

Klinik für Anästhesiologie und mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
Campus Charité Mitte / Campus Virchow-Klinikum
Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Detektion von Patienten mit Alkohol- und Drogenmissbrauch
in der Anästhesieambulanz unter besonderer Berücksichtigung von
Infektionen - ein translationaler Ansatz**

zur Erlangung des akademischen Grades Doktor medicinae (Dr. med.)

Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

Robin Kleinwächter

aus München

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Spies
 2. Prof. Dr. med. M. Schäfer
 3. Priv.-Doz. Dr. med. V. Dossow-Hanfstingl

Datum der Promotion: 03.Juni 2012

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	5
1 Einleitung	7
1.1 Riskanter Alkoholkonsum	7
1.2 Illegaler Substanzgebrauch	8
2 Zielsetzung der Arbeit	9
3 Methodik	10
3.1 Klinische Arbeit	10
3.2 Experimentelle Arbeit	11
4 Ergebnisse	12
4.1 Detektionsrate von Patienten mit riskantem Konsum legaler und illegaler Drogen in der Anästhesieambulanz	12
4.1.1 AUD Detektion in der Anästhesieambulanz	12
4.1.2 ISU Detektion in der Anästhesieambulanz	12
4.2 Einfluss von Alkohol auf den Anteil IFN- γ und TNF- α produzierender T-Lymphozyten nach PMA/Ionomycin-Stimulation	13
5 Diskussion	14
5.1 Konsum legaler und illegaler Drogen	14
5.1.1 Riskanter Alkoholkonsum bei Patienten der Anästhesieambulanz	14
5.1.2 Konsum illegaler Drogen bei Patienten in der Anästhesieambulanz	14
5.2 Einfluss von riskantem Alkoholkonsum auf die T-Zellfunktion	15
Literaturverzeichnis	17
Anteilerklärung	20

Anhänge: Lebenslauf
Publikationsliste
Selbstständigkeitserklärung
Danksagung

Zusammenfassung

Negative Auswirkungen des Alkoholkonsums auf den perioperativen Verlauf sind lange bekannt. Postoperative Komplikationen treten 2- bis 5-mal häufiger auf und führen zu einer durchschnittlich um 50% verlängerten Liegedauer. Im Vordergrund der Komplikationen steht eine erhöhte Infektionsrate, vor allem wird die Entwicklung einer Pneumonie oder Sepsis beschrieben. Die Mechanismen, die für die erhöhte Infektionsrate verantwortlich sind, sind nicht zur Gänze bekannt. Strategien zur Reduktion des erhöhten perioperativen Risikos sind meist nicht implementiert.

Evidenzbasierte Daten zu den Auswirkungen illegalen Substanzmissbrauchs auf die perioperative Komplikationsrate fehlen fast völlig. Fallberichte beschreiben ein erhöhtes intraoperatives Risiko für Atemwegskomplikationen, perioperative Herzrhythmusstörungen und myokardiale ischämische Ereignisse. Die Prävalenz von illegalem Substanzmissbrauch bei Patienten, die sich einer Operation unterziehen, ist nicht bekannt.

Das erste Ziel der klinischen Arbeit war es, die Prävalenz von riskantem Substanzkonsum bei Patienten vor elektiven Operationen zu bestimmen. Zweites Ziel war es, die Detektionsrate von Patienten mit riskantem Konsum legaler und/oder illegaler Substanzen durch die evaluierenden Anästhesisten zu untersuchen. Hierfür wurde die Detektionsrate der aufklärenden Ärzte mit einer computergestützten Selbstauskunft der Patienten verglichen.

Der klinische Teil dieser Arbeit wurde im Rahmen der „Lebensstilstudie“ in den Anästhesieambulanzen Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum durchgeführt. Es wurden Patienten vor elektiven, operativen Eingriffen eingeschlossen. Es erfolgte eine Befragung der Studienteilnehmer zu ihrem Lebensstil mittels eines computergestützten Fragebogens. Im Fragebogen wurden neben den Basisangaben zu Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht auch maximal 111 Fragen zum Lebensstil erhoben. Die Fragen umfassten unter anderen folgende Themenkomplexe: Rauchergewohnheiten, Alkoholkonsum anhand des Alcohol Disorder Identification Test (AUDIT)-Questionnaire und Fragen zum Konsum illegaler Drogen. Die Befragung erfolgte unmittelbar vor dem Narkoseaufklärungsgespräch. Inhalt des Fragebogens sowie die Antworten der Patienten waren den aufklärenden Anästhesisten nicht bekannt.

Die Prävalenz von Alcohol use disorders (AUD), welche durch die aufklärenden Anästhesisten detektiert wurde, betrug 6,9%, während der Anteil der AUD positiven Patienten unter Verwendung des computergestützten AUDIT 18,1% betrug ($p < 0,01$). Die Rate der durch die Anästhesisten detektierten Patienten mit AUD war bei Männern signifikant höher als bei Frauen ($p < 0,01$). Zudem wurden ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten signifikant häufiger durch die evaluierenden Ärzte detektiert ($p < 0,01$).

7,5% der befragten Patienten gaben an, in den letzten 12 Monaten illegale Substanzen konsumiert zu haben. Am höchsten war der Anteil in der Altersgruppe zwischen 18 und 30 Jahren (26,4%; $p < 0,01$). Anästhesisten diagnostizierten nur bei einem von 43 Patienten (2,3%) illegalen Substanzmissbrauch (ISU, illicit substance use) ($p < 0,01$).

Die Ergebnisse machen deutlich, Anästhesisten unterschätzen die Prävalenz von legalen und illegalen Substanzmissbrauch. Präventive Maßnahmen zur perioperativen Risikoreduktion werden somit häufig nicht eingeleitet. Ein computergestützter Fragebogen kann die Detektionsrate verbessern und die somit die perioperative Sicherheit erhöhen. Zudem kann die Anästhesieambulanz mit einer hohen Anzahl an Patientenkontakten aller Fachdisziplinen die geeignete Schnittstelle sein, die Patienten im Sinne einer tertiären Prävention mittels einer brief intervention oder eines motivational interviews über das Risiko eines übermäßigen Substanzkonsum aufzuklären und über Strategien zur Konsumreduktion zu informieren.

Durch eine Reihe von Vorarbeiten der Arbeitsgruppe um Frau Prof. Spies konnte gezeigt werden, dass insbesondere eine erhöhte Infektionsrate für die erhöhte Morbidität und Mortalität bei chirurgischen Patienten mit riskantem Alkoholkonsum verantwortlich ist. In einem translationalen Ansatz wurde ein Tiermodell etabliert, um Ursachen für die erhöhte Pneumonie- und Sepsisrate zu untersuchen.

