=0,24$).

In der Gruppe der 138 Patienten mit einer ITS-Verweildauer von über 14 Tagen (sogenannte Langlieger) war die Mortalität bei Patienten mit Thrombozytose mit 9% (8 von 90 Patienten) tendenziell niedriger als bei Patienten ohne Thrombozytose (19%, 9 von 48 Patienten). Hier ergab sich trotz sichtbarem Unterschied keine statistische Signifikanz ($p=0,093$). 47 von 119 Patienten (39%) in der Thrombozytosegruppe wiesen in mindestens einer Untersuchung auch Thrombozyten von weniger als $150 \times 10^9/l$ auf. Bei getrennter Analyse war die Mortalität in dieser Subgruppe ähnlich wie die Mortalität der Patienten mit Thrombozytose ohne Thrombozytopenie (12,8% versus 11%), aber immer noch tendenziell geringfügig niedriger als die Mortalität in der Kontrollgruppe (14,9%).

Innerhalb der Thrombozytosegruppe war die mittlere Thrombozytenzahl bei Aufnahme $326 \times 10^9/l$ bei verstorbenen Patienten und $257 \times 10^9/l$ bei überlebenden Patienten. Bei verstorbenen Patienten in der Thrombozytosegruppe betrug die minimale Plättchenzahl im Mittel $163 \times 10^9/l$ versus $176 \times 10^9/l$ bei den Überlebenden. Damit wurde ein größerer Abfall der Thrombozyten im Mittel bei verstorbenen Patienten ($326 \times 10^9/l$ auf $163 \times 10^9/l$) als bei überlebenden Patienten ($257 \times 10^9/l$ auf $176 \times 10^9/l$) beobachtet. Die maximale Thrombozytenzahl betrug im Mittel $531 \times 10^9/l$ bei verstorbenen und $565 \times 10^9/l$ bei überlebenden ITS-Patienten (Abbildung 6).

Der erste Thrombozytenanstieg über den Normbereich lag für verstorbene Patienten im Mittel am Tag $7,6 \pm 7,0$ und für überlebende Patienten am Tag $12,1 \pm 8,1$ ($p=0,052$). Der maximale Wert wurde im Durchschnitt bei verstorbenen Patienten am Tag $8,4 \pm 7,5$ und bei überlebenden Patienten am Tag $13,1 \pm 9,0$ dokumentiert ($p=0,08$). Die Thrombozytose dauerte bei verstorbenen Patienten im Mittel $3 \pm 2,0$ Tage, verglichen mit $5,6 \pm 5,7$ Tagen bei den überlebenden Patienten ($p=0,09$).

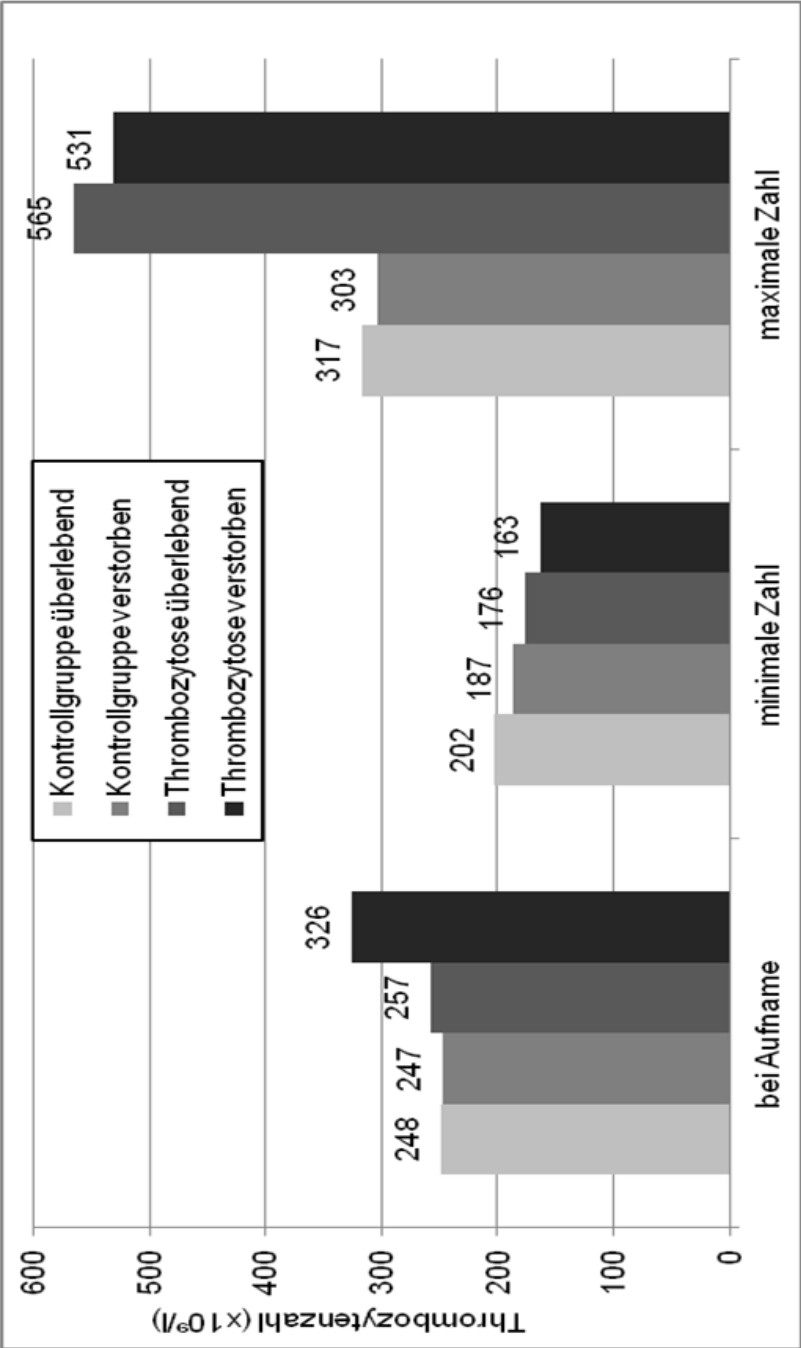


Abbildung 6. Mittlere Thrombozytenzahl bei überlebenden und verstorbenen Patienten

4.7 Thrombozytose und intensivmedizinische Verweildauer

Patienten mit Thrombozyten über $450 \times 10^9/l$ in mindestens einer Laboruntersuchung hatten mit 25 ± 17 Tagen eine signifikant längere intensivstationäre Verweildauer als Patienten ohne Thrombozytose (MW \pm SD: 11 ± 10 Tage; $p < 0,0001$) (Tabelle 4). Innerhalb der Thrombozytosegruppe wurde mit 27 ± 17 Tagen eine signifikant längere intensivmedizinische Verweildauer bei Patienten mit der späten Thrombozytose (nach dem 4. Tag nach stationärer Aufnahme) als bei Patienten mit Thrombozytosebeginn innerhalb den ersten 4 Tage nach Aufnahme (MW \pm SD: 16 ± 18) dokumentiert ($p = 0,009$). Darüber hinaus zeigte sich die Verweildauer bei Patienten mit lang andauernder Thrombozytose (mindestens 5 Tage) mit 30 ± 20 Tagen signifikant ($p < 0,001$) länger als bei Patienten mit nur kurz (< 5 Tage) andauernder Thrombozytose (MW \pm SD: 21 ± 15).

