

Aus dem Zentralinstitut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Faktor XIII bei Malignompatienten –
Untersuchungen von Faktor XIII im Gewebe, Plasma und
Wundsekret von HNO-Patienten nach ausgedehnter
Tumorresektion,
Einfluss auf die postoperative Wundheilung**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Heike Bauhuis
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. E. Köttgen
2. Priv.-Doz. Dr. med. P. Agha-Mir-Salim
3. Priv.-Doz. Dr. med. B. Mazurek

Datum der Promotion: 11.08.2008

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Der Blutgerinnungsfaktor XIII	1
1.1.1. Vorkommen und Syntheseort	1
1.1.2. Struktur	1
1.1.3. Wirkung	2
1.1.3.1. Wirkungsmechanismus	2
1.1.3.2. Funktion	4
1.1.3.2.1. Funktionen im Bereich der Hämostase	4
1.1.3.2.1.1. Fibrinstabilisierung	4
1.1.3.2.1.2. Fibrinolysehemmung durch Einbau von α_2 -Antiplasmin	4
1.1.3.2.2. Funktionen im Bereich der Wundheilung	4
1.1.3.2.2.1. Fibroblasten- und Osteoblastenstimulation	4
1.1.3.2.2.2. Einfluss auf die endotheliale Barriere	5
1.2. Nachweisverfahren zur Bestimmung von Faktor XIII	5
1.2.1. Historische Nachweisverfahren	5
1.2.2. Berichrom® Faktor XIII-Test nach FICKENSCHER	5
1.2.3. ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)	6
1.3. Erkrankungen im Zusammenhang mit Faktor XIII	6
1.3.1. Klinik des angeborenen Faktor XIII-Mangels	6
1.3.2. Klinik des erworbenen Faktor XIII-Mangels	7
1.4. Klinische Anwendung der Faktor XIII-Substitution	8
1.4.1. Blutungen infolge eines Faktor XIII-Mangels	8
1.4.1.1. Blutungskomplikationen bei Leukämien und myeloproliferativen Erkrankungen	8
1.4.1.2. Gastrointestinale Blutungen	8
1.4.2. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	9
1.4.3. Knochenbruchheilung	9
1.4.4. Wundheilungsstörungen	10
1.4.4.1. Ulcera cruris	10

1.4.4.2. Wundheilungsstörungen im Kopf-Hals-Bereich	11
1.4.5. Andere Einsatzgebiete der Faktor XIII-Substitution	11
1.5. Schritte der Wundheilung	12
1.6. Tumorerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich	12
1.6.1. Epidemiologie	12
1.6.2. Ätiologie	12
1.6.3. Histopathologie, Tumorausdehnung und Prognose	13
1.6.4. Therapie	14
2. Herleitung der Aufgabenstellung	15
2.1. Einfluss einer Faktor XIII-Prophylaxe auf das Auftreten von Wundheilungsstörungen nach Tumorsektion im Kopf-Hals-Bereich	15
2.1.1. Zielstellung und Durchführung einer randomisierten, prospektiven Studie an der HNO-Klinik der Charité	15
2.1.2. Ergebnisse der Vorstudie	16
2.2. Liefert die Bestimmung von „lokalem“ Faktor XIII einen Prognosefaktor für das Auftreten von Wundheilungsstörungen?	17
3. Material und Methoden	18
3.1. Patientenkollektiv	18
3.1.1. Art der Untersuchungen	18
3.1.2. Risikogruppenzuteilung	19
3.1.3. Postoperative Behandlung	20
3.1.4. Bewertung der Wundheilung	20
3.2. Versuchsvorbereitung	20
3.2.1. Probengewinnung	20
3.2.2. Aufbereitung der Wundsekrete	21
3.2.3. Aufbereitung der Gewebeproben	21
3.3. Versuche zur Stabilität von Faktor XIII	21

3.4. Bestimmung der Faktor XIII-Konzentration mittels ELISA	22
3.4.1. Prinzip der Faktor XIII-Bestimmung mittels ELISA	22
3.4.2. Geräte und Reagenzien	22
3.4.3. Durchführung des ELISA mit Wundsekreten und homogenisierten Gewebeproben	23
3.4.4. Kontrollen	23
3.5. Bestimmung des Fibrinogengehalts der Wundsekrete	23
3.5.1. Prinzip der Fibrinogenbestimmung nach CLAUSS	23
3.5.2. Testdurchführung	24
3.5.3. Kontrollen	24
3.6. Bestimmung des Proteingehalts der Gewebeproben	24
3.6.1. Prinzip der Proteinbestimmung nach LOWRY	24
3.6.2. Testdurchführung	24
3.6.3. Kontrollen	24
3.7. Statistische Auswertung	25
4. Ergebnisse	26
4.1. Versuche zur Stabilität von Faktor XIII	26
4.2. Diagnose und Therapie	26
4.2.1. Verteilung der Kopf-Hals-Tumoren	26
4.2.2. Tumorstaging	27
4.2.3. Histologie	27
4.2.4. Operative Therapie	28
4.3. Risikogruppenzuordnung	29
4.3.1. Altersverteilung	30
4.3.2. Geschlechtsverteilung	30
4.3.3. Präoperative Anämie	30
4.3.4. Nebenerkrankungen	31
4.3.5. Operationsdauer	32
4.3.6. Frühe Zweitoperation	32