Das Ziel der experimentellen Arbeit war es, nachzuweisen, dass eine achttägige Alkoholapplikation im murinen Tiermodell zu einer modifizierten Immunantwort führt, gemessen anhand der Tumornekrosefaktor (TNF)- α - und Interferon (IFN)- γ -Produktion von CD4⁺ und CD8⁺ T-Lymphozyten der Milz. Diese Zytokinimbalance hat eine verminderte Infektabwehr zur Folge und aggraviert den klinischen Befund einer induzierten *Klebsiella pneumoniae* Pneumonie. In Mäusen mit *Klebsiella pneumoniae*-Pneumonie war nach Alkoholbehandlung der Anteil von IFN- γ produzierenden CD4⁺ ($p < 0,01$) und CD8⁺ ($p < 0,01$)-T-Zellen reduziert. Der Anteil TNF- α produzierender CD4⁺ ($p = 0,01$) und CD8⁺ ($p < 0,01$)-T-Zellen war signifikant erhöht. Die histologische Aufarbeitung der Mäuselungen zeigte eine Zunahme der pneumoniebedingten Lungenschäden. Alkohol hat somit einen unterschiedlichen Effekt auf die IFN- γ und TNF- α -Produktion in Mäusen mit *Klebsiella pneumoniae*. Beide Effekte führen zu einer verminderten Immunantwort.

1 Einleitung

1.1 Riskanter Alkoholkonsum

Nach dem Drogen- und Suchtbericht der Bundesdrogenbeauftragten 2011 trinken 9,5 Millionen Menschen in Deutschland Alkohol in riskanter Weise. 1,3 Millionen Menschen gelten als alkoholabhängig, weitere 1,7 Millionen praktizieren einen gesundheitsschädigenden, missbräuchlichen Alkoholkonsum. Jährlich sterben 73 000 Personen direkt (durch Alkoholmissbrauch) oder indirekt (unter anderem durch alkoholbedingte Unfälle) an den Folgen des Alkoholkonsums (Drogen- und Suchtbericht der Bundesdrogenbeauftragten 2011). Chronischer Alkoholkonsum von über 60g reinem Alkohol pro Tag (z.B. ca. 1,5l Bier oder 3 Gläser Wein) ist mit einer erhöhten Morbidität und Letalität im perioperativen Bereich verbunden. Postoperative Komplikationen treten 2- bis 5- mal häufiger auf und die Krankenhausverweildauer ist durchschnittlich um 50% verlängert (Jensen et al. 1988; Spies et al. 1996; Tonnesen and Kehlet 1999; von Heymann et al. 2002). Im Vordergrund der Komplikationen steht hierbei eine erhöhte Infektionsrate. Vor allem die Entwicklung einer Pneumonie oder Peritonitis sowie einer Sepsis werden häufig beschrieben (Spies et al. 2004; Spies and Rommelspacher 1999; von Heymann et al. 2002). Die Mechanismen, die für die erhöhte Infektionsrate verantwortlich sind, sind nicht vollständig bekannt. Chronischer Alkoholkonsum beeinflusst auch ohne Vorhandensein von sonstigen Organmanifestationen die Immunantwort negativ. Diese Veränderungen bewirken eine verminderte Resistenz des Organismus gegen Pathogene, insbesondere gegen gram-negative Bakterien wie *Klebsiella pneumoniae* und *Escherichia coli* (Nelson and Kolls 2002; Ruiz et al. 1999). Zudem verlaufen solche Infektionen schwerwiegender (Deaciuc et al. 1993; Jong et al. 1995; Zisman et al. 1998). Vor allem bei der Ausbildung eines acute respiratory distress syndromes (ARDS) gibt es Anzeichen dafür, dass Alkoholkonsum ein wichtiger Kofaktor ist (Moss and Burnham 2006). Besonders eine Beeinflussung der T-Zellantwort scheint hierfür mitverantwortlich zu sein.

Die Prävalenz von Patienten mit schädlichem Alkoholgebrauch liegt in der Klinik bei ca. 20% und ist stark von der jeweiligen Fachrichtung abhängig (20% Innere Medizin, bis zu 50% in einigen operativen Abteilungen) (Mann 2002; von Heymann et al. 2002). Immer noch wird weniger als die Hälfte der Patienten mit riskantem Alkoholkonsum als Risikopatienten erkannt (Sander et al. 2006).

1.2 Illegaler Substanzgebrauch

Weltweit konsumieren 155 bis 250 Millionen Menschen (3,5% - 5,7% der Weltbevölkerung) illegale Substanzen (UNODC- World Drug Report 2010). Zur Prävalenz illegalem Substanzkonsums bei Patienten, die sich einer Operation unterziehen, fehlen bislang verlässliche Daten. Die Auswirkung von ISU auf die Anästhesie, auf perioperative Komplikationen oder auf das postoperative Ergebnis wurde bislang nicht systematisch untersucht. Fallberichte beschreiben ein erhöhtes intraoperatives Risiko nach Canabiskonsum für Atemwegskomplikationen (Mills and Penfold 2003, Symons 2002). Kokain scheint das Risiko für perioperative Herzrhythmusstörungen und myokardiale ischämische Ereignisse zu erhöhen (Aslibekyan et al. 2008). Des Weiteren gibt es Berichte von Rhabdomyolysen und zerebralen Insulten nach Operationen bei Kokainkonsumenten. Amphetamine können Hyperthermien, Rhabdomyolysen, Koagulopathien und Nierenversagen verursachen. Zudem wurde von intraoperativem Kammerflimmern bei Patienten mit chronischem Amphetaminkonsum berichtet. Bei Opiatabhängigen stehen die postoperative Hyperalgesie und das Entzugssyndrom im Vordergrund (Vorrakitpokatorn et al. 2002, Steadman and Birnbach 2003). Derartige Risiken werden durch den Beikonsum von Alkohol und Nikotin noch verstärkt. Aufgrund einer Vielzahl physischer und psychischer Komorbiditäten gelten Konsumenten illegaler Drogen als Risikopatienten (Spies et al. 2001 and 2004, Yang and Longaker 2003). Durch eine rechtzeitige Detektion dieser Patienten könnte ein erhöhtes perioperatives Risiko reduziert werden.

