Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. Klaus-Michael Debatin

Untersuchung der unreifen Thrombozytenfraktion (IPF) bei pädiatrischen Patienten mit primären und sekundären Thrombozytopenien

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Susanne Moschner

Singen am Hohentwiel

2011

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Ansgar Schulz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Groß

Tag der Promotion: 20.04.2012

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis I

1. Einleitung 1

1.1 Studienhintergrund 2

1.2 Technische Voraussetzungen 3

1.3 Ziele der Studie 4

2. Material und Methoden 6

2.1 Setting 6

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien 7

2.3 Auswertung 8

2.4 Fehlerquellen 9

3. Ergebnisse 10

3.1 Studienpopulationen 10

3.2 Altersverteilung 12

3.3 Grunderkrankungen 14

3.4 Einteilung der ersten Studienpopulation nach hämatopoetischer Zelltransplantation anhand der Dauer bis zum Erreichen von 20/ 50 und 100 Thrombozyten G/l 15

3.5 Auswertung der IPF-Werte der ersten Studienpopulation
nach hämatopoetischer Zelltransplantation 17

3.6 Einzelfalldarstellung der IPF bei Patienten mit Fieber unklarer Genese
nach hämatopoetischer Zelltransplantation 37

3.7 Auswertung der IPF-Werte der zweiten Studienpopulation
mit Thrombozytopenie einhergehender Grunderkrankung 40

4. Diskussion 45

4.1 Die IPF als Verlaufsparameter nach hämatopoetischer
Zelltransplantation 45

4.2 Die IPF als Verlaufsparameter bei Fieber unklarer Genese
nach hämatopoetischer Zelltransplantation 49

4.3 Die IPF zur Identifizierung der Ätiologie verschiedener
Thrombozytopenien 50

4.4 Die IPF zur Beurteilung der Indikation von Thrombozytentransfusionen 51

4.5 Schlussfolgerung 52

5. Zusammenfassung 54

6. Literaturverzeichnis 56

7.Danksagung 61

Abkürzungsverzeichnis

ALL – Akute Lymphatische Leukämie

CGD – Chronic Granulomatous Disease

CID – Combined Immune Deficiency

FuG – Fieber unklarer Genese

g/dl – Gramm pro Deziliter

G/l – Giga pro Liter

HZT- Hämatopoetische Zelltransplantation

HLA – Human-Leukozyten-Antigen

IPF – Immature Platelet Fraction

ITP – Immunthrombozytopenische Purpura

KM - Knochenmark

KMT – Knochenmarktransplantation

MDS – Myelodysplastisches Syndrom

MDU - HLA-identischer Fremdspender

MSD – HLA-identischer Familienspender

MW – Mittelwert

PBSC – Periphere Blutstammzellen

PBPCT – peripheral blood progenitor cell transplantation

RIT - Radioimmuntherapie

RP – reticulated platelets

SAA – Schwere Aplastische Anämie

SCID – Severe Combined Immunodeficiency

STABW – Standardabweichung

TBI - Ganzkörperbestrahlung

Thro - Thromboyzten

TP – Thrombozytopenie

W-A-S – Wiskott-Aldrich-Syndrom

1 .Einleitung

Die Thrombozytopenie (TP) ist eine im klinischen Alltag häufig anzutreffende hämatologische Komplikation unterschiedlichster Ursachen, die unter Umständen schwere Blutungskomplikationen nach sich ziehen kann. In der Pathogenese der TP spielen zwei Mechanismen eine entscheidende Rolle. Zum einen führen der gesteigerte periphere Verbrauch von Thrombozyten und zum anderen die verminderte Thrombozytenproduktion durch Knochenmarkversagen zur TP im peripheren Blut [18].

Die Differenzierung der genannten Ursachen ist entscheidend für die Wahl der weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. So ist zum Beispiel bei Erstmanifestation einer TP die Differentialdiagnose einer Leukämie und einer Immunthrombozytopenischen Purpura (ITP) von entscheidender Bedeutung und bisher oftmals nur durch eine Knochenmarkpunktion zu klären, die eine invasive, zeitaufwändige sowie schmerzhafte Prozedur darstellt und zudem anfällig gegenüber subjektiven Interpretationen ist [29; 12; 23].

Des Weiteren kann nach einer Chemotherapie oder einer hämatopoetischen Zelltransplantation (HZT) eine persistierende TP durch anhaltendes Knochenmarkversagen beziehungsweise durch eine Abstoßung, aber auch durch Verbrauch im Rahmen einer Venenverschlusskrankheit, einer Sepsis oder eines Hämolytisch Urämischen Syndroms bedingt sein.

In Anbetracht dieser wichtigen Differenzierung verschiedener Ursachen einer TP befasst sich die vorliegende Studie mit der immature platelet fraction (IPF), einem relativ neuem Parameter, der den Anteil unreifer Thrombozyten in Prozent bezogen auf die Gesamtzahl der Thrombozyten darstellt.

1.1 Studienhintergrund

Ingram et al. beschrieben bereits 1969, dass nach induzierten akuten Blutungen bei Hunden (Beagles) Thrombozyten freigesetzt wurden, die grobe und punktuelle Verdichtungen enthielten. Diese konnten mit Methylen Blau angefärbt und unter dem Lichtmikroskop betrachtet werden [15]. In diesen ein bis zwei Tage alten Thrombozyten, die von Megakaryozyten durch Abschnürung gebildet werden, erscheint die RNA bei geeigneter Färbung als netzförmige Struktur, weshalb sie im englisch sprachigen Raum ihren Namen „ reticulated platelets“ (RP) erhielten [13]. RP sind unreife Thrombozyten, die im Vergleich zu reifen Thrombozyten größer sind und mehr RNA enthalten [7; 14]. Sie stellen eine Population dar, die unlängst das Knochenmark verlassen hat und die Vermutung lag nahe, dass diese Population, ähnlich den Retikulozyten im Rahmen der Erythropoese, die Rate der Thrombopoese widerspiegelt [3]. Auch Tierversuche konnten belegen, dass RP die jüngsten zirkulierenden Thrombozyten darstellen [4].In weiteren Studien bestätigte sich, dass RP tatsächlich die Rate der Thrombopoese, und somit die Thrombozyten-Produktion im Knochenmark, wiederspiegeln [7; 22; 17].

Ein Anstieg der RP, wie er zum Beispiel bei der ITP auftritt, spricht für eine gesteigerte Thrombozytenproduktion im Knochenmark, wohingegen eine geringe Prozentzahl von RP im Rahmen einer Thombozytopenie eine Knochenmarksuppression erkennen lässt [31; 27]. Auch die bei der ITP auftretende negative Korrelation zwischen RP und Thrombozytenzahl zeigt, dass dieser Wert die Pathologie der Thrombozytenstörung aufzeigt und als wichtiger Parameter zur Unterscheidung diverser Differentialdiagnosen verwendet werden kann [1]. Somit könnte sich die IPF in Zukunft speziell bei der Diagnosefindung einer ITP als sehr nützlicher Parameter erweisen [2] und könnte auch bei Patienten mit isolierter TP helfen, eine Thrombozytendestruktion von anderen Ursachen einer TP zu differenzieren [21].

Nicht nur in der Diagnosefindung, sondern auch im Rahmen von Verlaufsbeobachtungen können RP wichtige Hinweise liefern, da einer der wichtigsten prognostischen Faktoren einer erfolgreichen HZT die hämatologische Rekonstitution darstellt [30]. Ähnlich wie der Nachweis von Retikulozyten nach HZT kann ein Anstieg der unreifen Thrombozyten nach

HZT ein Anzeichen dafür sein, dass das neue Knochenmark angewachsen ist und die Hämatopoese einsetzt [16].

Es ist zudem denkbar, dass solch ein Parameter auch zur Beurteilung der Notwendigkeit einer Thrombozyten-Transfusion bei Patienten mit TP herangezogen werden kann und als Marker für die Thrombozyten-Rekonstitution nach Chemotherapie und HZT einen rationaleren Einsatz prophylaktischer Thrombozyten-Transfusionen ermöglichen könnte [1; 8]. Eine Studie aus dem Jahr 2010 sieht im IPF-Wert das Potential, den optimalen Einsatz von Thrombozyten-Transfusionen zu erleichtern [32]. Dies ist sowohl aus der Sicht des Infektionsschutzes der Empfänger als auch aus betriebswirtschaftlicher Sicht ein interessanter Gesichtspunkt. Obwohl die Übertragung von Erkrankungen wie Hepatitis dank obligater Tests heute minimiert ist, bleibt ein Restrisiko einer möglichen Übertragung von Infektionskrankheiten wie zum Beispiel Zoonosen [11]. Des Weiteren können bakteriell kontaminierte Thrombozytenkonzentrate fatale Folgen für die Patienten haben [19].

Neueste Studien fanden bereits einen Zusammenhang zwischen einer hohen Anzahl unreifer Thrombozyten und chromosomalen Abberationen im Rahmen des Myelodysplastischen Syndroms (MDS) [28]. Somit könnten in Zukunft beispielsweise unreife Thrombozyten Aussagen über die Progenose verschiedener MDS-Patienten erlauben [25].

1.2 Technische Voraussetzungen

Seit einigen Jahren ist es möglich mit dem Sysmex XE-2100, einem voll automatisierten Messgerät zur Blutbildanalyse, das Äquivalent der RP, die sogenannte IPF zu messen [5; 7]. Mit Hilfe einer speziellen Software namens IPF-Master (Markteinführung 2005) gelingt es, im Retikulozytenkanal des Sysmex XE-2100 den Anteil unreifer Thrombozyten (IPF) zu quantifizieren [13]. Die unreifen Thrombozyten können hierbei von den reifen Thrombozyten aufgrund ihrer unterschiedlichen Fluoreszenzintensität, welche auf den unterschiedlichen RNA-Gehalt zurückzuführen ist, abgegrenzt werden [24]. Diese

Messung der IPF ist einfach, schnell, automatisiert, nicht-invasiv und liefert innerhalb kürzester Zeit Informationen bezüglich der Megakaryozyten-Aktivität [7; 33].

Das Referenzintervall am Sysmex XE-2100, bestimmt bei 50 gesunden Erwachsenen, beträgt 1,1-6,1 % [6]. Das IPF-Referenzintervall bei nicht thrombozytopenen Neonaten liegt laut einer Studie aus dem Jahre 2008 höher als bei Erwachsenen [9]. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde der Anteil unreifer Thrombozyten in Bezug auf die Gesamtzahl der Thrombozyten ebenfalls in Prozent erfasst und ausgewertet.

Sollten sich die Erwartungen bestätigen, könnte der IPF-Wert als ein wichtiger, schneller, nicht-invasiver und kostengünstiger Parameter zur Diagnosefindung sowie zur Verlaufsbeobachtung einer TP herangezogen werden.

1.3 Ziele dieser Studie

Im Rahmen dieses Projektes sollen die IPF–Parameter pädiatrischer Patienten mit primären und sekundären TP erfasst und ausgewertet werden. Da die Ulmer Universitätsklinik für Kinder-und Jugendmedizin traditionell zahlreiche hämatologische und onkologische Patienten behandelt und der Bereich Stammzelltransplantation seinen Schwerpunkt in der Behandlung vor allem kleiner Kinder mit hämatologischen, onkologischen und immunologischen Grunderkrankungen hat, erscheint dieser Standort besonders geeignet, den Stellenwert der IPF bei pädiatrischen Patienten zu ermitteln.

Bei vielen hämatologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel der Osteopetrose, ist die HZT noch immer die einzige kurative Therapieform [26]. Ein Schwerpunkt dieser Studie ist die Verlaufsbeobachtung der hämatologischen Regeneration nach HZT, hier insbesondere der Thrombozytenrekonstitution. Da vor allem im pädiatrischen Bereich momentan noch keine allgemein gültigen Normwerte verfügbar sind, liegt das Hauptaugenmerk dieser Studie vor allem in der Beobachtung der IPF-Werte im Verlauf der Thrombozyten-Rekonstitution nach erfolgter HZT unter Berücksichtigung verschiedener Gegebenheiten wie Alter und Grunderkrankung. Somit stellt sich im Rahmen der Verlaufsbeobachtung

nach HZT die Frage, ob der IPF-Wert ein nützlicher Parameter zur Beurteilung der Thrombozytenrekonstitution nach HZT ist? Des Weiteren soll die Brauchbarkeit des IPF-Wertes zur Indikationsstellung von Thrombozyten-Transfusionen überprüft werden.

Ein weiterer Hauptgegenstand dieser Studie ist die Beschreibung des IPF-Wertes in verschiedenen, klinisch distinktiven Situationen, die mit einer TP einhergehen. Zu erwarten ist, dass bei Blutbildungsstörungen (primäres Knochenmarkversagen wie zum Beispiel Leukämie, Aplastische Anämie und sekundäre Knochenmarkstörungen nach Chemotherapie) kein erhöhter IPF-Wert gefunden wird, während bei Thrombozytenverbrauch (zum Beispiel im Rahmen einer ITP) die Zahl der unreifen Thrombozyten erhöht ist. Könnten also mit Hilfe des IPF-Wertes in Zukunft Erkrankungen, die mit einer Bildungsstörung des Knochenmarks einhergehen (zum Beispiel Leukämien, schwere aplastische Anämien) von solchen unterschieden werden, die durch einen peripheren Thrombozytenverbrauch (ITP) gekennzeichnet sind?

2. Material und Methoden

2.1 Setting

Die Studie wurde an der Universitätsklinik für Kinder-und Jugendmedizin Ulm unter Einschluss der Stationen KK1 (Aufnahmestation), KK 2 (Allgemeinpädiatrie), KK 3 (Onkologie), KK 6 (Allgemeinpädiatrie und Knochenmarktransplantation), KK 7 (Knochenmarktransplantation) sowie der onkologischen und immunologischen Tagesklinik durchgeführt.

Die Station KK 7 der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm ist speziell für die Durchführung von Stammzell- und Knochenmarktransplantationen bei Kindern aller Altersstufen, insbesondere auch bei kleinen Kindern eingerichtet. Auf dieser Station werden pro Jahr durchschnittlich 30 bis 40 Knochenmarktransplantationen durchgeführt.

Die Laborparameter wurden in der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie der Universitätsklinik Ulm im Bereichslabor Michelsberg bestimmt. Ein mit der speziellen Software IPF-Master ausgestatteter Sysmex XE-2100 stand im Rahmen dieser Studie für die IPF-Messungen zur Verfügung. Die zur Bestimmung des IPF-Wertes notwendigen Blutproben wurden im Rahmen der Routineblutabnahmen zur Bestimmung eines Blutbildes mit Differentialblutbild und Retikulozytenbestimmung abgenommen. Es war somit bei keinem Kind eine zusätzliche Blutabnahme aufgrund dieser Studie erforderlich.

Die IPF-Werte sind zeitgleich mit der Blutbildbestimmung zu erhalten und können mit 0,1 ml EDTA-antikoaguliertem Blut bestimmt werden [29]. Die Angaben zur zeitlichen Reproduzierbarkeit der IPF-Messergebnisse mit dem Sysmex XE-2100 unterscheiden sich je nach Lagerungstemperatur erheblich voneinander. Werden die Blutproben bei Raumtemperatur gelagert, sind die IPF-Werte bis zu 48 Stunden nach der Blutabnahme reproduzierbar [6]. Werden die Blutproben allerdings bei 4°C gelagert, sind die Messergebnisse nur vier Stunden nach erfolgter Blutabnahme reproduzierbar [20].

2.2 Ein-und Ausschlusskriterien

In die vorliegende Studie wurden im ersten Patientenkollektiv alle Patienten der Universitätsklinik für Kinder-und Jugendmedizin Ulm erfasst, die im Zeitraum vom 01.12.2008 bis 30.11.2009 auf der Station KK7 eine HZT erhielten. Von diesem Patientenkollektiv ausgeschlossen wurden Patienten, die in Folge der HZT verstarben oder ununterbrochen nach der Transplantation bis zum Zeitpunkt der Entlassung beziehungsweise Verlegung in eine andere klinische Einrichtung Thrombozyten-Transfusionen erhielten. Des Weiteren wurden Patienten dieses Kollektivs von der Studie ausgeschlossen, bei denen die Zeitspanne zwischen den einzelnen IPF-Bestimmungen mehr als zehn Tage betrug, da sich mit diesen Zeitabständen der Verlauf nach einer HZT nur lückenhaft verfolgen lässt.

Das zweite Patientenkollektiv bestand aus Kindern, die während ihrer Behandlung in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm im Rahmen ihrer Grunderkrankung eine TP aufzeigten. Ein Teil dieses Kollektivs musste sich im Verlauf einer HZT unterziehen, womit die Blutwerte dieser Kinder auch teilweise nach ihrer Transplantation in die Auswertung des ersten Studienkollektivs mit eingeflossen sind. Auch in dieser Studienpopulation wurden Patienten, die während der gesamten Behandlung Thrombozyten-Transfusionen erhielten, von der Studie ausgeschlossen. Die Zeitspanne dieser Erhebung erstreckte sich vom 01.12.2008 bis zum 28.04.2011.

Die eingeschlossenen Patienten waren zum Zeitpunkt ihrer Aufnahme beziehungsweise zum Zeitpunkt ihrer HZT älter als einen Monat und jünger als 23 Jahre alt. Die Erziehungsberechtigen und Patienten wurden vor der schriftlichen Einwilligung ausführlich über die Ziele der Studie unterrichtet und hatten ausreichende Möglichkeit Fragen, sowohl zum Inhalt der Studie, als auch zum Schutz ihrer eigenen Daten zu stellen. Patienten, von denen keine schriftliche Einwilligung der Erziehungsberechtigten und gegebenenfalls von ihnen selbst vorlag, wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Ein Ethikantrag zu dieser Studie inklusive der Aufklärungs- und Einwilligungsbögen wurde der Ethikkomission der Universität Ulm vorgelegt und von dieser zustimmend begutachtet.