4.3.7. Menge der Blutproduktesubstitution	32
4.3.8. Systemische postoperative Komplikationen	32
4.4. Faktor XIII-Aktivität im Plasma	33
4.4.1. Risikogruppen	33
4.4.2. Substitution mit Faktor XIII-Konzentrat	35
4.4.3. Wundheilungsstörungen	38
4.5. Bestimmungen in Proben der Drainageflüssigkeiten	41
4.5.1. Menge der Wundsekrete	41
4.5.1.1. Risikogruppen	41
4.5.1.2. Substitution mit Faktor XIII-Konzentrat	42
4.5.1.3. Wundheilungsstörungen	43
4.5.2. Faktor XIII-Konzentration in Wundsekreten	44
4.5.2.1. Risikogruppen	44
4.5.2.2. Substitution mit Faktor XIII-Konzentrat	46
4.5.2.3. Wundheilungsstörungen	47
4.5.3. Fibrinogengehalt in Wundsekreten	48
4.5.3.1. Risikogruppen	48
4.6. Bestimmungen in Gewebeproben	49
4.6.1. Faktor XIII-Konzentration in Gewebeproben	49
4.6.1.1. Risikogruppen	49
4.6.1.2. Wundheilungsstörungen	51
4.6.2. Proteingehalt der Gewebeproben	52
4.6.2.1. Risikogruppen	52
4.7. Wundheilung	53
4.7.1. Differenzierung der Wundheilungsstörungen	54
4.7.2. Substitution mit Faktor XIII-Konzentrat	54
5. Diskussion	56
5.1. Diagnose und Therapie	56
5.1.1. Verteilung der Kopf-Hals-Tumoren	56
5.1.2. Tumorstaging	56

5.1.3. Histologie	57
5.1.4. Operative Therapie	57
5.2. Risikogruppenzuordnung	57
5.2.1. Altersverteilung	58
5.2.2. Geschlechtsverteilung	58
5.2.3. Präoperative Anämie	58
5.2.4. Nebenerkrankungen	58
5.2.5. Operationsdauer	59
5.2.6. Frühe Zweitoperation	59
5.2.7. Menge der Blutproduktesubstitution	59
5.2.8. Systemische postoperative Komplikationen	60
5.3. Faktor XIII-Aktivität im Plasma	60
5.3.1. Präoperativer Ausgangswert	60
5.3.1.1. Risikogruppen	61
5.3.1.2. Substitution mit Faktor XIII-Konzentrat	62
5.3.1.3. Wundheilungsstörungen	63
5.3.2. Postoperativer Verlauf	64
5.3.2.1. Risikogruppen	64
5.3.2.2. Substitution mit Faktor XIII-Konzentrat	66
5.3.2.3. Wundheilungsstörungen	68
5.4. Bestimmungen in Proben der Drainageflüssigkeiten	70
5.4.1. Menge der Wundsekrete	70
5.4.1.1. Risikogruppen	70
5.4.1.2. Substitution mit Faktor XIII-Konzentrat	70
5.4.1.3. Wundheilungsstörungen	72
5.4.2. Faktor XIII-Konzentration in Wundsekreten	72
5.4.2.1. Risikogruppen	72
5.4.2.2. Substitution mit Faktor XIII-Konzentration	73
5.4.2.3. Wundheilungsstörungen	73
5.5. Bestimmungen in Gewebeproben	73
5.5.1. Faktor XIII-Konzentration in Gewebeproben	73

5.5.1.1. Risikogruppen	74
5.5.1.2. Wundheilungsstörungen	74
5.6. Wundheilung	74
5.6.1. Risikogruppen	74
5.6.2. Substitution mit Faktor XIII-Konzentrat	75
6. Zusammenfassung	78
7. Literaturverzeichnis	81
8. Abkürzungsverzeichnis	92
9. Lebenslauf	93
10. Danksagung	94
11. Erklärung an Eides statt	95