2 Zielsetzung der Arbeit

Riskanter Alkoholkonsum erhöht das Risiko perioperativer Komplikationen bei chirurgischen Patienten. Insbesondere postoperative Infektionen erhöhen bei Patienten mit AUD die perioperative Komplikationsrate. Die Inzidenz einer bakteriellen Pneumonie ist bei Patienten mit riskantem Alkoholkonsum erhöht.

Systematische Untersuchungen bezüglich des perioperativen Risikos bei Patienten mit illegalem Substanzmissbrauch fehlen. Fallberichte geben Hinweise auf eine möglicherweise erhöhte perioperative Morbidität.

Patienten mit riskantem Konsum legaler und illegaler Substanzen können nur dann einer adäquaten perioperativen Überwachung und Therapie zugeführt werden, wenn sie als Risikopatienten von den evaluierenden Anästhesisten in der Anästhesieambulanz detektiert werden.

Somit war das erste Ziel der klinischen Arbeit, die Prävalenz von Substanzmissbrauch bei Patienten vor elektiven Operationen zu bestimmen und die Detektionsrate von Patienten mit riskantem Konsum legaler und/oder illegaler Substanzen durch die evaluierenden Anästhesisten mit einer computergestützten Selbstauskunft der Patienten zu vergleichen.

Zweites Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob der Konsum illegaler Drogen zu einer erhöhten Komplikationsrate führt, welche die Krankenhausverweildauer verlängert.

Nachweislich beeinflusst Alkohol die Zytokinproduktion negativ. $\text{TNF-}\alpha$ und $\text{IFN-}\gamma$ sind entscheidende Faktoren der Immunabwehr gegen *Klebsiella pneumoniae*.

In einem translationalen Ansatz war es daher Ziel der experimentellen Arbeit, nachzuweisen, dass eine achttägige Alkoholapplikation im murinen Tiermodell zu einer modifizierten Immunantwort - gemessen anhand der $\text{TNF-}\alpha$ - und $\text{IFN-}\gamma$ - Produktion von CD4^+ und CD8^+ T-Lymphozyten der Milz - führt. Aufgrund einer verminderten Infektabwehr führt diese Zytokin-imbalance zur Verschlechterung des klinischen Befunds einer induzierten *Klebsiella pneumoniae* Pneumonie.

3 Methodik

3.1 Klinische Arbeit

Die Arbeit wurde im Rahmen der „Lebensstilstudie“ in den Anästhesieambulanzen der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum durchgeführt. Durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Nr. 1/23/2004 vom 07.02.2006) wurde die Durchführung dieser prospektiven Observationsstudie genehmigt. Patienten wurden vor dem Narkoseaufklärungsgespräche durch Mitglieder des Studienteams über die Studie informiert. Es wurden Patienten vor elektiven operativen Eingriffen eingeschlossen. Nach Einschluss der Patienten in die Studie erfolgte eine pseudonymisierte Befragung der Studienteilnehmer zu deren Lebensstil mittels eines computergestützten Fragebogens. Anhand des Fragebogens wurden neben Basisangaben zu Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht auch maximal 111 Fragen zum Lebensstil erhoben. Diese Fragen zum Lebensstil umfassten unter anderem folgende Themenkomplexe: Rauchergewohnheiten, Alkoholkonsum anhand des AUDIT-Questionnaire und Fragen zum Konsum illegaler Drogen. Die Befragung erfolgte unmittelbar vor dem Narkoseaufklärungsgespräch. Inhalt des Fragebogens sowie die Antworten der Patienten waren den aufklärenden Anästhesisten nicht bekannt.

Alle Patienten wurden vor elektiven operativen Eingriffen durch einen Anästhesisten in der Anästhesieambulanz untersucht, um mögliche Risiken durch die Narkose für den jeweiligen Eingriff und das persönliche Risiko eines jeden Patienten abschätzen zu können. Die Ergebnisse der Untersuchung werden durch den Anästhesisten auf einem Prämedikationsprotokoll vermerkt. Unter anderem werden hier Angaben zu möglichem riskanten Substanzkonsum gemacht. Diese Angaben durch den Anästhesisten wurden mittels Aktenkontrolle systematisch ausgewertet und mit den Angaben des Patienten im computergestützten Fragebogen verglichen.

3.2 Experimentelle Arbeit

Um den Einfluss von Alkohol auf die Immunantwort gegenüber bakteriellen Infektionen zu untersuchen, wurde 32 Balb/c-Mäusen über acht Tage Alkohol (3mg/g Körpergewicht) oder NaCl 0,9% intraperitoneal injiziert. Am siebten Tag wurde bei der Hälfte der Tiere eine Pneumonie mit *Klebsiella pneumoniae* induziert. Nach Tötung am achten Tag wurden die Lungen zur histologischen Auswertung entnommen. Die T-Lymphozyten der Milz wurden isoliert und der Anteil der Interferon- γ und TNF- α produzierenden CD4⁺ und CD8⁺ Lymphozyten durchflusszytometrisch bestimmt. Alle durchgeführten Tierversuche wurden von der zuständigen Tierschutzkommission, dem Landesamt für Gesundheit und technische Sicherheit, Berlin, genehmigt (Nr. G0271/00).

4 Ergebnisse

4.1 Detektionsrate von Patienten mit riskantem Konsum legaler und illegaler Drogen in der Anästhesieambulanz

4.1.1 AUD Detektion in der Anästhesieambulanz

Mittels des computergestützten Fragebogens anhand des Goldstandards AUDIT wurden 18,1% (282 von 1556) als AUD positiv detektiert. Die Rate an AUD positiven Patienten war bei Männern (18,9%; 141 von 747) und Frauen (17,4%; 141 von 809) gleich verteilt. Patienten mit AUD waren jünger als Patienten ohne AUD (42 [27–53] vs. 49 [36–63]; $p < 0,01$) und häufiger Raucher (52,1% [147 von 282] vs. 26,9% [343 von 1274]). Zudem war der Anteil an Traumapatienten in der AUD-Gruppe signifikant höher (19,4%; 54 von 282 vs. 13,0%; 161 von 1274).

