

Aus dem CharitéCentrum für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin

Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

Direktorin: Frau Prof. Dr. med. C. Spies

Habilitationsschrift

Relevanz anästhesiologischer und intensivmedizinischer Risikofaktoren für  
Mehrorganversagen und Prognose bei kardiochirurgischen Patienten

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach

Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät der Charité -

Universitätsmedizin Berlin

von

Frau Dr. med. Ortrud-Roswitha Vargas Hein

geboren am 01.03.1965 in Lima/Peru

Dekan: Prof. Dr. med. M. Paul

eingereicht: September 2006

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. B. Zwißler.....  
2. Prof. Dr. med. K. Reinhart.....

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>SEITE</b>
<b>1. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Einleitung und Stand der Forschung.....</b>	<b>6</b>
2.1. <i>Risikofaktorenanalyse bei kardiochirurgischen Patienten .....</i>	<i>6</i>
2.2. <i>Die Langzeitprognose bei kardiochirurgischen Patienten .....</i>	<i>11</i>
<b>3. Fragestellung und Zielsetzungen.....</b>	<b>12</b>
3.1. <i>Organversagen .....</i>	<i>13</i>
3.1.1. <i>Einorganversagen (respiratorisches Versagen, Nierenversagen oder Herzversagen).....</i>	<i>13</i>
3.1.2. <i>Zwei- oder Dreiorganversagen .....</i>	<i>13</i>
3.2. <i>Intensivstationäre Behandlungszeit.....</i>	<i>13</i>
3.3. <i>Prognose.....</i>	<i>13</i>
3.3.1. <i>Wie hoch ist die ITS- und die Krankenhausletalität? .....</i>	<i>13</i>
3.3.2. <i>Langzeitprognose der Patienten.....</i>	<i>13</i>
<b>4. Patienten und Methodik .....</b>	<b>14</b>
4.1. <i>Ein- und Ausschlusskriterien.....</i>	<i>14</i>
4.2. <i>Zielgrößen.....</i>	<i>16</i>
4.2.1. <i>Organversagen.....</i>	<i>16</i>
4.2.1.1. <i>Einorganversagen.....</i>	<i>16</i>
4.2.1.1.1. <i>Respiratorisches Versagen .....</i>	<i>16</i>
4.2.1.1.2. <i>Niere.....</i>	<i>16</i>
4.2.1.1.3. <i>Herz.....</i>	<i>17</i>
4.2.1.1.3.1. <i>Intraaortale Ballonpumpe.....</i>	<i>17</i>
4.2.1.1.3.2. <i>Assist-System .....</i>	<i>17</i>
4.2.1.1.3.3. <i>Intraaortale Ballonpumpe und/oder Assist-System .....</i>	<i>17</i>
4.2.1.2. <i>Zwei- oder Dreiorganversagen.....</i>	<i>17</i>
4.2.2. <i>Intensivstationäre Behandlungszeit.....</i>	<i>19</i>
4.2.2.1. <i>Intensivstationäre Behandlung &gt;3 Tage.....</i>	<i>19</i>
4.2.2.2. <i>Intensivstationäre Behandlung &gt;14 Tage.....</i>	<i>19</i>
4.2.3. <i>Prognose .....</i>	<i>19</i>
4.2.3.1. <i>Intensivstationsletalität.....</i>	<i>19</i>
4.2.3.2. <i>Krankenhausletalität .....</i>	<i>19</i>
4.2.3.3. <i>Kaplan-Meier Überlebensanalyse .....</i>	<i>20</i>
4.3. <i>Risikofaktoren .....</i>	<i>20</i>
4.3.1. <i>Präoperativ .....</i>	<i>20</i>
4.3.2. <i>Intraoperativ .....</i>	<i>21</i>
4.3.3. <i>Postoperativ .....</i>	<i>22</i>
4.4. <i>Statistik .....</i>	<i>23</i>
4.4.1. <i>Deskriptive Datenanalyse.....</i>	<i>23</i>
4.4.2. <i>Univariate Analyse.....</i>	<i>23</i>
4.4.3. <i>Multivariate logistische Regression .....</i>	<i>24</i>
4.4.4. <i>Kaplan-Meier Überlebensanalyse.....</i>	<i>25</i>
4.4.5. <i>Multivariate Cox-Regression .....</i>	<i>26</i>