2.3 Auswertung

Nach schriftlicher Einwilligung wurden die Patienten in die Studie aufgenommen und von jedem Patienten folgende Werte und Befunde aus dem Befunddokumentationssystem der Universitätsklinik Ulm in die Studiendatenbank aufgenommen:

1. Name, Vorname des Patienten
2. Geburtsdatum und Alter
3. Geschlecht
4. Grunderkrankung
5. Folgender Blutwerte mit Abnahmedatum sowie Abnahmeuhrzeit:
    - Thrombozyten G/l
    - Immature Platelet Fraction (IPF) %
    - MTV/ Mittleres Thrombozytenvolumen fl
6. Thrombozyten-Transfusionen mit Datum
7. Datum der HZT
8. Konditionierung
9. Spender-Daten in Bezug auf HLA-Identität
10. Spender-Daten in Bezug auf die Methode der Stammzellgewinnung
11. Sepsis und andere fieberhafte Infekte nach HZT
12. Graf-versus-Host-Disease

Die Blutwerte aller Studienteilnehmer wurden nur in die Auswertung miteinbezogen, insofern sie am Tag der Blutabnahme und ein bis acht Tage vor der Entnahme keine Thrombozyten-Transfusion erhalten hatten.

Die Blutwerte jener Patienten des zweiten Patientenkollektivs, deren Behandlung eine HZT erforderte, wurden bis zum Beginn ihrer Konditionierung (in der Regel bis zu zehn Tage vor der geplanten HZT) für die Auswertung der Studie erfasst.

Die Erstellung der eingefügten Berechnungen, Tabellen und Diagrammen sowie die deskriptive Auswertung erfolgte mit dem Programm Excel 2007. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden keine statistischen Tests angewandt.

2.4 Fehlerquellen

Als Grundgesamtheit stand für diese Studie eine sehr kleine und heterogene Studienpopulation zur Verfügung, die sich aufgrund ihrer verschiedenen Grunderkrankungen und Krankheitsverläufe teilweise stark voneinander unterschied. Weiterhin nehmen sehr viele Faktoren wie zum Beispiel unterschiedliche Medikation, Begleit- beziehungsweise Folgeerkrankungen und nicht zuletzt die bestehende Grunderkrankung sowie das Alter Einfluss auf den allgemeinen Krankheitsverlauf sowie auf die Rekonstitution nach HZT. In Anbetracht dieser Einflussfaktoren lassen sich die Patienten nur bedingt gemeinsamen Gruppen und somit gemeinsamen Auswertungen zuordnen. Auch muss bei der Auswertung berücksichtigt werden, dass die IPF-Werte nicht täglich bestimmt wurden und sich somit Lücken in der Beobachtung der Rekonstitution nicht vermeiden ließen. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren kann die Datenauswertung nur deskriptiv für dieses Patientenkollektiv erfolgen, allgemeingültige Rückschlüsse sind nur eingeschränkt möglich.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulationen

Es wurden die Datensätze von 37 pädiatrischen Patienten erfasst, die im Zeitraum vom 01.12.2008 bis 28.04.2011 mit hämatologischen, malignen oder immunologischen Grunderkrankung in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Ulm behandelt wurden. Von diesen 37 Patienten wurden nachträglich fünf Patienten ausgeschlossen, da keine IPF-Werte vor der HZT vorlagen und die zeitlichen Abstände der IPF-Messungen nach der Transplantation mehr als zehn Tage betrugen oder bis zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Universitätsklinik Thrombozyten-Transfusionen notwendig waren. Somit konnten die Datensätze von insgesamt 32 Patienten ausgewertet werden. 27 der 32 Patienten erhielten im Laufe ihrer Behandlung eine HZT.

Zur Analyse der IPF-Werte nach HZT bei Kindern (erste Studienpopulation), wurden die Daten von 21 Patienten ausgewertet (Übersicht Tabelle 1). Sechs Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen, da sie frühzeitig im Anschluss an die HZT verstarben oder die Abstände der IPF-Messungen nach HZT mehr als zehn Tage betrugen.

Zur Analyse der IPF-Werte bei Kindern, die im Rahmen ihrer Grunderkrankung eine TP aufweisen (zweite Studienpopulation), wurden die Daten von insgesamt 15 Patienten ausgewertet (Übersicht Tabelle 2 sowie Abbildung 2 und 4).

Die Blutwerte von 4 der 27 stammzelltransplantierten Kinder wurden sowohl vor als auch nach der HZT ausgewertet und sind somit Teil der Ergebnisse der ersten und zweiten Studienpopulation.

Tabelle 1: Übersicht erste Studienpopulation (IPF nach HZT) (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: HZT= hämatopoetische Zelltransplantation; SCID= Severe Combined Immunodeficiency; CGD=Chronic Granulomatous Disease; ALL= Akute Lymphatische Leukämie; CID= Combined Immune Deficiency; SAA= Schwere Aplastische Anämie; KMT=Knochenmarktransplantation; PBSC=Periphere Blutstammzellen; TBI=Ganzkörperbestrahlung; Chemo=Chemotherapie; RIT=Radioimmuntherapie; MSD=identischer Familienspender; MUD=identischer Fremdspender; haplo= haploidentisch/ nichtHLA-identischer Spender

	Grunderkrankugn	Alter (Jahre)	Verfahren der Stammzellgewinnung	HLA-Identiät des Spenders	Konditionierung
Patient 1-1	ALL	7	KMT	MUD	TBI+Chemo
Patient 2-1	SAA	4	KMT	MUD	Chemo
Patient 3-1	SCID	10 Monate	PBSC	haplo	Chemo
Patient 4-1	Hyper IgM-like Syndrome	10	KMT	MSD	RIT+Chemo
Patient 5-1	SCID	8 Monate	KMT	MUD	Chemo
Patient 6-1	SCID	3	KMT	MSD	RIT+Chemo
Patient 7-1	Thalassämia major	1	KMT	MSD	Chemo
Patient 8-1	ALL	6	PBSC	MUD	TBI
Patient 9-1	Thalassämia major	4	KMT	MSD	Chemo
Patient 10-1	CGD	8	KMT	MUD	Chemo
Patient 11-1	SCID	8 Monate	PBSC	haplo	Chemo
Patient 12-1	Thalassämia major	4	KMT	MSD	Chemo
Patient 13-1	CID	14	KMT	MUD	RIT
Patient 14-1	SCID	2 Monate	PBSC	haplo	Chemo
Patient 15-1	Osteopetrose	1	PBSC	haplo	Chemo
Patient 16-1	Osteopetrose	9 Monate	PBSC	haplo	Chemo
Patient 17-1	unklarer Immundefekt	3	KMT	MUD	Chemo
Patient 18-1	Thalassämia major	7	KMT	MSD	Chemo
Patient 19-1	CGD	10	PBSC	haplo	Chemo
Patient 20-1	Thalassämia major	19	KMT	MSD	RIT
Patient 21-1	Thalassämia major	10	KMT	MSD	RIT

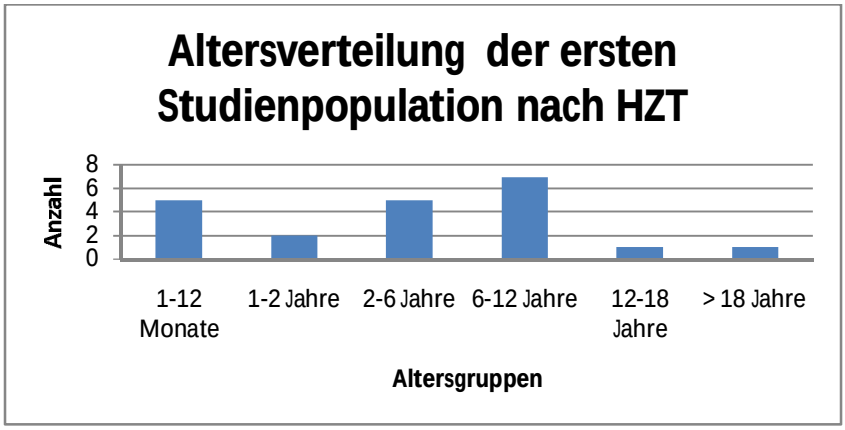
Tabelle 2: Übersicht zweite Studienpopulation (IPF bei Thrombozytopenie im Rahmen der Grunderkrankung) (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2011)

Legende: ALL=Akute lymphatische Leukämie; SAA=Schwere aplastische Anämie; MDS=Myelodysplastisches Syndrom; ITP=Immunthrombozytopenische Purpura

	Grunderkrankugn	Alter (Jahre)	Geringster Thrombzytenwert G/l	Bestandteil der ersten Studienpopulation
Patient 1-2	Osteopetrose	1	189	ja
Patient 2-2	Osteopetrose	7	189	nein
Patient 3-2	Osteopetrose	5	82	nein
Patient 4-2	Osteopetrose	9 Monate	134	ja
Patient 5-2	ALL	7	10	ja
Patient 6-2	ALL	17	10	nein
Patient 7-2	SAA	16	5	nein
Patient 8-2	SAA	4	12	ja
Patient 9-2	MDS	13	51	nein
Patient 10-2	Fanconi-Anämie	15	15	nein
Patient 11-2	Wiskott-Aldrich-Syndrom	2	9	nein
Patient 12-2	ITP	10 Monate	58	nein
Patient 13-2	ITP	22	11	nein
Patient 14-2	ITP	16	8	nein
Patient 15-2	ITP	20	7	nein

3.2 Altersverteilung

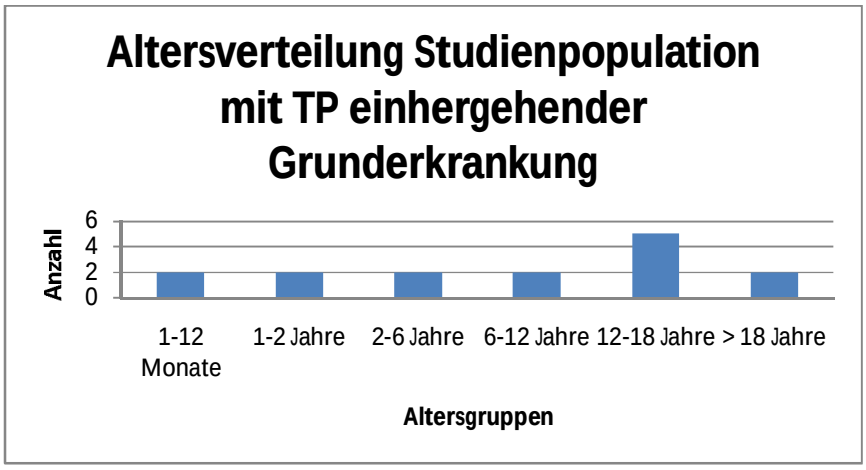
Das Patientenkollektiv der ersten Studienpopulation nach HZT bestand aus 21 Patienten im Alter zwischen einem Monat und 19 Jahren.



Legende: HZT= Hämatopoetische Zelltransplantation

Abbildung 1: Altersverteilung der 21 Patienten der ersten Studienpopulation nach hämatopoetischer Zelltransplantation (Klinik für Kinder-und Jugendmedizin 2008-2009)

Das Patientenkollektiv der zweiten Studienpopulation bestand aus 15 Patienten im Alter von einem Monat bis 22 Jahre.

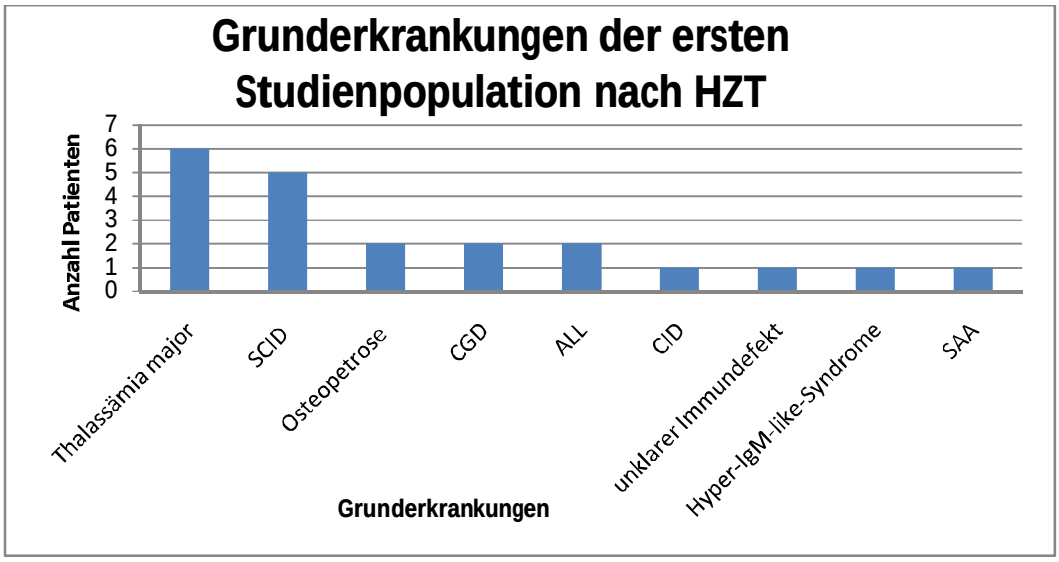


Legende: TP=Thrombozytopenie,

Abbildung 2: Altersverteilung der 15 Patienten der zweiten Studienpopulation mit Thrombozytopenie einhergehender Grunderkrankung (Klinik für Kinder-und Jugendmedizin 2008-2011)

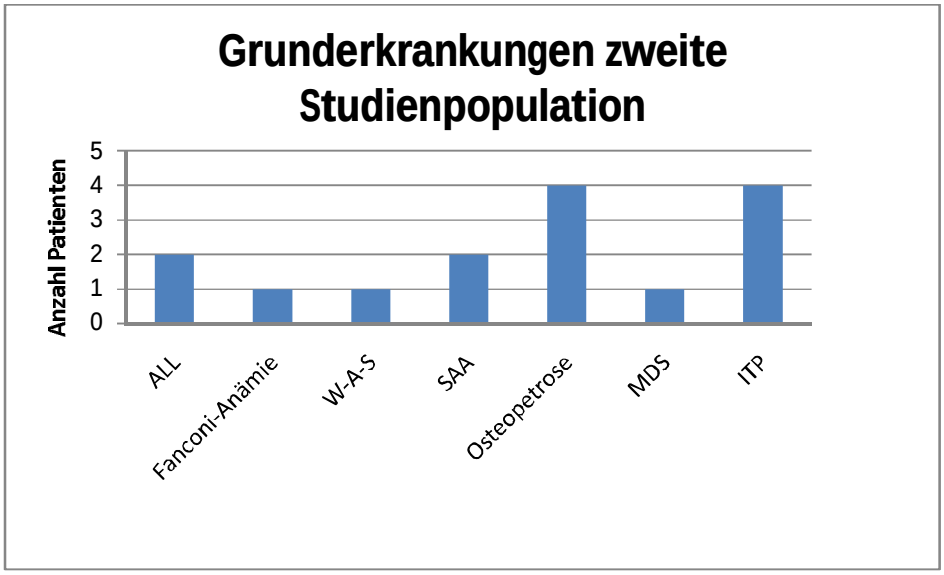
3.3 Grunderkrankungen

Die Grunderkrankungen aller Studienpatienten wurden erfasst und später innerhalb der einzelnen Populationen zur weiteren Unterteilung in verschiedene Gruppen herangezogen.



Legende: HST= hämatopoetische Zelltransplantation; SCID= Severe Combined Immunodeficiency; CGD=Chronic Granulomatous Disease; ALL= Akute Lymphatische Leukämie; CID= Combined Immune Deficiency; SAA= Schwere Aplastische Anämie

Abbildung 3: Grunderkrankungen der 21 Patienten der ersten Studienpopulation (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)



Legende: ALL= Akute lymphatische Leukämie, HZT= Hämatopoetische Zelltransplantaton; SAA= Schwere Aplastische Anämie; ; MDS= Myelodysplastisches Syndrom ; ITP=Immunthrombozytopenische Purpura; W-A-S= Wiskott-Aldrich-Syndrom

Abbildung 4: Grunderkrankungen der 15 Patienten der zweiten Studienpopulation (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2011)

3.4 Einteilung der ersten Studienpopulation nach hämatopoetischer Zelltransplantation anhand der Dauer bis zum Erreichen von 20/ 50 und 100 Thrombozyten G/l

Um die IPF im Verlauf der Rekonstitution nach HZT zu beurteilen, wurde die erste Studienpopulation in drei Gruppen unterteilt. Die Zugehörigkeit zu der jeweiligen Gruppe ergab sich aus der Anzahl der Tage bis zum Erreichen der 20 / 50 / 100 Thrombozyten G/l. Die Thrombozytenwerte flossen, wie bereits im Material und Methoden Teil beschrieben, ab dem Tag in die Auswertung mit ein, an dem die Patienten für acht Tage keine Thrombozyten-Transfusion mehr erhalten haben.

Als normwertige Zeit bis zum Erreichen von >50 Thrombozyten G/l wurde Tag 20-30 nach HZT und bis zum Erreichen von > 100Thrombozyten G/l wurde Tag 30-50 nach HZT festgelegt. Diese Thrombozytenzahlen galten als erreicht, falls bei dem jeweiligen Patienten drei Tage in Folge Thrombozytenwerte über 50 beziehungsweise 100 Thrombozyten G/l gemessen wurden.