Die Gesamtprävalenz der durch die Anästhesisten detektierten Patienten mit AUD war mit 6,9% (107 von 1556) signifikant niedriger als die durch den Goldstandard AUDIT (18,1%; 282 von 1556). Die aufklärenden Anästhesisten werteten 10,8% der Männer (CI, 8.8–13.2; 81 von 747) und 3,2% der Frauen (CI, 2.2–4.6; 26 of 809) ($p < 0.01$) AUD positiv. Die Detektionsrate von AUDIT-positiven Patienten durch die evaluierenden Anästhesisten betrug 17,4% (CI, 13.3–22.1; 49 von 282). Die Detektionsrate von AUDIT-positiven Patientinnen (11,4%; CI, 6.9 –17.4) war signifikant niedriger als die von AUDIT-positiven Männern (23,4%; CI, 17.0–30.1) ($p < 0,01$). Ältere Patienten (≥ 50 Jahre) wurden häufiger detektiert als jüngere (< 50 Jahre) ($p < 0,01$).

4.1.2 ISU Detektion in der Anästhesieambulanz

Anhand des computergestützten Fragebogens gaben 7,5% (221 von 2938) der Patienten an, innerhalb der letzten 12 Monate illegale Drogen konsumiert zu haben (Tabelle 1).

Substanz	Prozent % (Anzahl n)
Cannabinoide	6,4 (204)
Kokain	2,5 (73)
Amphetamine	2,0 (58)
Drogen natürlichen Ursprungs (z.B. Pilze)	0,7 (22)
Opiate	0,8 (23)
Andere Substanzen	0,4 (13)

Tabelle 1: Anteil der Patienten mit ISU in den letzten 12 Monaten ($n=2717$). Anteil der Substanzgruppen.

ISU war in der Gruppe der 18 - 30jährigen am häufigsten (26,4% 132 von 499, $p < 0,01$). ISU positive Patienten waren häufiger Männer (69,2%) als Frauen (30,8%, $p < 0,01$) und der Anteil an Rauchern war signifikant höher (70,6%; 156 von 221 vs. 26,8%; 729 von 2717). Zudem zeigten diese Patienten häufiger einen riskanten Alkoholkonsum (38%; 68 von 221 vs. 12,5%; 340 von 2717). Nur 68 (30,8%; CI, 25,1%-37,2%) dieser Patienten wurden durch die untersuchenden Anästhesisten detektiert. Die Detektionsrate war bei den Patienten am höchsten, die angaben, einmal pro Woche oder öfter illegale Drogen zu konsumieren ($\chi^2 = 65,0$, 4 df, $p < 0,01$). ISU hatte keinen Einfluss auf die Krankenhausverweildauer (4,89 Tage vs. 6,39 Tage; $p = 0,45$).

4.2 Einfluss von Alkohol auf den Anteil IFN- γ und TNF- α produzierender T-Lymphozyten nach PMA/Ionomycin-Stimulation

Bei alkoholbehandelten Mäusen kam es zu einem signifikant größeren Gewichtsverlust bei *Klebsiella pneumoniae* Infektionen als bei NaCl-behandelten Tieren (20,0g [19,8-20,4] vs. 22,0g [21,5-22,2]). Histologisch zeigte sich eine stärker ausgeprägte Lungengewebsdestruktion.

Eine achttägige Alkoholbehandlung alleine beeinflusst weder den Anteil IFN- γ produzierender CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen noch die intrazelluläre IFN- γ Konzentration, gemessen anhand des geometrischen Mittels der Fluoreszenzintensität (Geometric MFI). Nach Infektion mit *Klebsiella pneumoniae* bewirkt eine Alkoholbehandlung eine Abnahme des Anteil von IFN- γ produzierender CD4⁺ ($p < 0,01$) und CD8⁺ ($p < 0,01$) T-Zellen nach Iono/PMA-Stimulation. Zudem kommt es zu einer signifikanten Abnahme des geometric MFI von IFN- γ gefärbten CD4⁺ ($p < 0,01$) und CD8⁺ ($p = 0,04$) Lymphozyten.

Im Gegensatz dazu steigt der Anteil TNF- α produzierender CD4⁺ ($p = 0,01$) und CD8⁺ ($p < 0,01$) T-Lymphozyten der Milz in infizierten Mäusen. Der geometric MFI TNF- α gefärbter CD4⁺ ($p < 0,01$) und CD8⁺ ($p = 0,05$) Lymphozyten steigt. Dieser Effekt trat nicht nach alleiniger Alkoholapplikation auf.

5 Diskussion

5.1 Konsum legaler und illegaler Drogen

5.1.1 Riskanter Alkoholkonsum bei Patienten der Anästhesieambulanz

Während der präanästhesiologischen Visite in der Anästhesieambulanz wurde durch die untersuchenden Anästhesisten bei einem von 14 Patienten AUD nachgewiesen. In derselben Gruppe von Patienten konnte die Detektionsrate von AUD durch die Verwendung eines standardisierten computergestützten Fragebogens deutlich gesteigert werden. Durch den Goldstandard AUDIT wurde bei einem von sechs Patienten AUD nachgewiesen. Das Screening durch die untersuchenden Anästhesisten basierte auf der Frage nach der Menge des täglichen Alkoholkonsums. Es konnte bereits durch die Arbeitsgruppe um Stockwell gezeigt werden, dass durch die alleinige Angabe der täglichen Menge konsumierten Alkohols die Anzahl von Patienten mit AUD häufig unterschätzt wird (Stockwell et al. 2004). Durch die Einführung evidenzbasierter Algorithmen kann die Detektionsrate signifikant gesteigert werden (Bosse et al. 2006).

In unserer Untersuchung unterschied sich die Prävalenz von AUD, ermittelt anhand des Goldstandard AUDIT, bei Männern und Frauen nicht signifikant (17,4% Frauen, 18,9% Männer). Insbesondere bei Frauen und jungen Patienten wurde die AUD-Prävalenz durch die Erwartungshaltung des aufklärenden Anästhesisten jedoch unterschätzt. Durch die Verwendung eines computergestützten Fragebogens wie in unserer Untersuchung könnte dieser Bias vermieden werden.

Präoperatives Screening auf AUD bietet die Möglichkeit, das Risiko perioperativer Komplikationen zu minimieren und die Patienten einer tertiären Prävention durch eine Intervention, wie zum Beispiel motivational interviewing oder brief intervention zuzuführen (Neumann et al. 2006). Bei keinem der Patienten, bei denen durch den Anästhesisten AUD nachgewiesen wurde, wurden durch den aufklärenden Anästhesisten präventive Maßnahmen zur Vermeidung alkoholbedingter Komplikationen eingeleitet.

Diese Arbeit zeigt, dass eine computerbasierte Version des AUDIT-Fragebogens ein geeignetes Instrument zur Detektion von AUD in medizinischen Bereichen mit hohem Patientendurchfluss darstellt.

5.1.2 Konsum illegaler Drogen bei Patienten in der Anästhesieambulanz

Anästhesisten stellten während des Narkoseaufklärungsgesprächs nur bei 2,3% der Patienten Konsum illegaler Substanzen fest, während durch die Verwendung eines computerge-

stützten Fragebogens bei einem von 13 Patienten (7,7%) illegaler Substanzenmissbrauch nachgewiesen werden konnte.

Die Detektion von ISU wird durch häufiges Underreporting der Patienten, das Unbehagen des untersuchenden Anästhesisten bei der Frage nach ISU und durch das Fehlen standardisierter Fragebögen erschwert. Laboruntersuchungen zur Erfassung von Substanzmissbrauch werden, wenn überhaupt, nur bei Verdacht des Arztes veranlasst (Rootman et al. 2007). 7,5% der Patienten gaben an, in den letzten zwölf Monaten illegale Substanzen konsumiert zu haben. Mit 26,4% war der Anteil in der Altersgruppe zwischen 18 und 30 Jahren besonders hoch. Anästhesisten sollten sich vergegenwärtigen, dass ISU bei jedem vierten Patienten unter 30 das perioperative Risiko erhöhen könnte.

Bislang fehlen verlässliche Zahlen über die Einflüsse von ISU oder perioperativer Abstinenz von illegalen Drogen auf das postoperative Outcome. Auch in unserer Studie wurden keine Unterschiede bei Patienten mit und ohne präoperativem ISU festgestellt. Tendenziell verblieben die Patienten mit ISU sogar kürzer im Krankenhaus. Dieser Effekt wurde schon in anderen Untersuchungen festgestellt und könnte in der Motivation von Patienten mit ISU begründet liegen, das Krankenhaus so schnell als möglich zu verlassen, um illegale und legale Substanzen wieder konsumieren zu können (Bressi et al. 2006). Eine Vielzahl von Fallberichten deutet jedoch auf ein erhöhtes perioperatives Risiko hin.

Ein standardisierter computergestützter Fragebogen könnte daher helfen, den Konsum illegaler Substanzen bei Patienten präoperativ zu detektieren. Durch präventive Maßnahmen wie ein erweitertes Monitoring während der Narkose, eine intensivere postoperative Überwachung und eine medikamentöse Prophylaxe könnte somit die Häufigkeit perioperativer Komplikationen reduziert werden. Zudem könnten Patienten durch ein computergestütztes Screening in der Anästhesieambulanz einer therapeutischen Intervention wie zum Beispiel einer Kurzintervention und einer intensiven Suchttherapie zugeführt werden. Mit dem Projekt BRIA, Brückenintervention in der Anästhesiologie, beschreitet unsere Klinik erste Schritte in diese Richtung.

5.2 Einfluss von riskantem Alkoholkonsum auf die T-Zellfunktion

Insbesondere eine erhöhte postoperative Infektionsrate gefährdet Patienten mit AUD in der perioperativen Phase. In einem translationalen Ansatz wurden anhand eines Mausmodells die Auswirkungen einer achttägigen Alkoholapplikation auf eine *Klebsiella pneumoniae* Pneumonie untersucht.

Ohne Infektion konnten wir keinen Effekt auf den Anteil IFN- γ und TNF- α produzierender CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen durch eine achttägige Alkoholgabe beobachten. Dies entspricht

dem Ergebnis anderer Arbeitsgruppen, welche ebenfalls keinen Einfluss durch eine bis zu 10tägige Alkoholbehandlung nachwiesen (Chadha et al. 1991; Starkenburg et al. 2001; Boyadjieva et al. 2002).

Während es zu keiner Veränderung der intrazellulären IFN- γ Konzentration kommt, führt eine achttägige Gabe von Alkohol zu erhöhten intrazellulären Spiegeln von TNF- α .

Verantwortlich für diesen Effekt ist das TNF- α converting enzyme (TACE), eine Metalloproteinase, welche TNF- α spaltet, bevor es die Zellmembran verlassen kann. TACE wird durch Alkohol inhibiert, wodurch es zu einer Akkumulation von intrazellulärem TNF- α kommt (Zhang et al. 2000; Zhao et al. 2003, 2004).

Während einer Infektion mit *Klebsiella pneumoniae* kommt es zu einem gegenteiligen Effekt auf IFN- γ und TNF- α produzierende CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen der murinen Milz bei Mäusen mit und ohne Alkoholbehandlung. Der Anteil IFN- γ produzierender CD4⁺ und CD8⁺ Zellen sinkt nach achttägiger Alkoholapplikation. Zudem fällt die intrazelluläre IFN- γ Konzentration. Die intrazelluläre TNF- α Konzentration und der Anteil TNF- α produzierender Zellen der murinen Milz steigen hingegen nach achttägiger Alkoholbehandlung in Mäusen mit *Klebsiella pneumoniae* Pneumonie. Mason et al. (2004) und Zisman et al. (1998) beschreiben diesen suppressiven Effekt von Alkohol auf IFN- γ produzierende T-Zellen, welcher die pulmonale Bakterienelemination einschränkt und die pulmonale Schädigung aggraviert. Vermutlich kommt es zu einer kompensatorischen Aktivierung TNF- α produzierender CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen, korrelierend mit einer erhöhten bakteriellen Last. Durch eine Inhibierung von TACE kommt es zudem zu einer verringerten Ausschüttung von TNF- α und somit zu einer weiteren kompensatorischen Aktivierung TNF- α produzierender CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen.

Analog zu den durchflusszytometrischen Ergebnissen kam es bei den ausschließlich mit Alkohol behandelten Tieren zu keiner Veränderung der Lungenstruktur in den histologischen Proben und dem klinischen Bild der Mäuse. Bei einer Infektion mit *Klebsiella pneumoniae* konnte eine stärker ausgeprägte Lungenschädigung bei alkoholbehandelten Tieren beobachtet werden. Zudem war der Gewichtsverlust der Tiere größer, was mit der Schwere der Inflammation korreliert (Ebong et al. 1999). Dies macht den großen Einfluss übermäßigen Alkoholkonsums auf das Immunsystem und die Folgen für den Organismus deutlich.

In einem weiteren Schritt wurde von der Arbeitsgruppe ein operatives Mausmodell entwickelt, um die Auswirkungen eines chirurgischen Traumas bei alkoholvorbehandelten Tieren auf die Infektabwehr zu untersuchen.

Es bedarf weiterer Untersuchungen, um die Pathophysiologie bei chirurgischen Patienten mit AUD besser zu verstehen und Strategien zur Risikoreduktion zu entwickeln.