<b>5. Ergebnisse .....</b>	<b>26</b>
5.1. Deskriptive Analyse der Gesamtpatientenpopulation.....	26
5.2. Organversagen .....	32
5.2.1. Einorganversagen .....	32
5.2.1.1. Lunge: Respiratorisches Versagen .....	32
5.2.1.1.1. Univariate Analyse .....	33
5.2.1.1.2. Multivariate logistische Regression .....	36
5.2.1.1.3. Prognose und Kaplan-Meier Überlebensanalyse .....	38
5.2.1.1.4. Multivariate Cox-Regression .....	41
5.2.1.2. Niere: Nierenversagen mit der Indikation zur kontinuierlichen Nierenersatztherapie.....	42
5.2.1.2.1. Univariate Analyse .....	43
5.2.1.2.2. Multivariate logistische Regression .....	45
5.2.1.2.3. Prognose und Kaplan-Meier Überlebensanalyse .....	47
5.2.1.2.4. Multivariate Cox-Regression .....	50
5.2.1.3. Herz: .....	51
5.2.1.3.1. Intraaortale Ballonpumpe .....	51
5.2.1.3.1.1. Univariate Analyse .....	52
5.2.1.3.1.2. Multivariate logistische Regression.....	55
5.2.1.3.1.3. Prognose und Kaplan-Meier Überlebensanalyse.....	57
5.2.1.3.1.4. Multivariate Cox-Regression.....	60
5.2.1.3.2. Assist-System.....	61
5.2.1.3.2.1. Univariate Analyse .....	62
5.2.1.3.2.2. Multivariate logistische Regression.....	64
5.2.1.3.2.3. Prognose und Kaplan-Meier Überlebensanalyse.....	65
5.2.1.3.2.4. Multivariate Cox-Regression.....	69
5.2.1.3.3. Intraaortale Ballonpumpe und/oder Assist-System.....	70
5.2.1.3.3.1. Univariate Analyse .....	71
5.2.1.3.3.2. Multivariate logistische Regression.....	73
5.2.1.3.3.3. Prognose und Kaplan-Meier Überlebensanalyse.....	75
5.2.1.3.3.4. Multivariate Cox-Regression.....	79
5.2.2. Zwei- oder Dreiorganversagen .....	80
5.2.2.1. Univariate Analyse .....	81
5.2.2.2. Multivariate logistische Regression.....	83
5.2.2.3. Prognose und Kaplan-Meier Überlebensanalyse.....	84
5.2.2.4. Multivariate Cox-Regression .....	88
5.3. Intensivstationäre Behandlungszeit.....	90
5.3.1. Intensivstationäre Behandlung >3 Tage .....	90
5.3.1.1. Univariate Analyse .....	91
5.3.1.2. Multivariate logistische Regression.....	93
5.3.1.3. Prognose und Kaplan-Meier Überlebensanalyse.....	96
5.3.1.4. Multivariate Cox-Regression .....	99
5.3.2. Intensivstationäre Behandlung >14 Tage .....	100
5.3.2.1. Univariate Analyse .....	101
5.3.2.2. Multivariate logistische Regression.....	104
5.3.2.3. Prognose und Kaplan-Meier Überlebensanalyse.....	105
5.3.2.4. Multivariate Cox-Regression .....	109
5.4. Prognose.....	110
5.4.1. Intensivstationsletalität .....	110
5.4.1.1. Univariate Analyse .....	111