Acht der 21 Patienten dieses Kollektivs erreichten innerhalb der Normzeit 50 und 100 Thrombozyten G/l (hier normwertige Patienten genannt), neun Patienten erreichten zu einem späteren Zeitpunkt diese Grenzwerte (hier verspätete Patienten genannt) und weitere vier Patienten erreichten im Verlauf der Beobachtung 100 Thrombozyten G/l nicht und auch 50 Thrombozyten G/l wurden nicht im Rahmen der normwertigen Zeit überschritten.

Tabelle 3: Tage bis zum Erreichen der >20/ >50 und >100 Thrombozyten G/l nach hämatopoetischer Zelltransplantation unterteilt in normwertige Patienten/ verspätete Patienten und Patienten, die 100 Thrombozyten G/l nicht erreicht haben (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009

Legende: Thro=Thrombozyten in Giga/l; MW=Mittelwert; STABW=Standardabweichung;

	Tage bis zum Erreichen von >20 Thro.G/l MW+/-STABW	Tage bis zum Erreichen von >50 Thro.G/l MW+/-STABW	Tage bis zum Erreichen von >100 Thro.G/l MW+/STABW
Gruppe 1: normwertige Patienten	18,25 +/- 2,2	19,25 +/- 2,12,	26 +/- 8,3
Gruppe 2: verspätete Patienten	37 +/- 12,8	52 +/- 24	69 +/- 39,5 T
Gruppe 3: Patienten, die 100.000 Thromb. nicht erreicht haben	53, 75+/- 25,94	70,75+/- 44,16	----------

Anhand dieser Tabelle ist zu beobachten, dass die in dieser Einteilung normwertigen Patienten der Gruppe 1 im Mittel 18,75 Tage vor der Gruppe 2 und 35,5 Tage vor Gruppe 3 20 Thrombozyten G/l überschritten haben. Des Weiteren erreichten sie im Mittel 32,75 Tage vor Gruppe 2 und 51,5 Tage vor Gruppe 3 50 Thrombozyten G/l sowie im Mittel 43 Tage vor Gruppe 2 100 Thrombozyten G/l.

3.5 Auswertung der IPF-Werte der ersten Studienpopulation nach hämatopoetischer Zelltransplantation

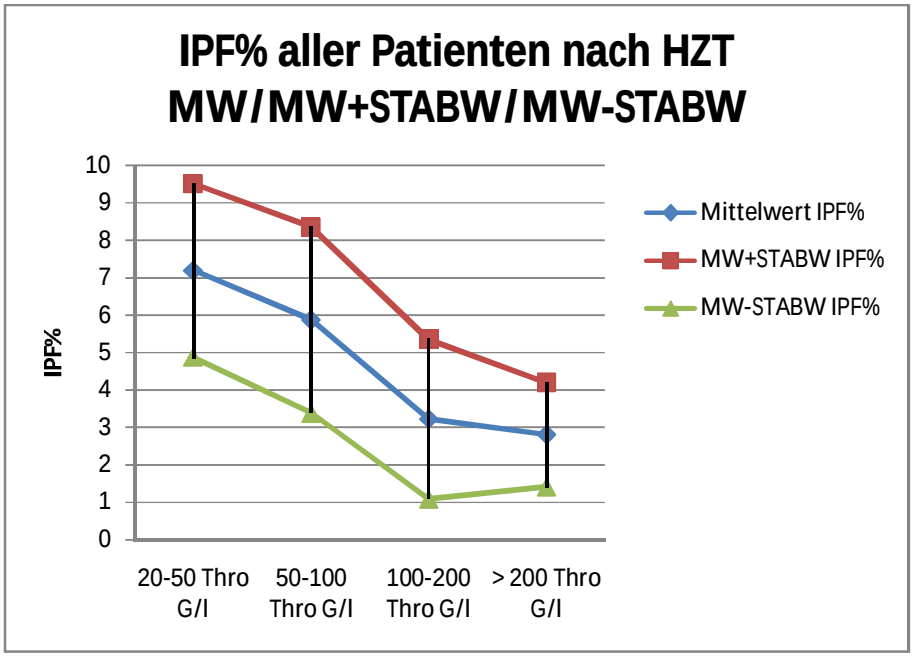
3.5.1 IPF der ersten Studienpopulation innerhalb unterschiedlicher Thrombozytenbereiche

Für alle Patienten der ersten Studienpopulation wurde nach der HZT die IPF% erfasst und in den Bereichen 20-50/ 50-100/ 100-200 und >200 Thrombozyten G/l ausgewertet.

Tabelle 4: IPF% (Mittelwert, Standardabweichung) aller hämatopoetisch zelltransplantierter Patienten im Bereich 20-50/ 50-100/ 100-200 und >200 Thrombozyten G/l (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung;

Bereich	Mittelwert IPF%	MW+STABW IPF%	MW-STABW IPF%
20-50 Thro G/l	7,2	9,52	4,88
50-100 Thro G/l	5,88	8,36	3,39
100-200 Thro G/l	3,23	5,36	1,09
>200 Thro G/l	2,81	4,2	1,41



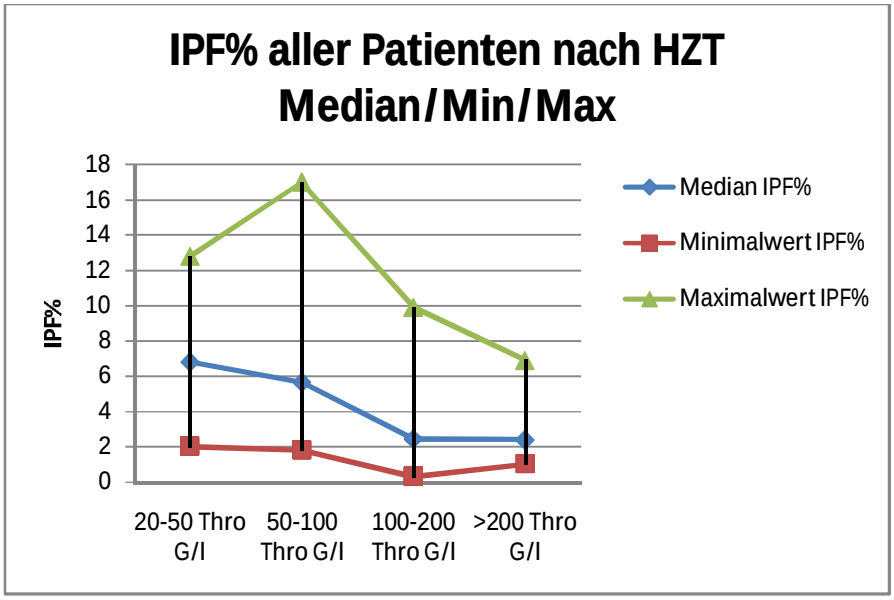
Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; HZT=Hämatopoetische Zelltransplantation; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung; Thro= Thrombozyten

Abbildung 5: IPF% (Mittelwert, Standardabweichung) aller hämatopoetisch zelltransplantierter Patienten (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Tabelle 5: IPF% (Median, Minimal-und Maximalwert) aller hämatopoetisch zelltransplantierter Patienten im Bereich 20-50/ 50-100/ 100-200 und >200 Thrombozyten G/l (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Thro=Thrombozyten G/l

Bereich	Median IPF%	Minimalwert IPF%	Maximalwert IPF%
20-50 Thro G/l	6,8	2	12,8
50-100 Thro G/l	5,65	1,8	17
100-200 Thro G/l	2,45	0,3	9,9
>200 Thro G/l	2,4	1	6,9



Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; HZT=hämatopoetische Zelltransplantation; Max= Maximalwert; Min= Minimalwert; Thro= Thrombozyten

Abbildung 6: IPF % (Median, Minimal- und Maximalwert) aller hämatopoetisch zelltransplantierter Patienten (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Die Abweichungen des Mittelwerts vom Median der jeweiligen Thrombozytenbereiche ist damit zu erklären, dass es in jedem Bereich eine große Streubreite in den Minimal- und Maximalwerten der IPF gibt, was auch Tabelle 5 sowie Abbildung 6 zu entnehmen ist. Auffällig war bei dieser Auswertung insgesamt, dass sich die IPF-Werte der einzelnen Patienten in denselben Thrombozytenbereichen sehr voneinander unterschieden, was ebenfalls der großen Spannbreite der jeweiligen Minimal-bzw. Maximalwerten zu entnehmen ist.

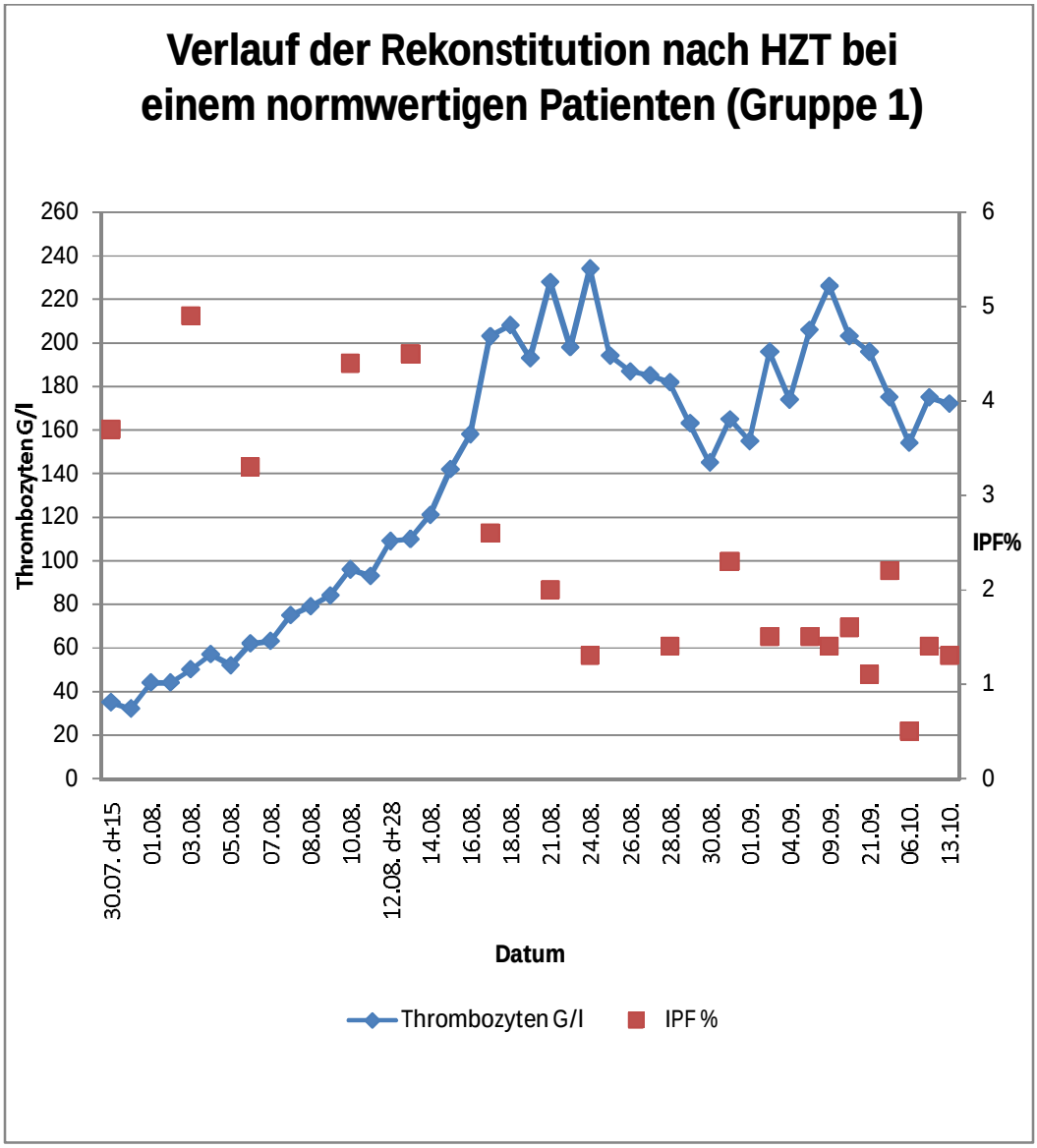
3.5.2 IPF der ersten Studienpopulation unterteilt in normwertige Patienten, verspätete Patienten und Patienten, die 100 Thromboyzten G/l nicht erreicht haben

In den drei Gruppen Normpatienten (Gruppe 1) / verspätete Patienten (Gruppe 2) und Patienten, die 100 Thrombozyten G/l nicht erreicht haben (Gruppe 3), wurden die IPF-Werte in den Bereichen 20-50/ 50-100/ 100-200 und >200 Thrombozyten G/l nochmals gesondert miteinander verglichen.

Tabelle 6: IPF % normwertige Patienten der ersten Studienpopulation nach hämatopoetischer Zelltransplantation (Gruppe 1) im Bereich 20-50/ 50-100/ 100-200 und >200 Thrombozyten G/l (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung;

	Mittelwert IPF %	MW+ STABW IPF%	MW- STABW IPF %	Minimalwert IPF%	Maximalwert IPF%
20-50 Thro G/l	4,3	5,15	3,45	3,7	4,9
50-100 Thro G/l	6,82	11,44	2,19	1,9	17
100-200 Thro G/l	3,32	5,82	0,81	0,3	9,9
>200 Thro G/l	2,53	3,88	1,18	1	6,9



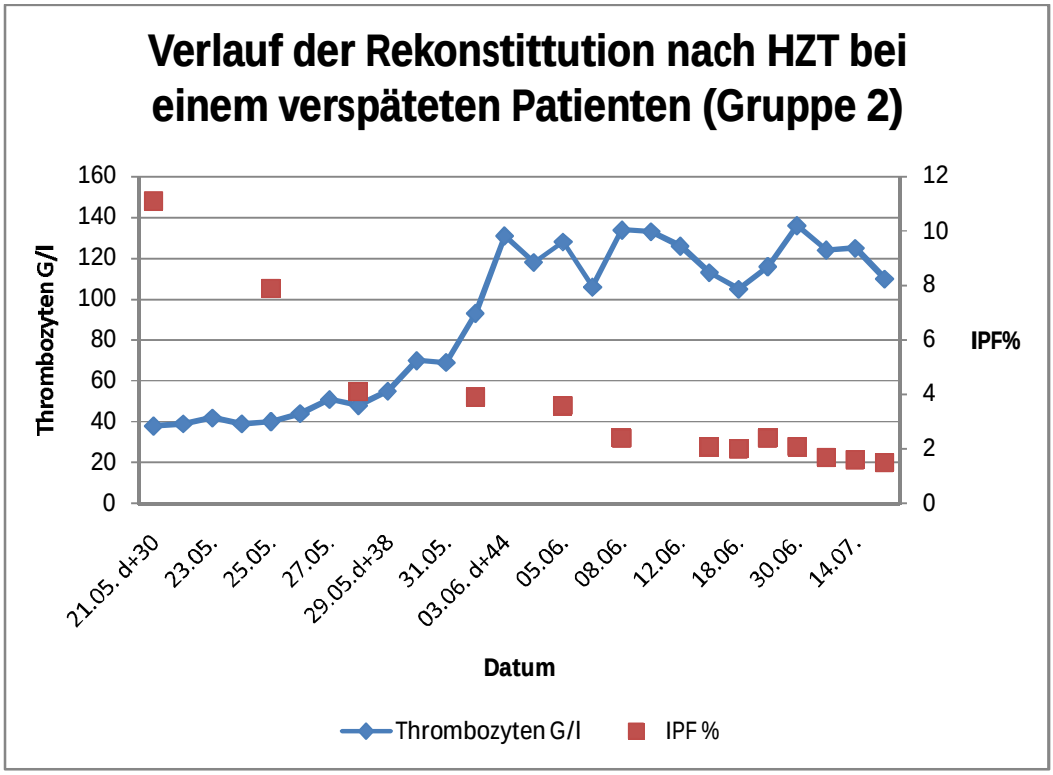
Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; HZT= Hämatopoetische Zelltransplantation

Abbildung 7: Beispielhafter Verlauf einer Rekonstitution nach HZT bei einem normwertignen Patienten aus Gruppe 1 (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Tabelle 7: IPF % verspätete Patienten der ersten Studienpopulation nach hämatopoetischer Zelltransplantation (Gruppe 2) im Bereich 20-50/ 50-100/ 100-200 und >200 Thrombozyten G/l (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung;

	Mittelwert IPF %	MW+ STABW IPF %	MW- STABW IPF %	Minimalwert IPF %	Maximalwert IPF %
20-50 Thro G/l	7,39	9,82	4,96	2	12,8
50-100 Thro G/l	6,31	8,5	4,12	1,8	11
100-200 Thro G/l	3,17	5,09	1,25	1	9,5
>200 Thro G/l	3,55	4,83	2,26	1,7	5,8



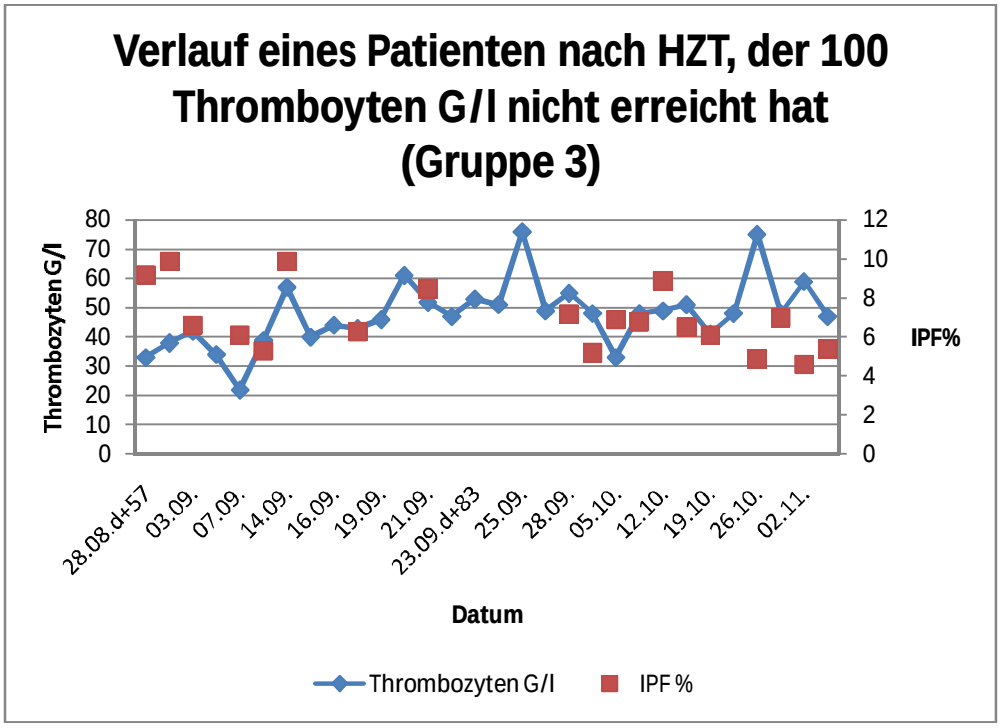
Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; HZT= Hämatopoetische Zelltransplantation

Abbildung 8: Beispielhafter Verlauf einer Rekonstitution nach HZT bei einem verspäteten Patienten aus Gruppe 2 (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Tabelle 8: IPF % der Patienten der ersten Studienpopulation nach hämatopoetischer Zelltransplantation, die 100 Thrombozyten G/l nicht erreicht haben (Gruppe 3) im Bereich 20-50/ 50-100/ 100-200 und >200 Thrombozyten G/l (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung;

	Mittelwert IPF %	MW+ STABW IPF %	MW- STABW IPF %	Minimalwert IPF%	Maximalwert IPF %
20-50 Thro G/l	7,08	5,14	9,02	4,3	9,9
50-100 Thro G/l	5,35	7,04	3,65	2,4	9,5



Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; HSZT= Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Abbildung 9: Beispielhafter Verlauf einer Rekonstitution nach HZT bei einem Patienten aus Gruppe 3, der 100 Thrombozyten G/l nicht erreicht hat (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Den Tabellen 5 bis 7 ist zu entnehmen, dass zwar im Bereich zwischen 20-50 Thrombozyten G/l der Mittelwert sowie die maximalen IPF-Werte der Gruppen 2 und 3 oberhalb derer der Gruppe 1 liegen, allerdings unterscheiden sich die IPF-Werte oberhalb 50 Thrombozyten G/l in den einzelnen Gruppen nicht mehr signifikant voneinander.

3.5.3 IPF der ersten Studienpopulation bei Patienten im Alter von <1 Jahr im Vergleich mit Patienten im Alter von >1 Jahr

Um eventuelle Unterschiede in den IPF-Werten anhand des Alters der Kinder nach HZT zu erkennen, wurden die IPF-Werte von fünf Kindern ausgewertet, die zum Zeitpunkt ihrer HZT jünger als ein Jahr alt waren und ihre IPF-Werte mit denen verglichen, die zum Zeitpunkt der HZT älter als ein Jahr alt waren. Von diesen fünf Kindern erreichten zwei Kinder 20/ 50 und 100 Thrombozyten G/l in der normwertigen Zeit, die restlichen drei Kinder erreichten diese Thrombozytenwerte erst zu einem verspäteten Zeitpunkt.

Tabelle 9: Tage bis zum Erreichen der >20/ >50 und >100 Thrombozyten G/l nach hämatopoetischer Zelltransplanatation unterteilt nach Alter (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: Thro=Thrombozyten in Giga/l; MW=Mittelwert; STABW=Standardabweichung

Alter	Tage bis zum Erreichen von 20 Thro G/l MW+/-STABW	Tage bis zum Erreichen von 50 Thro G/l MW+/-STABW	Tage bis zum Erreichen von 100 Thro G/l MW+/-STABW
Kinder < 1 Jahr	45 +/- 15,56	69,5+/-13,96	92,2+/-38,52
Kinder> 1 Jahr	34,83+/-20,7	46,2 +/-34,19	47,5+/-38,27

Die Patienten, deren Alter zum Zeitpunkt der HZT weniger als ein Jahr betrug, benötigten jeweils eine längere Zeitspanne bis zum Erreichen der 20/ 50 und 100 Thrombozyten G/l.

Tabelle 10: IPF% der stammzelltransplantierten Patienten im Alter von < 1 Jahr im Bereich 20-50/ 50-100/ 100-200 und >200 Thrombozyten G/l (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung;

	Mittelwert IPF%	MW+ STABW IPF%	MW- STABW IPF%	Minimalwert IPF%	Maximalwert IPF%
20-50 Thro G/l	11,55	13,32	9,78	10,03	12,08
50-100 Thro G/l	4,63	6,18	3,08	2,2	7,7
100-200 Thro G/l	3,26	4,57	1,96	1,4	7,1
>200 Thro G/l	2,43	3,29	1,58	1	4,4

Tabelle 11: IPF% der stammzelltransplantierten Patienten im Alter von > 1 Jahr im Bereich 20-50 /50-100/ 100-200 und >200 Thrombozyten G/l (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung;

	Mittelwert IPF%	MW+ STABW IPF%	MW- STABW IPF%	Minimalwert IPF%	Maximalwert IPF%
20-50 Thro G/l	7,04	9,24	4,85	2	11,6
50-100 Thro G/l	6,03	8,56	3,5	1,8	17
100-200 Thro G/l	3,15	5,52	0,79	0,3	9,9
>200 Thro G/l	3,12	4,9	1,34	0,5	6,9

Die Patienten, die zum Zeitpunkt ihrer HZT jünger als ein Jahr alt waren, wiesen im Bereich 20-50 Thrombozyten G/l im Mittel höhere IPF-Werte auf als die Patienten, deren Alter zum Zeitpunkt der HZT mehr als ein Jahr betrug. Diese IPF-Werte sind in Bereich 20-50 Thrombozyten G/l allerdings nicht repräsentativ, da für die Patienten unter einem Jahr für diesen Bereich nur zwei IPF- Werte vorlagen. In den Thrombozytenbereichen ab 50 Thrombozyten G/l lagen in beiden Gruppen deutlich mehr IPF-Werte vor. Ab 50 Thrombozyten G/l unterschieden sich die Mittelwerte der IPF allerdings nicht stark

voneinander, sodass sich bei diesem Kollektiv keine signifikanten Unterschiede bezüglich der IPF-Werte der Kinder im Alter von unter einem Jahr und über einem Jahr ergeben.

3.5.4 IPF der ersten Studienpopulation unterteilt anhand unterschiedlicher Konditionierungsverfahren

Um die IPF-Werte im Rahmen der Thrombozytenrekonstitution nach HZT anhand unterschiedlicher Konditionierungsverfahren miteinander vergleichen zu können, wurden die Patienten des ersten Kollektivs in drei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 umfasste alle Patienten, die im Rahmen ihrer Konditionierung eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) erhielten. Gruppe 2 wurden diejenigen Patienten zugeordnet, die allein durch Chemotherapie konditioniert wurden und der Gruppe 3 diejenigen Patienten, die eine Radioimmuntherapie (RIT) erhielten.

Tabelle 12: Tage bis zum Erreichen der >20/ >50 und >100 Thrombozyten G/l nach der hämatopoetischen Zelltransplantation unterteilt nach Konditionierung (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW=Standardabweichung

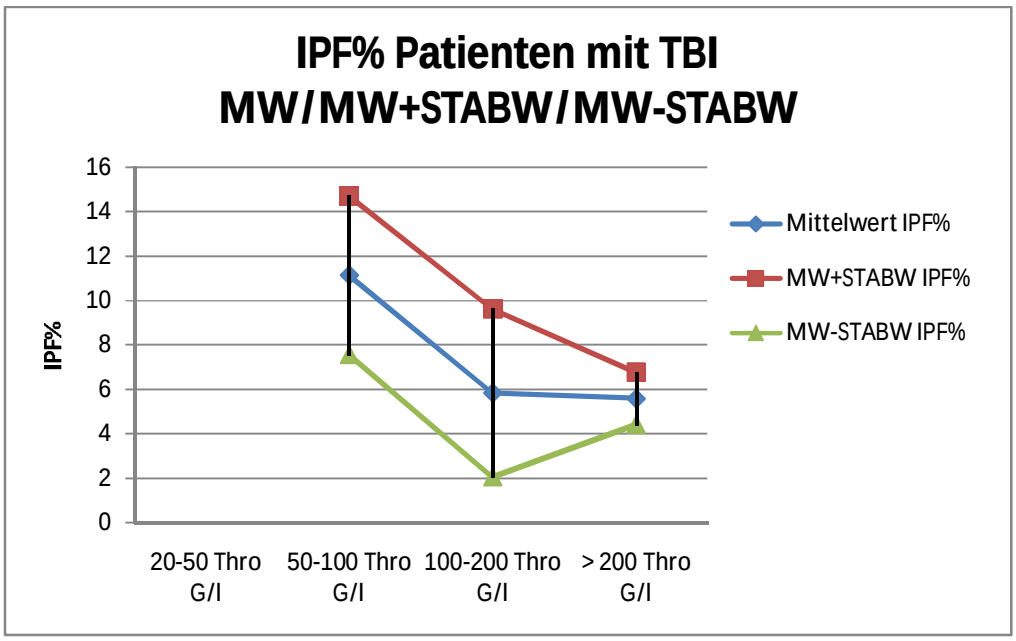
	Tage bis zum Erreichen von 20 Thro G/l MW+/-STABW	Tage bis zum Erreichen von 50 Thro G/l MW+/-STABW	Tage bis zum Erreichen von 100 Thro G/l MW+/-STABW
Ganzkörperbestrahlung	21	20,5+/- 3,54	32+/-18,38
medikamentöse Konditionierung	33,4+/-14,9	41,43+/-22,57	46,5+/-23,1
Radioimmuntherapie	51+/-32,92	72,25+/-54,92	97+/-67,77

Die Patienten mit TBI erreichten früher als die Patienten mit Chemotherapie und diese wiederum früher als die Patienten mit RIT 20/ 50 und 100 Thrombozyten G/l. Da in der Gruppe der TBI allerdings nur für einen Patienten Daten für das Überschreiten der 20 Thrombozyten G/l vorlagen und die Patientenzahlen in Gruppe eins und drei wesentlich geringer waren, haben diese Ergebnisse nur eine eingeschränkte Aussagekraft.

Tabelle 13: IPF% der Studienpopulation nach hämatopoetischer Zelltransplantation mit TBI im Rahmen der Konditionierung im Bereich 20-50 /50-100/ 100-200 und >200 Thrombozyten G/l (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung;

	Mittelwert IPF%	MW+ STABW IPF%	MW- STABW IPF%	Minimalwert IPF%	Maximalwert IPF%
20-50 Thro G/l	-	-	-	-	-
50-100 Thro G/l	11,14	14,72	7,56	4,9	17
100-200 Thro G/l	5,84	9,63	2,06	1,1	9,9
> 200 Thro G/l	5,6	6,78	4,42	4,6	6,9



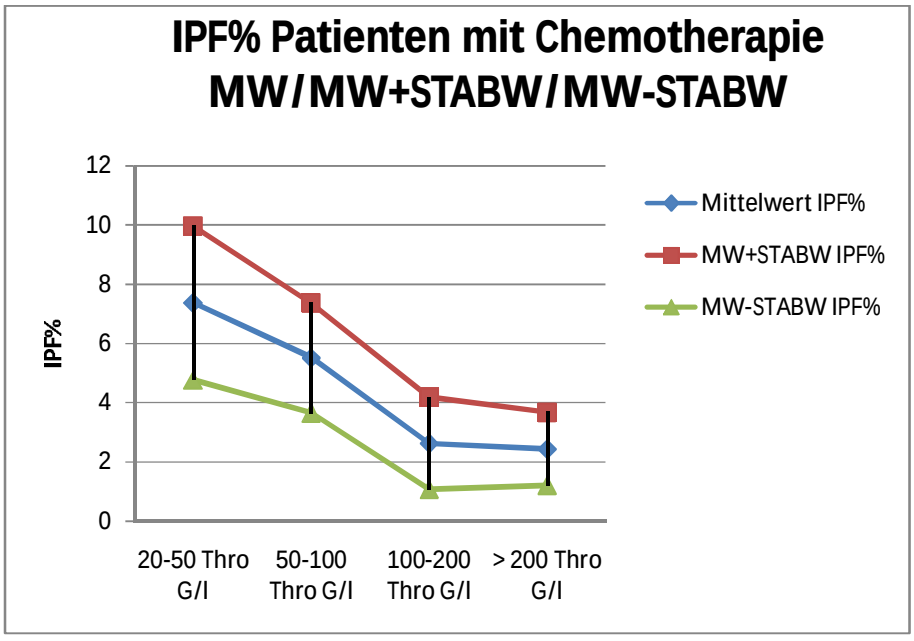
Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Max= Maximalwert; Min= Minimalwert; Thro= Thrombozyten; TBI=Ganzkörperbestrahlung

Abbildung 10: IPF % (Mittelwert, Standardabweichung) aller Patienten mit TBI im Rahmen ihrer hämatopoetischen Zelltransplantation (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Tabelle 14: IPF% der Studienpopulation nach hämatopoetischer Zelltransplantation mit Chemotherapie im Rahmen der Konditionierung im Bereich 20-50/50-100/ 100-200 und >200 Thrombozyten G/l (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung;

	Mittelwert IPF%	MW+ STABW IPF%	MW- STABW IPF%	Minimalwert IPF%	Maximalwert IPF%
20-50 Thro G/l	7,38	9,98	4,78	3,7	12,8
50-100 Thro G/l	5,52	7,38	3,66	1,8	11
100-200 Thro G/l	2,62	4,18	1,07	0,3	8,1
>200 Thro G/l	2,44	3,68	1,2	0,5	5,8



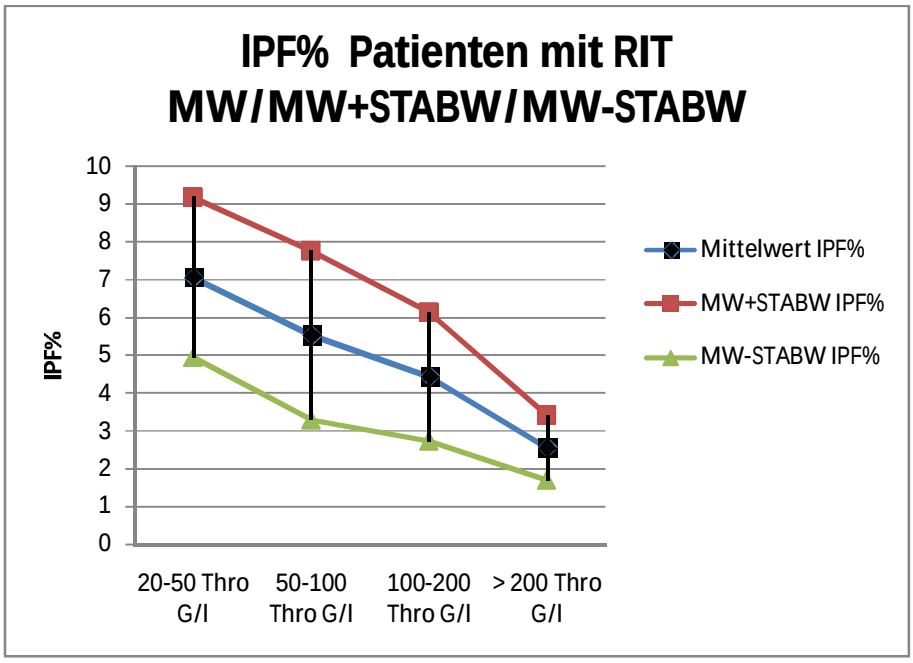
Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Max= Maximalwert; Min= Minimalwert; Thro= Thrombozyten; RIT=Radioimmuntherapie

Abbildung 11: IPF % (Mittelwert, Standardabweichung) aller Patienten mit Chemotherapie im Rahmen ihrer hämatopoetischen Zelltransplantation (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Tabelle 15: IPF% der Studienpopulation nach hämatopoetischer Zelltransplantation mit RIT im Rahmen der Konditionierung im Bereich 20-50/ 50-100/ 100-200 und >200 Thrombozyten G/l (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung;RIT=Radioimmuntherapie

	Mittelwert IPF%	MW+ STABW IPF%	MW- STABW IPF%	Minimalwert IPF%	Maximalwert IPF%
20-50 Thro G/l	7,06	9,18	4,95	2	11,2
50-100 Thro G/l	5,53	7,76	3,3	2,4	10,4
100-200 Thro G/l	4,44	6,14	2,74	2,1	7,3
>200 Thro G/l	2,56	3,42	1,7	1,4	4,2



Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Max= Maximalwert; Min= Minimalwert; Thro= Thrombozyten; RIT=Radioimmuntherapie

Abbildung 12: IPF % (Mittelwert, Standardabweichung) aller Patienten mit RIT im Rahmen ihrer hämtaopoetischen Zelltransplantation (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Da sich in der ersten Gruppe der Patienten mit TBI im Rahmen der Konditionierung nur zwei Patienten befanden und keine IPF-Werte im Bereich 20-50 Thrombozyten G/l vorlagen, haben auch hier die Ergebnisse nur eingeschränkte Aussagekraft. Des Weiteren ist aber festzustellen, dass die Patientengruppe mit TBI im Bereich 50-100 Thrombozyten G/l höhere IPF-Werte aufwies als die beiden anderen Gruppen.

3.5.5 IPF der ersten Studienpopulation unterteilt anhand unterschiedlicher HLA-Identität der Stammzellspender

Um den Einfluss der HLA-Kompatibilität von Empfänger und Spender auf die Thrombzytenrekonstitution und den Verlauf der IPF-Werte zu beurteilen, wurde die erste Studienpopulation in drei Gruppen unterteilt in Bezug auf die HLA-Identität der Spender gegenüber den Empfängern. Acht Patienten der Gruppe eins erhielten die Stammzellen von einem HLA-identischen Familienspender (MSD), sieben Patienten der Gruppe zwei von einem HLA-identischen Fremdspender (MUD) und die Patienten der Gruppe drei von einem nicht HLA-identischen beziehungsweise HLA-haploidentischen Spender.

Tabelle 16: Tage bis zum Erreichen der >20/ >50 und >100 Thrombozyten G/l nach hämatopoetischer Zelltransplanatation unterteilt in Bezug auf die HLA-Identität der Stammzellspender (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW=Standardabweichung; MSD=HLA-identischer Familienspender; MUD=HLA-identischer Fremdspender; haploidentisch=nicht-HLA-identischer Spender

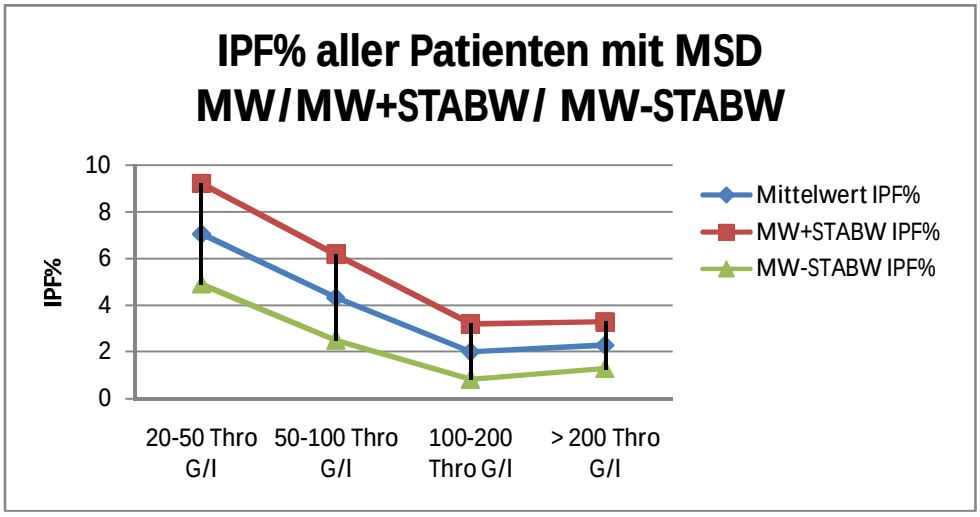
	Tage bis zum Erreichen von 20 Thro G/l MW+/- STABW	Tage bis zum Erreichen von 50 Thro G/l MW+/-STABW	Tage bis zum Erreichen von 100 Thro G/l MW+/-STABW
MSD	41,5+/-26,88	50,14+/-40,77	48,6+/-32,65
MUD	27+/-11,51	39,29+/-33,5	54,14+/-49,39
haploidentisch	41,33+/-12,7	44,8+/-16,2	58,2+/-29,34

Im Rahmen dieser Aufteilung fällt auf, dass die Patienten, die eine Stammzellspende von einem HLA-identischen Fremdspender erhielten, im Mittel 14 Tage früher als die beiden Vergleichsgruppen erstmals die 20 Thrombozyten G/l überschritten. Auch 50 Thrombozyten G/l wurden von dieser Gruppe eher erreicht.

Tabelle 17: IPF% der Studienpopulation nach hämatopoetischer Zelltransplantation mit MSD im Bereich 20-50/ 50-100/ 100-200 und >200 Thrombozyten G/l (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung; MSD= identischer Familienspender

	Mittelwert IPF%	MW+ STABW IPF%	MW- STABW IPF%	Minimalwert IPF%	Maximalwert IPF%
20-50 Thro G/l	7,06	9,21	4,9	4,1	11,1
50-100 Thro G/l	4,34	6,17	2,51	1,8	8,9
100-200 Thro G/l	2,01	3,19	0,83	0,3	6,5
>200 Thro G/l	2,3	3,3	1,29	0,5	4,2



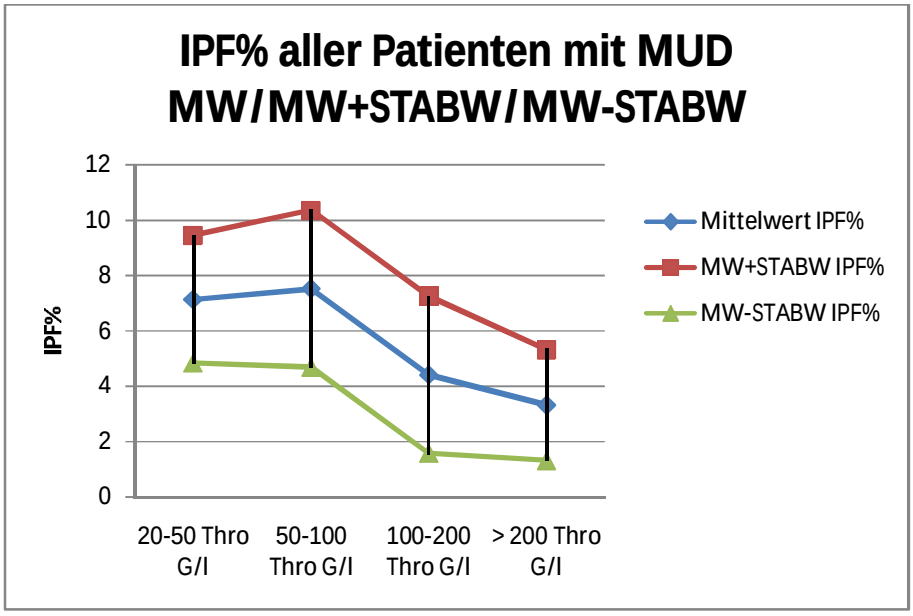
Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Max= Maximalwert; Min= Minimalwert; Thro= Thrombozyten; MSD=identischer Familienspender

Abbildung 13: IPF % (Mittelwert, Standardabweichung) aller Patienten mit MSD im Rahmen ihrer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Tabelle 18: IPF% der Studienpopulation nach hämatopoetischer Zelltransplantation mit MUD im Bereich 20-50/ 50-100/ 100-200 und >200 Thrombozyten G/l (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung; MUD=HLA-identischer Fremdspender

	Mittelwert IPF%	MW+ STABW IPF%	MW- STABW IPF%	Minimalwert IPF%	Maximalwert IPF%
20-50 Thro G/l	7,14	9,45	4,84	2	11,6
50-100 Thro G/l	7,53	10,37	4,69	3,1	17
100-200 Thro G/l	4,41	7,25	1,57	0,5	9,9
>200 Thro G/l	3,32	5,32	1,32	1	6,9



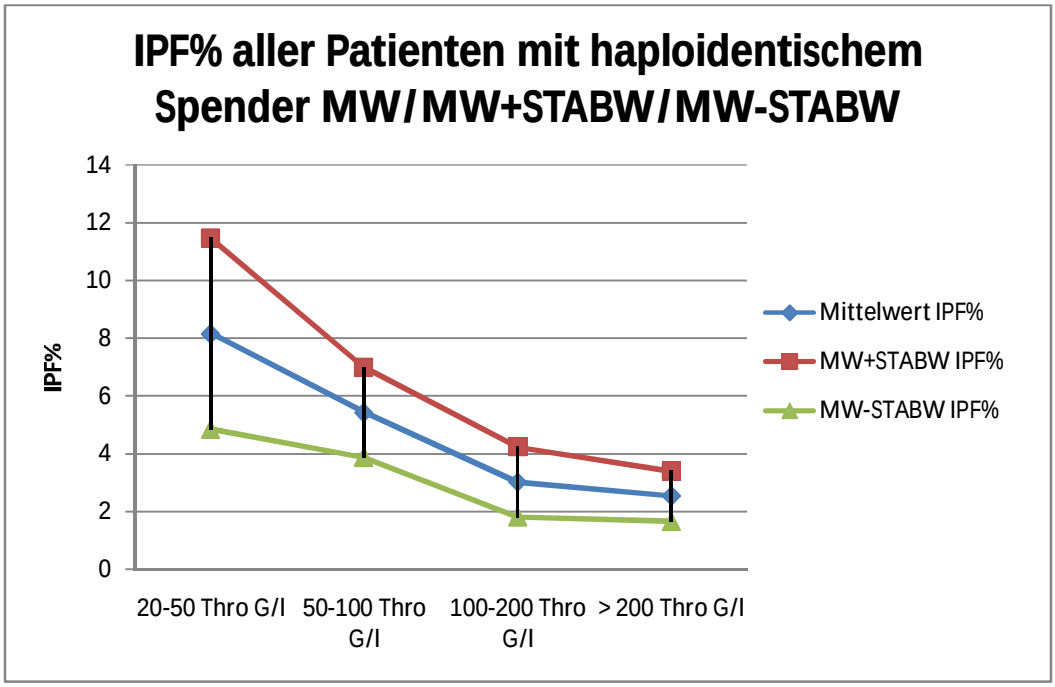
Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Max= Maximalwert; Min= Minimalwert; Thro= Thrombozyten; MSD=identischer Familienspender; MUD= HLA-identischer Fremdspender

Abbildung 14: IPF % (Mittelwert, Standardabweichung) aller Patienten mit MUD im Rahmen ihrer hämatopoetischen Zelltransplantation (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Tabelle 19: IPF% der Studienpopulation nach hämatopoetischer Zelltransplantation mit haploidentischem Spender im Bereich 20-50/ 50-100/ 100-200 und >200 Thrombozyten G/l (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung;

	Mittelwert IPF%	MW+ STABW IPF%	MW- STABW IPF%	Minimalwert IPF%	Maximalwert IPF%
20-50 Thro G/l	8,16	11,47	4,85	4,7	12,8
50-100 Thro G/l	5,43	6,98	3,88	2,2	9,5
100-200 Thro G/l	3,02	4,23	1,81	1,4	7,1
>200 Thro G/l	2,53	3,4	1,66	1,3	4,4



Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Max= Maximalwert; Min= Minimalwert; Thro= Thrombozyten; MSD=identischer Familienspender; haploidentisch= nicht-HLA-identischer Spender

Abbildung 15: IPF % (Mittelwert, Standardabweichung) aller Patienten mit haploidentischem Spender im Rahmen ihrer hämatopoetischen Zelltransplantation (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Auch mit Hilfe dieser Unterteilung anhand der HLA-Identität der Spender ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bezogen auf die IPF-Werte innerhalb der verschiedenen Thrombozytenbereiche.

3.5.6 IPF der ersten Studienpopulation unterteilt anhand unterschiedlicher Verfahren zur Stammzellgewinnung bei den Spendern

Die Stammzellen des Spenders können entweder direkt aus dem Knochenmark oder, nach Mobilisierung aus dem Knochenmark mit dem Granulozyten-Wachstumsfaktor G-CSF, direkt aus dem peripheren Blut gewonnen werden (PBSC).In den folgenden Darstellungen wird die PBSC mit der Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark verglichen bezüglich der Dauer der Thrombozyten-Rekonstitution nach der HZT sowie die IPF-Werte in verschiedenen Thrombozytenbereichen.

Tabelle 20: Zeitliche Rekonstitution der Studienpopulation nach hämatopoetischer Zelltransplantation im Vergleich PBSC und KMT (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: Thro=Thrombozyten in Giga/l; MW=Mittelwert; STABW=Standardabweichung; PBSC=Periphere Blutstammzellen; KMT=Knochenmarktransplantation

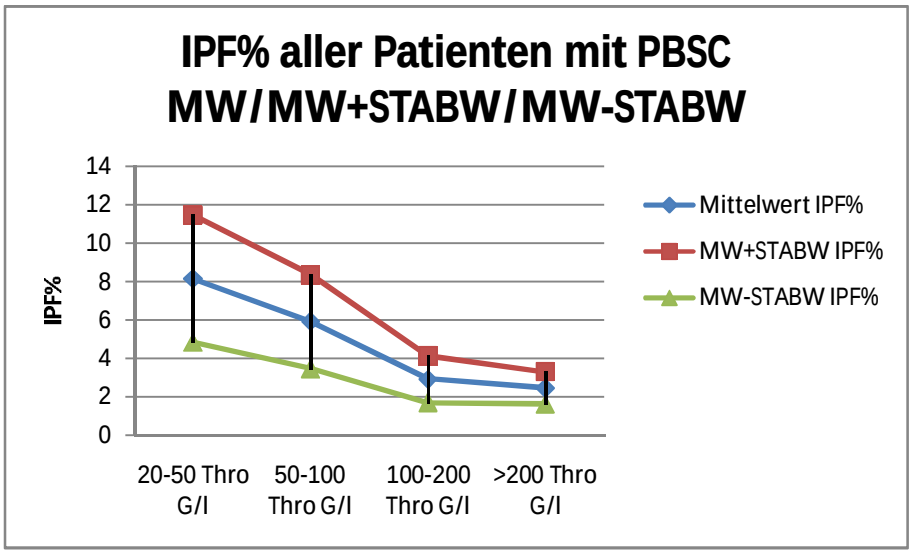
Art der Stammzellgewinnung	Tage bis zum Erreichen von 20 Thro G/l MW+/-STABW	Tage bis zum Erreichen von 50 Thro G/l MW+/-STABW	Tage bis zum Erreichen von 100 Thro G/l MW+/-STABW
PBSC	36,25+/-14,52	41,17+/-17,01	56+/-26,79
KMT	36,3+/-22,37	46,38+/-37,21	44,82+/-40,86

In Bezug auf die zeitliche Rekonstitution nach HZT ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen KMT und PBSC.

Tabelle 21: IPF% der Empfänger einer PBSC im Bereich 20-50/ 50-100/ 100-200 und >200 Thrombozyten G/l (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung;

	MW	MW+STA	MW-STA	Min	Max
< 20 Thro G/l	19,8	28,57	11,03	7,4	28,9
20-50 Thro G/l	18,6	25,4	11,8	11,8	25,4
50-100 Thro G/l	12,4	18,69	6,12	6,6	21
100-200 Thro G/l	Keine Werte	Keine Werte	Keine Werte	Keine Werte	Keine Werte
> 200 Thro G/l	5,15	8,05	2,25	3,1	7,2



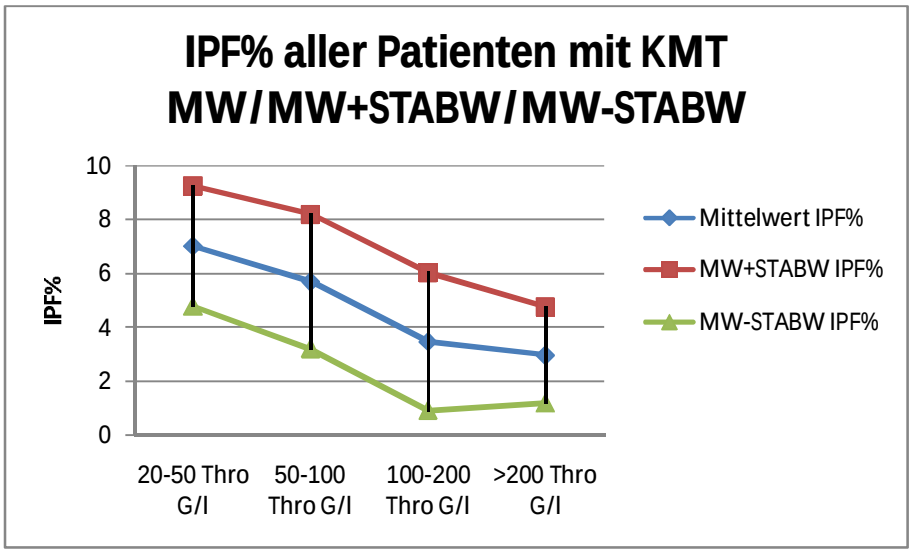
Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Max= Maximalwert; Min= Minimalwert; Thro= Thrombozyten; MSD=identischer Familienspender; PBSC=Periphere Blutstammzellen

Abbildung 16: IPF % (Mittelwert, Standardabweichung) aller hämatopoetisch zelltransplantierter Patienten mit PBSC (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Tabelle 22: IPF% der Empfänger einer KMT im Bereich 20-50/ 50-100/ 100-200 und >200 Thrombozyten G/l (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung;

	Mittelwert IPF%	MW +STABW IPF%	MW-STABW IPF%	Minimalwert IPF%	Maximalwert IPF%
20-50 Thro G/l	7,03	9,26	4,8	2	11,6
50-100 Thro G/l	5,71	8,22	3,2	1,8	12,4
100-200 Thro G/l	3,48	6,05	0,91	0,3	9,9
>200 Thro G/l	2,98	4,77	1,19	0,5	6,9



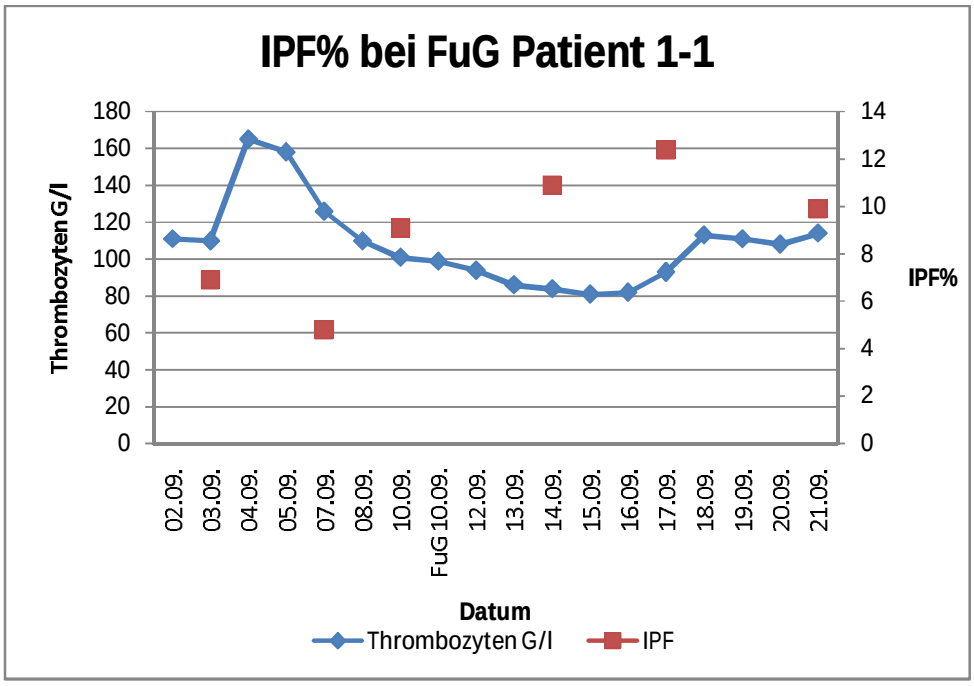
Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Max= Maximalwert; Min= Minimalwert; Thro= Thrombozyten; MSD=identischer Familienspender; KMT=Knochenmarktransplantation

Abbildung 17: IPF % (Mittelwert, Standardabweichung) aller hämatopoetisch zelltransplantierter Patienten mit KMT (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Auch im Rahmen dieses Vergleichs zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Verfahren der Stammzellgewinnung.

3.6 Einzelfalldarstellungen der IPF bei Patienten mit Fieber unklarer Genese nach hämatopoetischer Zelltransplantation

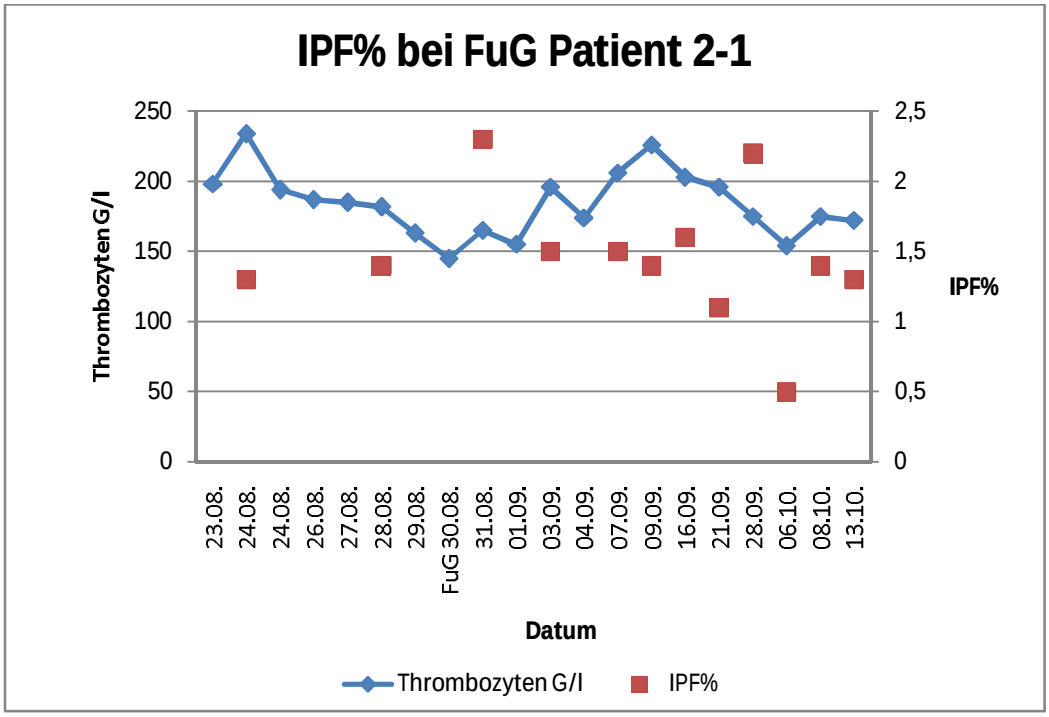
Die folgenden Einzelfalldarstellungen zeigen den Thrombozyten- und IPF- Verlauf dreier Patienten de ersten Studienpopulation nach erfolgter HZT, bei denen im Verlauf ihrer Rekonstitution Fieber unklarer Genese (FuG) auftrat. FuG ist hier definiert als Erhöhung der Körpertemperatur über 38°Celsius.



Legende: IPF=Immature platelet fraction; FuG=Fieber unklarer Genese

Abbildung 18: IPF% und Thrombozyten G/l bei Patient 1-1 der Studienpopulation nach hämatopoetischer Zelltransplantation mit Fieber unklarer Genese nach erfolgter hämatopoetischer Zelltransplantation (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

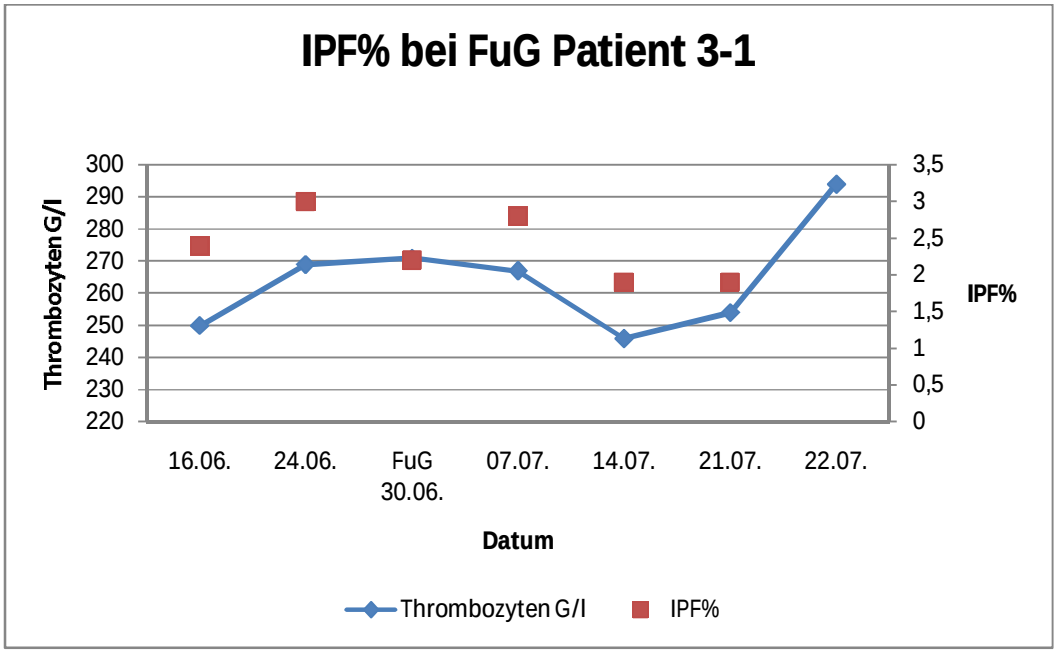
Die Thrombozyten dieses Patienten fielen nach dem Auftreten des FuG am 10.09. leicht unter 100 G/l. Zeitgleich stieg im vorliegenden Fall die IPF% ab dem Zeitpunkt des FuG von <10% auf >10% an, um dann bei erneutem Anstieg der Thrombozyten über 100 G/l wieder leicht abzufallen.



Legende: IPF=Immature platelet fraction; FuG=Fieber unklarer Genese

Abbildung 19: IPF% und Thrombozyten G/l bei Patient 2-1 der Population nach hämatopoetischer Zelltransplantation mit Fieber unklarer Genese nach erfolgter hämatopoetischer Zelltransplantation (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Hier trat im Rahmen des FuG am 30.08. kein Thrombozytenabfall auf. Ebenso blieben die IPF-Werte nach dem Auftreten des FuG relativ konstant in dem Bereich, in dem sie sich davor befanden.



Legende: IPF=Immature platelet fraction; FuG=Fieber unklarer Genese

Abbildung 20: IPF% und Thrombozyten G/l bei Patient 3-1 der Studienpopulation nach hämatopoetischer Zelltransplantation mit Fieber unklarer Genese nach erfolgter hämatopoetischer Zelltransplanatation (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 2008-2009)

Entsprechend dem Verlauf von Patient 2-1 kam es auch bei Patient drei nach dem Auftreten des FuG zu keinem Thrombozytenabfall. Auch blieben hier die IPF-Werte konstant zwischen 1,5% und 3%.

Zu beachten ist bei diesen Einzelfallbeschreibungen, dass nicht täglich die Thrombozyten- und IPF-Werte bestimmt wurden und sich somit kleine Lücken in der Verlaufsbeobachtung nicht vermeiden ließen.

3.7 Auswertung der IPF-Werte der zweiten Studienpopulation mit Thrombozytopenie einhergehender Grunderkrankung

In den folgenden Darstellungen sollen die IPF-Werte verschiedener Patienten der zweiten Studienpopulation miteinander verglichen werden. Von dieser Population wiesen alle Patienten eine Grunderkrankung auf, die typischerweise mit einer TP einhergeht. Eine Übersicht der Grunderkrankungen dieser Studienpopulation ist Tabelle 2 und Abbildung 4 zu entnehmen. Die folgende Tabelle liefert eine Auflistung aller Patienten der zweiten Studienpopulation unterteilt in verschiedene Thrombozytenbereiche.

Tabelle 23: Einteilung der Patienten der zweiten Studienpopulation anhand ihrer Thrombozytenwerte (Klinik für Kinder- und Jungendmedizin 2008-2011)

Legende: IPF=Immature platelet fracture; ALL=Akute Lymphatische Leukämie; SAA= Schwere Aplastische Anämie; MDS= Myelodysplastisches Syndrom ; ITP=Immuthrombozytopenische Purpura, Min=Minimalwert; Max=Maximalwert

Gruppen	Patient	Grunderkrankung	Thrombozyten Median (Min/Max)	IPF % Median (Min/Max)
< 50 Thro G/l	6 - 2	ALL	14 (10-15)	10,2 (8,7-11,7)
	10 - 2	Fanconi-Anämie	16 (15-17)	22,9 (22,9-22,9)
	11 - 2	Wiskott-Aldrich-Syndrom	17,5 (9-10)	5,1 (2,7-8,6)
	7 - 2	SAA	13 (5-16)	26,1 (1,6-27,5)
	8 - 2	SAA	14 (12-17)	9,25 (6,1-12,4)
	13 - 2	***ITP***	***24 (11-72)***	***13 (7,4-14,2)***
	14 - 2	***ITP***	***48 (8-274)***	***16,95 (3,1-28,9)***
50-100 Thro G/l	***15 - 2***	***ITP***	***57 (7-96)***	***15,05 (6,6-26,6)***
	12 - 2	***ITP***	***58***	***12,9***
	9 - 2	MDS	63 (51-95)	7 (5,8-7,7)
100-150 Thro G/l	3 - 2	Osteopetrose	106 (82-140)	1,6 (1,6-1,6)
> 150 Thro G/l	2 - 2	Osteopetrose	207,5 (189-264)	1,4 (1,3-1,5)
	1 - 2	Osteopetrose	232 (213-285)	2,25 (1,9-2,6)
	4 - 2	Osteopetrose	169,5 (134-227)	3,2 (2,5-4)
	5 - 2	ALL	14 (10-15)	10,2 (8,7-11,7)

Drei der Patienten mit Osteopetrose und ein Patient mit ALL wiesen, trotz einer im Rahmen ihrer Grunderkrankung zu erwartenden TP, Thrombozytenwerte von über 150 G/l auf.

3.7.1 Auswertung der IPF-Werte der Patienten der zweiten Studienpopulation mit primärem oder sekundärem Knochenmarkversagen sowie Patienten mit peripherem Thormbozytenverbrauch im Rahmen einer ITP

Bei elf Patienten lag eine Grunderkrankung vor, bei der eine TP aufgrund eines primären oder sekundären Knochenmarkversagens auftreten kann. Es wurden außerdem die Daten von vier Patienten ausgewertet, deren TP auf einen gesteigerten peripheren Thrombozytenverbrauch im Rahmen einer ITP zurückzuführen war.

Tabelle 24: Einteilung der elf Patienten der zweiten Studienpopulation mit primärem und sekundärem Knochenmarkversagen im Rahmen ihrer Grunderkrankung anhand ihrer IPF-Werte in verschiedenen Thrombozytenbereichen (Klinik für Kinder- und Jungendmedizin 2008-2011)

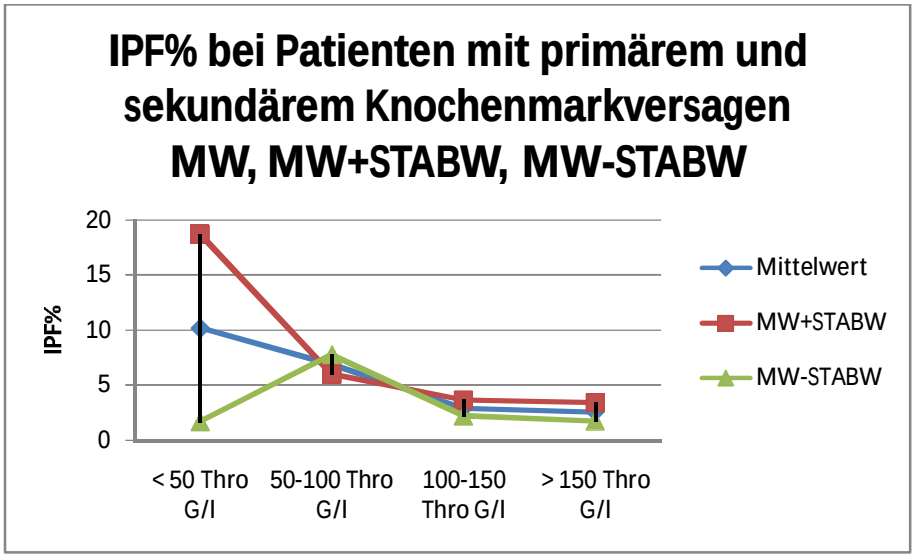
Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung

	MW IPF%	MW+ STABW IPF%	MW- STABW IPF%	Median IPF%	Minimal-Wert IPF%	Maximal-Wert IPF%
< 50 Thro G/l	10,2	18,73	1,67	6,8	1,6	27,5
50-100 Thro G/l	6,88	6,01	7,75	7	5,8	7,7
100-150 Thro G/l	2,92	3,64	2,2	3	1,6	3,9
> 150. Thro G/l	2,58	3,42	1,74	2,7	1,3	3,9

Tabelle 25: IPF% bei Patienten mir ITP im Bereich < 20/ 20-50/ 50-100/ 100-200 und > 200 Thrombozyten G/l (Klinik für Kinder- und Jungendmedizin 2008-2011)

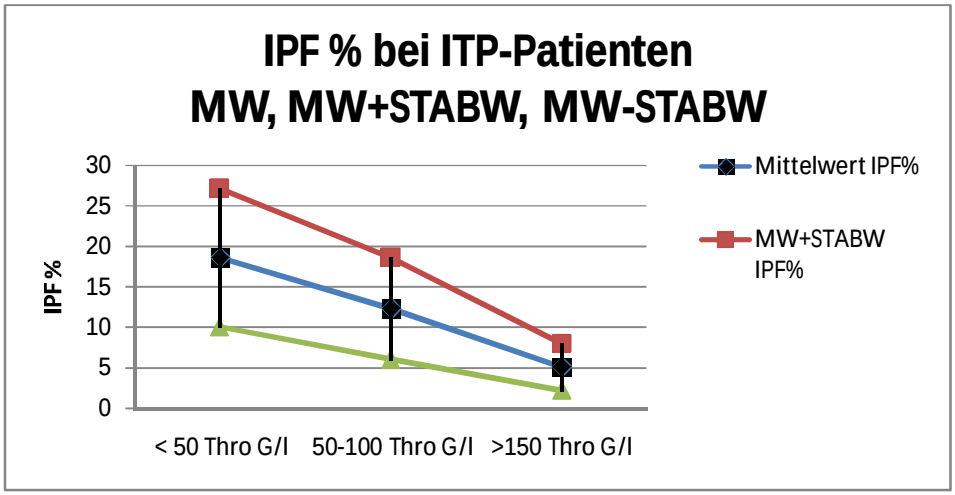
Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; Thro=Thrombozyten G/l; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung

Spalte1	MW IPF%	MW+STABW IPF%	MW-STABW IPF%	Median IPF%	Minimalwert IPF%	Maximalwert IPF%
< 50 Thro G/l	18,66	27,22	10,1	18,6	7,4	28,9
50-100 Thro G/l	12,38	18,66	6,07	10,95	6,6	21
100-150 Thro G/l	Keine Werte	Keine Werte	Keine Werte	Keine Werte	Keine Werte	Keine Werte
>150 Thro G/l	5,15	8,05	2,25	5,15	3,1	7,2



Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung; Thro=Thrombozyten

Abbildung 21: IPF % (Mittelwert, Standardabweichung) der elf Patienten der zweiten Studienpopulation mit primärem und sekundärem Knochenmarkversagen im Rahmen ihrer Grunderkrankung(Klinik für Kinder- und Jungendmedizin 2008-2011)



Legende: IPF=Immature Platelet Fraction; MW=Mittelwert; STABW= Standardabweichung; ITP= Immunthrombozytopenische Purpura; Thro=Thrombozyten

Abbildung 22: IPF % (Mittelwert, Standardabweichung) der vier Patienten mit einer Immunthrombozytopenischen Purpura (Klinik für Kinder- und Jungendmedizin 2008-2011)

Die bei primärem und sekundärem Knochenmarkversagen zu erwartenden konstant niedrigen IPF-Werte können bei dieser Patientengruppe nicht uneingeschränkt beobachtet werden. Die Mittelwerte, Mediane, Minimal-und Maximalwerte, die Tabelle 24 zu entnehmen sind, unterscheiden sich nicht signifikant von den IPF-Werten im Rahmen der Rekonstitution nach HZT (siehe Tabelle 4). Insbesondere sind die hohen IPF-Werte von einem der zwei Patienten mit Schwerer Aplastischer Anämie (SAA) zu beachten. Seine Thrombozytenwerte liegen, aufgrund des mit dieser Erkrankung einhergehenden Knochenmarkversagens, unterhalb 50 G/l. Er wies IPF-Werte von 27,5% bei einem Thrombozytenwert von 13 G/l sowie 26,1% bei 16 G/l auf.