Literaturverzeichnis

- Bosse, G., J.P.Breuer, C.Spies. 2006. „The resistance to changing guidelines: What are the challenges and how to meet them.“ *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20:379–95.
- Boyadjieva, NI, M.Dokur, J.P. Advis, G.G. Meadows, D.K. Sarkar. 2002. “Beta-endorphin modulation of lymphocyte proliferation: effects of ethanol.“ *Alcohol Clin Exp Res*. 26(11):1719-27.
- Bressi, SK, Marcus SC, Solomon PL. 2006. “The impact of psychiatric comorbidity on general hospital length of stay.“ *Psychiatr Q*. 77(3):203-9.
- Chadha, K.C., I.Stadler, B.Albini, S.M.Nakeeb, and H.R.Thacore. 1991. "Effect of alcohol on spleen cells and their functions in C57BL/6 mice." *Alcohol*. 8:481-485.
- Drogen- und Suchtbericht 2011. http://drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Service/Publikationen/Drogen_und_Suchtbericht_2011_110517_Drogenbeauftragte.pdf 20.Juni 2011
- Deaciuc, I.V., K.H.McDonough, G.J.Bagby, and J.J.Spitzer. 1993. "Alcohol consumption in rats potentiates the deleterious effect of gram-negative sepsis on hepatic hyaluronan uptake." *Alcohol Clin Exp Res*. 17:1002-1008.
- Ebong, S.J., D.R.Call, G.Bolgos, D.E.Newcomb, J.L.Granger, M.O'Reilly, D.G.Remick .1999. "Immunopathologic responses to non-lethal sepsis." *Shock* 12:118–126.
- Jensen, N.H., J.K.Christensen, L.Dragsted, J.Jorgensen, and J.Qvist. 1988. "[Morbidity and mortality of alcoholics during hospitalization in intensive care units]." *Ugeskr.Laeger*. 150:733-735.
- Jong, G.M., T.R.Hsiue, C.R.Chen, H.Y.Chang, and C.W.Chen. 1995. "Rapidly fatal outcome of bacteremic *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in alcoholics." *Chest*. 107:214-217.
- von Heymann, C., J.Langenkamp, N.Dubisz, V.von Dossow, W.SchHaffartzik, H.Kern, W.J.Kox, C.Spies. 2002. "Posttraumatic immune modulation in chronic alcoholics is associated with multiple organ dysfunction syndrome." *J Trauma*. Jan;52(1):95-103.
- Mann, K. 2002. "Neue ärztliche Aufgaben bei Alkoholproblemen." *Deutsches Ärzteblatt*. 99.
- Mason, C.M., E.Dobard, P.Zhang, S.Nelson. 2004. „Alcohol exacerbates murine pulmonary tuberculosis.“ *Infect Immun* 72:2556–2563.
- Moss, M. and E.L.Burnham. 2006: "Alcohol abuse in the critically ill patient." *Lancet*. 23;368:2231-42.
- Nelson, S. and J.K.Kolls. 2002. "Alcohol, host defence and society." *Nat.Rev Immunol*. 2:205-209.
- Neumann, T., B.Neuner, E.Weiss-Gerlach, H.Tønnesen, L.M.Gentilello, K.D.Wernecke, K.Schmidt, T.Schröder, H.Wauer, A.Heinz, K.Mann, J.M.Müller, N.Haas, W.J.Kox, C.D.Spies. 2006: "The effect of computerized tailored brief advice on at-risk drinking in subcritically injured trauma patients." *J Trauma*. 61(4):805-14.
- Rootman, D.B., R.Mustard, V.Kalia, N.Ahmed. 2007. "Perceptions and realities of testing for alcohol and other drugs in trauma patients." *J Trauma* 63(6):1370-3.
- Ruiz, M., S.Ewig, A.Torres, F.Arancibia, F.Marco, J.Mensa, M.Sanchez, and J.A.Martinez. 1999. "Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology." *Am J Respir.Crit Care Med*. 160:923-929.

- Sander, M., T. Neumann, V. von Dossow, H. Schonfeld, A. Lau, V. Eggers, and C. D. Spies. 2006. "[Alcohol use disorder: risks in anesthesia and intensive care medicine]." *Internist (Berl)*. 47:332-341.
- Spies, C. D., B. Neuner, T. Neumann, S. Blum, C. Muller, H. Rommelspacher, A. Rieger, C. Sanft, M. Specht, L. Hannemann, H. W. Striebel, and W. Schaffartzik. 1996. "Intercurrent complications in chronic alcoholic men admitted to the intensive care unit following trauma." *Intensive Care Medicine*. 22:286-293.
- Spies, C. D. and H. Rommelspacher. 1999. "Alcohol withdrawal in the surgical patient: Prevention and treatment." *Anesthesia and Analgesia*. 88:946-954.
- Spies, C. D., H. Toennesen, S. Andreasson, A. Helander, K. Conigrave. 2001. "Perioperative morbidity and mortality in chronic alcoholic patients." *Alcohol Clin Exp Res*. 25:164S-70S
- Spies, C. D., V. von Dossow, V. V. Eggers, G. Jetschmann, R. El Hilali, J. Egert, M. Fischer, T. Schroder, C. Hoflich, P. Sinha, C. Paschen, P. Mirsalim, R. Brunsch, J. Hopf, C. Marks, K. D. Wernecke, F. Pragst, H. Ehrenreich, C. Muller, H. Tonnesen, W. Oelkers, W. Rohde, C. Stein, and W. J. Kox. 2004. "Altered cell-mediated immunity and increased post-operative infection rate in long-term alcoholic patients." *Anesthesiology*. 100:1088-1100.
- Starkenburger, S., M. E. Munroe, and C. Waltenbaugh. 2001. "Early alteration in leukocyte populations and Th1/Th2 function in ethanol-consuming mice." *Alcohol Clin Exp Res*. 25:1221-1230.
- Steadman J. L. and D. J. Birnbach. "Patients on party drugs undergoing anesthesia." *Curr Opin Anaesthesiol*. 16:147-52.
- Stockwell, T., S. Donath, Cooper-Stanbury, T. Chikritzhs, P. Catalano, C. Mateo. 2004. "Under-reporting of alcohol consumption in household surveys: A comparison of quantity-frequency, graduated-frequency and recent recall." *Addiction*; 99:1024-33.
- Tonnesen, H. and H. Kehlet. 1999. "Preoperative alcoholism and postoperative morbidity." *Br. J Surg*. 86:869-874.
- Vorrakitpokatorn P., A. Limsakul. 2002. "Drug-induced hyperthermia and rhabdomyolysis during the perioperative period: report of three patients." *J Med Assoc Thai*: 85(Suppl3):S884-92.
- United Nations Office On Drugs And Crime. 2010. World Drug Report 2010. http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2010/World_Drug_Report_2010_lo-res.pdf 22. Juni 2011
- Yang, G. P. and M. T. Longaker. "Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized, controlled trial." *Ann Surg*. 238:6-8.
- Zhang, Z, J. Cork, P. Ye, D. Lei, P. O. Schwarzenberger, W. R. Summer, J. E. Shellito, S. Nelson, J. K. Kolls. 2000. "Inhibition of TNF-alpha processing and TACE-mediated ectodomain shedding by ethanol." *J Leukoc Biol* 67:856-862.
- Zhao, X. J., L. Marrero, K. Song, P. Oliver, S. Y. Chin, H. Simon, J. R. Schurr, Z. Zhang, D. Thoppil, S. Lee, S. Nelson, J. K. Kolls. 2003. "Acute alcohol inhibits TNF-alpha processing in human monocytes by inhibiting TNF/TNF-alpha-converting enzyme interactions in the cell membrane." *J Immunol* 170:2923-2931.

Zhao, X.J., P. Oliver, K. Song, J. Schurr, Z. Zhang, J.K. Kolls. 2004. "Chronic ethanol enhances ectodomain shedding in T cells and monocytes." *Alcohol Clin Exp Res* 28:1399–1407.

Zisman, D.A., R.M.Strieter, S.L.Kunkel, W.C.Tsai, J.M.Wilkowski, K.A.Bucknell, and T.J.Standiford. 1998. "Ethanol feeding impairs innate immunity and alters the expression of Th1- and Th2-phenotype cytokines in murine *Klebsiella pneumoniae*." *Alcohol Clin Exp Res*. 22:621-627.

Anteilerklärung

Robin Kleinwächter hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1: M. Kip, T. Neumann, C. Jugel, **R. Kleinwächter**, E. Weiss-Gerlach, M.

Guill, C. Spies;

*“New strategies to detect alcohol use disorders in the preoperative assessment clinic of a German university hospital.”*Anesthesiology. 2008 Aug

Impact factor: 5.1

20 Prozent

Der Beitrag im Einzelnen: Der Einschluss der ausgewerteten Patienten wurde von dem Doktoranden organisiert. Der Doktorand war an der Ausarbeitung des Manuskripts einschließlich des Begutachtungsverfahrens war von Anfang bis zur Veröffentlichung maßgeblich beteiligt.

Publikation 2: **R. Kleinwächter**, F. Kork, E. Weiss-Gerlach, A. Ramme, H. Linnen, F. Radtke, A. Lütz, H. Krampe, C. Spies;

„Improving the detection of illicit substance use in preoperative anesthesiological assessment“ Minerva Anesthesiol. 2009 Nov 24.

Impact factor: 1.6

45 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Der Doktorand war maßgeblich an der Hypothesenentwicklung beteiligt. Der Einschluss der ausgewerteten Patienten wurde von dem Doktoranden organisiert und die hat die Studie nach Beratung mit einem Biostatistiker selbständig statistisch ausgewertet. Er verfasste das Manuskript und war am Begutachtungsverfahren bis zur Veröffentlichung maßgeblich beteiligt.

Publikation 3: N. Lanzke, **R. Kleinwächter**, S. Kerschischnik, L. Sargsyan, D. Groneberg, T. Kamradt, O. Liesenfeld, V. Krenn, M. Sander, C. Spies;

“Differential effects of ethanol on IFN- γ - and TNF- α -producing splenic T lymphocytes in a murine model of gram-negative pneumonia.” Addiction Biology, 2007 Mar

Impact factor: 2.8

35 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Der Doktorand war maßgeblich an der Etablierung des Modells beteiligt. Die Behandlung und Aufarbeitung der Tiere wurde durch den Doktoranden mit durchgeführt. Die durchflusszytometrischen Messungen erfolgten durch den Doktoranden. An der Ausarbeitung des Manuskripts war er von Anfang bis zur Veröffentlichung maßgeblich beteiligt.

Robin Kleinwächter

„Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.“

Publikationsliste Robin Kleinwächter

Originalarbeiten:

1. F. Kork, **R. Kleinwächter**, E., S. Broecker, F. Pragst, KD. Wernecke, C. Spies.
Oral fluid testing for illicit substance use in anesthesiological care.
J Int Med Res in press 2012
2. F. Radtke, M. Franck, N. Papkalla, T. Herbig, E. Weiss-Gerlach, **R. Kleinwächter**, K. Wernecke, C. Spies.
Postoperative cognitive dysfunction: computerized and conventional tests showed only moderate inter-rater reliability.
J Anesth. 2010 Aug;24(4):518-25. Epub 2010 May 28.
3. **R. Kleinwächter**, F. Kork, E. Weiss-Gerlach, A. Ramme, H. Linnen, F. Radtke, A. Lütz, H. Krampe, C. Spies;
Improving the detection of illicit substance use in preoperative anesthesiological assessment
Minerva Anesthesiol. 2009 Nov 24.;
4. F. Radtke, M. Franck, S. Oppermann, A. Lütz, M. Seeling, A. Heymann, **R. Kleinwächter**, F. Kork, Y. Skrobik C. Spies;
[The Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)--translation and validation of intensive care delirium checklist in accordance with guidelines];
Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2009 Feb;44(2):80-6. Epub 2009 Feb 6
5. M. Kip, T. Neumann, C. Jugel, **R. Kleinwachter**, E. Weiss-Gerlach, M. Guill, C. Spies;
New strategies to detect alcohol use disorders in the preoperative assessment clinic of a German university hospital.
Anesthesiology. 2008 Aug;109(2):171-9.
6. A. Lütz, F. Radtke, M. Franck, M. Seeling, J. Gaudreau, **R. Kleinwächter**, F. Kork, A. Zieb, A. Heymann, C. Spies;
The Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC)
Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2008 Feb;43(2):98-102.
7. N. Lanzke, **R. Kleinwächter**, S. Kerschischnik, L. Sargsyan, D. Groneberg, T. Kamradt, O. Liesenfeld, V. Krenn, M. Sander, C. Spies;
Differential effects of ethanol on IFN- γ - and TNF- α -producing splenic T lymphocytes in a murine model of gram-negative pneumonia.
Addiction Biology, 2007 Mar; 12(19): 59-68;

Übersichtsartikel:

1. F. Kork, R. **Kleinwächter**, L. Kaufner, E. Weiß-Gerlach, JP Siedentopf, C. Spies
Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2011 Oct;46(10):640-646.
2. **R. Kleinwächter**, I. Nachtigall, C. Spies;
Alkoholabhängigkeit: Ein unabhängiger Risikofaktor für Intensivpatienten;
Intensiv-News, Ausgabe 3/2007;

Abstracts:

1. **R. Kleinwächter**, F. Kork, J. Buenzow, C. Spies;
Effects of perioperative betablockade on Monocyte function and postoperative infection rate
ESCM 2009; Wien, Österreich
2. **R. Kleinwächter**, F. Kork, S. Hagner, C. Spies;
Influence of Intraoperative Blood Glucose on Monocyte Function and Postoperative Infection
Rate
ASA 2008, Orlando, USA
3. F. Kork, **R. Kleinwächter**, J. Bünzow, C. Spies;
Proton Pump Inhibitors Increase Postoperative Infection Rate in Risk Patients
ASA 2008, Orlando, USA
4. **R. Kleinwächter**, F. Kork, S. Hagner, C. Spies;
Einfluss der intraoperativen Blutzuckereinstellung auf die Monozytenfunktion sowie die
postoperative Infektionsrate bei Risikopatienten
DAC 2008, Nürnberg
5. F. Kork, **R. Kleinwächter**, J. Bünzow, C. Spies;
Protonenpumpenhemmer erhöhen die postoperative Infektionsrate
DAC 2008, Nürnberg
6. **R. Kleinwächter**, F. Kork, H. Linnen, A. Ramme, C. Spies;
The Prevalance of Illegale Substance Abuse in Operative Departments – Still an
Underestimated Issue.
ASA 2007, San Fransisco, USA
7. F. Kork, **R. Kleinwächter**, C. Spies
Prävalenz des illegalen Drogenkonsums bei Patienten in operativen Kliniken.
Deutscher Suchtkongress 2007, München (2.Platz Posterwettbewerb)
8. M. Kip, A. Mossner, **R. Kleinwaechter**, C. Jugel, E. Weiss-Gerlach, T. Neumann, C. Spies;
Implementierung der Diagnostik der Alkoholkrankheit in operativen Kliniken.
3. Berliner Symposium Geschlechterforschung in der Medizin 2007, Berlin
(1.Platz Posterwettbewerb)
9. **R. Kleinwächter**; N. Lanzke; L. Sargsyan; A. Lehmann; F. Bast; D. Groneberg;
C. Spies; Effects of alcohol and surgery on IFN- γ production of splenic T-cells in a murine
model of gram-negative pneumonia and endotoxinaemia.
SLB 2004, Toronto, Kanada
10. T. Dettenborn; T. Gamer; F. Bast; S. Kerschischnik; **R. Kleinwächter**; D. Groneberg; C.
Spies;
Effects of alcohol on macrophage and lymphocyte cytokine production in a murine model of
gram-negative pneumonia and sepsis.
RSA 2004, Vancouver, Kanada

Vorträge:

1. **R. Kleinwächter** 2009 "Drogen- und Alkoholmessung: Screening in der Anästhesieambulanz/Notaufnahme - Risikoevaluation" 10. Hauptsadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Anästhesiologie und Intensivmedizin
2. **R. Kleinwächter** 2008 "Sucht in der Anästhesie: -Risiko bei Patienten, -Screening in der Anästhesieambulanz" 10. Hauptsadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Preise:

1. 2. Posterpreis auf dem 8. Interdisziplinären Kongress für Suchtmedizin, verliehen an die Herrn Dr. F. Kork und **R. Kleinwächter**, München, Juli 2007
"Prävalenz des illegalen Drogenkonsums bei Patienten in operativen Kliniken"
2. 1. Posterpreis auf 3. Berliner Symposium Geschlechterforschung in der Medizin 2007, Berlin
M. Kip , A. Mossner , **R. Kleinwächter**, C. Jugel, E. Weiss-Gerlach, T. Neumann, C. Spies;
Implementierung der Diagnostik der Alkoholkrankheit in operativen Kliniken.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass die Dissertation von mir, Robin Kleinwächter, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst wurde, dass sie auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und dass die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 8. Januar 2012

Robin Kleinwächter

Danksagung

Nach dem Abschluss der Untersuchung und sowie Fertigstellung der Dissertation ist es mir ein Bedürfnis, mich bei den nachfolgend aufgeführten Personen zu bedanken.

Ein erster und besonderer Dank geht an dieser Stelle an meine Doktormutter, Frau Professor Dr. med. Claudia Spies, Klinikdirektorin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, Charité Universitätsmedizin Berlin. Ich danke für die optimistische, konsequente, kritische und stets motivierende Unterstützung bei der Durchführung der Studie und Anfertigung dieser Arbeit. Insbesondere danke ich für die Möglichkeit auf internationalen Kongressen die Ergebnisse präsentieren zu können und dort mit herausragenden Wissenschaftlern auf dem Gebiet der Alkoholforschung zu diskutieren.

Insbesondere möchte ich mich bei Dr. Felix Kork für die gute Zusammenarbeit bei der Umsetzung der Lebensstilstudie bedanken.

Ein großer Dank für die gute, intensive Betreuung und Hilfsbereitschaft geht an die wissenschaftlichen Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin: Nadine Lanzke und Franziska Klebe.

Ich danke Prof. Thomas Kamradt, ehemals Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin, und seiner Arbeitsgruppe für die unermüdliche Hilfe bei der Erlernung der Methodik und für die Großzügigkeit, ihre Labore für Versuche mit benutzen zu können. Vor allem danke ich Dr. Kerstin Bonhagen die jeder Zeit für Fragen bezüglich der durchflusszytometrischen Probleme zur Verfügung stand.

Des Weiteren danke ich Prof. Dr. Wernecke, Stostana GmbH, ehemaliger Leiter des Instituts für Biomedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, für die Beratung bei der statistischen Analyse der Ergebnisse.

Ich bedanke mich bei den übrigen Doktoranden unserer Arbeitsgruppe Thore Gamer, Saskia Kerschischnik und Florian Bast. Die Zusammenarbeit hat sehr viel Spaß gemacht und war sehr fruchtbar.

Zuallerletzt danke ich meinen Eltern, ohne deren Unterstützung weder die Erstellung dieser Arbeit noch das Medizinstudium für mich möglich gewesen wäre.