5.4.1.2. Multivariate logistische Regression.....	114
5.4.2. Krankenhausletalität.....	116
5.4.2.1. Univariate Analyse.....	117
5.4.2.2. Multivariate logistische Regression.....	119
5.4.3. Kaplan-Meier Überlebensanalyse der Gesamtpatientenpopulation.....	122
<b>6. Diskussion .....</b>	<b>124</b>
6.1. Wichtigste Ergebnisse.....	124
6.2. Organversagen .....	126
6.2.1. Einorganversagen .....	126
6.2.1.1. Lunge: respiratorisches Versagen .....	126
6.2.1.2. Niere: Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie.....	130
6.2.1.3. Herz .....	134
6.2.1.3.1. Intraaortale Ballonpumpe .....	134
6.2.1.3.2. Assist-System.....	138
6.2.1.3.3. Intraaortale Ballonpumpe und/oder Assist-System.....	140
6.2.2. Zwei- oder Dreiorganversagen .....	141
6.3. Intensivstationäre Behandlungszeit.....	145
6.3.1. Intensivstationäre Behandlung >3 Tage und intensivstationäre Behandlung >14 Tage .....	145
6.4. Prognose.....	150
6.4.1. Intensivstationsletalität .....	150
6.4.2. Krankenhausletalität.....	151
6.4.3. Kaplan-Meier Überlebensanalyse der Gesamtpatientenpopulation.....	155
6.5. Deskriptive Analyse der Gesamtpatientenpopulation.....	155
6.6 Methodenkritik.....	156
6.7. Ausblick.....	158
<b>7. Zusammenfassung .....</b>	<b>161</b>
<b>8. Literatur .....</b>	<b>166</b>
<b>9. Danksagung .....</b>	<b>175</b>
Eidesstaatliche Versicherung	

## 1. Abkürzungsverzeichnis

ITS	Intensivstation
ANV-D	Nierenversagen mit der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ITS-Zeit	Intensivstationäre Behandlungszeit
EF	Auswurfraction des linken Herzen
SOP	Standard Operating Procedures
Re-OP	Reoperation
HLM-Zeit	Herz-Lungen-Maschinen-Zeit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
NYHA	New York Heart Association
MOV	Zwei- oder Dreorganversagen
KHK	Koronare Herzerkrankung
paO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
BMI	Body-Mass-Index
OP-Zeit	Operationsdauer
AOX-Zeit	Aortenklemmzeit
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
CI	Konfidenzintervall
ROC	Receiver Operating Characteristics
AUC	Area Under the (ROC) Curve
RF	Risikofaktoren
ANV	Akutes Nierenversagen
MARS	Molecular Adsorbents Recirculating System
DRG	Diagnosis-Related-Groups

## 7. Zusammenfassung

Bis zu 36% der kardiochirurgischen Patienten entwickeln postoperativ ein Ein- oder Mehrorganversagen, wodurch sich die Behandlung auf der Intensivstation verlängert. Diese Patientengruppe weist im Vergleich zur kardiochirurgischen Gesamtpopulation eine hohe Letalitätsrate von 11-94% auf. In vielen Studien wurden unabhängige Risikofaktoren für respiratorisches Versagen, Nierenversagen, prolongierte intensivstationäre Behandlungszeit und Letalität untersucht. Allerdings ist die Vergleichbarkeit der Studien bezüglich der Risikofaktorenanalyse durch unterschiedliche Definitionen und Anzahl der zu untersuchenden Zielgrößen und Risikofaktoren erschwert. In Bezug auf die intraaortale Ballonpumpe, das Assist-System und ein Mehrorganversagen sind mir bisher keine Studien zur unabhängigen Risikofaktorenanalyse bekannt. Die Erfassung unabhängiger Risikofaktoren an einer konsekutiven kardiochirurgischen Patientenpopulation für die oben genannten Zielgrößen würde ermöglichen, gemeinsame Risikofaktoren zu ermitteln und den Stellenwert der einzelnen Zielgrößen untereinander zu verdeutlichen. Das war ein Ziel dieser Arbeit.