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit postuliert, dass die erhöhte Thrombozytenzahl in mindestens einer Laboruntersuchung eine klinisch relevante reaktive Erscheinung im intensivmedizinischen Patientenkollektiv darstellt. Sie wird durch bestimmte Komorbiditäten sowie durch die Beatmungstherapie besonders begünstigt und stellt am ehestens einen wichtigen Risikofaktor für thromboembolische Komplikationen des venösen Ursprungs bei Intensivpatienten dar. Aus diesem Grund kann sie die intensivstationäre Verweildauer wesentlich verlängern. Trotzdem scheint die erhöhte Thrombozytenzahl keinen negativen Einfluss auf das Überleben der schwerkranken Patienten zu haben.

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse unserer Analyse der erhöhten Plättchenzahl bei Intensivpatienten einzeln diskutiert.

5.1 Ätiologie der Thrombozytose bei Intensivpatienten

Eine Thrombozytose kann primär oder sekundär, als Begleitung verschiedener Erkrankungen, vorkommen [25,36-37]. Obwohl die primäre Thrombozytose im Krankenhaus bei allgemeiner Patientenpopulation mit 12-14% aller Thrombozytose-Fälle nicht selten vorkommt [36-37], stellt die erhöhte Thrombozytenzahl bei intensivmedizinischen Patienten meistens eine sekundäre, reaktive Erscheinung dar [9-10,60]. Sie existiert entweder bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation oder sie entsteht viel häufiger im Laufe der intensivpflichtigen Erkrankung [7,9,61]. In unserem Patientenkollektiv wurde die Thrombozytose ausschließlich als reaktive Erscheinung beobachtet, deren Beginn bei 80% Patienten erst nach 4 Tagen des intensivstationären Aufenthaltes und durchschnittlich am 12. Tag nach Aufnahme lag. Obwohl frühere Studien ergaben [8-10], dass Polytraumapatienten ein besonders hohes Risiko für eine Thrombozytose haben, zeigte die erhöhte Plättchenzahl in unserer Patientenkohorte keine Korrelation mit der Ursache der Hospitalisation in der Intensivtherapiestation.

Ein intensivmedizinischer Krankheitsverlauf wird meistens durch viele Komorbiditäten und Komplikationen gekennzeichnet, die ein Risiko einer reaktiven Thrombozytose darstellen [9-10,60]. Deshalb wurde sie in bisherigen Studien als häufige Erscheinung bei schwerkranken Patienten mit einer Inzidenz von bis zu 31% dargestellt [8]. Da die reaktive Thrombozytose als Bestandteil der Akutphase der Entzündungsreaktion betrachtet wird [26-27,35], haben wir zuerst den Zusammenhang zwischen dem SIRS und einer erhöhten Thrombozytenzahl geprüft. Ein SIRS infektiöser- oder nicht infektiöser Genese zeigte tatsächlich eine positive Korrelation mit erhöhter

Thrombozytenzahl und stellte ihre häufigste Ursache in unserem Patientenkollektiv dar. Beim Auftreten eines SIRS stieg signifikant das Risiko einer Thrombozytose von über 4-fach in der univariaten Analyse bis 2,5-fach unter Berücksichtigung von anderen potentiellen Risikofaktoren in der multifaktoriellen Analyse. Eine reaktiv erhöhte Thrombozytenzahl wird bekanntermaßen durch pro-inflammatorische Zytokine, insbesondere IL-6, IL-11 und TNF- α sowie endogene Katecholamine vermittelt [22,26-27]. Da die Thrombozyten über ihre Mediatoren die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen stimulieren [14,17], kann eine Thrombozytose wiederum die Beschleunigung der systemischen Entzündungsantwort vermitteln.

Wie zuvor durch Valade et al. [10] und durch Griesshammer et al. [36] berichtet, zeigten die Patienten mit Pneumonie eine hohe Prävalenz für Thrombozytose (56%), jedoch war dieser Zusammenhang unter Berücksichtigung des SIRS und anderer Risikofaktoren in der multifaktoriellen Analyse nicht mehr signifikant in unserer Patientenkohorte. Dieses kann daran liegen, dass 63% der Patienten mit Pneumonie auch ein SIRS entwickelten, in dem die Prävalenz für Thrombozytose sehr hoch war (62%). Darüber hinaus evaluierten die vorherigen Studien ein SIRS als Risikofaktor der Thrombozytose nicht. Vermutlich stellt ein SIRS mit zirkulierenden Zytokinen bei einer Pneumonie, wie bei anderen schweren Infektionen, die tatsächliche Ursache der Thrombozytose dar.

In der Thrombozytosegruppe unserer Patientenkohorte erforderten wesentlich mehr Patienten eine invasive Beatmung als in der Kontrollgruppe (95% versus 83%). Die benötigte Beatmungsdauer war in dieser Gruppe ebenso wesentlich länger (16,2 versus 6,8 Tage). In Analogie zur Studie von Valade et al. benötigten 97% der schwerverletzten Patienten mit Thrombozytose für durchschnittlich 18 Tage eine invasive Beatmung, während nur lediglich 68% der Patienten ohne Thrombozytose im Mittel 2,5 Tage beatmet werden mussten [10]. Die Dauer der Beatmungstherapie zeigte in unserer Studie eine positive Korrelation mit einer reaktiv erhöhten Plättchenzahl. Mit jedem zusätzlichen Tag der Beatmung stieg das Risiko einer Thrombozytose signifikant; von 5,7% in der multifaktoriellen- bis 7,5% in der univariaten Analyse. Die Beatmungstherapie als ein Risikofaktor der sekundären Thrombozytose wurde neben Valade et al. [10] auch in einer anderen Studie mit intensivpflichtigen Traumapatienten postuliert [9]. Im Gegensatz zu unserer Untersuchung, wurde jedoch in keiner dieser Studien der Einfluss der Beatmungsdauer auf das Thrombozytoserisiko untersucht. Vorhandene tierexperimentelle Studien berichten, dass die Positivdruckbeatmung eine lokale, pulmonale und systemische Entzündungsreaktion, mit einem deutlich erhöhten

Zytokinspiegel in der bronchioalveolären Lavage und im Plasma provoziert [62-63], was die Prädisposition der beatmeten Patienten zur Thrombozytose erklären könnte. Des Weiteren zeigte eine akute Blutungskomplikation auch eine positive Korrelation mit einer Thrombozytose, sowohl in der univariaten als auch in der multifaktoriellen Analyse, mit einer Erhöhung des Risikos um über 2,7-mal. Obwohl bei einer schweren Hämorrhagie mit Thrombozytenverlust und Thrombozytopenie zu rechnen ist, gibt es hier auch für die Thrombozytose ausreichende Gründe. Zum einen löst eine schwere Blutung die Freisetzung von Stresshormonen, endogenen Katecholaminen und Zytokinen aus, die wiederum den Anstieg der Thrombozyten provozieren [22,25,35]. Zum anderen kann aus den Daten von Kaushansky [22] geschlossen werden, dass es während oder nach einem erhöhten Thrombozytenverlust, im Mechanismus der Rückkopplungsschleife zur gesteigerten Produktion und Freisetzung des Thrombopoietins kommt. Außerdem findet während einer Hämorrhagie gleichzeitig eine ausgeprägte Umverteilung und Freisetzung der Plättchen aus dem Milzspeicher in das systemische Zirkulationssystem statt [64].

Das akute Nierenversagen und die Verbrauchskoagulopathie steigern wahrscheinlich ebenso das Risiko einer reaktiven Thrombozytose bei intensivmedizinischen Patienten. Jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl mit diesen Komorbiditäten (adäquat 23 und 10 Patienten) konnte man in der multifaktoriellen logistischen Regressionsanalyse ihren risikoerhöhenden Effekt nicht als signifikant nachweisen. Interessant ist jedoch, dass eine gesteigerte Thrombozytenzahl bei 80% der Patienten mit Verbrauchskoagulopathie beobachtet wurde, obwohl für eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) ein Thrombozytenabfall durch den Verbrauch typisch ist [5,65]. Durch die Unterbrechung der Gerinnungsverbrauchsspirale, durch eine Therapie der Grunderkrankung und eine Beseitigung der Hyperkoagulabilität, kam es reflektorisch bei unseren Patienten am ehestens zur gesteigerten Thrombozytenneusynthese im Knochenmark mit Thrombozytose als Folge [22].

Warum nur einige Patienten, die zur Thrombozytose prädisponierende Komorbiditäten hatten, diese am Ende auch entwickelten, bleibt spekulativ. Die Ergebnisse unserer Studie deuten daraufhin, dass hier unter anderem das Alter und die damit verbundene Leistungsfähigkeit der Leber und des Knochenmarks eine Rolle spielen könnten. In unserer Analyse war das durchschnittliche Alter der Patienten mit der erhöhten Thrombozytenzahl wesentlich niedriger als das Alter der Patienten mit normwertigen Plättchen. Das Risiko einer Thrombozytose fiel sowohl in der unifaktoriellen als auch in der multifaktoriellen Analyse mit Zunahme des Alters signifikant ab. Es existieren jedoch bisher keine Studien, die diese Hypothese unterstützen oder widersprechen.

Angesichts der Vielzahl der Komorbiditäten und ihren Einfluss auf die Thrombozytenzahl, scheint die medikamentös bedingte Thrombozytose von geringerer Bedeutung für intensivmedizinischen Patienten zu sein. Die häufigere Applikation der Katecholamine, Antibiotika oder Steroide bei Intensivpatienten mit Thrombozytose, wie durch einzelne Autoren berichtet wird [10], spricht eher für einen schwereren Verlauf der Erkrankung bei diesen Patienten. In diesem Zusammenhang ist es schwer, eine Diagnose einer medikamentös bedingten Thrombozytose bei Intensivpatienten zu stellen. Deswegen wurde die Auswertung des Einflusses der bestimmten Medikamentengruppen auf die Erhöhung der Thrombozytenzahl in der vorliegenden retrospektiven Arbeit nicht vorgenommen.

5.2 Thrombozytose und thromboembolische Komplikationen

In unserer Kohorte der intensivmedizinischen Patienten waren die reaktive Thrombozytose und ein erhöhtes Risiko der thromboembolischen Komplikationen venösen Ursprungs wesentlich verknüpft. Beim Auftreten der Thrombozytose war das VTE Risiko im Vergleich zu den Patienten mit physiologischer Plättchenzahl signifikant um das 3-fache gesteigert. Dieser Befund ist übereinstimmend mit anderen Beobachtungsstudien bei traumatologischen [8-9], internistischen [12-13], urologischen [66], herzchirurgischen [67] und gefäßchirurgischen [68] Patienten sowie Patienten nach Splenektomie [69]. Diese Studien wiesen ebenfalls auf eine Assoziation zwischen reaktiv erhöhter Plättchenzahl und venöser Thromboembolie hin. Auch aus dem intensivmedizinischen Bereich gibt es eine australische Kohortenstudie mit über 1500 Patienten, aus der sich ein definitiver Zusammenhang zwischen sekundärer Thrombozytose und Thrombose- bzw. Embolierisiko, sowohl während als auch nach Abschluss der ITS Behandlung ableiten lässt [61]. Laut den Ergebnissen oben genannter Studie beeinflusst die Thrombozytenzahl das VTE Risiko signifikanter als andere Faktoren wie Alter, Geschlecht, SOFA Score, Diabetes mellitus und Infektion [61]. In unserer Patientenkohorte erhöhte die Thrombozytose das VTE Risiko signifikanter als Alter, BMI und MOF. Zudem deuten unsere Ergebnisse auch darauf hin, dass die erhöhte Plättchenzahl einen größeren Einfluss auf die VTE bei Intensivpatienten haben könnte als beispielsweise ein SIRS, das dialysepflichtige Nierenversagen, die Beatmungsdauer, die intensivmedizinische Therapiedauer, SAPS II und BMI. Aber zur Bestätigung der Signifikanz dieser Beobachtung wird ein multifaktorielles Model mit Einschluss von viel mehr Patienten benötigt. Es ist höchst wahrscheinlich, dass die reaktive Thrombozytose einen „Surrogat-Marker“ des prothrombotischen Zustandes bei schwerkranken Patienten

darstellt [61,70]. Dessen pathophysiologische Erklärung wurde in der Studie von Duff et al. erläutert [70]. Die Arbeitsgruppe untersuchte im Thromboelastogram das Koagulationsprofil des Blutes der schwerkranken Patienten mit erhöhter Plättchenzahl und stellte eine gesteigerte thrombotische Tendenz sowie signifikant höhere Fibrinogen-Serumkonzentration im Vergleich zu den Patienten ohne Thrombozytose fest. Des Weiteren postulierte die vorgenannte Arbeitsgruppe ebenso eine lineare Beziehung zwischen Anzahl der Thrombozyten und prothrombotischer Neigung im Thromboelastograph [70], sowie zwischen Plättchenzahl und venöser Thromboembolie [61,71] mit Erhöhung des VTE Risikos um 19% pro $100 \times 10^9/l$ Plättchenanstieg [71]. Die Tatsache, dass der erhöhte Thrombopoietin Spiegel nicht nur die Thrombopoese stimuliert, sondern auch die Aktivierung der ausgereiften Thrombozyten beschleunigt [22,32-33], spielt hier unbestreitbar eine wichtige Rolle. Ob die Dauer der reaktiven Thrombozytose für die Pathogenese der Thromboembolie ähnliche Bedeutung wie die maximale Thrombozytenzahl hat, bleibt unklar, obwohl in einer Studie von knapp 1500 schwerverletzten Patienten erst eine über 3 Tage persistierende Thrombozytose als Risikofaktor postuliert wurde [8]. Insgesamt sprechen die oben genannten Ergebnisse zusammen dafür, dass die Thrombozyten eine viel bedeutsamere Rolle in der Pathogenese der Thromboembolie bei Schwerkranken spielen können, als bisher angenommen [35-37].

Die in der Literatur angegebene Rate an venösen thromboembolischen Komplikationen bei intensivmedizinischen Patienten mit erhöhter Thrombozytenzahl variiert zwischen 4,6% und 8% [8-9]. In einer allgemeinen Patientenpopulation im Krankenhaus tritt eine Thromboembolie bei reaktiver Thrombozytose mit bis zu 1,6 % seltener auf, auch wenn die Plättchenzahl $1000 \times 10^9/l$ überschreitet [35-36]. Das Risiko der Thromboembolie bei postoperativen Patienten mit einer reaktiven Thrombozytose liegt wiederum höher; bei 8,4% [66]. Die Prävalenz der VTE in unserer Kohorte intensivmedizinischer Patienten mit erhöhten Thrombozyten war deutlich höher als früher berichtet [8-9] und lag bei 13,4%. Dieser Unterschied kann die verschiedenen Einschlusskriterien widerspiegeln. Im Gegensatz zu vorherigen Untersuchungen schlossen wir in diese Studie nur die Patienten mit intensivmedizinischer Verweildauer von mindestens 4 Tagen ein und eine längere Krankenhausverweildauer prädisponiert zu thromboembolischen Komplikationen [72]. Durch den Ausschluss der Patienten mit intensivmedizinischer Verweildauer von weniger als 4 Tagen wurde das Patientenkollektiv auf den Schwerstkranken mit höherem VTE Risiko eingegrenzt. Dies kommt in einem höheren, im Vergleich zu anderen Studien [10], SAPS II Score zum Ausdruck. Da die entsprechende apparative Diagnostik für die Diagnosesicherung nicht routinemäßig bei allen, sondern nur bei Intensivpatienten mit

einem klinischen Verdacht auf VTE durchgeführt wurde, könnte die tatsächliche Inzidenz der venösen Thromboembolien in unserem Patientenkollektiv viel höher gewesen sein. So berichten Studien aus dem intensivmedizinischen Bereich über eine VTE Inzidenz von sogar 24-32 % aller schwerkranken Patienten, wobei diese nicht selten einen Zufallsbefund darstellt [50-51]. In Anbetracht dessen und der Tatsache, dass die Lungenarterienembolie eine sehr schwerwiegende, potentiell tödliche Komplikation darstellt [73], die trotz pharmakologischer und mechanischer Thromboseprophylaxe auftritt [50,54], wäre eine routinemäßige apparative Diagnostik zum Ausschluss der tiefen Venenthrombose bei Patienten mit einer über eine gewisse Zeit persistierenden Thrombozytose überlegenswert. Allerdings ist der optimale Zeitpunkt der Untersuchung schwer festzulegen. Des Weiteren wird bei Patienten ohne reaktive Thrombozytose Aspirin zur Prophylaxe der primären oder rezidivierenden Thromboembolien empfohlen [74-75]. Daraufhin stellt sich die Frage, ob bei Intensivpatienten mit Thrombozytose und nachgewiesener Thromboembolie neben therapeutischer Antikoagulation mit beispielsweise Heparin auch ein Thrombozytenaggregationshemmer angewendet werden sollte, um das Mortalitätsrisiko zu reduzieren. Diese Frage erfordert weitere Untersuchungen in randomisierten prospektiven Studien.

Überraschenderweise zeigte die reaktive Thrombozytose in unserer Studie keinen risikoerhöhenden Effekt für ein akutes Koronarsyndrom. Insgesamt war dies eine seltene Komplikation in unserem Patientenkollektiv. Bei kleiner Fallzahl (15 Patienten) interpretieren wir jedoch das relative Risiko kleiner 1 als Zufallseffekt. Die thromboembolische Komplikationen des arteriellen Ursprungs wurden bisher eher selten in Zusammenhang mit einer reaktiven Thrombozytose bei hospitalisierten Patienten dokumentiert und stellen vor allem die zerebrovaskulären und nicht die kardialen Ereignisse dar [37,76].

5.3 Thrombozytose und intensivmedizinische Therapiedauer

Die höhere Rate von thromboembolischen Komplikationen sowie anderen schweren Komorbiditäten wie SIRS, Pneumonie, akutes Nierenversagen, Verbrauchskoagulopathie, Hämorrhagie, Multiorganversagen und auch die signifikant längere Beatmungstherapiedauer stellten am ehestens den Grund für die wesentlich längere (in Mittel 25 Tage vs. 11 Tage) intensivstationäre Verweildauer bei den Patienten mit Thrombozytose dar. In der Studie von Valade et al. mit intensivpflichtigen Traumapatienten war der Unterschied in der intensivstationären Verweildauer zwischen Patienten mit und ohne Thrombozytose noch größer und lag

bei 24 Tagen versus 4.5 Tagen [10]. Weiterhin, ähnlich wie Gurung et al. [7], beobachteten wir, dass die Verweildauer bei den Patienten signifikant länger war, die erhöhte Thrombozyten erst nach 4 Tagen intensivstationären Aufenthaltes aufwiesen, als bei den Patienten, die sich mit bereits erhöhten Thrombozyten bei Aufnahme vorstellten oder die Thrombozytose in den ersten 4 Tagen entwickelten. Die Dauer der erhöhten Thrombozytenzahl hatte auch einen Einfluss auf die intensivmedizinische Verweildauer, wobei sie wesentlich länger bei über 5 Tage andauernder, als bei kurz andauernder Thrombozytose war.

5.4 Thrombozytose und intensivmedizinisches Outcome

Bereits in früheren Studien wurde darauf hingewiesen, dass der Zeitverlauf und die Veränderungen der Thrombozytenzahl mit der Prognose der intensivmedizinischen Patienten korrelieren [1-2,7,10]. Ein fehlender, verzögerter oder geringer Anstieg der Blutplättchenzahl bei schwerkranken Patienten war mit einer höheren Letalität assoziiert [1,2]. Dahingegen wurde berichtet, dass die Korrektur der Thrombozytopenie einen günstigen prognostischen Faktor darstellt [1,6]. Deshalb wurde von einigen Autoren postuliert, dass die erhöhte Thrombozytenzahl als ein zusätzlicher Prädiktor einer günstigen Prognose bei intensivmedizinischen Patienten zu werten sei [7,9]. Die Prognose war signifikant besser bei Patienten, die eine reaktive Thrombozytose entwickelten im Vergleich sowohl zu Patienten mit einer Thrombozytopenie als auch mit normaler Plättchenzahl [7]. Aufgrund der bereits in der Literatur nachgewiesenen Korrelation mit schlechterer Prognose der thrombozytopenischen Patienten [4-6], wurden in der vorliegenden Studie die Patienten mit einer Thrombozytenzahl kleiner $150 \times 10^9/l$ nicht berücksichtigt. Als Referenz für unsere Patienten mit Thrombozytose wurden nur Patienten mit physiologischer Plättchenzahl herangezogen. In unserer Studie war die Mortalität der Patienten mit Thrombozytose vergleichbar mit der Mortalität der Patienten ohne Thrombozytose. Dies galt trotz einer höheren Rate an thromboembolischen Komplikationen sowie anderen Komorbiditäten, längerer Beatmungszeit und längerer intensivstationärer Verweildauer und trotz des höheren „Severity of illness“ Scores bei Aufnahme und damit initial geschätzter schlechterer Prognose der Patienten mit erhöhten Thrombozyten. Zudem bemerkenswert ist, dass in unserer Kohorte die Patienten mit erhöhter Plättchenzahl auch eine niedrigere minimale Thrombozytenzahl hatten. Laut früheren Studien ist die Mortalität umgekehrt proportional zur niedrigsten Plättchenzahl [4-5]. Darüber hinaus konnten wir feststellen, dass unter der Berücksichtigung des Patientenalters, des BMI, des initialen Schweregrades der

Erkrankung und der intensivmedizinischen Komorbiditäten wie SIRS, Pneumonie, AKI, DIC, MOF, akute Hämorrhagie, VTE und CPR, hatte die Thrombozytose einen signifikanten risikosenkenden Einfluss auf die stationäre Mortalität. Sie ging einher mit einer relativen Reduktion der Mortalität um 68% in der multifaktoriellen Regressionsanalyse, im Vergleich zu den Patienten ohne Thrombozytose. Außerdem scheint auch der Zeitpunkt des Auftretens der Thrombozytose im Laufe des intensivstationären Aufenthaltes einen Einfluss auf die Mortalität zu haben. Wir fanden heraus, dass ein Anstieg der Thrombozyten über den Normbereich erst nach dem 4. Tag des intensivstationären Aufenthaltes mit einer signifikant höheren Überlebensrate assoziiert war, im Gegensatz zu einem Anstieg innerhalb der ersten 4 Tage des intensivstationären Aufenthaltes. Getrennt analysiert, hatten die Patienten mit früh aufgetretener Thrombozytose (bis zum 4. Tag des ITS-Aufenthaltes) tatsächlich eine ähnliche Mortalität wie Patienten mit normaler Thrombozytenzahl. Dahingegen zeigte die Dauer der Thrombozytose einen sichtbaren, aber nicht signifikanten Einfluss auf die Mortalität, wobei sie niedriger bei den Patienten mit mindestens 5 Tagen andauernder Thrombozytose war. Die Vermutung, dass der Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Thrombozytose eine prognostische Bedeutung haben könnten, wurde durch das Ergebnis einer Analyse innerhalb der Thrombozytosegruppe unterstützt. Diese zeigte, dass die überlebenden Patienten gegenüber den verstorbenen Patienten durchschnittlich um 5 Tage später einen Anstieg der Plättchenzahl hatten und eine länger andauernde Thrombozytose aufwiesen.

Erstmalig zeigten in 2001 Gurung et al. in einer retrospektiven Studie mit über 220 Patienten einer interdisziplinären Intensivstation, dass die Patienten mit einer Plättchenzahl über $450 \times 10^9/l$ in mindestens einer Laboruntersuchung, eine niedrigere ITS- und Krankenhausmortalität zu erwarten hatten, als die mit normaler Thrombozytenzahl oder Thrombozytopenie im Verlauf, trotz einem ähnlichen, anhand Apache II Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) eingeschätztem Mortalitätsrisiko [7]. Diese Arbeitsgruppe postulierte sogar die Thrombozytose als einen Prädiktor des positiven Outcomes bei Intensivpatienten. Im Gegensatz zu unserer Studie konnte die oben genannte Autorengruppe keine Korrelation der Prognose mit dem Zeitpunkt des Auftretens der Thrombozytose nachweisen. Ähnlich wie wir, konnte die Arbeitsgruppe von Salim et al. in einer großen retrospektiven Studie mit über 3200 schwerverletzten Patienten, eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate trotz höherer Thromboembolierate bei Patienten mit Thrombozytose nachweisen [9]. Auch eine prospektive Studie von Valade et al. mit 176 intensivpflichtigen Traumapatienten wies eine nicht signifikante Tendenz zur niedrigeren Mortalität bei Patienten mit erhöhten Thrombozyten nach, ungeachtet

eines höheren, anhand SAPS II Score prognostizierten Mortalitätsrisikos und Auftretens eines Multiorganversagens [10]. Trotz einer nachgewiesenen Risikosteigerung der venösen Thromboembolie, soll die reaktive Thrombozytose die intensivstationäre Mortalität und auch die Mortalität in der post-ITS-Phase laut Ho et al. nicht erhöhen [61]. Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen steht eine Beobachtungsstudie von Tchebiner et al. mit über 800 internistischen Patienten; davon 138 Patienten mit sekundärer Thrombozytose [12]. Diese Arbeitsgruppe postuliert, dass die sekundär erhöhte Plättchenzahl einen unabhängigen Prädiktor nicht nur der VTE aber auch stationärer Mortalität darstellt und widerspricht damit dem positiven Einfluss der Thrombozytose auf die Krankenhausprognose. Ähnliche Ergebnisse ergibt die Arbeit von Prina et al. mit über 2400 hospitalisierten Patienten mit Pneumonie. Hier zeigte sich eine signifikante Assoziation der Thrombozytose mit erhöhter 30-Tage-Mortalität gegenüber den Patienten mit normaler Thrombozytenzahl [77].

Die unterschiedlichen Aussagen über die Wertigkeit der Thrombozytose weisen offenbar darauf hin, dass die erhöhte Thrombozytenzahl bei schwerkranken Patienten sowohl positive als auch negative Aspekte hat. Die gesteigerte Plättchenproduktion und die daraus resultierende Aktivierung und Aggregation am Infammationsort, kann zu einer Behinderung der Mikrozirkulation und als Folge dessen, zur Organminderperfusion und Organdysfunktion führen [18-21]. Zu den günstigen Effekten der Thrombozyten gehören die Erhöhung der Integrität der endothelialen Zellmembranen und die Reduktion ihrer Permeabilität, die Vermittlerrolle im inflammatorischen Geschehen und in den Host-Abwehrmechanismen, sowie die Beteiligung an der Wundheilung und Angiogenese [14-17]. Interessanterweise berichten klinische Observationsstudien sowie tierexperimentelle Untersuchungen nicht nur über die Reduktion der Rate der Organinsuffizienzen und eine Verkürzung des intensivstationären Aufenthaltes, sondern auch über eine Reduktion der intensivstationären Mortalität unter Anwendung der Inhibitoren der Blutplättchen bei schwerkranken Patienten mit SIRS, schwerer Infektion und Sepsis [78-80]. Ob und inwiefern diese Ergebnisse auf die Intensivpatienten mit reaktiver Thrombozytose übertragbar sind, müssen zukünftige prospektive Studien zeigen.

5.5 Methodische Aspekte

Trotz der interessanten Befunde hat die vorliegende Studie auch einige Limitationen. Zuerst handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie mit lediglich 307 Patienten aus einem bestimmten Zeitraum. Somit ist die statistische

Aussagekraft der Studie beschränkt. Die in der Arbeit ausgewiesenen Signifikanzen sind als Orientierungswerte zu interpretieren. Für die Bestätigung der Signifikanz der Ergebnisse müssen weitere Studien mit größerer Patientenpopulation, beziehungsweise prospektive Studien mit Versuchsplanung für den erforderlichen Stichprobenumfang folgen. Zunächst wurde der Krankheitsverlauf jedes Patienten nur bis zur Verlegung von der Intensivstation verfolgt, und einige Patienten wurden mit einer persistierenden Thrombozytose entlassen. Es wäre ebenso interessant, die weitere Erholungsphase, die Komplikationen sowie die Mortalität dieser Patienten nach ITS-Entlassung sowie nach der Krankenhausentlassung zu verfolgen. Außerdem stellt ein intensivmedizinischer Patient meistens ein sehr komplexes und für retrospektive Verfolgung oft unübersichtliches Krankheitsbild dar. Es ist nicht möglich, alle unterschiedliche Faktoren, die zu dem Krankheitsbild gehören, in der Beobachtungsstudie zu berücksichtigen und zu kontrollieren. Um diesen Effekt zu minimieren, wurden die Abhängigkeit der Thrombozytose von den interessierenden Erkrankungen und von der Beatmungstherapie sowie der Einfluss der erhöhten Thrombozytenzahl auf das Auftreten der thromboembolischen Komplikationen und die intensivmedizinische Prognose nicht nur in unifaktoriellen, sondern auch in multifaktoriellen logistischen Regressionsanalysen untersucht. Aufgrund der begrenzten Patientenzahlen mit bestimmten Störungen oder Komorbiditäten, konnte ihr Einfluss nicht adäquat analysiert werden, beziehungsweise konnte für viele Parameter nur die Tendenz zum Unterschied und kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Dies limitiert die Genauigkeit der Ergebnisse. Darüber hinaus können die intensivmedizinischen Therapiestrategien, die sich jedes Jahr ändern und entwickeln (zum Beispiel eine frühzeitige Nierenersatztherapie im septischen Nierenversagen, ECMO Therapie bei ARDS, nichtinvasive Beatmung zur Vermeidung der invasiven Beatmung), den Verlauf der Erkrankung und die Prognose in bedeutendem Maße beeinflussen, so dass die Untersuchung einer anderen schwerkranken Patientenpopulation abweichende Ergebnisse ergeben könnte.

6 Zusammenfassung

Die erhöhte Thrombozytenzahl stellt bei intensivmedizinischen Patienten ein nicht zu unterschätzendes Symptom dar. Die klinische Relevanz bei schwerkranken Patienten sowie der Einfluss auf die Verweildauer und die Prognose wurden bereits in verschiedenen Studien untersucht. Unsere Arbeit zeigte, dass die Thrombozytose bei schwerkranken Patienten ein reaktives Phänomen darstellt, welches meistens mit der systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) assoziiert ist. Zu den unabhängigen, zur Thrombozytose prädisponierenden Risikofaktoren, die bisher nicht hinreichend untersucht wurden, gehören die Beatmungstherapie und deren Dauer sowie die akute Blutungskomplikation. Das Risiko der Thrombozytose fällt mit Zunahme des Alters ab. Es ist möglich, dass andere Krankheitsentitäten und Komorbiditäten wie Pneumonie, akutes Nierenversagen, Verbrauchskoagulopathie, Multiorganversagen auch zu einem reaktiven Anstieg der Blutplättchenzahl bei schwerkranken Patienten führen. Zur Objektivierung dieser These müssen jedoch weitere Studien mit höherer Patientenzahl folgen. Als eine Form des prothrombotischen Zustandes stellt die reaktiv erhöhte Thrombozytenzahl einen Risikofaktor für eine Thromboembolie venösen Ursprungs bei Intensivpatienten dar. Ein das Risiko für koronare Ereignisse erhöhender Effekt, konnte bisher in keiner Studie nachgewiesen werden. Die Assoziation mit thromboembolischen Komplikationen sowie mit SIRS und Organinsuffizienzen stellt am ehestens den Grund für die wesentlich längere intensivmedizinische Verweildauer der Patienten mit einer erhöhten Plättchenzahl dar. Der Zeitpunkt des Auftretens und die Dauer der Thrombozytose haben ebenso Einfluss auf die intensivstationäre Verweildauer. Dabei ist sie bei spät einsetzender und lang andauernder Thrombozytose signifikant länger. Trotz der höheren Rate an thromboembolischen Komplikationen und Organdysfunktionen sowie der längeren intensivstationären Verweildauer, haben die Patienten mit einer Thrombozytenzahl über $450 \times 10^9/l$ in mindestens einer Laboruntersuchung eine ähnliche Mortalität wie die Patienten mit normaler Plättchenzahl. Unter Berücksichtigung des initialen Schweregrades der Erkrankung sowie des Alters, des BMI, der Thromboembolie und der Insuffizienz der Organe, hat eine Thrombozytose einen signifikanten mortalitätsrisikosenkenden Effekt. Dementsprechend kann die Thrombozytose als ein Zusatzparameter in der Prognose-Vorhersage bei intensivmedizinisch betreuten Patienten dienen.

7. Literaturverzeichnis

1. Akca S, Haji-Michael P, de Mendonca A, Suter P, Levi M, Vincent JL (2002) Time course of platelet counts in critically ill patients. *Crit Care Med* 30: 753-756.
2. Nijsten MWN, ten Duis HJ, Zijlstra JG, Porte RJ, Zwaveling JH, Paling JC, The TH (2000) Blunted rise in platelet count in critically ill patients is associated with worse outcome. *Crit Care Med* 28: 3843-3846.
3. Vincent JL, de Mendoca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S (1998) Use of the SOFA Score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter prospective study. *Crit Care Med* 26: 1793-1800.
4. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, Vankersschaever D, Frans E, Wilmer A, Bobbaers H (2000) Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 28: 1871-1876.
5. Strauss R, Wehler M, Mehler K, Kreutzer D, Koebnick C, Hahn EG (2002) Thrombocytopenia in patients in the medical intensive care unit: Bleeding prevalence, transfusion requirements, and outcome. *Crit Care Med* 30: 1765-1771.
6. Venkata C, Kashyap R, Farmer JC, Affesa B (2013) Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome. *J Intensive Care* 1: 9.
7. Gurung AM, Carr B, Smith I (2001) Thrombocytosis in intensive care. *Brit J Anaesth* 87: 926-928.
8. Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL, Biffi WL, Burlew CC, Barnett C, Sausia A (2010) Progressive postinjury thrombocytosis is associated with thromboembolic complications. *Surgery* 148: 667-674.
9. Salim A, Hadjizacharia P, DuBose J, Kobayashi L, Inaba K, Chan LS, Margulies DR (2009) What is the significance of thrombocytosis in patients with trauma? *J Trauma* 66: 1349-1354.
10. Valade N, Decailliot F, Rebufat Y, Heurtematte Y, Duvaldestin P, Stephan F (2005) Thrombocytosis after trauma: incidence, aetiology and clinical significance. *Br J Anaesth* 94: 18-23.
11. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, Barosi G et al (2007) Proposals and rationale for revision of the World Health Organisation diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and

- primary myelofibrosis: Recommendation from an ad hoc international expert panel. *Blood* 110: 1092-1097.
12. Tchebiner JZ, Nutman A, Boursi B, Shlomai A, Sella T, Wasserman A, Guznér-Gur H (2011) Diagnostic and prognostic value of thrombocytosis in admitted medical patients. *Am J Med Sci* 342: 395-401.
 13. Pate A, Baltazar GA, Labana S, Bhagat T, Kim J, Chendrasekhar A (2015) Systemic inflammatory response syndrome and platelet count over 250×10^9 are associated with venous thromboembolic disease. *Int J Gen Med* 8: 37-40.
 14. Pries AR, Wenger RH, Zakrzewicz A: Blutstillung, Blutgerinnung. *Physiologie*, 2013, S. 321-331.
 15. Zarbock A, Polanowska-Grabowska RK, Ley K (2007) Platelet-neutrophil interactions: linking hemostasis and inflammation. *Blood Rev* 21: 99-111
 16. Heffner JE (1997) Platelet-neutrophil interactions in sepsis: Platelet guilt by association? *Intensive Care Med* 23: 366-368.
 17. Reid VL, Webster NR (2012) Role of microparticles in sepsis. *Br J Anaesth* 109: 503-513.
 18. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent JL (2014) Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence* 5: 73-79.
 19. Russwurm S, Vickers J, Meier-Hellmann A, Spangenberg P, Bredle D, Reinhart K, Lösche W (2002) Platelet and leukocyte activation correlate with the severity of septic organ dysfunction. *Shock* 17: 263-268.
 20. Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, Fateh-Moghadam S, Neumann FJ (1997) Platelet function in septic multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 23: 379-385.
 21. Gawaz M, Fateh-Moghadam S, Pilz G, Gurland HJ, Werdan K (1995) Platelet activation and interaction with leukocytes in patients with sepsis or multi organ failure. *Eur J Clin Invest* 25: 843-851.
 22. Kaushansky K (2005) The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest* 115: 3339-3347.
 23. Shinjo K, Takeshita A, Nakamura S, Naitoh K, Yanagi M, Tobita T, Ohnishi K, Ohno R (1998) Serum thrombopoietin levels in patients correlate with platelet counts during chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Leukemia* 12: 295-300.
 24. Cerutti A, Custodi P, Duranti M, Noris P, Balduini CL (1997) Thrombopoietin levels in patients with primary and reactive thrombocytosis. *Br J Haematol* 99: 281-284.

25. Schafer AI (2001) Thrombocytosis and thrombocythemia. *Blood Rev* 15: 159-166.
26. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, Theurl I, Widder W, Molnar C, Ludwiczek O, Atkins MB, Mier JW, Tilg H (2001) Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 98: 2720-2725.
27. Folman CC, Ooms M, Kuenen BB, De Jong SM, Vet RJ, De Haas M, Von dem Borne AE (2001) The role of thrombopoietin in post-operative thrombocytosis. *Brit J Haematol* 114: 126-133.
28. Wolber EM, Fandrey J, Frackowski U, Jelkmann W (2001) Hepatic thrombopoietin mRNA is increased in acute inflammation. *Thromb Haemost* 86: 1421-1424.
29. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A (2000) Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 181: 176-180.
30. Chaudhry H, Zhou J, Zhong Y, Ali MM, McGuire F, Nagarkatti PS, Nagarkatti M (2013) Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis. *In Vivo* 27: 669-684.
31. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Brückner UB (2000) Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg* 135: 291-295.
32. Akkerman JW (2006) Thrombopoietin and platelet function. *Semin Thromb Hemost* 32: 295-304.
33. Rodriguez-Linares B, Watson SP (1996) Thrombopoietin potentiates activation of human platelets in association with JAK2 and TYK2 phosphorylation. *Biochem J* 316: 93-98.
34. Finazzi G, Harrison C (2005) Essential thrombocythemia. *Semin Hematol* 42: 230-238.
35. Schafer AI (2004) Thrombocytosis. *N Engl J Med* 350: 1211-1219.
36. Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, Wennauer R, Bergmann L, Heimpel H (1999) Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J Internal Medicine* 245: 295-300.
37. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, II FR, Case LD (1994) Occurrence, etiology and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases. *Am J Med* 96: 247-253.

38. Hsu HC, Tsai WH, Jiang ML, Ho CH, Hsu ML, Ho CK, Wang SY (1999) Circulating levels of thrombopoietic and inflammatory cytokines in patients with clonal and reactive thrombocytosis. *J Lab Clin Med* 134: 392-397.
39. Frye JL, Thompson DF (1993) Drug-induced thrombocytosis. *J Clin Pharm Ther* 18: 45-48.
40. Yang CJ, Hwang JJ, Hung JY, Chong IW, Huang MS (2006) Extreme thrombocytosis under the treatment by amoxicillin/clavulanate. *Pharm World Sci* 28: 326-328.
41. Finsterer J, Kotzailias N (2003) Thrombocytosis under ciprofloxacin and tazobactam/piperacillin. *Platelets* 14: 329-331.
42. Chen HC, Wang CY, Wang CS (2008) Marked thrombocytosis during treatment with ceftazidime for pulmonary infection. *Pharm World Sci* 30: 70-72.
43. Hummel MC, Morse BC, Hayes LE (2006) Reactive thrombocytosis associated with enoxaparin. *Pharmacotherapy* 26: 1667-1670.
44. Camou F, Viallard JF, Caubet O, Pellegrin JL (2006) Thrombocytosis: adverse effect of heparin treatment. *Presse Med* 35: 58-60.
45. Ziaja K, Simka M, Krupowies A, Dugaj M, Ludyga T (1999) Thrombocytosis after prophylactic administration of enoxaparin: unexpected findings in a Polish prospective multicenter trial on the efficacy and safety of enoxaparin in the prevention of postoperative thromboembolism. *Int Angiol* 18: 65-69.
46. Aydogan T, Kanbay M, Alici O, Kosar A (2006) Incidence and etiology of thrombocytosis in an adult Turkish population. *Platelets* 17: 328-331.
47. Muehlstedt SG, Richardson CJ, Lyte M, Rodriguez JL (2002) Systemic and pulmonary effector cell function after injury. *Crit Care Med* 30: 1322-1366.
48. Sarrafzadeh A, Schlenk F, Gericke C, Vajkoczy P (2010) Relevance of cerebral interleukin-6 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 13: 339-346.
49. Dziedzic T, Bartus S, Klimkowicz A, Motyl M, Slowik A, Szczudlik A (2002) Intracerebral hemorrhage triggers interleukin-6 and interleukin-10 release in blood. *Stroke* 33: 2334-2335.
50. Schultz DJ, Brasel KJ, Washington L, Goodman LR, Quickel RR, Lipchik RJ, Clever T, Weigelt J (2004) Incidence of asymptomatic pulmonary embolism in moderately to severely injured trauma patients. *J Trauma* 56: 727-731.
51. Schramm D, Bach AG, Meyer HJ, Surov A (2016) Thrombotic events as incidental finding on computed tomography in intensive care unit patients. *Thromb Res* 141: 171-174.

52. Cook DJ, Crowther MA (2010) Thromboprophylaxis in the intensive care unit: focus on medical-surgical patients. *Crit Care Med* 38: S76-82.
53. Cook D, Attia J, Weaver B, McDonald E, Meade M, Crowther M (2000) Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care* 15: 127-132.
54. Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, Cartier JC, Ferretti G, Schwebel C, Timsit JF (2015) Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care* 19: 287.
55. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270: 2957-2963.
56. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (1992) Definition 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: 1644-1655.
57. Balk RA (2014) Systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Where did it come from and is it still relevant today? *Virulence* 5: 20-26.
58. American Thoracic Society, Infectious Disease Society of America (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and the healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 388-416.
59. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2: 1-138.
60. Powner DJ, Hoots WK (2008) Thrombocytosis in the NICU. *Neurocrit Care* 8: 471-475.
61. Ho KM, Yip CB, Duff O (2012) Reactive thrombocytosis and risk of subsequent venous thromboembolism: a cohort study. *J Thromb Haemost* 10: 1768-1774.
62. Van Wessel KJ, Hennis MP, Heeres M, Koenderman L, Leenen LP (2013) Mechanical ventilation is the determining factor in inducing an inflammatory response in a hemorrhagic shock model. *J Surg Res* 180: 125-132.
63. Van Wessel KJ, Hennis MP, van Wagenberg L, Koenderman L, Leenen LP (2013) Mechanical ventilation increases the inflammatory response induced by lung contusion. *J Surg Res* 183: 377-384.

64. Wadenvik H, Örténwall P, Kutti J, Risberg B (1988) Splenic platelet kinetics and platelet production after major reconstructive vascular surgery. *Acta Med Scand* 223: 147-152.
65. Drews RE, Weinberger SE (2000) Thrombocytopenic disorders in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 347-351.
66. Gofrit ON, Shapiro A, Rund D, Landau EH, Katz R, Shenfeld OZ, Pode D (2006) Postoperative thrombocytosis as a marker for complications after urologic surgery. *Scand J Urol Nephrol* 40: 161-165.
67. Schmutziger M, Christenson JT, Maurice J, Simonet F, Velebit V (1995) Reactive thrombocytosis after coronary bypass surgery. An important risk factor. *Eur J Cardiothorac Surg* 9: 393-397.
68. Lancaster RT, Conrad MF, Patel VI, Cambria RP, LaMuraglia GM (2012) Predictors of early graft failure after infrainguinal bypass surgery: a risk-adjusted analysis from the NSQIP. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 43: 549-555.
69. Stamos KM, Toutouzas KG, Kekis PB, Nakos S, Gafou A, Manouras A, Krepis E, Katsaragakis S, Bramis J (2006) Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal, mesenteric, and splenic veins. *Arch Surg* 141: 663-669.
70. Duff OC, Ho KM, Maybury SM (2012) In vitro thrombotic tendency of reactive thrombocytosis in critically ill patients: a prospective case-control study. *Anaesth Intensive Care* 40: 472-478.
71. Ho KM, Chavan S (2013) Prevalence of thrombocytosis in critically ill patients and its association with symptomatic acute pulmonary embolism. A multicentre registry study. *Thromb Haemost* 109: 272-279.
72. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR (2008) Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 133: 381-453.
73. Ho KM, Burrell M, Rao S, Baker R (2010) Incidence and risk factors for fatal pulmonary embolism after major trauma: a nested cohort study. *Br J Anaesth* 105: 596-602.
74. Becker RC (2012) Aspirin and the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 366: 2028-2030.
75. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Ageno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P, WARFASA Investigators (2012) Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 366: 1959-1967.

76. Williams B, Morton C (2008) Cerebral vascular accident in a patient with reactive thrombocytosis: a rare cause of stroke. *Am J Med Sci* 336: 279-281.
77. Prina E, Ferrer M, Ranzani OT, Polverino E, Cilloniz C, Moreno E, Mensa J, Montull B, Menendez R, Cosentini R, Torres A (2013) Thrombocytosis is a marker of poor outcome in community-acquired pneumonia. *Chest* 143: 767-775.
78. Akinosoglou K, Alexopoulos D (2014) Use of antiplatelet agents in sepsis: A glimpse into the future. *Thromb Res* 133: 131-138.
79. Losche W, Boettel J, Kabisch B, Winning J, Claus RA, Bauer M (2012) Do aspirin and other antiplatelet drugs reduce the mortality in critically ill patients? *Thrombosis 2012*: Art. ID 720254.
80. Winning J, Neumann J, Kohl M, Claus RA, Reinhart K, Bauer M (2010) Antiplatelet drugs and outcome in mixed admissions to an intensive care unit. *Crit Care Med* 38: 32-37.

8. Thesen

1. Eine Thrombozytose bei Patienten, welche sich in intensivmedizinischer Behandlung befinden, stellt ein reaktives Phänomen dar, das mit bestimmten Komorbiditäten assoziiert ist.
2. Der Anstieg der Thrombozytenzahl bei schwerkranken Patienten ist am häufigsten ein Bestandteil der akuten systemischen Entzündungsreaktion.
3. Das Risiko von intensivmedizinisch behandelten Patienten eine Thrombozytose zu entwickeln, steigt mit der Dauer der Beatmungstherapie an.
4. Als eine Form des prothrombotischen Zustandes erhöht eine Thrombozytose das Risiko von thromboembolischen Komplikationen venösen, jedoch nicht arteriellen Ursprungs.
5. Die Patienten mit erhöhter Thrombozytenzahl in mindestens einer Laboruntersuchung haben eine deutlich längere intensivmedizinische Verweildauer, als die Patienten mit durchweg normaler Plättchenzahl.
6. Eine Thrombozytose senkt jedoch unseren Beobachtungen zufolge das Mortalitätsrisiko bei intensivmedizinischen Patienten und stellt somit einen Prädiktor für eine bessere Prognose dar.
7. Der Zeitpunkt des Auftretens sowie die Dauer der Thrombozytose beeinflussen die intensivmedizinische Verweildauer und die Mortalität.
8. Eine Thrombozytose, die erst später im Verlauf des intensivmedizinischen Aufenthaltes auftritt, ist mit einer günstigeren Prognose assoziiert als ein Anstieg der Thrombozytenzahl innerhalb der ersten 4 Tage nach ITS-Aufnahme.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Marta Aleksandra Banach
Geboren: 22.09.1978 in Tarnów/Polen
Nationalität: Polnisch
Anschrift: Mansfelderstr. 8, 06 108 Halle (Saale)

Ausbildung:

1997 Abitur, I Liceum Ogólnokształcące im. K. Brodzińskiego, Tarnów, Polen
1997 – 2003 Studium Human Medizin, Collegium Medicum Jagiellonische Universität, Kraków, Polen
2003 Diplom Arzt, CM UJ, Kraków, Polen

Beruflicher Werdegang:

2003 – 2004 Arzt in Praktikum, Universitätskrankenhaus, Kraków, Polen
2004 Staatsexamen
2004 – 2008 Assistent Ärztin in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätskrankenhaus der Jagiellonischen Universität, Kraków, Polen
2009 – 2012 Assistent Ärztin in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität, Halle (Saale)
Juli – Dez. 2012 Hospitation in der Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Palliativ-, Schmerz- und Notfallmedizin, St. Elisabeth und St. Barbara Krankenhaus, Halle (Saale)
Sept. 2012 Diplom der European Society of Anaesthesiology, Teil 1
Nov. 2012 Facharztprüfung, Facharzt für Anästhesiologie
Seit Nov. 2012 Fachärztin in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Martin-Luther-Universität
Okt. 2013 Diplom der European Society of Anaesthesiology, Teil 2, D.E.S.A.
Jan. 2016 Zusatzbezeichnung: Anästhesiologische Intensivmedizin

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Relevanz der Thrombozytose bei intensivmedizinischen Patienten“ selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Sie hat bislang weder in Teilen noch als Ganzes einem Promotionsverfahren zugrunde gelegen.

Halle, den 12. Oktober 2018

Marta Banach

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine früheren Promotionsversuche mit dieser oder anderen Dissertation unternommen habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle, den 12. Oktober 2018

Marta Banach