4. Diskussion

Die IPF (beziehungsweise die RP) als Anteil der unreifen Thrombozyten in Prozent, bezogen auf die Gesamtzahl der Thrombozyten, spiegelt als unreife Thrombozytenfraktion, die unlängst das Knochenmark verlassen hat, die Rate der Thrombopoese und somit die Rate der Thrombozytenproduktion des Knochenmarks wider [7; 22; 17]. Somit kann sich die IPF als Indikator für die Ätiologie verschiedener Thrombozytenstörungen eignen, die mit einer TP einhergehen [6; 24]. Neben der Diagnosefindung kann sich die unreife Thrombozytenfraktion ebenfalls als frühes Anzeichen für das Anwachsen des Knochenmarks nach einer HZT eignen [16; 29] und könnte somit in Zukunft möglicherweise einen erheblichen Stellenwert in der Verlaufsbeobachtung nach einer HZT einnehmen. Durchschnittlich zwei bis drei Wochen nach Übertragung der Stammzellen sind erstmals Zellen des Spenders im peripheren Blut nachweisbar [17]. Insbesondere bei Patienten, deren Thrombozytenrekonstitution fehlschlägt, ist es wichtig, diese genau zu evaluieren, wobei dabei die RP schnell und nicht invasiv zu bestimmen sind. [17].

Mit dem Sysmex-XE 2100, der auch im Rahmen der vorliegenden Studie zur Erfassung der IPF-Werte herangezogen wurde, wurde die Möglichkeit geschaffen, schnell und voll-automatisch die IPF zu bestimmen. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde in Studien als akzeptabel eingestuft [6].

4.1 Die IPF als Verlaufsparameter nach hämatopoetischer Zelltransplantation

Die IPF-Werte aller 21 Patienten fielen im Rahmen der Rekonstitution nach HZT bei steigender Thromboyztenzahl, wobei die IPF-Werte bei TP im Bereich von 20-50 Thromboyzten G/l im Mittel bei 7,2 % (minimal 2% bis maximal 12,8%) lagen. Als die Patienten die TP überwunden hatten und die Thromboyzten über 200 G/l angestiegen

waren, lagen die IPF-Werte im Mittel nur noch bei 2,8% (minimal 1% bis maximal 6,9%) (siehe Tabelle 4 und 5). Diese Werte zeigen, dass im Rahmen der Thrombozyten-Rekonstitution nach HZT durch das Anwachsen der neuen Stammzellen und dem Anstieg der reifen Thrombozyten der Anteil der IPF zurückgeht. Die IPF korreliert somit in der vorliegenden Studie negativ mit der Thrombozytenzahl, was ebenfalls in zwei anderen Studien beschrieben wurde [1; 25]. In der ersten Studie wurden die IPF-Werte und Thrombozyten von 16 pädiatrischen Patienten mit verschiedenen malignen Grunderkrankungen, darunter sieben stammzelltransplantierte Patienten, im Verlauf ihrer Therapie erfasst und ausgewertet [25]. In der zweiten Studie wurden die IPF- und Thrombozyten-Werte von 287 Gesunden und 212 Patienten mit TP ausgewertet, wobei die negative Korrelation bei den Gesunden und den Probanden mit TP beobachtet wurde [1]. Der Rückgang der unreifen Thrombozyten ist darauf zurückzuführen, dass die unreifen Thrombozyten ausreifen und im Zuge dessen ihre intrazelluläre RNA degradiert wird [7]. Der prozentuale Anteil der nachfolgenden unreifen Thrombozyten aus dem Knochenmark sinkt aufgrund des Verdünnungseffekts der nun reifen Thromboyzten [7; 22].

Diese Ergebnisse sind mit der These vereinbar, dass der IPF-Wert Rückschlüsse auf die Rate der Thrombopoese im Knochenmark erlaubt, ähnlich wie der Retikulozytenwert bezüglich der Erythropoese [7; 22; 17]. Allerdings deckt die Studie zwei wichtige Unterschiede zwischen IPF-Wert und Retikulozytenzahl, zumindest im Rahmen der Regeneration nach HZT, auf. Zum einen ist die umgekehrte Korrelation zwischen Thrombozytenzahl und IPF zwar vergleichbar der Korrelation Hämoglobin und Retikulozytenwert. Wegen der sehr viel kürzeren Halbwertszeit der Thrombozyten gegenüber Erythrozyten bietet der IPF-Wert aber aus unserer Sicht keinen zusätzlichen diagnostischen „Gewinn“ gegenüber der direkten Messung der Thrombozyten nach HZT, wohingegen der Hämoglobinwert (wegen der langen Halbwertszeit dieser Zellen) alleine kein genügendes Maß für die Erythropoese darstellt und somit sinnvoll in der klinischen Routine durch die Retikulozytenzählung ergänzt wird. Zusätzlich und zum anderen kann man anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie keinen IPF-Normwert, zumindest für Kinder nach HZT erkennen, bei dessen Überschreiten automatisch auf eine gesteigerte

Thrombopoese geschlossen werden kann. Die interindividuellen Unterschiede der IPF-Werte der einzelnen Patienten, zu sehen an der großen Spannbreite der Minimal- und Maximalwerte in den verschiedenen Thrombozytenbereichen (siehe Tabelle 5), macht es aus unserer Sicht schwierig, IPF-Bereiche zu bestimmen, von denen man eine Aussage hinsichtlich des zu erwartenden Verlaufs der Thrombozyten-Rekonstitution treffen kann. Zwar war die grundsätzliche negative Korrelation zwischen IPF-Wert und Thrombozytenzahl im einzelnen Individuum zu erkennen, jedoch bewegten sich die IPF-Werte in Bereichen, die sich interindividuell relativ stark voneinander unterschieden. Dabei wurden keine signifikante Unterschiede bezüglich der IPF-Werte innerhalb der hier miteinander verglichenen Altersgruppen (Patienten < 1 Jahr im Vergleich mit Patienten >1 Jahr) beobachtet (Tabelle 10 und 11). Ein Ansatzpunkt zur Umgehung dieser Probleme wäre, die IPF nicht in Prozent bezogen auf die Gesamtzahl der Thrombozyten zu bestimmen, wie es im Rahmen dieser Studie durchgeführt wurde, sondern die IPF in absoluten Zahlen zu erfassen und auszuwerten. Unter Umständen würden sich in Anbetracht der absoluten Zahlen allgemeingültigere Voraussagen bezüglich der Thrombozytenrekonstitution sowie Unterschiede zwischen den einzelnen Altersgruppen treffen lassen.

Michur et al. beschrieben, dass bei ihrer Studienpopulation erwachsener stammzelltransplantierter Patienten ein Anstieg der RP im Mittel drei Tage vor dem Anstieg der Thrombozyten stattfand [17]. Bei Briggs et al. lag bei erwachsenen Patienten nach allogener HZT die Zeitspanne zwischen Anstieg der IPF und dem Anstieg der Thrombozyten im Mittel bei 4,5 Tagen [7]. Aussagen bezüglich der Dauer zwischen Anstieg der IPF beziehungsweise der RP und dem darauffolgenden Anstieg der Thrombozyten konnten in der vorliegenden Studie nicht getroffen werden. Zum einen wurden die IPF-Werte nicht täglich bestimmt und zum anderen wurden, im Gegensatz zu sämtlichen vergleichbaren Studien nach HZT, IPF-Werte unter Thrombozyten-Transfusionen nicht in die Auswertung miteinbezogen, was eine Verlaufsbeobachtung

nach HZT wie beispielsweise die von Michur et al. und Briggs et al. [17; 7] voraussetzt. Grund für den Ausschluss von IPF-Werten unter Thrombozyten-Transfusion war, dass die vom Spender übertragenen unreifen Thrombozyten die Ergebnisse der IPF-Messung des Patienten verfälschen, und somit aus unserer Sicht keine repräsentativen IPF-Werte erhoben werden können.

Die Patienten, denen im Rahmen ihrer Konditionierung eine TBI zugeführt wurde, erreichten früher als Patienten mit Chemotherapie 20/ 50 und 100 Thrombozyten G/l und diese beiden Patientengruppen erreichten wiederum die Thrombozytengrenzwerte deutlich vor den Patienten mit RIT (siehe Tabelle 12). Bezüglich der IPF-Werte ergaben sich allerdings keine relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (siehe Tabelle 13-15). Die Unterschiede bezüglich des Erreichens der Thrombozytengrenzwerte nach der HZT können auf verschiedenen Ursachen beruhen. Sie könnten Hinweise auf die unterschiedliche Toxizität und damit verbundenen Stromaschäden der unterschiedlichen Konditionierungsverfahren geben, ebenso sind Zusammenhängen mit der Grunderkrankung und den damit verbundenen Stromaschäden im Vorfeld der Konditionierung denkbar. Da allerdings im Rahmen dieser Studie nur sehr wenige Patienten eine TBI oder eine RIT erhielten, ist ein objektiver Vergleich der einzelnen Verfahren aufgrund der hier erhobenen Thrombozytenwerte nicht repräsentativ.

Richards et al. beschrieben, dass Patienten, die eine PBPCT (peripheral blood progenitor cell transplantation) erhielten, höhere RP-Maximalwerte aufwiesen als Patienten nach allogener HZT [22]. Dies, und der dort ebenfalls beobachtete frühere Anstieg der RP nach HZT bei PBPCT-Patienten, wurde darauf zurückgeführt, dass bei PBPCT-Patienten eine größere Kohorte unreifer Thromboyzten zeitgleich heranreift als im Knochenmark der KMT-Patienten, und somit die Population unreifer Thrombozyten im peripheren Blut der PBPCT-Patienten größer ist [22]. Bei Patienten, die im Verlauf der vorliegenden Studie eine PBSC erhielten, konnte dies nicht beobachtete werden. Zwar wurde im Bereich zwischen 50-100 Thromboyzten G/l ein einmalig hoher IPF-Wert von 17% bestimmt, jedoch waren die Mittelwerte der beiden Gruppen PBSC und KMT nahezu identisch (siehe Tabelle 20-22). Der Vergleich mit der Studie aus dem Jahre 1996 ist allerdings nur

eingeschränkt möglich, da damals keine IPF-Bestimmung mit dem Sysmex-XE 2100 durchgeführt wurde und zudem Messungen unter Thrombozyten-Transfusionen stattfanden. Eine mögliche Begründung, warum die von Richards et al. beschriebenen Unterschiede der unreifen Thrombozyten hier nicht beobachtet wurden, könnte aber auch die Tatsache sein, dass an der Universitätskinderklinik Ulm eine PBSC meist nur nach T-Zell-Depletion und eine KMT ohne T-Zell-Depletion durchgeführt wird und somit im Rahmen einer PBSC Stammzellen und bei einer KMT neben den Stammzellen auch weiter ausgereifte Vorläuferzellen transplantiert werden, die ein rasches Engraftment nach einer HZT erklären können. Diese Tatsache könnte die hier nicht zu beobachtenden Unterschiede der IPF-Werte zwischen PBSC und KMT erklären.

4.2 Die IPF als Verlaufsparameter bei Fieber unklarer Genese nach hämatopoetischer Zelltransplantation

Im Rahmen dieser Studie trat bei drei der 21 Patienten im Verlauf der Rekonstitution nach HZT FuG auf. Bei einem Patienten stiegen die IPF-Werte nach dem Auftreten von FuG nach erfolgter HZT von 4,8% auf bis zu 12,4% an (Abbildung 18). Die Thrombozytenwerte fielen dabei nur minimal von 101 G/l auf 81 G/l ab, und erreichten erst acht Tage später wieder Werte über 100 G/l. Dieser Anstieg der IPF ohne direkt nachfolgenden erheblichen Thrombozytenanstieg im Rahmen eines Sepsis lässt vermuten, dass unter diesen Umständen eine periphere Thrombozytendestruktion oder alternativ eine frühzeitige Abgabe unreifer Thrombozyten aus dem Knochenmark stattfindet, die vorrübergehend die Megakaryozytenproduktion im Knochenmark hemmt [7]. Der Anstieg der IPF könnte bei hospitalisierten Patienten, bei denen der Verdacht auf eine schwerwiegende bakterielle Infektion besteht, als guter und einfach zu erhaltener Parameter bei Neutrophilie und normalen oder erhöhten Thrombozyten auf die Präsenz einer bakteriellen Infektion hinweisen [10]. Bei zwei weiteren Patienten mit FuG konnte allerdings kein Anstieg der IPF unter FuG beobachtet werden (Abbildung 19 und 20). Allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass das FuG im Rahmen der Rekonstitution kurze Zeit nach einer HZT auftrat und somit diese Ergebnisse nicht direkt mit Patienten

verglichen werden können, bei denen unter anderen Umständen als einer HZT eine bakterielle Infektion oder Sepsis vermutet wird.

4.3 Die IPF zur Identifizierung der Ätiologie verschiedener Thrombozytopenien

Ein weiteres Hauptaugenmerk dieser Auswertung lag auf den IPF-Werten jener elf Patienten der zweiten Studienpopulation, deren Grunderkrankung mit einem Knochenmarkversagen einherging (siehe Tabelle 23 und 24). Zu erwarten war, dass diese Patienten mit TP aufgrund des mit ihrer Grunderkrankung einhergehenden Knochenmarkversagen niedrige IPF-Werte aufweisen. Die IPF-Werte der vier Patienten, deren TP auf eine ITP zurückzuführen war, lagen insbesondere im Bereich von < 50 Thrombozyten G/l und im Bereich von 50-100 Thrombozyten G/l im Schnitt oberhalb jener IPF-Werte, die in denselben Thrombozytenbereichen bei Kindern mit primärem und sekundärem Knochenmarkversagen gemessen wurden (Tabelle 24 und 25). Betrachtet man jedoch die einzelnen Patienten, sind IPF-Werte bei einigen Patienten mit primärem oder sekundärem Knochemarkversagen im Mittel gleich hoch wie IPF-Werte der ITP-Patienten in denselben Thrombozytenbereichen. Durch diese „Überschneidungen“ der IPF-Werte ist in diesen Fällen keine sichere Unterscheidung der Pathogenese (peripherer Verbrauch oder Knochenmarkversagen) der TP basierend auf dem IPF-Wert möglich. Dies macht es aus unserer Sicht schwierig, den IPF-Wert als Parameter zur Unterscheindung dieser Differentialdiagnosen anzuwenden. Speziell hierzu herausgegriffen sei ein Patient mit SAA (Patient 7-2), der bei Thrombozytenwerten von 13 G/l einen IPF-Wert von 27,5% und bei 16 G/l 26,1% aufwies und somit sogar außergewöhnlich hohe IPF-Werte im Vergleich zu Patienten mit ITP zeigte.

Dennoch konnte in der vorliegenden Studie bei den ITP-Patienten eine negative Korrelation zwischen Thrombozytenzahl und IPF gesehen werden, wie sie auch schon von Abe et al. [1] beschrieben wurde. Anhand dieser Ergebnisse wäre es denkbar, dass sich der IPF-Wert speziell bei der Diagnosefindung einer ITP als nützlicher Parameter erweisen könnte [2]. Die Aussage, dass ein Anstieg der unreifen Thrombozyten für eine gesteigerte

Thrombozytenproduktion im Knochenmark spricht und ein geringer Prozentsatz im Rahmen einer Thrombozytopenie eine Knochenmarksuppression erkennen lässt [27,31], kann hier jedoch aus oben genannten Gründen nicht uneingeschränkt bestätigt werden.

Die IPF-Werte der Patienten mit primärem und sekundärem Knochenmarkversagen wurden im Rahmen der hier vorliegenden Studie auch mit den IPF-Werten der ersten Studienpopulation nach HZT in verschiedenen Thrombozytenbereichen verglichen. Die IPF-Werte der Patienten mit primärem und sekundärem Knochenmarkversagen unterschieden sich hier nicht signifikant von den Thrombozytenwerten, die während der Rekonstitution nach HZT (siehe Tabelle 4) gemessen wurden.

4.4 Die IPF zur Beurteilung der Indikation von Thrombozytentransfusionen

Dass solch ein Marker für die Beurteilung der Notwendigkeit einer Thrombozyten-Transfusion bei TP herangezogen werden kann, ist unseres Erachtens kritisch zu betrachten. Aus momentaner Sicht scheint es schwierig, einen allgemein gültigen Normwert, wie er bei den Retikulozyten im Rahmen der Erythropoese verfügbar ist, für die IPF festzulegen. Weiterhin ist der „Gewinn“ des IPF-Anstiegs 3-4,5 Tage vor Thrombozytenanstieg, der in den unter 4.1 genannten Studien von Michur et al. und Briggs et al. [17; 7] bei erwachsenen Patienten beschrieben wurde, relativ gering, da man zumindest bei Kindern die Thrombozytenzahlen wegen der erheblichen Blutungsrisiken nicht unter einen bestimmten Grenzwert absinken lassen kann und sich im Zweifel auch bei angestiegenem IPF-Wert und beginnender Thrombopoese für eine Transfusion entscheiden wird. Deshalb ist aus unserer Sicht ein auf hohen IPF-Werten, und somit möglicherweise zu erwartenden Anstieg der Thrombozytenzahl, gestützter Verzicht auf eine prophylaktische Thrombozyten-Substitution nicht gerechtfertigt.

4.5 Schlussfolgerung

Insgesamt konnte im Rahmen dieser Studie ein möglicherweise großer Nutzen der IPF bei der Diagnosefindung und Verlaufsbeobachtung einer TP nicht uneingeschränkt bestätigt werden.

• Das hier vorliegende Patientengut wies bei der Rekonstitution nach HZT große interindividuelle Unterschiede der IPF-Werte in % auf, so dass bei Kindern nach HZT gültige Normwerte daher nicht zu definieren waren.

• Bei den erhobenen IPF-Werten der Studienpopulation mit TP einhergehender Grunderkrankung aufgrund Knochenmarkversagen konnte keine eindeutige Aussage in Bezug auf die IPF-Werte und der zugrunde liegenden Pathogenese getroffen werden. Zwar war eine Tendenz zu im Schnitt höheren IPF-Werten bei einer ITP zu sehen, im Einzelfall kann diesbezüglich aber keine klare Differenzierung anhand des IPF-Wertes getroffen werden. Somit kann es aus unserer Sicht keine, nur auf Basis des IPF-Wertes gestützte, Aussage bezüglich verschiedener Ursachen einer TP geben.

Da das Patientengut dieser Studie allerdings sehr heterogen und die Patientenzahl sehr klein war, konnte die Auswertung nur exemplarisch erfolgen und Rückschlüsse auf das allgemein pädiatrische und nicht-pädiatrische Patientengut sind nur eingeschränkt möglich.

Daraus ergeben sich unseres Erachtens folgende Konsequenzen bezüglich der Wertigkeit des IPF-Wertes in der klinischen Praxis bei Kindern:

• Eindeutige Normwerte existieren derzeit nicht.

• Der IPF-Wert nach HZT kann nicht alleine als Parameter für die Notwendigkeit einer Thrombozytensubstitution angewandt werden.

• Der Parameter IPF gibt keine eindeutige Information über die zugrunde liegende Ursache einer TP.

Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen und gegebenenfalls eine optimierter Methodik bezüglich der Messung unreifer Thrombozyten sind notwendig, um diesen Parameter im klinischen Alltag sinnvoll verwenden zu können.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden die Daten von 32 pädiatrischen Patienten, die im Zeitraum vom 01.12.2008 bis 28.04.2011 mit hämatologischen, immunologischen oder malignen Grunderkrankungen in der Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche in Ulm behandelt wurden, ausgewertet. Die Daten wurden zwei getrennten Studienpopulationen zugeordnet. Im Rahmen der ersten Studienpopulation wurde die hämatologische Rekonstitution von 21 Patienten nach erfolgter hämatopoetischer Stammzelltransplantation evaluiert. Das Patientengut der zweiten Studienpopulation bestand aus 15 Patienten, deren Grunderkrankung mit einer Thrombozytopenie einhergeht. Die Blutwerte von vier Patienten wurden vor und nach der Stammzelltransplantation ausgewertet und sind somit Bestandteil der ersten und zweiten Studienpopulation. Ziel dieser Studie war die Evaluation der sogenannten immature platelet fraction (IPF) in Bezug auf die Thrombozytenzahl in klinisch distinktiven Situationen, die mit einer Thrombozytopenie einhergehen. Der IPF-Wert spiegelt den prozentualen Anteil der unreifen Thrombozyten im peripheren Blut, bezogen auf die Gesamtzahl der Thrombozyten, wider. Hinsichtlich der aktuelle Studienlage war zu erwarten, dass bei Thrombozytopenien aufgrund peripherem Thrombozytenverbrauch erhöhte IPF-Werte und bei Thrombozytopenien aufgrund von Knochenmarkversagen erniedrigte IPF-Werte auftreten. Des Weiteren war zu erwarten, dass bei erfolgreicher Thrombozytenrekonstitution nach einer hämatopoetischen Zelltransplantation (HZT) die IPF-Werte bei gleichzeitig steigenden Thrombozytenwerten rückläufig sind und somit eine negative Korrelation zwischen Thrombozytenanzahl und IPF besteht.

Während der Verlaufsbeobachtung nach HZT konnten sinkende IPF-Werte bei gleichzeitig steigenden Thrombozytenzahlen im Rahmen einer erfolgreichen Rekonstitution beobachtet und somit hier die These bestätigt werden, dass die IPF die Rate der Thrombopoese widerspiegelt. Jedoch zeigte sich eine relativ große interindividuelle Streubreite der IPF-Werte verschiedener Patienten in klar definierten Thrombozytenbereichen. Nicht beobachtet werden konnte bei der Auswertung der zweiten Studienpopulation die Hypothese, dass bei Thrombozytopenien aufgrund von

Knochenmarkversagen signifikant niedrigere IPF-Werte auftreten. Tendenziell waren die IPF-Werte bei Patienten mit Immunthrombzytopenischen Purpura (ITP) und damit verbundenem peripherem Thromboyztenverbrauch besonders im sehr niedrigen Thrombozytenbereich erhöht. Jedoch unterschieden sich die IPF-Werte bei einzelnen Patienten mit Knochemarkversagen und peripherem Thrombozytenverbrauch in denselben Thrombozytenbereichen nicht deutlich voneinander. Folglich scheint keine sichere Differenzierung nur mit Hilfe des IPF-Wertes möglich.

In Anbetracht der interindividuellen Unterschiede der IPF-Werte in festgelegten Thrombozytenbereichen ist es unseres Erachtens schwierig, allgemein gültige Normwerte für die IPF festzulegen, um damit gesicherte Rückschlüsse auf den zu erwartenden Anstieg der Thrombozyten zu ziehen, wie es bei den Retikulozyten bezogen auf die Erythrozyten möglich ist. Auch ein möglicherweise großer Nutzen der IPF bei der Diagnosefindung einer Thrombozytopenie unklarer Ätiologie konnte hier nicht bestätigt werden, da die IPF-Werte bei Erkrankungen mit Knochenmarkversagen deutlich höher waren, als zu erwarten war. Des Weiteren ist es aus den oben genannten Gründen kritisch zu betrachten, dass solch ein Marker für die Beurteilung der Notwendigkeit einer Thrombozyten-Transfusion bei Thrombozytopenien herangezogen werden kann, zumal diese mit einer erheblichen Blutungsgefahr einhergehen. Bei der Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse muss allerdings berücksichtigt werden, dass nur eine sehr kleine und vor allem sehr heterogene Studienpopulation zur Verfügung stand und Lücken in der Verlaufsbeobachtung nicht zu vermeiden waren. Vor allem bei der Auswertung der zweiten Studienpopulation standen nur die Daten weniger Patienten zur Verfügung, weshalb auch hier die Beschreibungen und Auswertungen nur exemplarisch erfolgen konnten und somit Rückschlüsse auf das allgemein pädiatrische und nicht-pädiatrische Patientengut nur eingeschränkt gezogen werden können. Für eine aussagekräftigere Studie müsste die Patientenzahl in jedem Bereich deutlich erweitert werden, auch gesunde Probanden untersucht werden und die Verlaufsbeobachtung lückenlos erfolgen.

6. Literaturverzeichnis

1. Abe, Y., Wada, H., Sakakura, M., Nishioka, J., Tomatsu, H., Hamaguchi, Y., Oguni, S., Shiku, H., Nobori, T. *Usefulness of Automated Measurement of Reticulated Platelets Using Whole Blood.* Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 2005; 11; 263-270

2. Abe, Y., Wada, H., Hiroaki, T., Sakaguchi, A., Junji, N., Yabu, Y., Onishi, K., Nakatani, K., Morishita, Y.,Oguni, S., Nobori,T. *A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF).* Thrombosis Research 2006; 118; 463-469

3. Ault, K.A., Rinder H.M., Mitchell J.G., Carmody, M.B., Vary, C.P.H., Hillman, R.S. *The significance of platelets with increased RNA content (reticulated platelets): a measure of the rate of thrombopoiesis.* American Journal of Clinical Pathology 1992; 98; 637-646

4. Ault, K.A., Knowles, C. *In vivo biotinylation demonstrates that reticulated platelets are the youngest platelets in the circulation*. Experimental Hematology 1995; 23; 996-1001

5. Briggs, C., Harrison, P., Grant, D., Staves, J., Chavda, N., Machin, S.J. *New quantitative parameters on a recently introduced automated blood cell counter – the XE-2100.* Clinical Laboratory Haematology 2000; 22; 345-350

6. Briggs, C., Kunka, S., Hart, D., Oguni, S., Machin, S.J. *Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia* .British Journal of Haematology 2004; 126; 93-99

7. Briggs, C., Hart, D., Kunka, S., Oguni, S., Machin, S.J. *Immature platelet fraction measurement: a future guide to platelet transfusion requirement after haematopoietic stem cell transplantation.* Transfusion Medicine 2006; 16; 101-109

8. Chaoui, D., Chakroun, T., Robert, F., Rio, B., Belhocine, R., Legrand, O., Salanoubat, C., Lecrubier, C., Casadevall, N., Marie, J.P., Elalamy, I. *Reticulated platelets: a reliable measure to reduce prophylactic platelet transfusion after intensive chemotherapy.* Transfusion 2005; 45; 766-772

9. Cremer, M., Paetzold, J., Schmalisch, G., Hammer, H., Loui, A., Dame, C., Weimann, A. *Immature platelet fraction as a novel laboratory predicting the course of neonatal thrombocytopenia.* British Journal of Haematology 2008; 144; 619-621

10. Di Mario, A., Garzia, M., Leone, F., Arcangeli,A., Pagano, L., Zini,G. *Immature platelet fraction (IPF) in hospitalized patients with neutrophilia and suspected bacterial infection.* Journal of Infection 2009; 59; 201-206

11. Dodd., R.Y. *Current risk for transfusion transmitted infections.* Current Opinion in Hematology 2007; 14; 671-676

12. Dunlop, T.J., Deen, C., Lind, S., Voyle, R.J., Richard, J.G. *Use of Combined Oral Narcotic and Benzodiazepine for Control of Pain Associated With Bone Marrow Examination.* Southern Medical Journal 1999; 92; 477-480

13. Hinzmann, R.: *Die klinische Bedeutung der Bestimmung unreifer Thrombozyten*. Sysmex Lab Info Nummer 0502. Mai 2005

14. Hong, K.H., Kim, H.K., Kim, J-E., Jung, J.S., Han, K-S., Cho, H-I. *Prognostic value of immature platelet fraction and plasma thrombopoietin in disseminated intravascular coagulation.* Blood Coagulation and Fibrinolysis 2009; 20; 409-414

15. Ingram, M., Coopersmith, A. *Reticulated platelets following acute blood loss.* Abstract. British Journal of Haematology 1969; 17; 225-229

16.Martinelli,G.; Merlo, P.; Fantasia, R.; Gioia, F.; Crovetti, G. *Reticulated platelet monitoring after autologous peripheral haematopoietic progenitor cell transplantation* (Abstract). Transfusion & Apheresis Science 2009; 40; 175-181

17. Michur, H., Maslanka, K., Szczepinski, A., Marianska, B. *Reticulated platelets as a marker of platelet recovery after allogeneic stem cell transplantation.* International Journal of Laboratory Hematology 2008; 30; 519-525

18. Monteagudo, M., Amengual, M.J., Muñoz, L., Soler, J.A., Roig, I., Tolosa, C. *Reticulated platelets as a screening test to identify thrombocytopenia aetiology*. QJM: An international Journal of Medicine 2008; 101; 549-555

19. Neff, P.E., Patterson Kelly, K., Tobias, J.D. *Septic Shock From the Administration of a Bacterially Contaminated Platelet Transfusion.* Southern Medical Journal 1999; 12; 1194-1198

20. Osei-Bimpong, A. *The effect of storage on the clinical utility of the immature platelet fraction.* Hematology 2009; 14 ; 118-121

21. Pons, I., Monteagudo M., Lucchetti, G., Munoz, L., Perea, G., Colomina, I., Guiu, J., Obiols, J. *Correlation between immature platelet fraction and reticulated platelets. Usefulness in the etiology diagnosis of thrombocytopenia.* European Journal of Haematology 2010; 85; 158-163

22. Richards, E.M., Jestice, H.K., Mahendra, P., Scott, M.A., Marcus, R.E., Baglin, T.P. *Measurement of reticulated platelets following peripheral blood progenitor cell and bone marrow transplantation: implications for marrow reconstitution and the use of thrombopoietin.* Bone Marrow Transplantation 1996; 17; 1029-1033

23. Romp, K.G., Peters, W.P., Hoffman, M. *Reticulated platelet counts in patients undergoing autologous bone marrow transplantation: an aid assessing marrow recovery.* American Journal of Hematology 1994; 46; 319-324

24. Saigo, K., Sakota, Y., Masuda, Y., Matsunaga, K., Takenokuchi, M., Nishimura, K., Sugimoto, T., Sakurai, K., Hashimoto, M., Yanai, T., Hayakawa, A., Takeshima, Y., Nomura, T., Kubota, Y., Kumagai, S. *Automatic detection of immature platelets for decision making regarding platelet transfusion indications for pediatric patients.* Transfusion & Apheresis Science 2008; 38; 127-132

25. Saigo, K., Takenokuchi, M., Imai, J., Numata, K., Isono, S., Zenibayashi, M.,Tanioka, H., Yoshioka, T., Nishizawa, A., Takada, M., Nomura, T., Kubota, Y., *Usefulness of immature platelet fraction for the clinical evaluation of myelodysplastic syndromes.* Abstract. Laboratory Hematology 2009; 15; 13-16

26. Solh, H., Da Cunha, A.M., Giri, N., Padmos, A., Spence, D., Clink, H., Ernst, P., Sakati, N. *Bone Marrow Transplantation for Infantile Malignant Osteopetrosis.* Journal of Pediatric Hematology/Oncology 1995; 17; 350-355

27. Strohlawetz, P., Schulenberg, A., Stiegler, G., Panzer, S., Höcker, P., Kalhs, P., Schwarzinger, I., Müllauer, L., Simonitsch, I., Geissler, K., Jilma, B. *The proportion of reticulated platelets is higher in bone marrow than in peripheral blood in haematological patients.* European Journal of Haematology 1999; 63; 239-244

28. Sugimori, N., Kondo, Y., Shibayama, M.; Omote, M., Takami, A., Sugimori, C., Ishiyama, K., Yamazaki, H., Nakao, S. *Aberrant increase in the immature platelet fraction in paitents with myelodysplastic syndrome: a marker of karyotypic abnormalities associated with poor prognosis.* European Journal of Haematology 2008; 82; 54-60

29. Takami, A., Shibayama, M., Orito, M., Omote, M., Okumura, H., Yamashita, Y., Shimadoi, S., Yoshida, T., Nakao, S., Asakura,H. *Immature platelet fraction for prediction of platelet engraftment after allogeneic stem cell transplantation.* Bone Marrow Transplantation 2007; 39; 501-507

30. Tamura, M., Yoshino,T., Hattori, K., Kawamura, A., Nomura, H., Imai, N., Ono, M. *Acceleration of the hemopoietic reconstitution in mice undergoing bone marrow transplantation by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor.* Transplantation 1991; 51; 1166-1170

31. Wang, C., Smith, B.R., Ault, K.A., Rinder, H.M. *Reticulated platelets predict platelet recovery following chemotherapy.* Transfusion 2002; 42; 368-374

32. Yamaoka, G., Kubota, Y., Nomura, T., Inage, T., Arai, T., Kitanaka, A., Saigo, K., Iseki, K., Baba, N., Taminato, T. *The immature platelet fraction is a useful marker for predicting the timing of platelet recovery in patients with cancer after chemotherapy and hematopoietic stemm cell transplantation.* International Journal of Laboratory Hematology. 2010; 32; 208-216

33. Zucker, M.L., Murphy, C.A., Rachel, J.M.; Martinez, G.A., Abhyankar, S., McGuirk, J.P., Reid, K.J., Plapp, F.V. *Immature platelet fraction as a predictor of platelet recovery following hematopoietic progenitor cell transplantation.* Laboratory hematology. 2006; 12; 125-130

7. Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei PD Dr. Ansgar Schulz für die Überlassung des Themas sowie die Hilfe und gute Zusammenarbeit bei der Erstellung dieser Arbeit.

Darüber hinaus danke ich dem Team der Station 7.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich während meiner gesamten Ausbildung unterstützt haben.

Nicht zuletzt möchte ich meinem Freund Rafael für seine Hilfe und Unterstützung danken.

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.