Die Angabe der Krankenhaus- oder 30-Tage-Letalität trifft keine Aussage über die Langzeitprognose der Patienten. Bei schwerkranken Patienten mit prolongierter intensivstationärer Behandlungszeit ist die Vorhersagbarkeit der Prognose für die Entscheidung zur Durchführung weiterer therapeutischer Maßnahmen wichtig. In verschiedenen Studien wurden Überlebensanalysen von Patientenkollektiven mit einzelnen Organversagen und einer prolongierten intensivstationären Behandlungszeit durchgeführt. Für die Notwendigkeit eines Assist-Systems, für Patienten mit einem Mehrorganversagen, aber auch bei allgemein kardiochirurgischen Patienten ist mir keine Überlebensanalyse bekannt. Ein wichtiger Schritt ist die Eruiierung der Langzeitprognose bei Patienten, die durch unterschiedliche Komplikationen eine prolongierte intensivstationäre Behandlungszeit haben, im Vergleich zu Patienten, die diese Komplikationen nicht erlitten haben, um eine Überlebensvergleichbarkeit zu ermöglichen. Dies war ein weiteres Ziel dieser Studie.

In der vorliegenden retrospektiven Beobachtungsstudie wurden über einen Zeitraum von 2 Jahren 3253 konsekutiv kardiochirurgische postoperative Patienten, die sich

länger als am Tag der Operation auf der Intensivstation befanden, für diese Beobachtungsstudie evaluiert. Nach Einbeziehung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 2683 Patienten in die Studie aufgenommen. Die untersuchten Zielgrößen waren: respiratorisches Versagen (Beatmung >48 Stunden); postoperatives Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie; Herzversagen: definiert als die Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe oder der Notwendigkeit eines Assist-Systems bzw. der Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe und/oder Assist-Systems; ein Zwei- oder Dreiorganversagen; eine prolongierte intensivstationäre Behandlungszeit >3 Tage und >14 Tage, die Intensivstations- und die Krankenhausletalität. Es wurden prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren definiert. Durchgeführt wurde eine multivariate Analyse mit der schrittweisen bivariaten logistischen Regression nach der Rückwärts-Likelihood-Ratio-Methode. Weiterhin wurde für jede Zielgröße und für die Gesamtpatientenpopulation eine Kaplan-Meier Überlebensanalyse für den Zeitraum nach Studienbeginn bis zum Gesamtbeobachtungszeitraum von 3 Jahren sowie für den Zeitraum 6 Monate postoperativ bis zum Gesamtbeobachtungszeitraum von 3 Jahren durchgeführt.

Das respiratorische Versagen zeigte eine hohe Letalität (37,9%) und war mit anderen Organversagen assoziiert, insbesondere dem Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie. Die Reoperation bildete den gewichtigsten Risikofaktor für das respiratorische Versagen. Das Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie zeigte eine höhere Letalität (41,7%) als das respiratorische Versagen. Der präoperative Kreatininwert war der gewichtigste Risikofaktor für ein Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie. Das respiratorische Versagen stellte einen unabhängigen Risikofaktor für diese Zielgröße dar, sowie umgekehrt auch das Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie für die Zielgröße respiratorisches Versagen. Die Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe bedeutete eine Letalität von 38,6% und die Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe und/oder eines Assist-Systems zeigte eine Letalität von 41,2%. Der gewichtigste Risikofaktor für diese Zielgrößen war die Notwendigkeit einer hochdosierten Katecholamintherapie. Beide Zielgrößen waren unabhängig mit einer präoperativen eingeschränkten Auswurffraktion und mit einer Notfalloperation assoziiert. Das respiratorische Versagen war auch ein unabhängiger Risikofaktor für die Zielgrößen intraaortale Ballonpumpe bzw. intraaortale Ballonpumpe und/oder

Assist-System. Die Notwendigkeit eines Assist-Systems zeigte die höchste Krankenhausletalität (70,9%). Die intraaortale Ballonpumpe war der gewichtigste Risikofaktor für diese Zielgröße, gefolgt von der präoperativen Auswurffraktion. Das Zwei- oder Dreiorganversagen zeigte nach dem Assist-System die zweithöchste Krankenhausletalität (52,1%). Die Notwendigkeit einer differenzierten Katecholamintherapie, gefolgt von der Reoperation und der Notfalloperation, bildeten die gewichtigsten Risikofaktoren für die Zielgröße Zwei- oder Dreiorganversagen. Die Verlängerung der intensivstationären Behandlungszeit von >3 Tage auf >14 Tage führte zu einer 2,3-fachen Erhöhung der Krankenhausletalität (19,4% bei einer intensivstationären Behandlungszeit >3 Tage und 44,7% bei einer intensivstationären Behandlungszeit >14 Tage). Für die Zielgröße intensivstationäre Behandlungszeit >3 Tage waren das respiratorische Versagen und das Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie die gewichtigsten Risikofaktoren. Das Herzversagen, definiert als die Notwendigkeit einer hochdosierten Katecholamintherapie und des Einsatzes einer intraaortalen Ballonpumpe, waren auch mit einer intensivstationären Behandlungszeit >3 Tage unabhängig assoziiert. Für die intensivstationäre Behandlungszeit >14 Tage waren nur das respiratorische Versagen und das Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie die gewichtigsten und einzigen unabhängigen Risikofaktoren. Als unabhängige Risikofaktoren für die Intensivstationsletalität (4,8%) zeigten sich maßgeblich das respiratorische Versagen, das Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und die Notwendigkeit eines Assist-Systems. Als gewichtigster Risikofaktor für die Krankenhausletalität (6,4%) zeigte sich das Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie. Weitere Risikofaktoren waren die Reoperation, das Alter und die Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe. Die Notwendigkeit einer differenzierten Katecholamintherapie stellte in jeder Zielgröße – mit Ausnahme einer intensivstationären Behandlungszeit >14 Tage sowie der Notwendigkeit eines Assist-Systems – einen unabhängigen Risikofaktor dar.

Die Überlebensanalyse über den Gesamtbeobachtungszeitraum von 3 Jahren zeigte die niedrigste Überlebenswahrscheinlichkeit in der Zielgruppe Zwei- oder Dreiorganversagen (29,6%), gefolgt von der intensivstationären Behandlungszeit >14 Tage (36,8%), dem Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (39,2%), dem respiratorischen Versagen (44,3%), der Notwendigkeit einer intra-



aortalen Ballonpumpe und/oder eines Assist-Systems (47,2%), der Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe (48,9%), der intensivstationären Behandlungszeit >3 Tage (65,9%) und letztlich der Überlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtpatientenpopulation (84,5%). Für den Gesamtbeobachtungszeitraum von 3 Jahren waren die Überlebenswahrscheinlichkeiten in den Zielgrößen mit den Organversagen oder einer verlängerten intensivstationären Behandlungszeit signifikant niedriger im Vergleich zu den Patienten ohne diese Ereignisse. Das Assist-System bildet eine Ausnahme. Von den 9 Patienten, die die Intensivstation überlebten, verstarb nur 1 Patient in den ersten 4 Monaten nach der Operation. Für den Zeitraum 6 Monate postoperativ bis zum 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum zeigte sich eine signifikante Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit in den Zielgrößen Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, respiratorisches Versagen, Zwei- oder Dreiorganversagen und die intensivstationäre Behandlungszeit >3 und >14 Tage im Vergleich zu den Patienten ohne diese Ereignisse. Für die Zielgrößen Herzversagen war die Überlebenswahrscheinlichkeit im Zeitraum 6 Monate postoperativ bis zum 3-Jahres-Gesamtbeobachtungszeitraum nicht signifikant unterschiedlich.

Die Letalität bei postoperativ kardiochirurgischen Patienten erhöhte sich mit der Anzahl der Organversagen. Eine präoperative Erfassung von Patienten mit dem Risiko, ein Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie bzw. ein Zwei- oder Dreiorganversagen zu erleiden, könnte mit dem als unabhängigen Risikofaktor gefundenen präoperativen Kreatininwert erfolgen. Solche Patienten könnten im perioperativen Verlauf durch nephroprotektive Maßnahmen im besonderen Maße organprotektiv behandelt werden, zum Beispiel durch den frühzeitigen Einsatz einer Nierenersatztherapie. Die dazu durchgeführten Studien konnten eine Verbesserung der Organdysfunktionen, allerdings nicht des Outcomes, belegen. Die präoperative Auswurffraktion, als weiterer präoperativer unabhängiger Risikofaktor für die Zielgrößen Herzversagen und Krankenhausletalität, könnte über die Identifikation von Risikopatienten zur Durchführung prophylaktischer Maßnahmen wie die zeitgerechte Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe führen. Es konnte gezeigt werden, dass eine elektive präoperative intraaortale Ballonpumpenimplantation zu einer Prognoseverbesserung bei kardiochirurgischen Patienten mit einer Auswurffraktion  $\leq 25\%$  führte.

Der Krankenhausletalität entsprechend war das Langzeitüberleben über den Gesamtbeobachtungszeitraum von 3 Jahren bei Patienten mit Zwei- oder Dreiorganversagen am niedrigsten. Vor allem die Zielgruppe mit einem Assist-System zeigte, dass, wenn die Patienten die kritisch kranke Phase auf der Intensivstation überlebten, eine gute Prognose folgte.

Maßnahmen zur Identifizierung und Reduzierung von Risiken für Organversagen sollten frühzeitig während des gesamten Krankenhausaufenthaltes und vor allem präoperativ ergriffen werden, um die hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten zu reduzieren. Hat der Patient einen kritisch komplizierten postoperativen Verlauf, so sollten die Ergebnisse der Überlebensanalyse in die Überlegung einer Weiterführung der Therapie miteinbezogen werden.

## **9. Danksagung**

Mein ganz besonderer und herzlichster Dank gilt an allererster Stelle Frau Professor Dr. med. Claudia Spies, Klinikdirektorin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinikum, für die jahrelange vertrauensvolle, unermüdliche, fördernde und nicht zuletzt kritische Unterstützung meiner gesamtwissenschaftlichen Arbeit.

Mein ganz besonders herzlicher Dank gilt Herrn emerit. Prof. Dr. med. Klaus-Dieter Wernecke, ehemaliger Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, und seiner ehemaligen Mitarbeiterin Frau Gerda Siebert für die ausgesprochen hilfreiche und fördernde Beratung und die praktische Hilfe bei der Planung und statistischen Auswertung der Daten.

Prof. Dr. med. Wolfgang Konertz, Direktor der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, danke ich sehr herzlich für die Möglichkeit an der gemeinsamen Patientenpopulation die vorgelegte Studie durchgeführt haben zu können.

Meinem Doktoranden, Herrn Till Specht, möchte ich für die Mitarbeit bei der Erstellung und Verwaltung der Daten danken.

Für die hilfsbereite Unterstützung beim Aufbau der Studien-Datenbank sowie bei der Bearbeitung der Daten und für die konstante Pflege des Leistungserfassungsprogramms danke ich Herrn Jürgen Rohr.

Mein weiterer Dank gilt dem ärztlichen und pflegerischen Team der Intensivstationen 101i und 103i für die lückenlose Datenerfassung. Meinen ärztlichen Kolleginnen und Kollegen unserer Abteilung möchte ich für das kollegiale Miteinander ebenfalls danken, die es mir ermöglicht haben, diese Arbeit fertig zu stellen.

Meiner Familie gebührt ein herzlichster Dank für die liebevolle und verständnisvolle Unterstützung, aber auch für die konstruktive Kritik für das Gelingen des Vorhabens. Frau Heike Handke, Frau Anita Hermannstädter und Frau Petra Bentz möchte ich für die Unterstützung bei dem Editieren der Habilitationsschrift danken.

## **EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG**

gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift