

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Erfolgt die hämostatische Wirkung von DDAVP durch die Erhöhung  
der Plasmaspiegel von Endothelin-1 bei alkoholkranken Patienten?

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Maike Christina Bödecker

aus Stadthagen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Spies  
2. Prof. Dr. med. K. Stangl  
3. Priv.-Doz. Dr. med. M. Backmund

Datum der Promotion: 28.01.2009

# Inhaltsverzeichnis

1.	Anmerkungen	6
2.	Abkürzungen	7
3.	Einleitung	9
	3.1. Der alkoholranke Patient	9
	3.2. DDAVP	10
	3.3. Endothelin-1	11
	3.4. Vasopressin	12
	3.5. Zusammenhang	13
4.	Zielsetzung	14
5.	Patienten und Methodik	15
	5.1. Patienten	15
	5.1.1. Einschlusskriterien	15
	5.1.2. Ausschlusskriterien	15
	5.1.3. Abbruchkriterien	16
	5.1.4. Gruppeneaufteilung	16
	5.2. Alkoholismusrelevante Diagnostik	17
	5.2.1. DSM-IV-Kriterien	17
	5.2.2. Der CAGE-Fragenkatalog	18
	5.3. Studienprotokoll	18
	5.4. Laborparameter	19
	5.4.1. Vasopressin und Endothelin-1	19
	5.4.1.1. Vasopressin	20
	5.4.1.2. Endothelin-1	21
	5.5. Blutverluste	23
	5.6. Statistische Analyse	23
6.	Ergebnisse	25
6.a.	Vergleich aller Gruppen	25
	6.1.1. Basischarakteristika und alkoholismusrelevante Parameter aller Gruppen	25
	6.1.2. Endothelin-1-Spiegel aller Gruppen	27
	6.1.3. Vasopressin-Spiegel aller Gruppen	29

6.b.	Vergleich der einzelnen Gruppen	31
	6.2. Vergleich der Gruppe 1 mit der Gruppe 2 (alkoholranke Patienten, die ein Placebopräparat oder DDAVP erhielten)	31
	6.2.1. Basischarakteristika und alkoholismusrelevante Parameter	31
	6.2.2. Endothelin-1	32
	6.2.3. Vasopressin	34
	6.3. Vergleich der Gruppe 2 mit der Gruppe 4 (alkoholranke und nicht alkoholranke Patienten, die DDAVP erhielten)	36
	6.3.1. Basischarakteristika und alkoholismusrelevante Parameter	36
	6.3.2. Endothelin-1	37
	6.3.3. Vasopressin	38
	6.4. Vergleich der Gruppe 1 mit der Gruppe 3 (alkoholranke und nicht alkoholranke Patienten, die als Kontrollgruppen ein Placebopräparat erhielten)	40
	6.4.1. Basischarakteristika und alkoholismusrelevante Parameter	40
	6.4.2. Endothelin-1	41
	6.4.3. Vasopressin	43
	6.5. Vergleich der Gruppe 3 mit der Gruppe 4 (nicht alkoholranke Patienten, die ein Placebopräparat oder DDAVP erhielten)	45
	6.5.1. Basischarakteristika und alkoholismusrelevante Parameter	45
	6.5.2. Endothelin-1	46
	6.5.3. Vasopressin	48
	6.6. Blutverluste	50
	6.7. Korrelation ET-1/Vasopressin	51
7.	Diskussion	54
	7.1. Basischarakteristika	54
	7.2. Alkoholismusrelevante Diagnostik	55
	7.3. Endothelin-1	55
	7.4. Vasopressin	57
	7.5. Blutverluste	59
	7.6. Diskussion der Fehlermöglichkeiten	61
	7.7. Schlussfolgerung	62
8.	Zusammenfassung	63
9.	Literaturverzeichnis	64

10.	Lebenslauf	72
11.	Danksagung	73
12.	Erklärung	74

# 1. Anmerkungen

Originalarbeit

“The perioperative Endothelin-1 and Vasopressin levels in patients with alcohol use disorder“ (in Vorbereitung)

## 2. Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AES	Alkoholentzugssyndrom
ANP	Atrial Natriuretisches Peptid
ALD	alcoholic liver disease = alkoholische Lebererkrankung
BAC	Blutalkoholkonzentration
Big ET	Proendothelin
CAGE	alkoholismusrelevanter Fragenkatalog
CDT	Kohlenhydratdefizientes Transferrin
CK	Kreatinkinase
CRF	Corticotropin-Releasing-Factor
DDAVP	1-Deamino-8-D-Arginin Vasopressin = Desmopressin
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECE	Endothelin Converting Enzyme
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
EKG	Elektrokardiogramm
ET-1	Endothelin-1
ET-2	Endothelin-2
ET-3	Endothelin-3
gGT	Gamma-Glutamyltransferase
H2_ET-1	Endothelin-1 Blutentnahme 2 Stunden postoperativ
H4_ET-1	Endothelin-1 Blutentnahme 4 Stunden postoperativ
H24_ET-1	Endothelin-1 Blutentnahme 24 Stunden postoperativ
H2_VASO	Vasopressin Blutentnahme 2 Stunden postoperativ
H4_VASO	Vasopressin Blutentnahme 4 Stunden postoperativ
H24_VASO	Vasopressin Blutentnahme 24 Stunden postoperativ
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
NaCl	Natriumchlorid
OP_ET1	Endothelin-1 Blutentnahme unmittelbar postoperativ
OP_VASO	Vasopressin Blutentnahme unmittelbar postoperativ
P_ET1	Endothelin-1 Blutentnahme präoperativ

P_VASO	Vasopressin Blutentnahme präoperativ
RIA	Radioimmunoassay
tPA	tissue-plasminogen-activator (Gewebsplasminogenaktivator)
vs	versus
vWF	von Willebrand Faktor

## **3. Einleitung**

### **3.1. Der alkoholranke Patient**

Der Gebrauch von Alkohol ist in Deutschland weit verbreitet. Die World Health Organization (WHO) definiert die tägliche Trinkmenge von 20 g reinen Alkohol als schädlich unabhängig vom Geschlecht [70]. Starker Alkoholkonsum kann in Deutschland 5,8 Millionen Erwachsenen zwischen 18 und 59 Jahren zugeordnet werden [71]. Betroffene Männer trinken mehr als 40 g und Frauen mehr als 20 g reinen Alkohol pro Tag. In operativen Einrichtungen ist die Prävalenz der Alkoholkrankheit mit ca. 20 % sehr hoch. Alkoholranke Patienten haben im periodischen Verlauf eine 2-5fach erhöhte Rate von schwerwiegenden Komplikationen wie Infektionen, Sepsis, kardialen Komplikationen, dem Alkoholentzugssyndrom (AES) und Blutungskomplikationen. Damit erhöhen sich Krankenhausverweildauer, Intensivbehandlungszeit, Reoperationen, Transfusions- und Pflegebedarf. Auch postoperative Morbidität und Letalität sind erhöht. Dies alles führt zu einem signifikanten Mehrkostenaufwand für alkoholranke Patienten [71]. Wichtig ist es daher, die Alkoholkrankheit präoperativ zu diagnostizieren und geeignete Maßnahmen zur besseren Versorgung, Risikoreduktion und zur Kostensenkung dieser Patienten zu ergreifen [6].

Chronischer Alkoholkonsum beeinflusst viele Organe im Körper [51]. Trotz milder systemischer Effekte des Alkohols, können schwerwiegende Folgen eintreten, die von einem komplexen Syndrom, der alkoholischen Leberverfettung (alcoholic liver disease = ALD), resultieren [68]. Diese hat drei Formen, die zunehmend destruktiv sind: Steatosis hepatis (Fettleber), alkoholische Hepatitis und die Leberzirrhose. Die ALD kann mit schweren Blutungskomplikationen assoziiert sein, deren Ursache häufig in einer gestörten Synthese von Gerinnungsfaktoren liegt [72]. Alkohol greift aber auch auf anderem Wege in die Hämostase ein. Er supprimiert die Thrombopoese und Thrombzytenaggregation. Die Blutungszeit wird verlängert. Dieses führt zu vermehrten Blutungskomplikationen (Transfusionen, blutungsbedingte Reoperationen) beim alkoholranken Patienten [67].

Durch die Übertragung von Blutkomponenten ist der Patient zusätzlichen Risiken ausgesetzt. Häufig stellen Transfusionen, die durch den individuellen Transfusionstrigger indiziert sind, eine entscheidende therapeutische Komponente dar. Dennoch konnte auch gezeigt werden, dass Transfusionen mit einer Mortalitätssteigerung assoziiert waren [9,54]. Darüber hinaus müssen

auch die möglichen transfusionsassoziierten Nebenwirkungen und Risiken wie immunologisch verursachte Transfusions-Reaktionen und Infektionen bedacht werden [3]. Zudem sind Transfusionen sehr kostenintensiv.

Um Blutungskomplikationen zu minimieren, gibt es verschiedene Strategien, z.B. postoperative Autotransfusionen von Wund- und Drainageblut, Erhaltung der Normothermie, restriktive Transfusionsgabe und die medikamentöse Beeinflussung der Koagulation und Fibrinolyse [4].

### **3.2. DDAVP**

Ein mögliches Medikament zur Beeinflussung der Hämostase ist DDAVP (1-Deamino-8-D-Arginin Vasopressin = Desmopressin, Minirin<sup>®</sup>). Es ist ein synthetisches Analogon des natürlichen Hormons Vasopressin mit verstärkter antidiuretischer und geringerer vasopressorischer Wirkung. Es wird als Antidiuretikum bei zentralem Diabetes insipidus, traumatisch bedingter Polyurie und passagerem Vasopressinmangel eingesetzt. Außerdem ist es etabliert bei Indikationen wie Hämophilie A, von Willebrand-Syndrom Typ 1 und Thrombozytenfunktionsstörungen. Es bewirkt eine Freisetzung von Gerinnungsfaktor VIII, von Willebrand Faktor (vWF) und Gewebsplasminogenaktivator (tPA). Es steigert die Thrombozytenadhäsion und verkürzt die Blutungszeit [40]. Diskutiert wird der Einsatz bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe [4]. Die Gabe zur Reduktion operativer Blutverluste bei Patienten ohne bekannte Blutungsstörungen und die prophylaktische Gabe vor Operationen war Gegenstand vieler Studien [1,2,4,5,8,23,35,37,40-42,47,53,57-59,66,76].

DDAVP ist ein Medikament mit wenigen Nebenwirkungen. Am häufigsten treten Gesichtsfly, leichte und vorübergehende Kopfschmerzen, geringer Blutdruckabfall und eine Erhöhung der Herzfrequenz auf. Sehr selten treten schwere Flüssigkeitsüberladungen, Hyponatriämie, thrombembolische Komplikationen und Myokardischämien auf [22,40].

Der Mechanismus der hämostatischen Wirkung ist noch nicht vollständig bekannt und wird seit Jahren diskutiert [34]. Es wäre denkbar, dass die hämostatische Wirkung neben der Erhöhung der vWF-Plasmaspiegel mit einer Erhöhung der Endothelin-1 (ET-1)-Plasmaspiegel assoziiert ist.

### 3.3. Endothelin-1

Endotheline bilden eine Familie von kontraktilen Peptiden aus 21 Aminosäuren. Sie wirken auf glatte Gefäßmuskelzellen und haben einen langanhaltenden vasopressorischen Effekt. Sie werden aus größeren Vorläufer-Peptiden (Preproendothelin zu Proendothelin = Big ET) durch spezifische Endothelin-Converting-Enzyme (ECE) abgespalten in ET-1, Endothelin-2 (ET-2) und Endothelin-3 (ET-3). Sie werden in verschiedenen Geweben gebildet. ET-1 kommt als einziges im Endothel vor. Es existiert auch in anderen Geweben wie zum Beispiel in Gehirn, Niere und Lunge. ET-2 kommt im Darm, in der Nebenniere und im Gehirn vor. ET-3 wird als neurale Form der Endotheline bezeichnet und findet sich besonders im Gehirn, aber auch im Darm und in der Nebenniere. 1988 wurde ET-1 als erstes Endothelin entdeckt. Man unterscheidet vier Endothelinrezeptoren: ET<sub>A</sub>-, ET<sub>B1</sub>-, ET<sub>B2</sub>- und ET<sub>C</sub>-Rezeptoren. Sie existieren im glatten Gefäßmuskel und im Endothel. Zur Zeit gilt, dass ET-1 unter physiologischen Bedingungen an das Endothel bindet und über den dort vorhandenen ET<sub>B1</sub>-Rezeptor eine Vasodilatation hervorruft. Unter pathologischen Bedingungen ist der ET-1-Spiegel erhöht, das ET-1 wandert durch das Endothel, bindet an die Rezeptoren im glatten Gefäßmuskel, und es wird eine Vasokonstriktion hervorgerufen. Weitere Wirkungen von ET-1 beinhalten die Proliferation von vaskulären Endothelzellen, glatten Gefäßmuskelzellen und Fibroblasten. Dies führt zu strukturellen Veränderungen in der Gefäßwand [48].

Endotheline sind in viele pathophysiologische Mechanismen involviert: Hypertension, Herzversagen, lokale Ischämien, Myokardinfarkt, akutes Nierenversagen und Vasospasmen. Sie stimulieren den Sympathikus, die Bildung von Renin, Angiotensin II, Aldosteron und Adrenalin. Sie haben positiv inotrope und antinatriuretische Eigenschaften. Die Sekretion von ET-1 wird auf der Ebene der Peptidsynthese reguliert. ET-1 kann nicht gespeichert werden, und es wird angenommen, dass es als parakrines oder autokrines Hormon wirkt. Die Genexpression wird durch verschiedene Faktoren stimuliert. Dazu gehören Vasopressin, Adrenalin, Thrombin, Angiotensin II, Insulin, Zytokine, Wachstumsfaktoren und physikalische Stimuli wie z.B. die Abnahme der Blutströmung [48]. ET-1 beeinflusst die Bildung von einigen proinflammatorischen Zytokinen einschließlich TNF- $\alpha$ , Interleukin-2 und Interleukin-6 [64]. Intraoperative Blutungen führen zu einem Anstieg der ET-1-Konzentrationen im Blutplasma [32]. Es gibt nur wenige Studien, in denen der Zusammenhang zwischen Alkohol und ET-1 untersucht wurde. In drei Studien wird gezeigt, dass Alkoholkonsum die ET-1-Spiegel nicht verändert [12,50,77], während in zwei Studien eine erhöhte ET-1-Produktion bei Alkoholkonsum beschrieben wird [29,64].

### 3.4. Vasopressin

Vasopressin ist ein Nonapeptid und wirkt als Neurohormon, Releasing Hormon und Neurotransmitter bzw. Neuromodulator [43]. Es wird mit einem Trägerprotein aus einem größeren Vorläuferpeptid abgespalten.

Die größte Ansammlung von vasopressinproduzierenden Neuronen kommt im Hypothalamus vor, aber sie existieren auch in vielen anderen Hirnregionen. Es gibt 3 verschiedene Vasopressin-Rezeptoren. Der  $V_1$ -Rezeptor kommt in den Arteriolen vor und ruft nach Stimulation eine Vasokonstriktion hervor. In höheren Dosierungen führt dies zum Blutdruckanstieg, Verminderung der Hautdurchblutung und Senkung des portalen Drucks im Splanchnikusgebiet. Durch Konstriktion der Koronarien ist bei Angina pectoris bei therapeutischer Anwendung von Vasopressinderivaten Vorsicht geboten. Über den  $V_1$ -Rezeptor wirkt Vasopressin außerdem als Neurotransmitter. Es reguliert höhere Nervenfunktionen (Lernen, Gedächtnis, Emotionen, autonome Funktionen) und beeinflusst circardiane Rhythmen (unter anderem von ACTH und der Wasseraufnahme) [3,18,43]. Der  $V_{1b}$ -Rezeptor wird auch  $V_3$ -Rezeptor genannt und potenziert den stimulierenden Effekt von CRH. Über den  $V_2$ -Rezeptor in den renalen Tubuli kommt es zur Wasserretention und Natrium/Chlorid Exkretion, wodurch der Wasserhaushalt reguliert wird [20,43]. Physiologische Reize zur Vasopressin-Sekretion sind Hyperosmolarität (über Osmorezeptoren im Hypothalamus) und Volumenmangel (über Volumenrezeptoren in Pulmonalvenen und im linken Vorhof). Stimulierend auf die Sekretion wirken außerdem Nikotin, Morphin, trizyklische Antidepressiva und Clofibrat. Hemmend wirken Phenytoin und Glukokortikoide. Die Halbwertszeit beträgt zwischen 15-30 Minuten und die Wirkdauer circa eine Stunde bis es zum Abbau in Leber und Nieren kommt. Medikamentös werden besonders die Vasopressin-Derivate DDAVP, Ornipressin und Terlipressin bei Diabetes insipidus und Ösophagusvarizenblutungen eingesetzt [33]. Vasopressin wurde bei der kardiopulmonalen Reanimation von erwachsenen Patienten alternativ zum Adrenalin angewendet, wird aber derzeit nicht mehr empfohlen. Für eine Erweiterung der Indikation auf Patienten mit Asystolie und pulsloser elektrischer Aktivität sowie auf die Patientengruppe der Kinder fehlen derzeit noch klinische Daten [75].

Die Hauptaufgabe von Vasopressin besteht in der Regulation des Wasserhaushalts [20]. Nach Verlust von Körperflüssigkeiten (wie zum Beispiel bei operativen Blutverlusten) und bei Stress steigt der Vasopressin-Plasmaspiegel an [18,20,39,43]. Vasopressin ruft außerdem eine ET-1-Erhöhung hervor [25,36,48].

Die wichtigsten synthetischen Derivate sind DDAVP, Ornipressin und Terlipressin, welche länger wirksam sind als Vasopressin (Wirkdauer circa eine Stunde, DDAVP ca. 12 Stunden). Alkohol erniedrigt die Vasopressin-Spiegel in Abhängigkeit von der Dauer des Konsums [13,17,18,24,28,30,31,38,43,46,52,55,56,62,63,65,73].

### **3.5. Zusammenhang**

Es wäre denkbar, dass DDAVP als Vasopressinanalogen wie Vasopressin die ET-1-Bildung stimuliert.

Intraoperative Blutungen führen zu einem Anstieg der ET-1-Konzentrationen im Blutplasma [32]. Auch hämorrhagischer Schock, Ischämie und Reperfusion erhöhen die ET-1-Spiegel [15]. Endotheline spielen eine wichtige Rolle in der Hämostase. Alkohol hat inhibitorische Wirkungen auf die Hämostase. Es ist bisher noch nicht geklärt, wie sich DDAVP auf die Endothelin-Spiegel von alkoholkranken Patienten auswirkt.

## 4. Zielsetzung

Alkoholranke Patienten haben ein erhöhtes Risiko für operative Blutungskomplikationen. DDAVP hat eine hämostatische Wirkung und vermindert Blutungskomplikationen in bestimmten Patientengruppen (Patienten mit Hämophilie A, von Willebrand-Syndrom Typ 1 und Thrombozytenfunktionsstörungen). DDAVP könnte ein Medikament zur Reduktion operativer Blutverluste beim alkoholranken Patienten sein. ET-1 und Vasopressin spielen eine wichtige Rolle in der Hämostase. Da Vasopressin ET-1 stimuliert, wäre es denkbar, dass DDAVP als Vasopressinanalogen ET-1 ebenfalls stimuliert.

In einer Studie wurde versucht, der Zusammenhang zwischen DDAVP und ET-1 zu klären [74]. Bisher wurde nur in wenigen Studien, der Zusammenhang zwischen Alkohol und ET-1 untersucht [12,50,64,77]. Es gibt noch keine Studie, in der der Zusammenhang zwischen DDAVP und ET-1 beim alkoholranken Patienten erforscht wurde.

Es war Ziel der vorliegenden Pilotstudie, den Zusammenhang zwischen DDAVP, ET-1- und Vasopressin-Plasmaspiegeln bei alkoholranken Patienten zu untersuchen.

Folgende Fragen sollten maßgeblich geklärt werden:

- Gibt es Unterschiede in den ET-1- und Vasopressin-Spiegeln von alkoholranken Patienten und nicht alkoholranken Patienten?
- Verändern sich die ET-1- und Vasopressin- Spiegel nach DDAVP-Gabe?
- Wie verhalten sich die Vasopressin-Spiegel parallel zu den ET-1-Spiegeln?
- Erfolgt die hämostatische Wirkung von DDAVP durch die Erhöhung der Plasmaspiegel von ET-1 bei alkoholranken Patienten?

Zu diesem Zweck wurden ET-1-Spiegel und Vasopressin-Spiegel in folgenden Gruppen untersucht:

- alkoholranke Patienten, die mit DDAVP behandelt wurden
- alkoholranke Patienten, die ein Placebopräparat erhielten
- nicht-alkoholranke Patienten, die als Kontrollgruppe mit DDAVP behandelt wurden
- nicht-alkoholranke Patienten, die als Kontrollgruppe ein Placebopräparat erhielten.

## **5. Patienten und Methodik**

### **5.1. Patienten**

Diese prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Pilotstudie wurde in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin unter der Leitung von Frau Univ.- Prof. Dr. C. Spies mit Genehmigung der zuständigen Ethikkommission durchgeführt.

Die Studie erfolgte in Kooperation mit dem Centrum für Muskuloskelatale Chirurgie, Klinik für Orthopädie, Campus Charité Mitte (Klinikdirektor: Univ.- Prof. Dr. N. Haas). Jeder Patient, der einen elektiven endoprothetischen Hüft- oder Kniegelenksersatz beziehungsweise eine Wirbelsäuleninstrumentation erhielt, wurde präoperativ hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Bei Erfüllung der Einschlusskriterien, erfolgte vor der Operation durch einen Arzt das Aufklärungsgespräch über die Studie. Jeder Patient, der an der Studie teilnahm, gab seine schriftliche Einverständniserklärung.

Bei jedem Patienten wurden Basischarakteristika wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Diagnosen, Nebendiagnosen dokumentiert und alkoholismusrelevante Diagnostik betrieben.

#### **5.1.1. Einschlusskriterien**

- orthopädischer Eingriff an Hüfte, Knie oder Wirbelsäule
- Alter  $\geq$  18 Jahre
- schriftliche Einverständniserklärung des Patienten
- fehlende Ausschlusskriterien

#### **5.1.2. Ausschlusskriterien**

- Alter  $<$  18 Jahre
- fehlendes Einverständnis
- kongenitale oder erworbene Blutgerinnungsstörungen

- periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Apoplex
- Angina pectoris Symptomatik
- Koronare Herzkrankheit
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- Leberzirrhose (Klassifikation Child B oder C)
- terminale Niereninsuffizienz
- Polydipsie
- Einnahme blutgerinnungshemmender Mittel (z. B. Acetylsalicylsäure, Cumarinderivate)

### **5.1.3. Abbruchkriterien**

- Ablehnung des Patienten nach Studienbeginn
- lebensbedrohliche Komplikationen
- Elektrokardiogramm (EKG) -Veränderungen nach Medikamentengabe (ST-Strecken-Hebung/Senkung)

### **5.1.4. Gruppeneinteilung**

Vor Studienbeginn wurde folgende Gruppeneinteilung definiert:

- Gruppe 1: alkoholranke Patienten, die ein Placebopräparat erhalten
- Gruppe 2: alkoholranke Patienten, die mit DDAVP behandelt werden
- Gruppe 3: nicht-alkoholranke Patienten, die als Kontrollgruppe ein Placebopräparat erhalten
- Gruppe 4: nicht-alkoholranke Patienten, die als Kontrollgruppe mit DDAVP behandelt werden

Die Einteilung der konsekutiv in die Studie eingeschlossenen Patienten in diese Gruppen erfolgte nach Entblindung am Ende der Studie.

## 5.2. Alkoholismusrelevante Diagnostik

Bei jedem Patienten wurden präoperativ Trinkgewohnheiten, tägliche Alkoholtrinkmenge und der CAGE-Fragenkatalog anamnestisch erfasst. Die DSM-IV-Kriterien (5.2.1.) für Alkoholabhängigkeit wurden als Hilfsmittel in der Anamnese mit hinzugezogen [5]. Als alkoholismus-assoziierte Laborparameter wurden das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV, Normwert: 86-98 fl), die Gamma-Glutamyltransferase (gGT, Normwert: <15 U/l), das kohlenhydratdefiziente Transferrin (CDT, Normwert: <2,5%) und die Blutalkoholkonzentration (BAC) bestimmt.

Patienten wurden zu den Gruppen der alkoholkranken Patienten zugeteilt, wenn mindestens 2 der alkoholismus-assoziierten Laborparameter im pathologischen Bereich lagen [51] und/oder der CAGE  $\geq 3$  und/oder die anamnestische Trinkmenge bei Männern 60 g reinen Alkohol/Tag und bei Frauen 40 g reinen Alkohol/Tag überstieg und/oder die DSM-IV-Kriterien erfüllt waren.

**5.2.1. DSM-IV-Kriterien:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR (Text Revision) (2000) 4<sup>th</sup> edn. American Psychiatric Association, Washington DC) [6]

Im Vierten US-amerikanischen Klassifikationssystem, dem "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV", wird Abhängigkeit folgendermaßen definiert:

Kriterien für Abhängigkeit: 3 von 7 müssen erfüllt sein

- Toleranzentwicklung:
  - Verlangen nach ausgeprägter Dosissteigerung, um einen Intoxikationszustand oder erwünschten Effekt herbeizuführen
  - deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetzter Einnahme derselben Dosis
- Entzugssymptome:
  - charakteristisches Entzugssyndrom der jeweiligen Substanz
  - dieselbe (oder eine sehr ähnliche Substanz) wird eingenommen, um Entzugssymptome zu lindern oder zu vermeiden
- Die Substanz wird häufig und in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen
- Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Substanzgebrauch zu verringern oder zu kontrollieren

- Viel Zeitaufwand für Aktivitäten, um die Substanz zu beschaffen, sie zu gebrauchen oder sich von den Effekten der Substanz zu erholen
- Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Substanzgebrauchs eingeschränkt oder aufgegeben
- Fortgesetzter Substanzmissbrauch trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch den Substanzgebrauch verursacht oder verstärkt wurde.

### 5.2.2. CAGE-Fragenkatalog [19]

Als ein relativ einfaches Mittel der Diagnostik der Alkoholabhängigkeit dient dieser Fragenkatalog.

Er beinhaltet folgende Fragen:

1. Cut down: Haben sie jemals versucht, ihren Alkoholkonsum zu reduzieren?
2. Annoyed: Haben sie sich jemals über die Kritik ihrer Umgebung an ihrem Trinkverhalten geärgert?
3. Guilty: Hatten sie jemals wegen ihres Alkoholkonsums Schuldgefühle?
4. Eye opener: Haben sie jemals am Morgen Alkohol getrunken, um einsatzfähig zu werden oder Entzugssymptome zu vermeiden?

Jede Frage, die mit „Ja“ beantwortet wird, zählt als 1 Punkt, „Nein“ zählt 0 Punkte. Ab einem Wert > 2 gilt der Cage als pathologisch.

### 5.3. Studienprotokoll

Jedem Patienten wurde zu 5 Messzeitpunkten Blut entnommen (BE): präoperativ (P\_BE), unmittelbar postoperativ (OP\_BE), sowie 2 (H2\_BE), 4 (H4\_BE) und 24 Stunden postoperativ (H24\_BE). Die Abnahmen erfolgten entweder durch venöse Punktion einer Kubitalvene, durch venös liegende Verweilkanülen, oder durch arteriell liegende Verweilkatheter. Jeder Patient erhielt randomisiert unmittelbar nach der postoperativen Blutentnahme die Studienmedikation (DDAVP oder Placebo). Die Verabreichung erfolgte durch Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten. Gruppe 2 und 4 wurden mit DDAVP (Minirin<sup>®</sup>, Ferring GmbH, Kiel, Deutschland) mit

der üblichen Dosierung von 0,3 µg/kg Körpergewicht des Patienten behandelt. Gruppe 1 und 3 wurden mit einem Placebopräparat aus 0,9 %iger Natrium-Chlorid-Lösung behandelt, welche sich äußerlich nicht vom Desmopressinpräparat unterschied. Eine zweite Gabe der gleichen Studienmedikation erfolgte aus logistischen Gründen (Nachtruhe des Patienten) 12-18 Stunden postoperativ. Weder Patient, noch operierender Arzt, noch Doktorand wussten, welches Präparat der Patient bekam.

Jeweils eine Stunde nach Medikamentengabe wurde ein 12-Kanal-EKG abgeleitet, um gegebenenfalls aufgetretene Ischämien schnell erkennen zu können. Zusätzlich erfolgte bei jedem Patienten ein 24-Stunden-Holter-EKG zur ST-Streckenanalyse, welches zur Operation begonnen wurde.

#### **5.4. Laborparameter**

Es erfolgten routinemäßige Laborbestimmungen für MCV und gGT. Die Bestimmung des CDT erfolgte mittels Mikroanionen-Austausch-Chromatographie und Turbidimetrie und der Blutalkoholspiegel durch Gaschromatographie. Kreatinkinase (CK) und Troponin wurden in der klinischen Routine bestimmt, um myokardiale Ischämien zu erkennen.

##### **5.4.1. Vasopressin und Endothelin-1**

Pro Abnahme wurden EDTA-Polyphylen-Röhrchen (S-Monovette, 9 ml KE, Sarstedt) mit 9 ml Blut gefüllt und sofort auf Eis gekühlt. Sie wurden bei 4°C mit 2500 x g für 10 min zentrifugiert. Das Plasma wurde in 2 x 1,5 ml Eppendorf-Gefäße abpipetiert, dann mit flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C bis zur Messung gelagert. Die Proben wurden ohne Unterbrechung der Kühlkette transportiert.

Mittels spezifischer Radioimmunoassays (RIA) wurden die Vasopressin- und ET-1-Spiegel der Proben bestimmt. Diese basieren auf dem Prinzip, dass das zu messende Peptid aus der Plasmaprobe mit einer bestimmten Menge radioaktiv-markiertem Peptid um eine begrenzte Anzahl spezifischer Antikörper-Bindungsstellen konkurriert. Der antikörpergebundene Anteil wurde daraufhin vom freien Peptid getrennt und im Gamma-Counter gemessen. Die gemessene Radioaktivität der Probe sank, je größer die Konzentration des zu messenden Peptids war. Unter

Anwendung dieses Prinzips wurde eine Standardkurve erstellt, und die Konzentrationen der Proben und Kontrollen wurden abgelesen.

#### **5.4.1.1. Vasopressin**

Immunreaktives Plasmavasopressin wurde mit einem Kit der Firma Nichols (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, USA) nach beschriebener Methode bestimmt [18]:

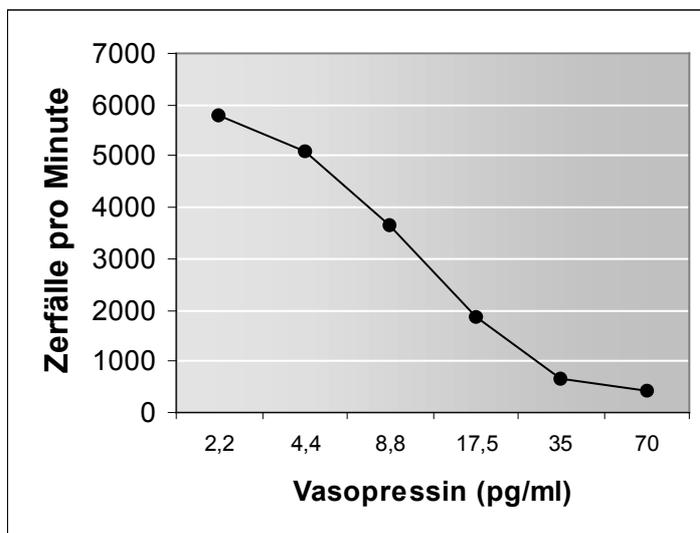
- Auftauen der Proben auf Eis
- Zugabe von 5 ml gekühltem Ethanol (4 °C) zu 800 µl Plasma
- 2 min Mischen bei Raumtemperatur (Vortex)
- Zentrifugation (2500 x g, 15 min, 4 °C)
- Eintrocknen des Überstandes im Wasserbad (37 °C) mittels Stickstoffgas
- Zugabe von 800 µl Assay-Puffer
- Zugabe von 100 µl Antivasopressin zu 300 µl Plasmaextrakt
- Inkubation für 24 h bei 4 °C
- Zugabe von 100 µl I<sup>125</sup>-markiertem Vasopressin
- Inkubation für 24 h bei 4 °C
- Zugabe von 100 µl Anti-Kaninchen-Präzipitierungsreagenz (zur Trennung des antikörpergebundenen Vasopressins vom freien Vasopressin)
- Inkubation für 30 min bei Raumtemperatur
- Zugabe von 1 ml Aqua bidest.
- Zentrifugation (2500 x g, 15 min, 4 °C)
- Absaugen des Überstandes
- Messung der Radioaktivität jedes verbliebenen Pellets im Gamma-Counter (Wallac 1420 Wizard) für 2 min

Die Vasopressinkonzentration wurde mittels erstellter Standardkurve berechnet (Abb. 5.4.1.1.).

Die Nachweisgrenzen gingen von 2,2 pg/ml bis 70 pg/ml pro Test. Außerhalb dieser Grenzen konnten aufgrund der Messmethode Werte nicht mehr exakt bestimmt werden. Daher wurden Werte, die unter 2,2 pg/ml lagen, gleich 2,2 pg/ml gesetzt und Werte, die über 70 pg/ml lagen, gleich 70 pg/ml gesetzt.

Nach Herstellerangaben lag die Kreuzreaktivität der Assays für DDAVP, Lysin-8-Vasopressin, Oxytocin und für Vasotocin <0,1%. Die Spezifität für Arginin-8-Vasopressin betrug 100% und die Sensitivität 1,3 pg/ml. Die Präzision eines Vasopressin-RIA wurde durch mehrfache Bestimmung (n = 10) in einem einzigen Assay unter Verwendung von einer Probe berechnet und die Intra-Assay-Varianz war <10%. Die Reproduzierbarkeit wurde nach der Messung einer Kontrolle in 6 individuellen Assay-Durchgängen ermittelt und die Inter-Assay-Varianz war <10%.

**Abbildung 5.4.1.1.: Standardkurve Vasopressin**



#### **5.4.1.2. Endothelin-1**

Immunreaktives ET-1 wurde mit einem kommerziell erhältlichen Kit (Peninsula Laboratories, Belmont, USA) nach beschriebener Methode bestimmt [16]:

- Extraktion der Plasmaproben (alle Schritte wurden auf Eis und mit gekühlten Lösungen (4 °C) durchgeführt):
  - Auftauen der Proben (3 ml)
  - Zugabe von 0,2%iger Trifluoressigsäure (TFA, Merck, Darmstadt, Deutschland) 1:1
  - Zentrifugation (1700 x g, 7 min, 2 °C)
  - Konditionierung einer Sep-Pak C 18 Säule (Water Associates, Eschborn, Deutschland):

- mit 5 ml Elutionspuffer (0,1 % TFA in 40% Aqua bidest und 60% Acetonitril (Promochem, Wesel, Deutschland))
- dann mit 10 ml Waschpuffer (0,1%TFA)
- langsame Auftragung des Probenüberstandes auf die Säule
  - Waschen mit 2 x 10 ml Waschpuffer
  - Eluation mit 3 ml Elutionspuffer
- Auffangen des Eluats in einem Polypropylenröhrchen
- Niedertrocknen in einer Vakuumzentrifuge (Savant-Speedvac) bei Raumtemperatur

Bis zur Weiterbehandlung wurden die Proben im Gefrierschrank bei – 80 °C aufbewahrt.

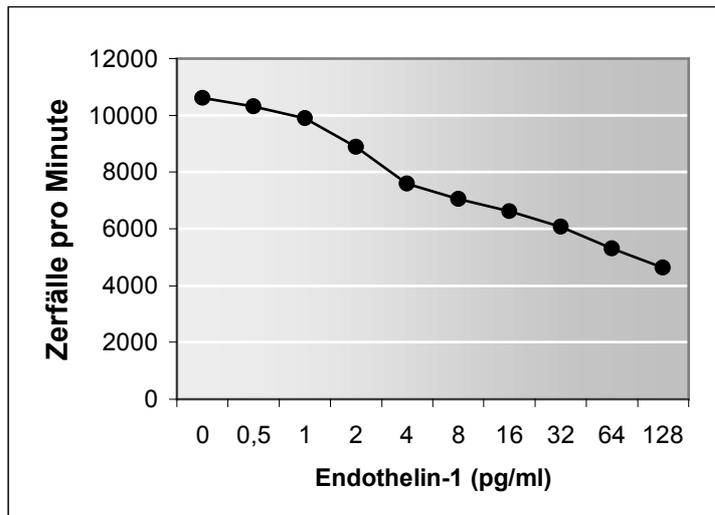
Wiederauffindung (Recovery) dieser Methode betrug im Durchschnitt 100 %.

Danach folgten als weitere Schritte:

- Lösung der extrahierten Proben in 113 µl RIA-Puffer
- Erstellung der Standardkurve
- 100 µl Probe bzw. Standard in Polystyrolröhrchen gefüllt
- Zugabe von 100 µl Antiserum pro Röhrchen
- Inkubation für 24 h bei 4 °C
- Zugabe von 100 µl I<sup>125</sup> markiertem ET-1
- Inkubation für 24 h bei 4 °C
- Zugabe von 100 µl sekundärem Antikörper (Ziegenantiserum gegen Kaninchen IgG)
- Ausfällung durch Zugabe 100 µl von Kaninchenserum
- Inkubation 120 min bei Raumtemperatur
- Zugabe von 500 µl RIA-Puffer
- Zentrifugation bei 1700 x g, 20 min bei 4 °C
- Absaugen des Überstandes
- Messung der Radioaktivität der verbliebenen Pellets im Gammazähler (Wallac 1420 Wizard).

Die Berechnung der Menge des in den Proben enthaltenen ET-1 erfolgte anhand der Standardkurve (Abb. 5.4.1.2.). Die Nachweisgrenzen lagen zwischen 0,5 pg/ml bis 128 pg/ml pro Test. Die Kreuzreaktivität der Assays betrug nach Herstellerangaben 17% für Big ET-1, 7% für ET-2 und 7% für ET-3. Die Intra-Assay-Variation und die Inter-Assay-Variation waren <10%.

**Abbildung 5.4.1.2.: Standardkurve Endothelin –1**



## 5.5. Blutverluste

Die Blutverluste wurden unterteilt in:

- intraoperative Blutverluste: Schätzung der Gesamtmenge des Blutverlusts in ml durch den Operateur und Anästhesisten vom Beginn bis Ende der Operation
- Blutverluste am OP-Tag: Blut in ml, was sich in den Drainagen am Tag der Operation angesammelt hat
- Blutverluste am 1. postoperativen Tag: Blut in ml, was sich in den Drainagen am 1. postoperativen Tag angesammelt hat
- Summe der Blutverluste ab dem 2. postoperativen Tag: Blut in ml, was sich in den Drainagen am 2. postoperativem Tag und in den Folgetagen angesammelt hat

## 5.6. Statistische Analyse

Aufgrund der kleinen Fallzahlen, dem Vorliegen von Ausreißern und der schiefen Verteilung der Parameter wurden nichtparametrische Maßzahlen und Verfahren zur Darstellung und Auswertung der Daten verwendet.

Für dichotome und kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten, für metrische Variablen Median und die Quartile zur Deskription verwendet.

Für den Vergleich der demographischen und Baselinevariablen wurden Kruskal-Wallis-Tests gerechnet. Sinnvolle paarweise Gruppenvergleiche wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben gemacht und es erfolgte eine Bonferroni-Holm Korrektur der p-Werte.

Für den Vergleich der Zeitverläufe wurde eine 3-faktorielle nichtparametrische Analyse für Messwiederholungen mit den Whole-Plot-Faktoren alkoholranke Patienten/nicht alkoholranke Patienten und die Gabe von DDAVP/Placebo und dem Split-Plot-Faktor Zeitpunkt gerechnet [7]. Zusätzlich erfolgten nichtparametrische explorative paarweise Gruppenvergleiche von Outcomevariablen zu den einzelnen Zeitpunkten mittels Wilcoxon Tests. Eine Bonferroni-Holm Korrektur ist hier nicht notwendig. Die statistischen Berechnungen und Analysen wurden mit SPSS 10.0 und 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) und SAS V8 (SAS Institute Inc., Cary, NC) durchgeführt.

Ein  $p \leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant definiert.

## **6. Ergebnisse**

Insgesamt wurden 60 Patienten in die Studie eingeschlossen (29 Männer, 31 Frauen). Davon wurden 33 als alkoholkrank und 27 als nicht-alkoholkrank eingestuft. Von den 60 eingeschlossenen Patienten sind wegen vorhandener Abbruchkriterien 6 Patienten ausgeschieden: 2 Patienten zogen nach Studienbeginn ihr Einverständnis für die Studienteilnahme zurück, ein Patient entwickelte eine operationsbedingte lebensbedrohliche Komplikation, ein Patient hatte vor der Operation auffällige EKG-Abweichungen und 2 Patienten wurden nicht operiert. Die restlichen 54 Patienten wurden den definierten Gruppen zugeordnet:

- Gruppe 1: 14 Patienten
- Gruppe 2: 16 Patienten
- Gruppe 3: 13 Patienten
- Gruppe 4: 11 Patienten

Nach Verabreichung des Studienmedikamentes wurde nur bei einem Patienten eine kurzzeitige Tachykardie (Herzfrequenz: 118 Schläge/min) mit Gesichtsfusch und Unruhe als leichte Nebenwirkungen festgestellt, was jedoch keine Therapie erforderte. Bei keinem Patienten traten EKG-Abweichungen oder CK-Erhöhungen auf.

### **6.a. Vergleich aller Gruppen**

#### **6.1.1. Basischarakteristika und alkoholismusrelevante Parameter aller Gruppen**

Die Patienten der Gruppen 1 und 3 waren im Median älter als die Patienten der Gruppen 2 und 4. Die Gruppen 1 und 4 hatten eine inhomogene Geschlechterverteilung im Vergleich zu Gruppe 2 und 3. Hinsichtlich des Body Mass Index gab es in den Gruppen keine Unterschiede (Tabelle 6.1.1.1.).

**Tabelle 6.1.1.1.: Basischarakteristika aller Gruppen**

<b>Patienten</b> (n = 54)	<b>Gruppe 1</b> alkoholkrank mit Placebo (n = 14)	<b>Gruppe 2</b> alkoholkrank mit DDAVP (n = 16)	<b>Gruppe 3</b> nicht alkoholkrank mit Placebo (n = 13)	<b>Gruppe 4</b> nicht alkoholkrank mit DDAVP (n = 11)
Alter (Jahre)	61 (45-76)	50 (38-81)	62 (45-69)	46 (20-82)
Geschlecht (m/w)	11/3	8/8	7/6	1/10
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	28 (20-31)	27 (19-37)	26 (20-36)	25 (18-39)

Median (Spannweite)

Die Gruppen der alkoholkranken Patienten (1 und 2) unterschieden sich nicht hinsichtlich der alkoholismusrelevanten Parameter. Die Gruppen der nicht alkoholkranken Patienten (3 und 4) unterschieden sich untereinander auch nicht hinsichtlich der alkoholismusrelevanten Parameter. Zwischen den Gruppen der alkoholkranken Patienten (Gruppe 1 und 2) und der nicht alkoholkranken Patienten (Gruppe 3 und 4) waren die anamnestische Alkoholtrinkmenge ( $p=0,005$ ), das CDT ( $p=0,002$ ) und die gGT ( $p=0,03$ ) signifikant höher. Der CAGE war tendenziell höher ( $p=0,06$ ). MCV und BAC unterschieden sich in den vier Gruppen nicht (Tabelle 6.1.1.2.).

**Tabelle 6.1.1.2.: Alkoholismusrelevante Parameter aller Gruppen**

<b>Patienten</b> (n = 54)	<b>Gruppe 1</b> alkoholkrank mit Placebo (n = 14)	<b>Gruppe 2</b> alkoholkrank mit DDAVP (n = 16)	<b>Gruppe 3</b> nicht alkoholkrank mit Placebo (n = 13)	<b>Gruppe 4</b> nicht alkoholkrank mit DDAVP (n = 11)
anamnestische Alkoholtrinkmenge (g/d)	35 (0-200)	33 (0-80)	0 (0-40)	0 (0-20)
CDT (%)	2,5 (1,6-3,6)	2,5 (1,8-6,6)	1,8 (1,5-2,4)	2 (1,6-2,3)
gGT (U/l)	16 (1-274)	22 (6-128,2)	14,5 (6-105)	10 (5-62)
MCV (fl)	90,9 (83,6-99,2)	91,5 (79,7-102,5)	90,0 (85-95)	89,8 (82,4-97,9)
BAC (‰)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0,4)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)
CAGE	1 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-1)	0 (0-1)

Median (Spannweite)

Normwerte: CDT (< 2,5 %), gGT (< 15 U/l), MCV (86-98 fl)

### 6.1.2. Endothelin-1- Spiegel aller Gruppen (Grafik 6.1.2.2.)

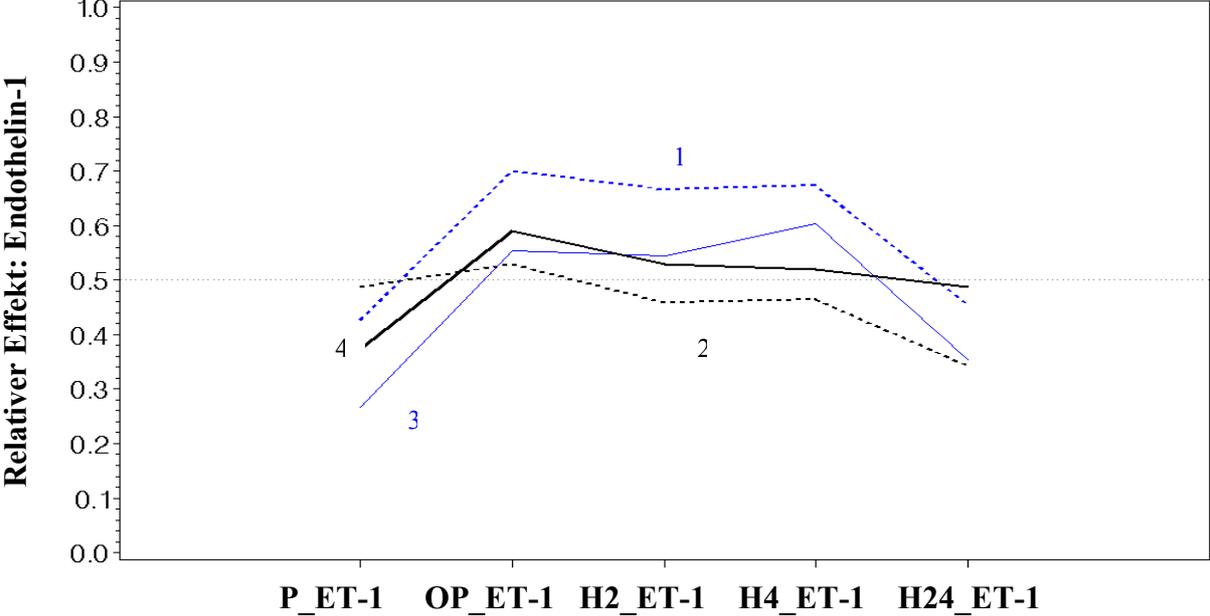
Die 3-faktorielle nichtparametrische Analyse nach Brunner [7] ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich aller Faktoren (Tabelle 6.1.2.1.). Daher konnten einzelne Paarvergleiche zwischen den Gruppen nur explorativ vorgenommen werden.

Die ET-1-Spiegel der Patienten, die DDAVP erhielten, unterschieden sich nicht von der Placebo-Gruppe. DDAVP senkte die ET-1-Spiegel tendenziell über die Zeit. DDAVP wirkte tendenziell bei alkoholkranken Patienten stärker als bei nicht alkoholkranken Patienten (Grafik 6.1.2.1). Alkoholranke Patienten und nicht alkoholranke Patienten unterschieden sich nicht in den ET-1-Spiegeln auch nicht über die Zeit gesehen (Tabelle 6.1.2.1.). Präoperativ waren zwischen den 4 Gruppen unterschiedliche Ausgangsspiegel erkennbar (Grafik 6.1.2.2.).

**Tabelle 6.1.2.1.: Endothelin-1-Spiegel, 3-faktorielle nichtparametrische Analyse:**

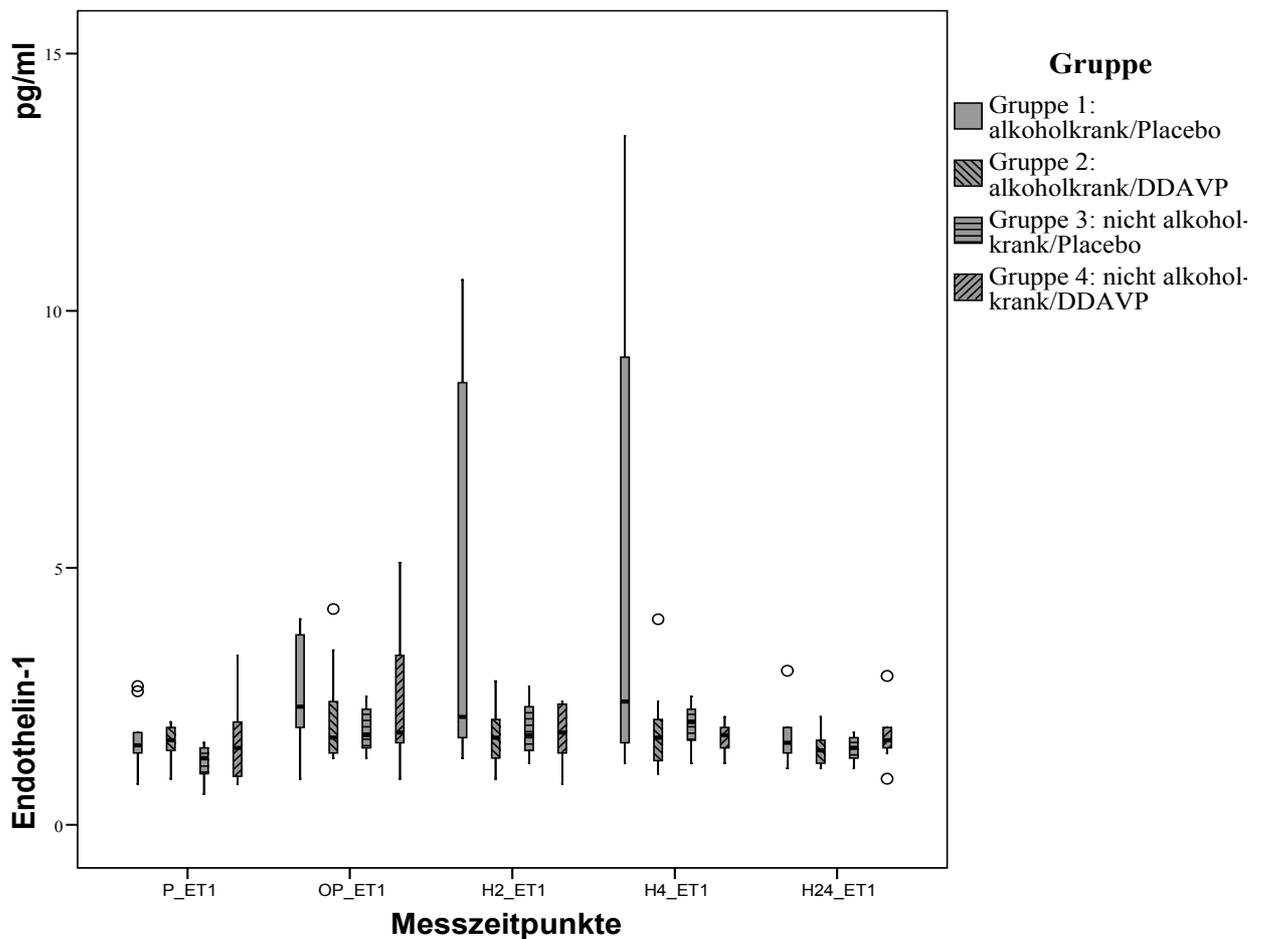
<b>Faktoren</b>	<b>p</b>
Behandlung (DDAVP/Placebo)	0,417
alkoholkrank (ja/nein)	0,501
Zeitpunkte (P_ET1, OP_ET1, H2_ET1, H4_ET1, H24_ET1 )	0,000
Wechselwirkung Behandlung*alkoholkrank	0,158
Wechselwirkung Behandlung*Zeitpunkte	0,051
Wechselwirkung alkoholkrank*Zeitpunkte	0,396
Wechselwirkung aller Faktoren	0,767

**Grafik 6.1.2.1.: Relative Effekte von Endothelin-1**



- 1: Gruppe 1 ; alkoholkrank/Placebo      - - - - gestrichelt blau
- 2: Gruppe 2 ; alkoholkrank/DDAVP      - - - - gestrichelt schwarz
- 3: Gruppe 3 ; nicht alkoholkrank /Placebo      — — — — durchgezogen blau
- 4: Gruppe 4 : nicht alkoholkrank/DDAVP      — — — — durchgezogen schwarz

**Grafik 6.1.2.2.: Endothelin-1-Spiegel aller Gruppen zu den 5 Messzeitpunkten**



O : Ausreißer (innerhalb des 1,5-3fachen interquartilen Bereichs)

### 6.1.3. Vasopressin-Spiegel aller Gruppen (Grafik 6.1.3.2.)

Die Gabe von DDAVP hatte keinen Einfluss auf die Vasopressin-Spiegel (Tabelle 6.1.3.). Diese unterscheiden sich weder zu den einzelnen Zeitpunkten noch über die Zeit gesehen.

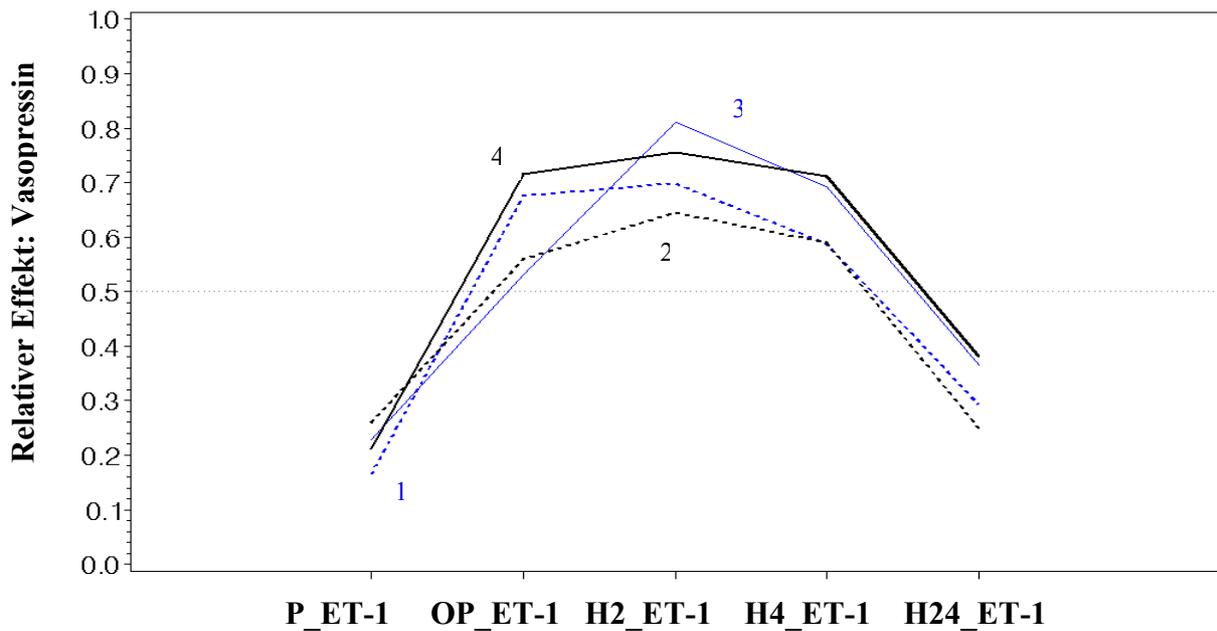
Die Vasopressin-Spiegel waren tendenziell niedriger bei den alkoholkranken Patienten als bei den nicht alkoholkranken Patienten. Über die Zeit gesehen unterschieden sie sich nicht. Tendenziell gab es Unterschiede zwischen den 4 Gruppen.

Die Ausgangswerte waren vergleichbar (Grafik 6.1.3.1.). Die Spiegel hatten einen ähnlichen Kurvenverlauf mit einem Anstieg von prä- nach postoperativ und einem Abfall von 4 nach 24 Stunden (Grafik 6.1.3.2.).

**Tabelle 6.1.3.: Vasopressin-Spiegel, 3-faktorielle nichtparametrische Analyse:**

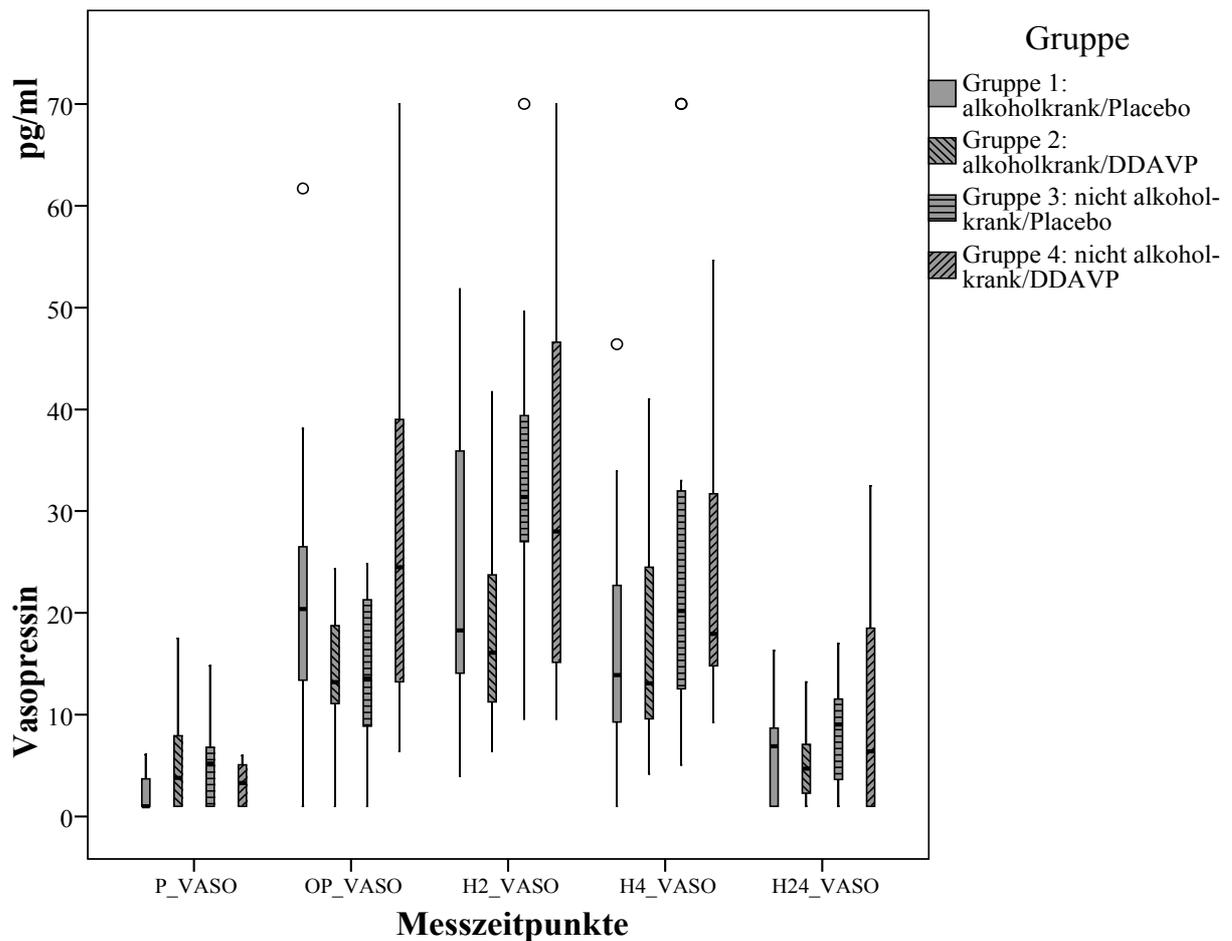
Faktoren	p
Behandlung (DDAVP/Placebo)	0,944
alkoholkrank (ja/nein)	0,072
Zeitpunkte (P_VASO, OP_VASO, H2_VASO, H4_VASO, H24_VASO )	0,000
Wechselwirkung Behandlung*alkoholkrank	0,488
Wechselwirkung Behandlung*Zeitpunkte	0,667
Wechselwirkung alkoholkrank*Zeitpunkte	0,330
Wechselwirkung aller Faktoren	0,094

**Grafik 6.1.3.1.: Relative Effekte von Vasopressin**



- |   |                           |
|---|---------------------------|
| 1: Gruppe 1 ; alkoholkrank/Placebo        | ----- gestrichelt blau    |
| 2: Gruppe 2 ; alkoholkrank/DDAVP          | ----- gestrichelt schwarz |
| 3: Gruppe 3 ; nicht alkoholkrank /Placebo | ———— durchgezogen blau    |
| 4: Gruppe 4 ; nicht alkoholkrank/DDAVP    | ———— durchgezogen schwarz |

**Grafik 6.1.3.2.: Vasopressin-Spiegel aller Gruppen zu den 5 Messzeitpunkten**



O : Ausreißer (innerhalb des 1,5-3fachen interquartilen Bereichs)

## 6. b. Vergleiche der einzelnen Gruppen

Explorativ wurden die Gruppen untereinander verglichen.

### 6.2. Vergleich der Gruppe 1 mit der Gruppe 2 (alcoholkranke Patienten, die ein Placebopräparat oder DDAVP erhielten)

#### 6.2.1. Basischarakteristika und alkoholismusrelevante Parameter

Die Gruppen unterschieden sich bis auf das Alter nicht hinsichtlich der Basischarakteristika (Tabelle 6.2.1.1) und der alkoholismusrelevanten Parameter (Tabelle 6.2.1.2.).

**Tabelle 6. 2.1.1.: Basischarakteristika der alkoholkranken Patienten**

Alkoholranke Patienten (n = 30)	Placebo (n = 14)	DDAVP (n = 16)	p
Alter (Jahre)	61 (45-76)	50 (38-81)	0,037
Geschlecht (m/w)	11/3	8/8	0,111
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	28 (20-31)	27 (19-37)	0,547

Median (Spannweite)

**Tabelle 6. 2.1.2.: Alkoholismusrelevante Parameter der alkoholkranken Patienten**

Alkoholranke Patienten (n = 30)	Placebo (n = 14)	DDAVP (n = 16)	p	p*
anamnestische Alkoholtrinkmenge (g/d)	35 (0-200)	33 (0-80)	0,427	0,854
CDT (%)	2,5 (1,6-3,6)	2,5 (1,8-6,6)	0,676	1,000
gGT (U/l)	16 (1-274)	22 (6-128,2)	0,349	1,000
MCV (fl)	90,9 (83,6-99,2)	91,5 (79,7-102,5)	0,819	1,000
BAC (‰)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0,4)	0,350	1,000
CAGE	1 (0-3)	1 (0-3)	0,609	1,000

Median (Spannweite), Normwerte: CDT (< 2,5 %), gGT (< 15 U/l), MCV (86-98 fl)

p\* (Korrektur nach Bonferroni-Holm)

## 6. 2.2. Endothelin-1

Die Gruppen unterschieden sich 2 und 4 Stunden nach der 1. postoperativen DDAVP-Gabe voneinander (Tabelle 6.2.2.1., Grafik 6.2.2.). Die ET-1-Spiegel waren in der DDAVP-Gruppe nach 2 Stunden tendenziell und nach 4 Stunden signifikant erniedrigt. Nach Bonferroni-Holm Korrektur gab es keine Unterschiede mehr.

Im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert waren sie in der Placebo-Gruppe postoperativ signifikant erhöht und sanken tendenziell von 4 nach 24 Stunden (Tabelle 6.2.2.2.). In der DDAVP-Gruppe gab es keine signifikanten Änderungen über die Zeitpunkte der Blutentnahmen.

**Tabelle 6.2.2.1.: Endothelin-1-Spiegel der alkoholkranken Patienten**

<b>Alkoholranke Patienten (n = 30) Blutentnahmen</b>	<b>Placebo (n = 14)</b>	<b>DDAVP (n = 16)</b>	<b>p</b>	<b>p*</b>
P_ET1	1,55 (0,8-6,6)	1,65 (0,9-25,6)	0,453	1,000
OP_ET1	2,3 (0,9-26,3)	1,7 (1,3-39,4)	0,134	0,536
H2_ET1	2,1 (1,3-48,1)	1,7 (0,9-21,2)	0,076	0,304
H4_ET1	2,4 (1,2-44,1)	1,7 (1-4)	0,050	0,200
H24_ET1	1,6 (1,1-4,8)	1,45 (1,1-5)	0,309	1,000

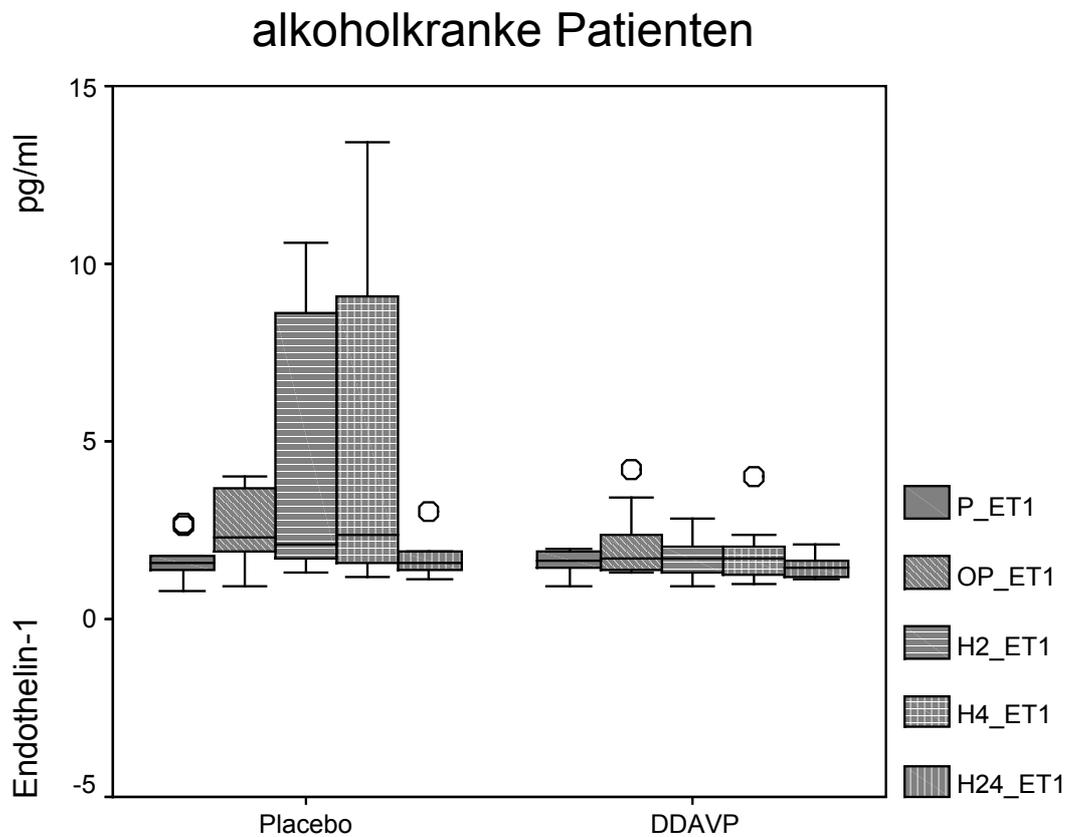
Median (Spannweite); Einheit: pg/ml; p\* (Korrektur nach Bonferroni-Holm)

**Tabelle 6.2.2.2.: Endothelin-1; Vergleich der Zeitpunkte der Blutentnahmen**

<b>Alkoholranke Patienten (n = 30) Blutentnahmen</b>	<b>Placebo (n = 14)</b>	<b>DDAVP (n = 16)</b>
P_ET1 vs OP_ET1	0,021	0,766
OP_ET1 vs H2_ET1	0,846	0,417
H2_ET1 vs H4_ET1	0,927	0,968
H4_ET1 vs H24_ET1	0,061	0,256

p-Werte; versus (vs)

Grafik 6.2.2.:



O : Ausreißer (innerhalb des 1,5-3fachen interquartilen Bereichs)

### 6.2.3. Vasopressin

Die Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander (Tabelle 6.2.3.1., Grafik 6.2.3.). Tendenziell waren die Vasopressin-Spiegel in der DDAVP-Gruppe unmittelbar postoperativ (vor der 1. DDAVP-Gabe) niedriger als in der Kontrollgruppe.

In beiden Gruppen stiegen die Vasopressin-Spiegel postoperativ im Vergleich zum präoperativen Wert signifikant an (Tabelle 6.2.3.2.).

Nach 2 Stunden fielen sie in der Placebogruppe leicht ab, während sie in der DDAVP-Gruppe noch leicht anstiegen. Nach 4 Stunden sanken sie in beiden Gruppen auf die gleiche Höhe ab. In beiden Gruppen sanken die Vasopressin-Spiegel signifikant zwischen 4 und 24 Stunden und kehrten fast zur Höhe des präoperativen Wertes zurück.

**Tabelle 6.2.3.1.: Vasopressin-Spiegel der Alkoholkranken Patienten**

<b>Alkoholranke Patienten (n = 30) Blutentnahmen</b>	<b>Placebo (n = 14)</b>	<b>DDAVP (n = 16)</b>	<b>p</b>	<b>p*</b>
P_VASO	1 (1-12,1)	3,8 (1-17,5)	0,130	0,520
OP_VASO	20,4 (1-70)	13,2 (1-24,3)	0,059	0,236
H2_VASO	18,3 (4-51,8)	16,1 (6,4-70)	0,596	1,000
H4_VASO	13,9 (1-46,4)	13,1 (4,2-41)	0,913	1,000
H24_VASO	6,9 (1-16,3)	4,7 (1-13,2)	0,640	1,000

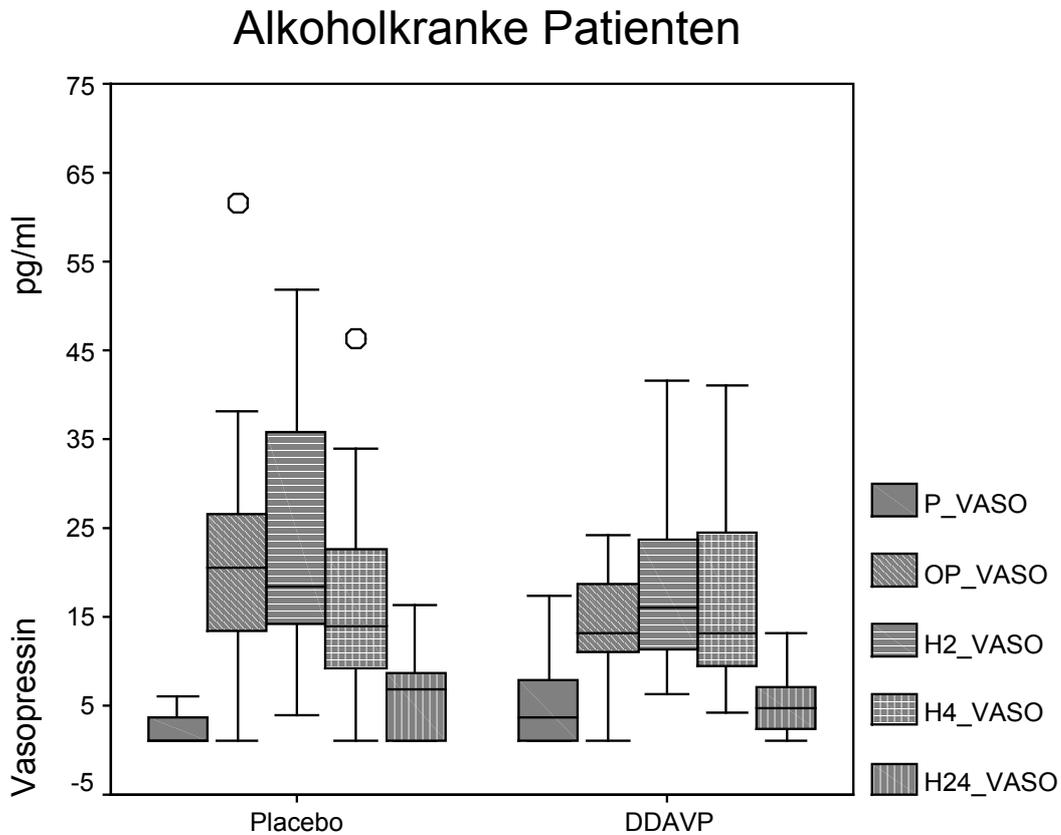
Median (Spannweite); Einheit: pg/ml; p\* (Korrektur nach Bonferroni-Holm)

**Tabelle 6.2.3.2.: Vasopressin; Vergleich der Zeitpunkte der Blutentnahmen**

<b>Alkoholranke Patienten (n = 30) Blutentnahmen</b>	<b>Placebo (n = 14)</b>	<b>DDAVP (n = 16)</b>
P_VASO vs OP_VASO	<0,001	<0,001
OP_VASO vs H2_VASO	0,939	0,429
H2_VASO vs H4_VASO	0,209	0,429
H4_VASO vs H24_VASO	0,006	<0,001

p-Werte

**Grafik 6.2.3:**



O : Ausreißer (innerhalb des 1,5-3fachen interquartilen Bereichs)

### **6.3. Vergleich der Gruppe 2 mit der Gruppe 4 (alkoholranke und nicht alkoholranke Patienten, die DDAVP erhielten)**

#### **6.3.1. Basischarakteristika und alkoholismusrelevante Parameter**

Die Gruppen unterschieden sich bis auf das Geschlecht nicht hinsichtlich der Basischarakteristika (Tabelle 6.3.1.1.). Von den alkoholismusrelevanten Parametern waren die anamnestische Alkoholtrinkmenge, das CDT und die gGT signifikant höher in der Gruppe der alkoholkranken Patienten als in der Kontrollgruppe (Tabelle 6.3.1.2.).

**Tabelle 6.3.1.1.: Basischarakteristika der mit DDAVP behandelten Patienten**

mit DDAVP behandelt (n = 27)	nicht alkoholkrank (n = 11)	alkoholkrank (n = 16)	p
Alter (Jahre)	46 (20-82)	50 (38-81)	0,639
Geschlecht (m/w)	1/10	8/8	0,030
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	25 (18-39)	27 (19-37)	0,183

Median (Spannweite)

**Tabelle 6.3.1.2.: Alkoholismusrelevante Parameter der mit DDAVP behandelten Patienten**

mit DDAVP behandelt (n = 27)	nicht alkoholkrank (n = 11)	alkoholkrank (n = 16)	p	p*
anamnestische Alkohol- trinkmenge (g/d)	0 (0-20)	33 (0-80)	0,005	0,015
CDT (%)	2 (1,6-2,3)	2,5 (1,8-6,6)	0,002	0,008
gGT (U/l)	10 (5-62)	22 (6-128,2)	0,030	0,120
MCV (fl)	89,8 (82,4-97,9)	91,5 (79,7-102,5)	0,604	1,000
BAC (‰)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0,4)	0,350	1,000
CAGE	0 (0-1)	1 (1-3)	0,135	0,540

Median (Spannweite); p\* (Korrektur nach Bonferroni-Holm)

### 6.3.2. Endothelin-1

Die Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander (Tabelle 6.3.2.1., Grafik 6.3.2.).

In keiner der Gruppen gab es signifikante Änderungen über die Zeitpunkte der Blutentnahmen (Tabelle 6.3.2.2.).

**Tabelle 6.3.2.1.: Endothelin-1-Spiegel der mit DDAVP behandelten Patienten**

mit DDAVP behandelt (n = 27) Blutentnahmen	nicht alkoholkrank (n = 11)	alkoholkrank (n = 16)	p	p*
P_ET1	1,5 (0,8-3,3)	1,65 (0,9-25,6)	0,360	1,0
OP_ET1	1,8 (0,9-32,4)	1,7 (1,3-39,4)	0,450	1,0
H2_ET1	1,8 (0,8-19)	1,7 (0,9-21,2)	0,585	1,0
H4_ET1	1,75 (1,2-38,2)	1,7 (1-4)	0,751	1,0
H24_ET1	1,65 (0,9-2,9)	1,45 (1,1-5)	0,112	0,448

Median (Spannweite); Einheit: pg/ml; p\* (Korrektur nach Bonferroni-Holm)

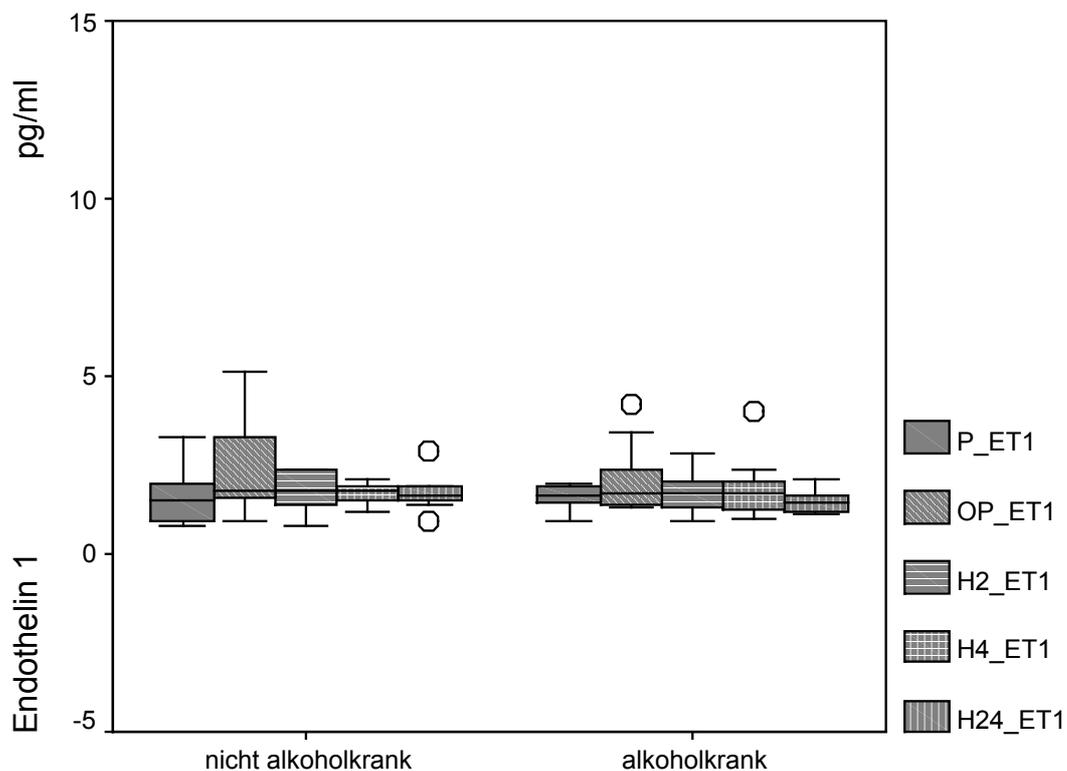
**Tabelle 6.3.2.2.: Endothelin-1; Vergleich der Zeitpunkte der Blutentnahmen**

mit DDAVP behandelt (n = 27) Blutentnahmen	nicht alkoholkrank (n = 11)	alkoholkrank (n = 16)
P_ET1 vs OP_ET1	0,147	0,766
OP_ET1 vs H2_ET1	0,717	0,417
H2_ET1 vs H4_ET1	0,888	0,968
H4_ET1 vs H24_ET1	0,849	0,256

p-Werte

**Grafik 6.3.2.:**

### Patienten mit DDAVP behandelt



O : Ausreißer (innerhalb des 1,5-3fachen interquartilen Bereichs)

### 6.3.3. Vasopressin

Die Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander (Tabelle 6.3.3.1., Grafik 6.3.3.). Tendenziell waren die Vasopressin-Spiegel in der Gruppe der alkoholkranken Patienten postoperativ (vor der 1. DDAVP-Gabe) niedriger als in der Kontrollgruppe.

In beiden Gruppen stiegen die Vasopressin-Spiegel postoperativ im Vergleich zum präoperativen Wert signifikant an und sanken signifikant zwischen 4 und 24 Stunden postoperativ ab (Tabelle 6.3.3.2.).

**Tabelle 6.3.3.1.: Vasopressin-Spiegel der mit DDAVP behandelten Patienten**

<b>mit DDAVP behandelt (n = 27) Blutentnahmen</b>	<b>nicht alkoholkrank (n = 11)</b>	<b>alkoholkrank (n = 16)</b>	<b>p</b>	<b>p*</b>
P_VASO	3,3 (1-20,8)	3,8 (1-17,5)	0,414	1,000
OP_VASO	24,5 (6,4-70)	13,2 (1-24,3)	0,054	0,216
H2_VASO	28,0 (9,6-70)	16,1 (6,4-70)	0,222	0,888
H4_VASO	17,95 (9,3-54,6)	13,1 (4,2-41)	0,126	0,504
H24_VASO	6,4 (1-32,5)	4,7 (1-13,2)	0,338	1,000

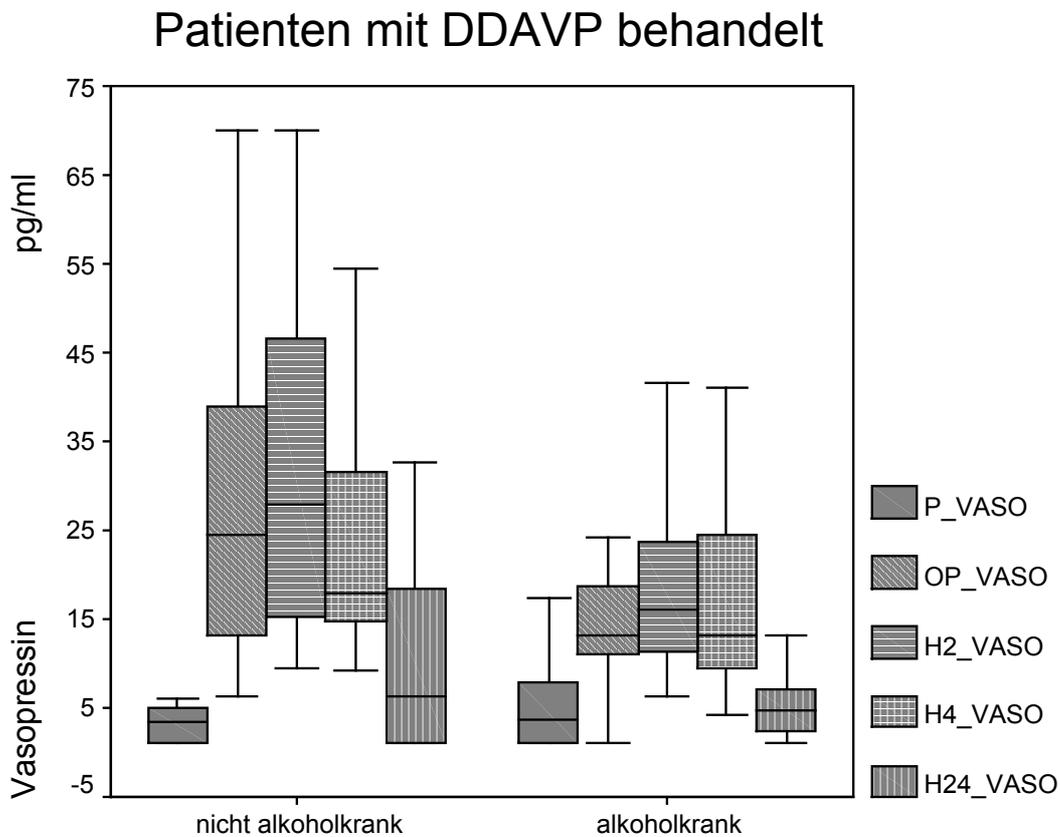
Median (Spannweite); Einheit: pg/ml; p\* (Korrektur nach Bonferroni-Holm)

**Tabelle 6.3.3.2.: Vasopressin; Vergleich der Zeitpunkte der Blutentnahmen**

<b>mit DDAVP behandelt (n = 27) Blutentnahmen</b>	<b>nicht alkoholkrank (n = 11)</b>	<b>alkoholkrank (n = 16)</b>
P_VASO vs OP_VASO	<0,001	<0,001
OP_VASO vs H2_VASO	0,694	0,429
H2_VASO vs H4_VASO	0,526	0,429
H4_VASO vs H24_VASO	0,019	<0,001

p-Werte

Grafik 6.3.3.:



O : Ausreißer (innerhalb des 1,5-3fachen interquartilen Bereichs)

#### 6.4. Vergleich der Gruppe 1 mit der Gruppe 3 (alkoholranke und nicht alkoholranke Patienten, die als Kontrollgruppen ein Placebopräparat erhielten)

##### 6.4.1. Basischarakteristika und alkoholismusrelevante Parameter

Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Basischarakteristika (Tabelle 6.4.1.1.). Von den alkoholismusrelevanten Parametern waren die anamnestische Alkoholtrinkmenge und das CDT signifikant höher in der Gruppe der alkoholkranken Patienten als in der nicht alkoholkranken Gruppe (Tabelle 6.4.1.2.).

**Tabelle 6.4.1.1.: Basischarakteristika der mit Placebo behandelten Patienten**

mit Placebo behandelt (n = 27)	nicht alkoholkrank (n = 13)	alkoholkrank (n = 14)	p
Alter (Jahre)	62 (45-69)	61 (45-76)	0,511
Geschlecht (m/w)	7/6	11/3	0,181
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	26 (20-36)	28,07 (20-31)	0,698

Median (Spannweite)

**Tabelle 6.4.1.2.: Alkoholismusrelevante Parameter der mit Placebo behandelten Patienten**

mit Placebo behandelt (n = 27)	nicht alkoholkrank (n = 13)	alkoholkrank (n = 14)	p	p*
anamnestische Alkohol- trinkmenge (g/d)	0 (0-40)	35 (0-200)	0,003	0,012
CDT (%)	1,8 (1,5-2,4)	2,5 (1,6-3,6)	0,004	0,012
gGT (U/l)	14,5 (6-105)	16 (1-274)	0,857	1,000
MCV (fl)	90,0 (85-95)	90,9 (83,6-99,2)	0,679	1,000
BAC (‰)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	1,000	1,000
CAGE	0 (0-1)	1 (0-3)	0,066	0,264

Median (Spannweite); p\* (Korrektur nach Bonferroni-Holm)

## 6.4.2. Endothelin-1

Die Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander (Tabelle 6.4.2.1., Grafik 6.4.2).

Die ET-1-Spiegel stiegen in beiden Gruppen von präoperativ nach postoperativ signifikant an und sanken von 4 nach 24 Stunden, wobei die Gruppe der nicht alkoholkranken Patienten signifikant sank (Tabelle 6.4.2.2.).

**Tabelle 6.4.2.1.: Endothelin-1-Spiegel der mit Placebo behandelten Patienten**

<b>mit Placebo behandelt (n = 27) Blutentnahmen</b>	<b>nicht alkoholkrank (n = 13)</b>	<b>alkoholkrank (n = 14)</b>	<b>p</b>	<b>p*</b>
P_ET1	1,30 (0,6-1,6)	1,55 (0,8-6,6)	0,115	0,460
OP_ET1	1,75 (1,3-18,7)	2,3 (0,9-26,3)	0,114	0,456
H2_ET1	1,75 (1,2-5,2)	2,1 (1,3-48,1)	0,189	0,756
H4_ET1	2,00 (1,2-5,7)	2,4 (1,2-44,1)	0,411	1,000
H24_ET1	1,50 (1,1-1,8)	1,6 (1,1-4,8)	0,547	1,000

Median (Spannweite); Einheit: pg/ml; p\* (Korrektur nach Bonferroni-Holm)

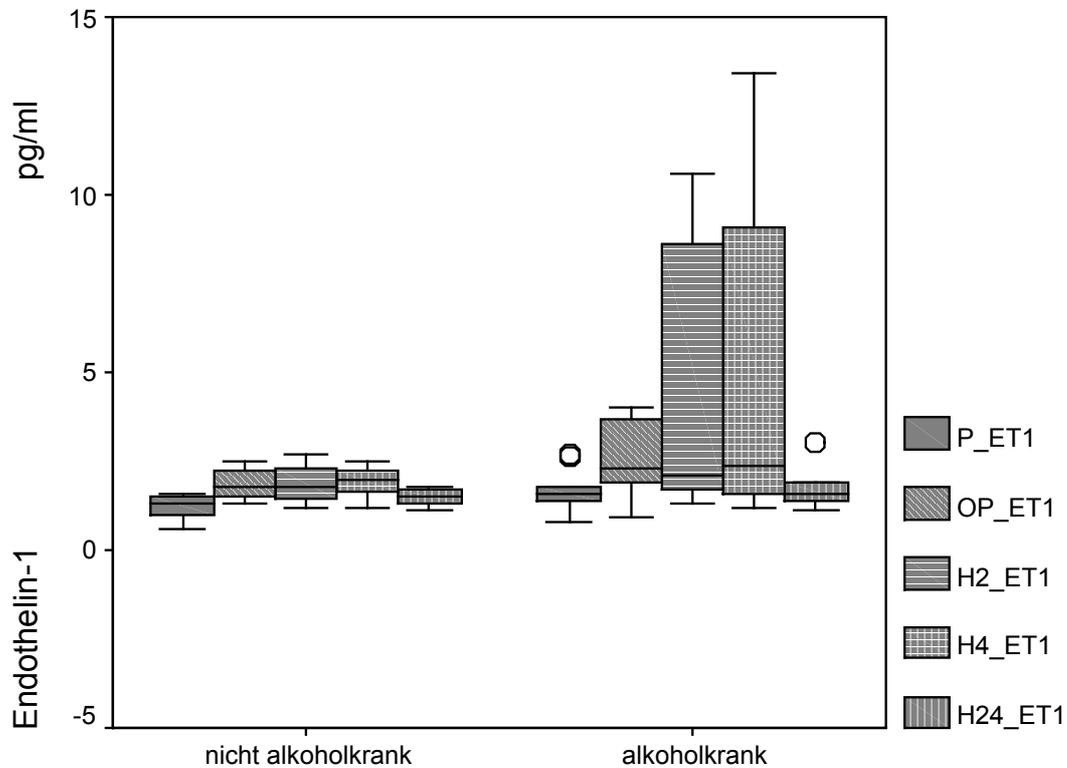
**Tabelle 6.4.2.2.: Endothelin-1; Vergleich der Zeitpunkte der Blutentnahmen**

<b>mit Placebo behandelt (n = 27) Blutentnahmen</b>	<b>nicht alkoholkrank (n = 13)</b>	<b>alkoholkrank (n = 14)</b>
P_ET1 vs OP_ET1	0,016	0,021
OP_ET1 vs H2_ET1	0,908	0,846
H2_ET1 vs H4_ET1	0,758	0,927
H4_ET1 vs H24_ET1	0,045	0,061

p-Werte

Grafik 6.4.2.:

mit Placebo behandelt



O : Ausreißer (innerhalb des 1,5-3fachen interquartilen Bereichs)

### 6.4.3. Vasopressin

Die Gruppen unterschieden sich zu keinem Messzeitpunkt signifikant voneinander (Tabelle 6.4.3.1., Grafik 6.4.3.). In beiden Gruppen stiegen die Vasopressin-Spiegel postoperativ im Vergleich zum präoperativen Wert signifikant an und sanken signifikant zwischen 4 und 24 Stunden postoperativ ab (Tabelle 6.4.3.2.). Bei den nicht alkoholkranken Patienten erfolgte noch ein signifikanter Anstieg zwischen der postoperativen und 2 Stunden Blutentnahme, während die Spiegel bei den alkoholkranken Patienten in diesem Zeitraum tendenziell sanken.

**Tabelle 6.4.3.1.: Vasopressin-Spiegel der mit Placebo behandelten Patienten**

<b>mit Placebo behandelt (n = 27) Blutentnahmen</b>	<b>nicht alkoholkrank (n = 13)</b>	<b>alkoholkrank (n = 14)</b>	<b>p</b>	<b>p*</b>
P_VASO	5,2 (1-14,8)	1 (1-12,1)	0,241	0,964
OP_VASO	13,6 (1-24,8)	20,4 (1-70)	0,112	0,448
H2_VASO	31,4 (9,6-70)	18,3 (4-51,8)	0,249	0,996
H4_VASO	20,2 (5,1-70)	13,9 (1-46,4)	0,284	1,000
H24_VASO	9,05 (1-17)	6,9 (1-16,3)	0,306	1,000

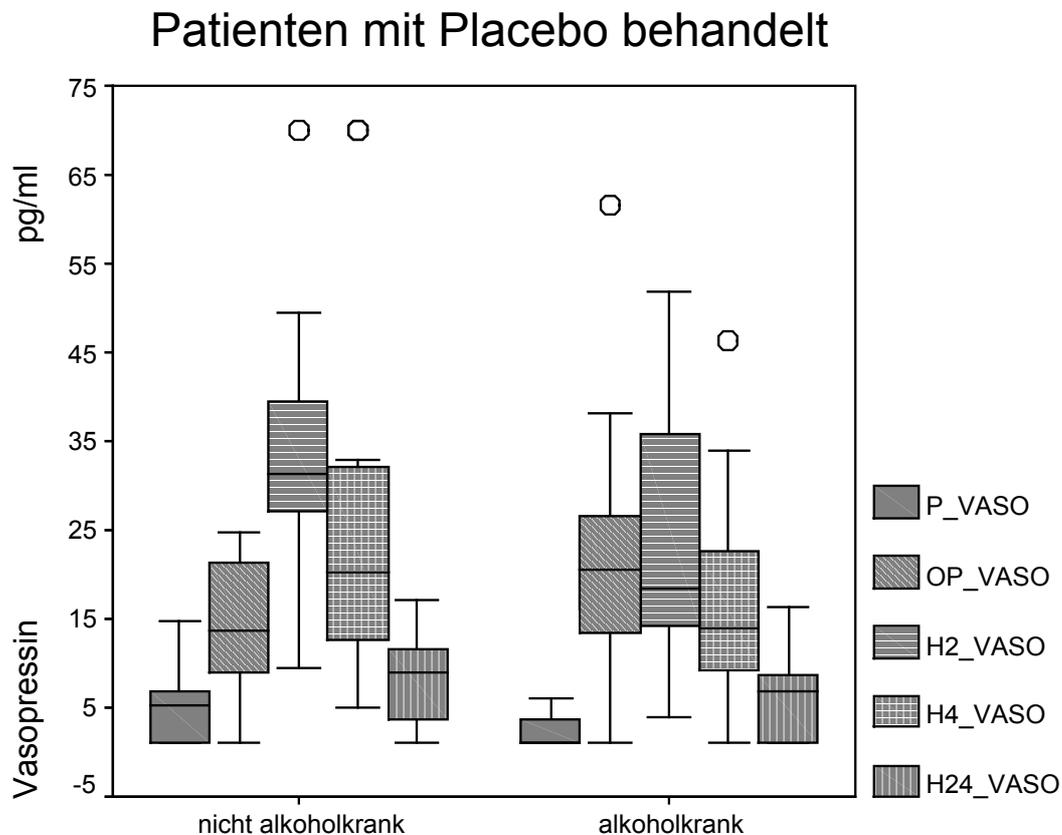
Median (Spannweite); Einheit: pg/ml; p\* (Korrektur nach Bonferroni-Holm)

**Tabelle 6.4.3.2.: Vasopressin; Vergleich der Zeitpunkte der Blutentnahmen**

<b>mit Placebo behandelt (n = 27) Blutentnahmen</b>	<b>nicht alkoholkrank (n = 13)</b>	<b>alkoholkrank (n = 14)</b>
P_VASO vs OP_VASO	0,001	<0,001
OP_VASO vs H2_VASO	0,001	0,939
H2_VASO vs H4_VASO	0,223	0,209
H4_VASO vs H24_VASO	0,003	0,006

p-Werte

Grafik 6.4.3.:



O : Ausreißer (innerhalb des 1,5-3fachen interquartilen Bereichs)

## 6.5. Vergleich der Gruppe 3 mit der Gruppe 4 (nicht alkoholranke Patienten, die ein Placebopräparat oder DDAVP erhielten)

### 6.5.1. Basischarakteristika und alkoholismusrelevante Parameter

Die Gruppen unterschieden sich bis auf das Geschlecht nicht hinsichtlich der Basischarakteristika (Tabelle 6.5.1.1.) und der alkoholismusrelevanten Parameter (Tabelle 6.5.1.2.).

**Tabelle 6.5.1.1.: Basischarakteristika der nicht alkoholkranken Patienten**

Nicht alkoholkranke Patienten (n = 24)	Placebo (n = 13)	DDAVP (n = 11)	p
Alter (Jahre)	62 (45-69)	46 (20-82)	0,283
Geschlecht (m/w)	7/6	1/10	0,023
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	26 (20-36)	25 (18-39)	0,099

Median (Spannweite)

**Tabelle 6.5.1.2.: Alkoholismusrelevante Parameter der nicht alkoholkranken Patienten**

Nicht alkoholkranke Patienten (n = 24)	Placebo (n = 13)	DDAVP (n = 11)	p	p*
anamnestische Alkoholtrinkmenge (g/d)	0 (0-40)	0 (0-20)	0,776	1,000
CDT (%)	1,8 (1,5-2,4)	2 (1,6-2,3)	0,198	0396
gGT (U/l)	14,5 (6-105)	10 (5-62)	0,139	0,417
MCV (fl)	90,0 (85-95)	89,8 (82,4-97,9)	0,816	1,000
BAC (‰)	0,0 (0-0)	0,0 (0-0)	1,000	1,000
CAGE	0 (0-1)	0 (0-1)	0,314	1,000

Median (Spannweite); p\* (Korrektur nach Bonferroni-Holm)

## 6.5.2. Endothelin-1

Die Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander (Tabelle 6.5.2.1., Grafik 6.5.2.).

Die ET-1-Spiegel stiegen in der Placebo-Gruppe signifikant und in der DDAVP-Gruppe tendenziell von präoperativ nach postoperativ an. Von 4 nach 24 Stunden fielen sie in der Placebogruppe signifikant ab, während sie in der DDAVP-Gruppe gleich blieben (Tabelle 6.5.2.2.).

**Tabelle 6.5.2.1.: Endothelin-1-Spiegel der nicht alkoholkranken Patienten**

<b>Nicht Alkoholkranke Patienten (n = 24) Blutentnahmen</b>	<b>Placebo (n = 13)</b>	<b>DDAVP (n = 11)</b>	<b>p</b>	<b>p*</b>
P_ET1	1,30 (0,6-1,6)	1,5 (0,8-3,3)	0,578	1,000
OP_ET1	1,75 (1,3-18,7)	1,8 (0,9-32,4)	0,665	1,000
H2_ET1	1,75 (1,2-5,2)	1,8 (0,8-19)	0,975	1,000
H4_ET1	2,00 (1,2-5,7)	1,75 (1,2-38,2)	0,244	0,976
H24_ET1	1,50 (1,1-1,8)	1,65 (0,9-2,9)	0,119	0,476

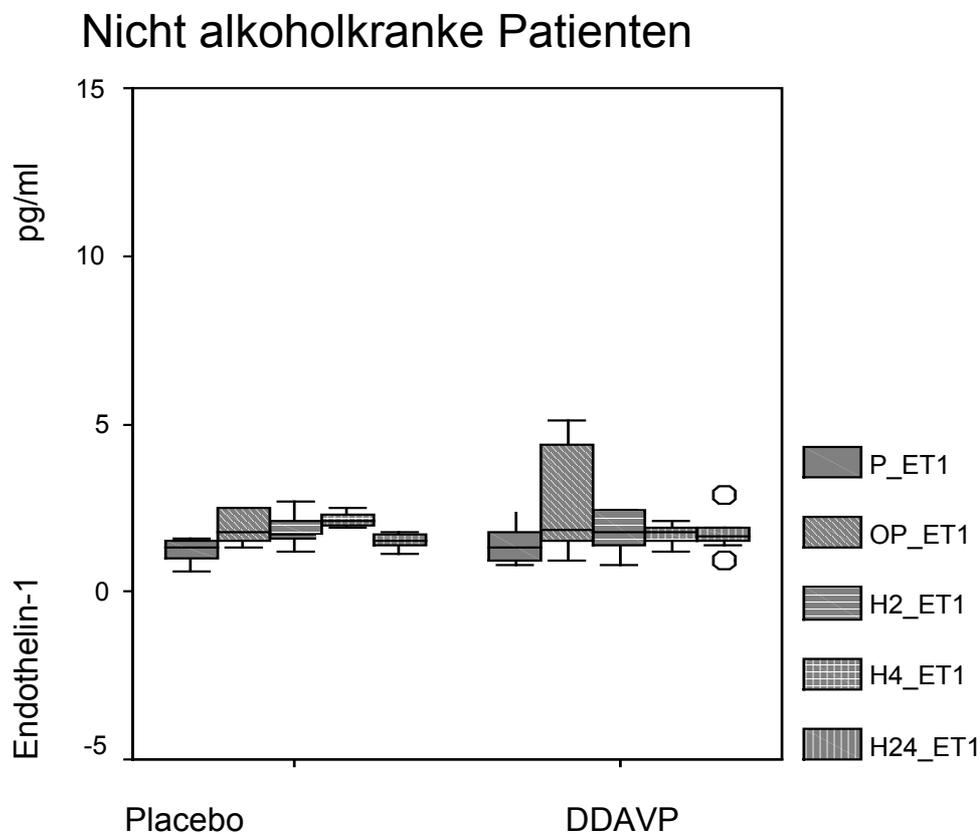
Median (Spannweite); Einheit: pg/ml; p\* (Korrektur nach Bonferroni-Holm)

**Tabelle 6.5.2.2.: Endothelin-1; Vergleich der Zeitpunkte der Blutentnahmen**

<b>Nicht alkoholkranke Patienten (n = 24) Blutentnahmen</b>	<b>Placebo (n = 13)</b>	<b>DDAVP (n = 11)</b>
P_ET1 vs OP_ET1	0,011	0,147
OP_ET1 vs H2_ET1	0,977	0,717
H2_ET1 vs H4_ET1	0,600	0,888
H4_ET1 vs H24_ET1	0,016	0,849

p-Werte; versus (vs)

Grafik 6.5.2.:



O : Ausreißer (innerhalb des 1,5-3fachen interquartilen Bereichs)

### 6.5.3. Vasopressin

Die Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander (Tabelle 6.5.3.1., Grafik 6.5.3.). Tendenziell waren die Vasopressin-Spiegel in der DDAVP-Gruppe unmittelbar postoperativ (vor der 1. DDAVP-Gabe) höher als in der Kontrollgruppe.

In beiden Gruppen stiegen die Vasopressin-Spiegel postoperativ im Vergleich zum präoperativen Wert signifikant an (Tabelle 6.5.3.2.).

Die Vasopressinspiegel der Placebogruppe stiegen unmittelbar postoperativ signifikant weiter an, während sie in der DDAVP-Gruppe fast gleich blieben. Nach 4 Stunden sanken sie in beiden Gruppen signifikant ab.

**Tabelle 6.5.3.1.: Vasopressin-Spiegel der nicht alkoholkranken Patienten**

<b>Nicht alkoholkranke Patienten (n = 24) Blutentnahmen</b>	<b>Placebo (n = 13)</b>	<b>DDAVP (n = 11)</b>	<b>p</b>	<b>p*</b>
P_VASO	5,2 (1-14,8)	3,3 (1-20,8)	0,542	1,000
OP_VASO	13,6 (1-24,8)	24,5 (6,4-70)	0,068	0,272
H2_VASO	31,4 (9,6-70)	28,0 (9,6-70)	0,622	1,000
H4_VASO	20,2 (5,1-70)	17,95 (9,3-54,6)	1,000	1,000
H24_VASO	9,05 (1-17)	6,4 (1-32,5)	0,764	1,000

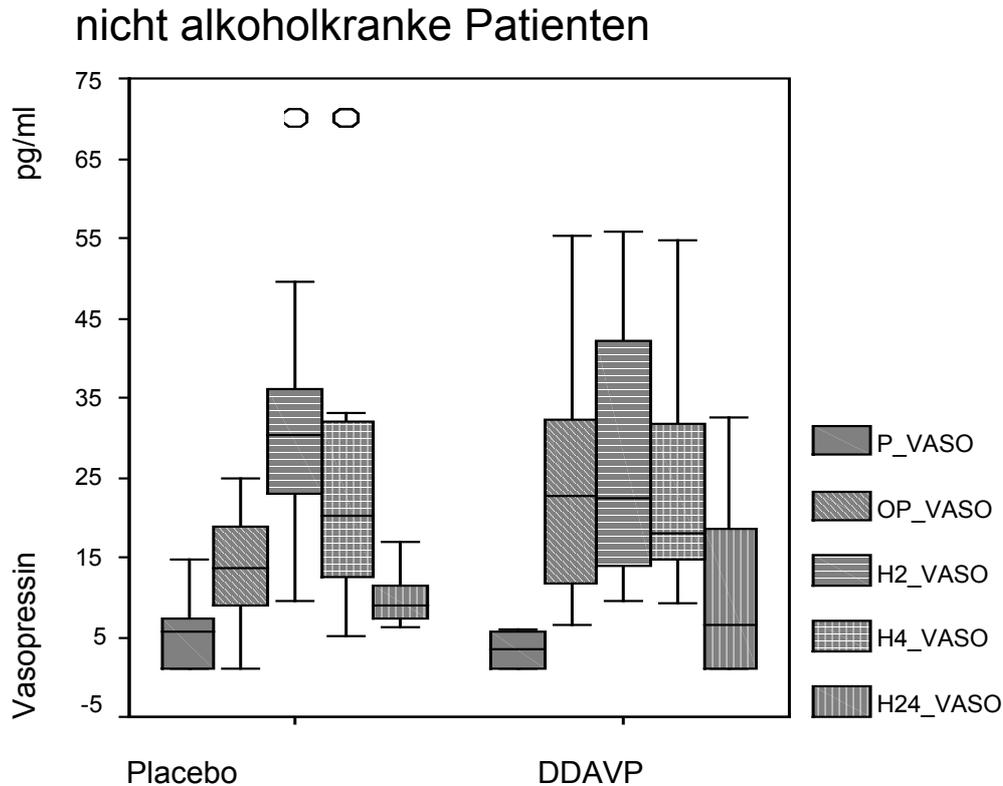
Median (Spannweite); Einheit: pg/ml; p\* (Korrektur nach Bonferroni-Holm)

**Tabelle 6.5.3.2.: Vasopressin; Vergleich der Zeitpunkte der Blutentnahmen**

<b>Nicht alkoholkranken Patienten (n = 24) Blutentnahmen</b>	<b>Placebo (n = 13)</b>	<b>DDAVP (n = 11)</b>
P_VASO vs OP_VASO	0,001	≤ 0,001
OP_VASO vs H2_VASO	0,001	0,694
H2_VASO vs H4_VASO	0,223	0,526
H4_VASO vs H24_VASO	0,003	≤ 0,001

p-Werte

**Grafik 6.5.3.:**



O : Ausreißer (innerhalb des 1,5-3fachen interquartilen Bereichs)

## 6.6. Blutverluste

In den Gruppen der alkoholkranken Patienten gab es signifikant weniger Blutverluste am OP-Tag und ab dem 2. postoperativem Tag (Tabelle 6.6.1. und 6.6.2.). Am 1. postoperativen Tag waren sie tendenziell geringer.

Am 1. postoperativen Tag waren die Blutverluste in den Gruppen der nicht alkoholkranken Patienten nach DDAVP-Gabe tendenziell höher. Am OP-Tag und ab dem 2. postoperativen Tag unterschieden sie sich nicht.

**Tabelle 6.6.1.: Blutverluste in ml, alle Gruppen**

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Gruppe 1</b>  alkoholkrank mit Placebo  (n = 14)	<b>Gruppe 2</b>  alkoholkrank mit DDAVP  (n = 16)	<b>Gruppe 3</b>  nicht alkoholkrank mit Placebo  (n = 13)	<b>Gruppe 4</b>  nicht alkoholkrank mit DDAVP  (n = 11)
am OP-Tag	560 (400-3500)	420 (290-1000)	485 (210-950)	700 (100-1030)
1. postoperativer Tag	300 (150-450)	210 (30-680)	180 (70-370)	320 (120-770)
ab 2. postoperativem Tag	260 (60-1360)	70 (0-150)	65 (30-160)	170 (0-940)

Median (Spannweite)

**Tabelle 6.6.2.: Vergleich Placebo vs DDAVP**

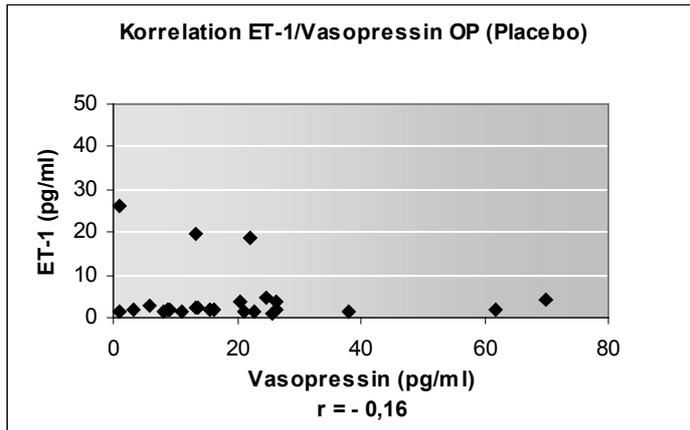
<b>Zeitpunkt</b>	<b>Gruppe 1 vs Gruppe 2</b>  <b>p</b>	<b>Gruppe 3 vs Gruppe 4</b>  <b>p</b>
am OP-Tag	0,041	0,303
1. postoperativer Tag	0,096	0,054
ab 2. postoperativem Tag	0,007	0,154

p-Werte

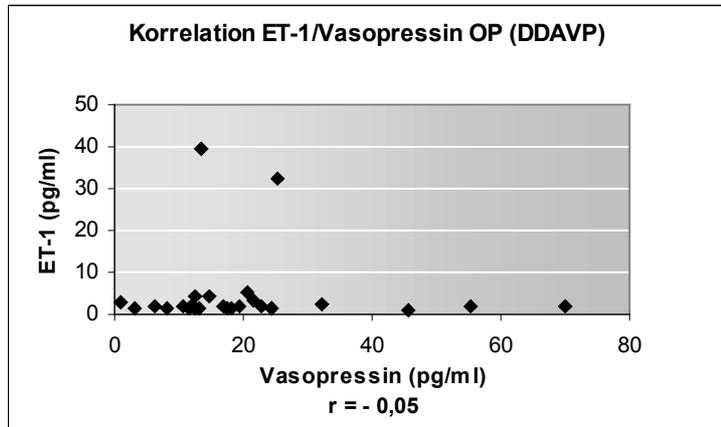
## **6.7. Korrelation ET-1/Vasopressin**

Die ET-1-Werte korrelierten weder in den DDAVP-Gruppen noch in den Placebo-Gruppen mit den Vasopressin-Werten unabhängig von den Zeitpunkten (Grafik 6.7.1.-6.7.8.).

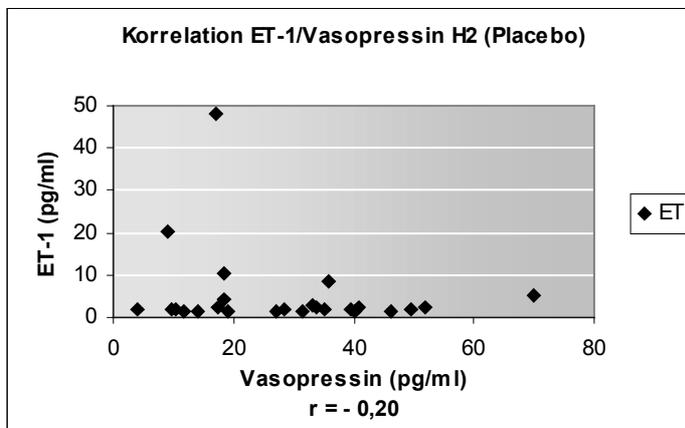
Auch bei Trennung in alkoholranke und nicht alkoholranke Patienten korrelierten die ET-1-Werte mit den Vasopressin-Werten nicht (grafisch nicht dargestellt).



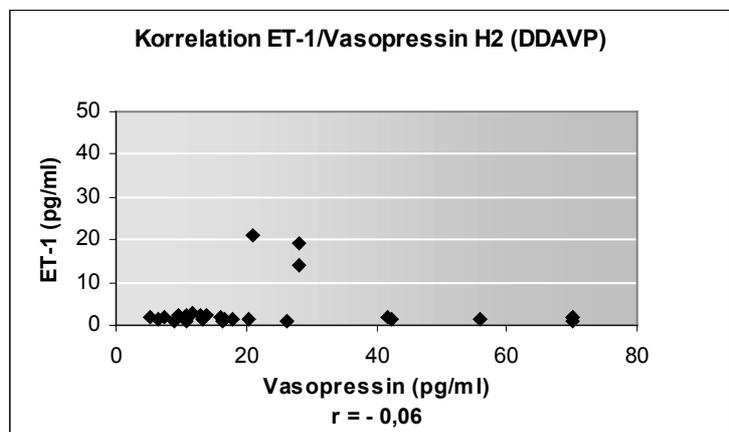
Grafik 6.7.1.:



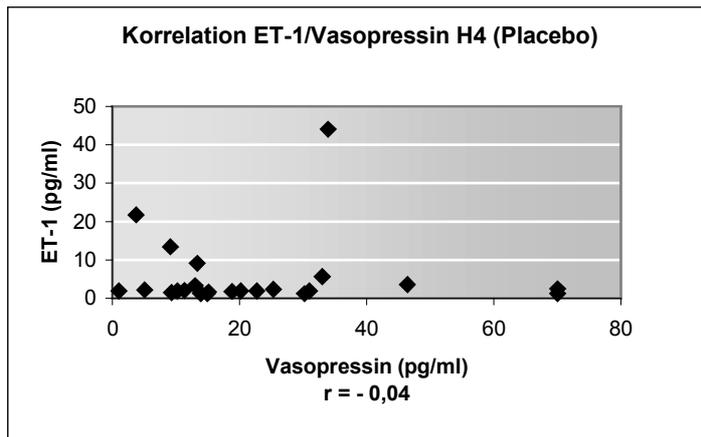
Grafik 6.7.2.:



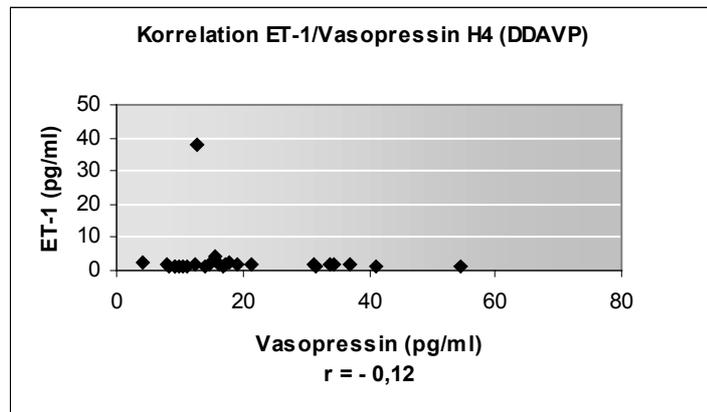
Grafik 6.7.3.:



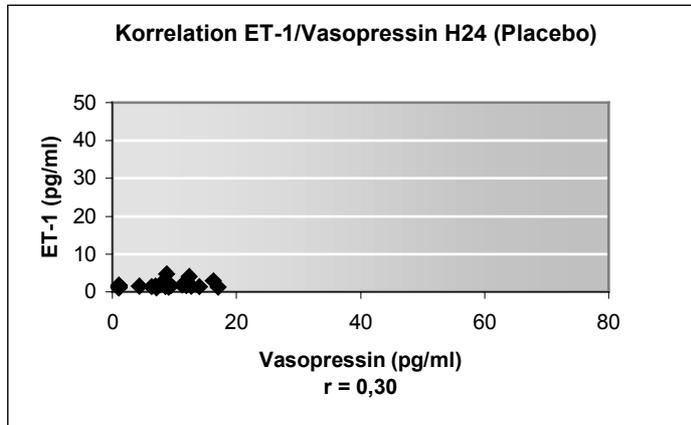
Grafik 6.7.4.:



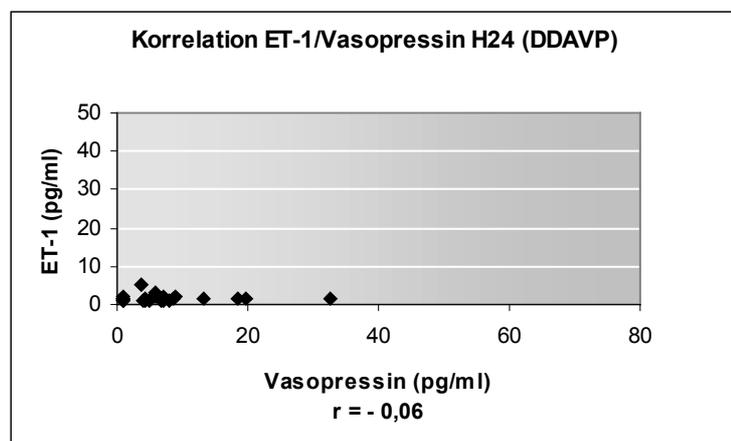
Grafik 6.7.5.:



Grafik 6.7.6.:



Grafik 6.7.7.:



Grafik 6.7.8.:

## **7. Diskussion**

Ziel dieser Studie war es, den Zusammenhang zwischen DDAVP, ET-1-Spiegeln und Vasopressin-Spiegeln bei alkoholkranken Patienten zu untersuchen.

Dazu wurden die Plasmakonzentrationen von ET-1 und Vasopressin bei alkoholkranken und nicht alkoholkranken Patienten bestimmt, die sich einem elektiven orthopädischen Eingriff unterzogen und zweimal postoperativ entweder DDAVP oder Placebo bekommen haben.

### **7.1. Basischarakteristika**

Beim Vergleich der Basischarakteristika alkoholkranker Patienten, die DDAVP (Gruppe 2) oder Placebo (Gruppe 1) erhielten, waren die Patienten der DDAVP-Gruppe im Median 10 Jahre jünger als die Patienten in der Placebogruppe (Tabelle 6.1.1.1.). Dies kann durch die Randomisierung kleiner Gruppen zufällig zu Stande kommen und konnte wegen der Verblindung nicht vermieden werden. Der Einfluss des Alters allein auf ET-1- und Vasopressin-Spiegel wird kontrovers diskutiert. In einigen Studien wurde eine Zunahme der Spiegel mit steigendem Alter beschrieben [21,44,45], in anderen eine Abnahme der Spiegel [10,26,49] und in wieder anderen wurde gar kein Effekt beschrieben [14]. Da in unserer Studie der Altersunterschied zwar statistisch signifikant war, es sich aber nur um eine Zeitspanne von 10 Jahren handelt, und es selbst keine eindeutige Tendenz bei hohen Altersunterschieden auf ET-1- und Vasopressin-Spiegel gab, ist anzunehmen, dass der Altersunterschied zwischen den Gruppen vernachlässigbar ist.

Beim Vergleich der alkoholkranken und nicht alkoholkranken Patienten, die DDAVP bekommen haben, waren in der Gruppe der nicht alkoholkranken Patienten mehr Frauen als Männer (Tabelle 6.1.1.1. und Tabelle 6.3.1.1.). Dies ist zum Teil ebenfalls mit der Randomisierung erklärbar, könnte aber auch zum Teil an der erhöhten Prävalenz von Frauen im Gegensatz zu Männern liegen, die elektiv an Hüfte, Knie und Wirbelsäule operiert werden, und dass Männer häufiger unter Alkoholkrankheit leiden als Frauen [72]. Die restlichen Basischarakteristika unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht.

## **7.2. Alkoholismusrelevante Diagnostik**

Die alkoholismusrelevanten Parameter waren in den Gruppen der alkoholkranken Patienten (Gruppe 1 und 2) einzeln gesehen relativ niedrig und nicht immer pathologisch (Tabelle 6.1.1.2. und Tabelle 6.2.1.2.). Dies verdeutlicht das Problem der Diagnostik der Alkoholkrankheit. Alkoholabhängigkeit ist ein großes Tabuthema in dieser Gesellschaft und führt schnell zu sozialem Gesichtsverlust, Ausgrenzung und Arbeitslosigkeit. Alkoholkranken Patienten fällt es daher schwer, sich selbst und anderen ihr Problem einzugestehen. Dies führt bis hin zur Verleugnung jeglicher Alkoholeinnahme in der Alkoholanamnese vom Patienten, Fehldiagnosen durch nicht speziell geschulte Ärzte und Komplikationen in der Therapie. Daher ist es wichtig, ein vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis aufzubauen, in dem der Patient durch Diskretion geschützt ist und adäquate Behandlung bekommt. Um den wirklichen Alkoholkonsum möglichst genau einzuschätzen, ist es wichtig eine Kombination aus Alkoholmarkern und etablierten anamnestischen Tests durchzuführen. Es gibt keinen Alkoholmarker, der einzeln sensitiv genug ist, um chronischen Alkoholkonsum zu diagnostizieren [51]. Der Gebrauch von etablierten Markern wie CDT, gGT, MCV ist verbreitet und ermöglicht bei zwei pathologisch veränderten Parametern eine Assoziation zu chronischem Alkoholkonsum [51,61]. Als anamnestischer Test hat sich der CAGE-Fragenkatalog wegen seiner einfachen Durchführbarkeit und Präzision bewährt [19].

In den Klassifikationssystemen DSM-IV und ICD-10 werden bei der Definition der Alkoholabhängigkeit nicht auf die Alkoholtrinkmenge eingegangen, die aber für die Entwicklung organbezogener Schäden wichtig ist [6]. Die WHO definiert die tägliche Aufnahme von 20 g reinen Alkohol pro Tag als schädlich unabhängig vom Geschlecht [70]. Bei chirurgischen Patienten spricht man von einem klinisch relevanten Alkoholmissbrauch bei einer täglichen Trinkmenge von mehr als 60 g reinen Alkohols [69,72].

## **7.3. Endothelin-1**

In dieser Studie wurde der Zusammenhang zwischen alkoholkranken Patienten, ET-1 und DDAVP untersucht.

In der 3-faktoriellen nichtparametrischen Analyse nach Brunner [7] ergaben sich für die ET-1-Spiegel keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Faktoren DDAVP/Placebo, alkoholkrank/ nicht alkoholkrank und der Zeit (Tabelle 6.1.2.1.). Dieses kann zum einen an den

niedrigen Fallzahlen und zum anderen an der Methode der ET-1 Bestimmung liegen. Es wurden daher nichtparametrische Maßzahlen und Verfahren zur Darstellung und Auswertung der Daten verwendet. Tendenzielle Unterschiede ergaben sich schon. Die Paarvergleiche wurden explorativ gemacht, was zwar die Aussagekraft mindert, aber Tendenzen anzeigt, die einem helfen zu überlegen, ob es sinnvoll ist, eine Studie mit größeren Fallzahlen in der Zukunft durchzuführen. Es kam nicht zu widersprüchlichen Ergebnissen.

Alkoholranke Patienten und nicht alkoholranke Patienten unterschieden sich nicht in den ET-1-Spiegeln, auch nicht über die Zeit gesehen (Tabelle 6.1.2.1.). Folglich schien der Alkoholkonsum per se keinen Einfluss auf die ET-1-Spiegel zu haben.

Es gibt nur wenige Studien, in denen der Zusammenhang zwischen Alkohol und ET-1 untersucht wurde. Zilkens et al., Nanji et al. und Corder et al. zeigten, dass Alkoholkonsum die ET-1-Spiegel nicht veränderte [12,50,77]. Zilkens et al. reduzierten bei chronisch alkoholkonsumierenden Männern die Alkoholeinnahme 4 Wochen von 72,4 auf 7,9 g/Tag und bestimmten ET-1 unter anderem als Maß für die Endothelfunktion. Sie fanden keinen Unterschied in den ET-1-Spiegeln vor und nach den 4 Wochen [77]. Nanji et al. fanden erhöhte ET-1-Spiegel in Ratten, die wegen Alkoholkonsums Leberschäden entwickelt hatten. In Ratten, die trotz gleichen Alkoholkonsums keine Leberschäden hatten, fanden sich normale ET-1-Spiegel. Sie schlossen daraus, dass die Leberschädigung und nicht der Alkohol Trigger für die ET-1-Produktion war [50]. Corder et al. postulierten, dass Rotwein die ET-1-Synthese inhibiert. Allerdings hatte roter Traubensaft einen ähnlichen abgeschwächten Effekt, wohingegen Weiswein keinen Effekt auf die ET-1-Spiegel hatte. Sie fanden eine Korrelation zwischen dem totalen Polyphenol Gehalt und dem Grad der Inhibition der ET-1-Synthese [12]. Slomiany et al. dagegen beschrieben, dass chronischer Alkoholkonsum zu einer Up-Regulation des ECE-1 führte. Dieses rief eine erhöhte ET-1-Produktion, eine Induktion von TNF- $\alpha$  und eine Triggierung von Apoptoseprozessen hervor und resultierte in einer verzögerten Heilung von Mundschleimhautgeschwüren [64]. Iaquinto et al. gaben 7 gesunden Volontären oral 40%igen Alkohol und beschrieben einen zeitabhängigen Anstieg von ET-1 in der gastrischen Mukosa und im Plasma nach 20 Minuten mit einer Normalisierung nach 120 Minuten [29].

DDAVP senkte die ET-1-Spiegel tendenziell über die Zeit (Tabelle 6.1.2.1.). Bei unseren alkoholranken Patienten waren vier Stunden nach der Medikamentengabe die ET-1-Spiegel in der DDAVP-Gruppe niedriger als in der Placebogruppe (6.2.2.1.). Wie auch bei den nicht alkoholranken Patienten, die DDAVP bekommen haben, blieben die ET-1-Spiegel über die

Zeitpunkte der Blutentnahmen unverändert (6.5.2.1.). Die ET-1-Spiegel der Placebo-Gruppen hingegen stiegen postoperativ an, blieben bis 4 Stunden postoperativ gleich und sanken tendenziell bis 24 Stunden postoperativ ab (6.4.2.2.). Sie hatten also eher einen Kurvenverlauf.

Folglich stiegen die ET-1-Spiegel durch die Operation an und kehrten in 24 Stunden wieder in die ungefähre Höhe ihres Ausgangswertes zurück. Dieser Kurvenverlauf ließe sich anhand des noch viel stärker ausgeprägten Kurvenverlaufs von Vasopressin erklären (siehe 7.4.), da in einigen Studien beschrieben wird, dass Vasopressin die Produktion ET-1 stimuliert [25,48]. Allerdings korrelierten in unserer Studie die ET-1-Werte weder in den DDAVP-Gruppen noch in den Placebo-Gruppen mit den Vasopressin-Werten (siehe 6.7.). Bei Kornberger et al. war Vasopressin-Gabe während kardiopulmonaler Reanimation ebenfalls kein Trigger für ET-1 [36]. Nur eine Studie untersuchte bisher den Zusammenhang zwischen ET-1 und DDAVP. Wagner et al. infundierten 8 gesunden Männern zu verschiedenen Zeitpunkten DDAVP, Atrial Natriuretisches Peptid (ANP) und Norepinephrin. Sie ermittelten eine Stunde lang alle 10 Minuten die ET-1-Spiegel. Auch dort waren diese tendenziell niedriger unter DDAVP-Gabe. Korrigierte man allerdings die Werte mit den individuellen Basalkonzentrationen, ergab sich kein Unterschied in den ET-1-Spiegeln vor und nach der DDAVP-Gabe [74].

Itoh et al. beschrieben, dass intraoperative Blutungen zu einem Anstieg von ET-1 führen [32], was die ET-1-Anstiege in unserer Studie nach der Operation begründen könnte.

Da bei den Gruppen nach DDAVP-Gabe dieser Kurvenverlauf nicht zu finden war, unterdrückt DDAVP möglicherweise den zu erwarteten ET-1-Anstieg. Dieses Ergebnis widerspricht unserer Vermutung, dass DDAVP eine ähnliche Wirkung wie sein Analogon Vasopressin hat.

Unsere Ergebnisse widersprechen folglich der Annahme, dass der Wirkmechanismus von DDAVP über eine ET-1-Erhöhung erfolgt.

#### **7.4. Vasopressin**

In dieser Studie wurden die Vasopressin-Spiegel parallel zu den ET-1-Spiegeln bestimmt, um die Zusammenhänge zum Alkoholkonsum und dem DDAVP zu untersuchen.

Die alkoholkranken Patienten, die DDAVP oder Placebo bekommen haben, hatten grundsätzlich einen ähnlichen Kurvenverlauf mit einem postoperativen Anstieg der Vasopressin-Spiegel und einem Abfall zwischen 4 und 24 Stunden (6.1.3.1.). Die Ausgangswerte waren vergleichbar (Grafik 6.1.3.1.).

Die DDAVP-Gabe hatte anscheinend keinen Einfluss auf die Vasopressin-Spiegel, denn die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant weder zu den einzelnen Zeitpunkten noch über die Zeit gesehen (Tabelle 6.1.3.).

Die Vasopressin-Spiegel waren tendenziell niedriger bei den alkoholkranken Patienten als bei den nicht alkoholkranken Patienten (Tabelle 6.1.3.). Über die Zeit gesehen unterscheiden sie sich nicht. Auch in den explorativen Vergleichen der einzelnen Gruppen kamen wir zu den gleichen Ergebnissen (6.3.3.). Besonders zum postoperativen Zeitpunkt war der Unterschied beinahe signifikant. Auch in den Placebogruppen schienen die Vasopressin-Spiegel in der Gruppe der Alkoholkranken insgesamt niedriger zu sein als in der Gruppe der Nichtalkoholkranken. Diesen fehlte der signifikante Anstieg von der unmittelbar postoperativen Blutentnahme bis zur Blutentnahme zwei Stunden postoperativ. Möglicherweise wird durch chronischen Alkoholkonsum die Vasopressin-Sekretion vermindert.

Der Erforschung des Zusammenhangs zwischen Alkohol und Vasopressin war schon Gegenstand vieler Studien [13,17,18,24,28,30,31,38,43,46,52,55,56,62,63,65,73].

Einigkeit besteht darüber, dass der Einfluss von Alkohol auf die Vasopressin-Spiegel abhängig von der Dauer des Konsums ist [13,24,43]. Es wurde bei akuter Alkohol-Exposition (z.B. einmalige Dosis) eine reversible Erhöhung vasopressinproduzierender Neuronen beschrieben [43]. Während einer Expositionszeit von drei Tagen bis drei Wochen kam es zur Depression der hypothalamischen Expression mit Hyperosmolalität und normalen Vasopressin-Plasmaspiegeln. Nach Langzeit-Exposition (mehr als einen Monat) kam es anfangs zu einer Aktivierung der Neuronen und dann zu einer Down-Regulation und zu einem Verlust von diesen. Die Aktivität der überlebenden Neuronen schien aber kompensatorisch erhöht zu werden, so dass normale Vasopressin-Plasmakonzentrationen gemessen wurden [43,52,62,63,65].

Bei Alkoholabstinenz blieb die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) Achse noch lange gestört. Die basalen Vasopressin-Spiegel waren früh nach Entzug niedrig, nach ein paar Stunden erhöht und kehrten dann auf ihren niedrigen Ausgangswert zurück. Die Spiegel blieben bis 280 Tage nach Entzug erniedrigt [13,17,18,28,46,73].

Als Ursachen werden Reduktion vasopressinerner Neuronen und chronische Hypervolämie (durch exzessivem Durst und Flüssigkeitsaufnahme bei psychischer Konditionierung, verminderte Nierenfunktion) diskutiert. Durch erhöhtes intravasales Volumen kommt es zur Stimulation der Volumenmechanorezeptoren im linken Vorhof, Reset der Osmorezeptoren und Ausschüttung des Vasopressin-Gegenspielers ANP [13,17,18].

Auch Harding et al. beschrieben einen zeit- und dosisabhängigen Verlust von vasopressin-immunoreaktiven Neuronen bei Alkoholikern. Bei gesunden nicht-alkoholkranken Männern

reduzierte Ethanol-ingestion die Vasopressin-Spiegel. Bei chronischem Alkoholkonsum entwickelte sich Toleranz und neuronale Degeneration [24].

In einer Studie wurde bei chronischen Alkoholkranken und Kontrollpersonen die neuroendokrine Antwort auf Alkoholgabe untersucht [11]. Die Ausgangswerte für Vasopressin, Angiotensin II, Renin, Aldosteron und Katecholaminen waren normal, während die Osmolalität und das Durstgefühl bei den Alkoholkranken basal erhöht waren. Nach Alkoholgabe sanken die Vasopressinspiegel, stiegen die Angiotensin II-Spiegel und die Osmolalität, während die restlichen gemessenen Parameter unverändert blieben.

Bei Mäusen, die sieben Tage eine Alkoholdiät bekamen, verringerten sich die Vasopressin-mRNA-Spiegel im Hypothalamus (Nucleus paraventricularis und supraopticus) um fast 50 % [31]. Diese Mäuse hatten auch verminderte Möglichkeiten, auf physikalische Stimuli, wie zum Beispiel erhöhter Plasma-Osmolalität, Vasopressin ins Plasma auszuschütten.

In allen vier von uns untersuchten Gruppen stiegen die Vasopressin-Spiegel deutlich nach der Operation an und sanken zwischen 4 und 24 Stunden postoperativ ab. Alle Gruppen wiesen also einen Kurvenverlauf über die Zeit auf.

Nach Verlust von Körperflüssigkeiten und bei Stress steigt der Vasopressin-Plasmaspiegel an [18,20,39,43]. Eine Operation stellt einen großen Stressfaktor dar, der mit Flüssigkeitsverlust einhergeht, wenn keine adäquate Infusionstherapie stattfindet. Der Vasopressin-Anstieg war in allen unseren Gruppen deutlich zu beobachten und normalisiert sich mit der Stressabnahme und ausgeglichenem Wasserhaushalt.

Keine der vier Gruppen unterschied sich beim Vergleich signifikant von einer anderen. Da sich die Kurvenverläufe nicht unterschieden, hatte die DDAVP-Gabe anscheinend keinen messbaren Einfluss auf die Vasopressin-Plasmaspiegel.

## **7.5. Blutverluste**

Die alkoholkranken Patienten, die DDAVP erhielten, hatten am OP-Tag und ab dem 2. postoperativen Tag signifikant weniger Blutverluste als die Kontrollgruppe (Tabelle 6.6.2.). Dies würde die These stützen, dass DDAVP-Gabe bei alkoholkranken Patienten zu Operationen sinnvoll ist.

Da wir in Kapitel 7.3. zu dem Schluss gekommen sind, dass DDAVP eher zu einer ET-1-Erniedrigung zu führen scheint, könnte man annehmen, dass Patienten, die DDAVP bekommen

geringere Blutverluste haben und daher geringere ET-1-Spiegel. Es wäre interessant, diese These in einer Studie mit großen Fallzahlen zu untersuchen, da der Wirkmechanismus von DDAVP mit dieser Studie nicht geklärt werden konnte.

Bei den nicht alkoholkranken Patienten waren die Blutverluste bereits intraoperativ in der Placebo-Gruppe geringer als in der DDAVP-Gruppe, obwohl zu dem Zeitpunkt noch keine DDAVP-Gabe erfolgte (Tabelle 6.6.2.). Dies kann zum einen die begrenzte Aussagekraft bei kleinen Fallzahlen zeigen. Außerdem kann es intraoperativ zur falschen Einschätzung der Blutverluste gekommen sein, da sie zum Teil auf Schätzungen der Operateure und Anästhesisten beruhen und individuell variieren können. Die Blutverluste am 1. und an den folgenden postoperativen Tagen wurden durch Ablesen der Blutspiegel in den Drainagen bestimmt und waren daher sicherlich genauer.

## **7.6. Diskussion der Fehlermöglichkeiten**

Die Studie wurde prospektiv, doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert im Zeitraum von einem Jahr von den gleichen Personen durchgeführt, damit eine hohe Reliabilität gewährleistet werden kann. Eine Statistikerin hat die Fallzahlen für diese Pilotstudie errechnet.

Durch die Bildung von vier Gruppen entstanden relativ kleine Fallzahlen ( $n = 11$  bis  $16$ ), wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse begrenzt wird. Dies wurde auch in der 3-faktoriellen nichtparametrischen Analyse nach Brunner [7] für die ET-1- und Vasopressin-Spiegel deutlich, in der keine signifikanten Unterschiede sondern nur Tendenzen gefunden wurden. Paarvergleiche konnten daher nur explorativ gemacht werden. In Folgestudien wäre es wünschenswert, mehr Patienten einzuschließen.

Es wurde der Schwierigkeit der Diagnostik der Alkoholkrankheit versucht vorzubeugen, indem wir eine Kombination aus alkoholismusrelevanten Laborparametern und anamnestischen Fragebögen benutzt haben. Trotzdem können Fehlzuordnungen zu den Gruppen nicht ausgeschlossen werden.

Bei jedem Patienten wurden Nebendiagnosen, Komorbiditäten (insbesondere das Rauchen) und Operationsverlaufparameter erfasst und darauf geachtet, dass die Bedingungen in allen vier Gruppen gleich waren.

Die zweite Gabe des Studienmedikaments erfolgte aus logistischen Gründen (Nachtruhe des Patienten) 12-18 Stunden postoperativ und nicht zu einem einheitlichen Zeitpunkt. Dadurch sind

möglicherweise die Ergebnisse der letzten Blutentnahme (nach 24 Stunden) nicht einheitlich vergleichbar.

Bei der Bestimmung der ET-1- und Vasopressin-Spiegel müssen in den RIA eine Reihe komplexer Schritte durchgeführt werden. Um die Fehlermöglichkeiten gering zu halten, wurde die Bestimmung daher von nur einer in dieser Methode sehr erfahrenen MTA und mir durchgeführt. Trotzdem kann es zu Fehlbestimmungen gekommen sein. Besonders bei den ET-1-Werten waren viele Ausreißer zu verzeichnen.

Die Blutverluste wurden intraoperativ von verschiedenen Operateuren und Anästhesisten erfasst und zum Teil geschätzt. Dies konnte zu Fehlschätzungen führen.

## 7.7. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnten keine Unterschiede bei den perioperativen ET-1-Spiegeln von alkoholkranken Patienten und nicht alkoholkranken Patienten festgestellt werden.

Nach der DDAVP-Gabe waren die ET-1-Spiegel bei den alkoholkranken Patienten über die Zeit tendenziell niedriger als bei den alkoholkranken Patienten, die das Placebopräparat erhielten. Der typische, durch die Operation bedingte Kurvenverlauf der ET-1-Spiegel über die Zeit fehlte bei diesen Patienten.

Die Wirkung von DDAVP erfolgt beim alkoholkranken Patienten nicht durch die Erhöhung von ET-1. DDAVP scheint eher zu einer ET-1-Erniedrigung zu führen.

Der Wirkungsmechanismus von DDAVP ist weiterhin nur unvollständig geklärt. Wahrscheinlich läuft er nicht primär über die ET-1-Regulation ab.

Die Vasopressin-Spiegel waren bei den alkoholkranken Patienten in unserer Studie tendenziell niedriger als bei den Nicht-Alkoholkranken. Sie blieben durch die DDAVP-Gabe unbeeinflusst.

Die ET-1-Spiegel korrelierten nicht mit den Vasopressin-Spiegeln.

Die Blutverluste waren bei alkoholkranken Patienten, die DDAVP erhielten, niedriger als in der Placebogruppe.

Ob DDAVP bei alkoholkranken Patienten empfohlen werden kann, muss durch weitere Studien geklärt werden.

## 8. Zusammenfassung

Bei alkoholkranken Patienten treten vermehrt Blutungskomplikationen auf. DDAVP vermindert diese in bestimmten Patientengruppen, wobei der hämostatische Mechanismus bisher noch nicht vollständig geklärt ist. Es wäre denkbar, dass dieser über die Erhöhung der ET-1- und Vasopressin-Spiegel erfolgt, da diese eine wichtige Rolle in der Hämostase spielen.

Es wurden in dieser Studie die Zusammenhänge und zeitlichen Verläufe zwischen ET-1- und Vasopressin-Spiegeln vor und nach DDAVP-Gabe bei alkoholkranken und nicht-alkoholkranken Patienten untersucht.

Die ET-1-Spiegel unterschieden sich nicht zwischen alkoholkranken und nicht alkoholkranken Patienten. Sie korrelierten nicht mit den Vasopressin-Spiegeln.

Bei alkoholkranken Patienten waren die ET-1-Spiegel über die Zeit nach DDAVP-Gabe tendenziell geringer im Vergleich zur Placebogruppe. Dieses Ergebnis widerspricht unserer Hypothese, dass die Wirkung von DDAVP über eine Erhöhung der Plasmaspiegel von ET-1 erfolgt. Möglicherweise unterdrückt die DDAVP-Gabe den postoperativen ET-1-Anstieg.

Die Vasopressin-Spiegel stiegen direkt postoperativ bei allen Gruppen an und fielen zwischen 4 und 24 Stunden postoperativ ab. Sie unterschieden sich nicht nach der Gabe von DDAVP.

Die Vasopressin-Spiegel waren in den Gruppen der Alkoholkranken tendenziell jedoch nicht signifikant niedriger als bei den Nicht-Alkoholkranken. Möglicherweise wird durch chronischen Alkoholkonsum die Vasopressin-Sekretion vermindert.

Die Blutverluste waren bei alkoholkranken Patienten, die DDAVP erhielten, niedriger als in der Placebogruppe. Ob dieser Effekt mit einer Erniedrigung der ET-1-Spiegel zusammenhängt und ob eine DDAVP-Gabe bei alkoholkranken Patienten sinnvoll ist, muss in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen untersucht werden.

## 9. Literaturverzeichnis

1. Alanay A, Acaroglu E, Ozdemir O, Ercelen O, Bulutcu E, Surat A. Effects of deamino-8-D-arginin vasopressin on blood loss and coagulation factors in scoliosis surgery. A double-blind randomized clinical trial. *Spine* 1999;24(9):877-82.
2. Balduini CL, Noris P, Belletti S, Spedini P, Gamba G. In vitro and in vivo effects of desmopressin on platelet function. *Haematologica* 1999;84(10):891-6.
3. Bernek S, Biscopig J. Risiken und Alternativen der Transfusion. *Anästh Intensivmed* 2006;47:143-55.
4. Booke M, Hinder F, Aken Hv, Erren M, Reich A, Hönemann C et al. Verfahrenstechniken zur Reduktion des post-operativen Blutverlustes. *Anästh Intensivmed* 1999;7/8(40):535-8.
5. Booke M, Reich A, Aken Hv, Weber T, Rolf N, Hinder F. Der Einsatz von Desmopressin beim Risikopatienten. *Anästh Intensivmed* 1999;7/8(40):564-6.
6. Breuer JP, Neumann T, Heinz A, Kox WJ, Spies C. Der Alkoholkranke als Patient. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115(17-18):618-33.
7. Brunner E, Domhof S, Langer F. *Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments*. Expanded and translated edition New York, John Wiley and Sons 2002.
8. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM et al. Desmopressin for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1):CD001884.
9. Charles A, Shaikh AA, Walters M, Huehl S, Pomerantz R. Blood Transfusion Is an Independent Predictor of Mortality after Blunt Trauma. *Am Surg* 2007;73(1):1-5.
10. Cizza G, Calogero AE, Brady LS, Bagdy G, Bergamini E, Blackman MR et al. Male Fischer-344/N-Rats Show A Progressive Central Impairment of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis with Advancing Age. *Endocrinology* 1994;134(4):1611-20.

11. Collins GB, Brosnihan KB, Zuti RA, Messina M, Gupta MK. Neuroendocrine, fluid balance, and thirst responses to alcohol in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16(2):228-33.
12. Corder R, Douthwaite JA, Less DM, Khan NQ, Viseu dos Santos AC, Wood EG et al. Endothelin-1 synthesis reduced by red wine. *Nature* 2001;414:863-4.
13. Doring WK, Herzenstiel MN, Krampe H, Jahn H, Pralle L, Sieg S et al. Persistent alterations of vasopressin and N-terminal proatrial natriuretic peptide plasma levels in long-term abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(5):849-61.
14. Duggan J, Kilfeather S, Lightman SL, Omalley K. The Association of Age with Plasma Arginine-Vasopressin and Plasma Osmolality. *Age Ageing* 1993;22(5):332-6.
15. Edwards JD, Dovgan PS, Rowley JM, Agrawal DK, Thorpe PE, Adrian TE. Endothelin-1 levels in ischaemia, reperfusion, and haemorrhagic shock in the canine infrarenal aortic revascularisation model. 1994 Nov; 8/6: 729-34. *Eur J Vasc Surg* 1994;8(6):729-34.
16. Ehrenreich H, Lange M, Near KA, Anneser F, Schoeller LAC, Schmid R et al. Long-Term Monitoring of Immunoreactive Endothelin-1 and Endothelin-3 in Ventricular Cerebrospinal-Fluid, Plasma, and 24-H Urine of Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Res Exp Med* 1992;192(4):257-68.
17. Ehrenreich H, Schuck J, Stender N, Pilz J, Gefeller O, Schilling L et al. Endocrine and hemodynamic effects of stress versus systemic CRF in alcoholics during early and medium term abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21(7):1285-93.
18. Ehrenreich H, tom Dieck K, Gefeller O, Kaw S, Schilling L, Poser W et al. Sustained elevation of vasopressin plasma levels in healthy young men, but not in abstinent alcoholics, upon expectation of novelty. *Psychoneuroendocrinology* 1997;22(1):13-24.
19. Ewing JA. Detecting Alcoholism - the Cage Questionnaire. *JAMA* 1984;252(14):1905-7.
20. Gazmuri RJ, Shakeri SA. Low-dose vasopressin for reversing vasodilation during septic shock. *Crit Care Med*. 2001;29(3):673-5.

21. Goodwin AT, Amrani M, Marchbank TJ, Gray CC, Jayakumar J, Yacoub MH. Coronary vasoconstriction to endothelin-1 increases with age before and after ischaemia and reperfusion. *Cardiovas Res* 1999;41(3):554-62.
22. Gutenstein M. Osmotic myelinolysis syndrome after treatment of severe deamino arginine vasopressin-associated hyponatraemia: pitfalls in emergency medicine. *Emerg Med Australas* 2007;19(1):68-70.
23. Hackmann T, Gascoyne RD, Naiman SC, Growe GH, Burchill LD, Jamieson WR et al. A trial of desmopressin (1-desamino-8-D-arginine vasopressin) to reduce blood loss in uncomplicated cardiac surgery. *N Engl J Med* 1989;321(21):1437-43.
24. Harding AJ, Halliday GM, Ng JL, Harper CG, Kril JJ. Loss of vasopressin-immunoreactive neurons in alcoholics is dose-related and time-dependent. *Neuroscience* 1996;72(3):699-708.
25. Hasselblatt M, Kohler J, Volles E, Ehrenreich H. Simultaneous monitoring of endothelin-1 and vasopressin plasma levels in migraine. *Neuroreport* 1999;10(2):423-5.
26. Hauger RL, Thrivikraman KV, Plotsky PM. Age-Related Alterations of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function in Male Fischer-344 Rats. *Endocrinology* 1994;134(3):1528-36.
27. Hillemaier T, Schanzer A, Kraus T, Kornhuber J, Bleich S. Recurrent hyponatremia under desmopressin overdosing: is abuse a possible explication? *Am J Emerg Med* 2007;25(2):239-40.
28. Hirschl MM, Derfler K, Bieglmayer C, Roggla H, Zeiner A, Seidler D et al. Hormonal Derangements in Patients with Severe Alcohol-Intoxication. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18(3):761-6.
29. Iaquinto G, Giardullo N, Taccone W, Leandro G, Pasquale L, De Luca L et al. Role of endogenous endothelin-1 in ethanol-induced gastric mucosal damage in humans. *Dig Dis Sci* 2003;48(4):663-9.

30. Inder WJ, Joyce PR, Ellis MJ, Evans MJ, Livesey JH, Donald RA. The effects of alcoholism on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: interaction with endogenous opioid peptides. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(3):283-90.
31. Ishizawa H, Dave JR, Liu LI, Tabakoff B, Hoffman PL. Hypothalamic vasopressin mRNA levels in mice are decreased after chronic ethanol ingestion. *Eur J Pharmacol* 1990;189(2-3):119-27.
32. Itoh K, Goseki N, Endo M, Hirata Y, Marumo F. Intraoperative hemorrhage affects endothelin-1 concentrations. *Am J Gastroenterol* 1991;86(1):118-9.
33. Karow T, Lang-Roth R. Endokrinologie, Hypophysenhinterlappenhormone. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Pulheim: 2004. p. 608-11.
34. Kaufmann JE, Oksche A, Wollheim CB, Gunther G, Rosenthal W, Vischer UM. Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP. *J Clin Invest* 2000;106(1):107-16.
35. Kobrinsky NL, Letts RM, Patel LR, Israels ED, Monson RC, Schwetz N et al. 1-Desamino-8-D-arginine vasopressin (desmopressin) decreases operative blood loss in patients having Harrington rod spinal fusion surgery. A randomized, double-blinded, controlled trial. *Ann Intern Med* 1987;107(4):446-50.
36. Kornberger E, Prengel AW, Krismer A, Schwarz B, Wenzel V, Lindner KH et al. Vasopressin-mediated adrenocorticotropin release increases plasma cortisol concentrations during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2000;28(10):3517-21.
37. Latza R, Koscielny J, Pruß A, Kiesewetter H. Klinischer Einsatz von Desmopressin und Antifibrinolytika. *Anästhesiologie Intensivmedizin* 1999;7/8(40):548-53.
38. Lee S, Schmidt ED, Tilders FJ, Rivier C. Effect of repeated exposure to alcohol on the response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the rat: I. Role of changes in hypothalamic neuronal activity. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(1):98-105.
39. Leskinen H, Ruskoaho H, Huttunen P, Leppaluoto J, Vuolteenaho O. Hemorrhage effects on plasma ANP, NH<sub>2</sub>-terminal pro-ANP, and pressor hormones in anesthetized and conscious rats. *Am J Physiol* 1994;266(6 Pt 2):R1933-R1943.

40. Lethagen S. Desmopressin--a haemostatic drug: state-of-the-art review. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1997;14:1-9.
41. Lethagen S, Olofsson L, Frick K, Berntorp E, Bjorkman S. Effect kinetics of desmopressin-induced platelet retention in healthy volunteers treated with aspirin or placebo. *Haemophilia* 2000;6(1):15-20.
42. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, Prins MH, de Mol BJ, Briet E et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999;354(9194):1940-7.
43. Madeira MD, Paula-Barbosa MM. Effects of alcohol on the synthesis and expression of hypothalamic peptides. *Brain Res Bull* 1999;48(1):3-22.
44. Maeda S, Tanabe T, Miyauchi T, Otsuki T, Sugawara J, Iemitsu M et al. Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women. *J Appl Physiol* 2003;95(1):336-41.
45. Magnusson K, Meyerson BJ. Strain, age and sex differences in the release of vasopressin from the pituitary: A study in the spontaneously hypertensive (SHR) and Wistar-Kyoto (WKY) rat. *Neuropeptides* 1996;30(5):465-70.
47. Mander AJ, Weppner GJ, Chick JD, Morton JJ, Best JJK. An Nmr-Study of Cerebral Edema and Its Biological Correlates During Withdrawal from Alcohol. *Alcohol Alcohol* 1988;23(2):97-102.
47. Mannucci PM. Desmopressin: a nontransfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood* 1988;72(5):1449-55.
48. Mateo AO, de Artinano AA. Highlights on endothelins: a review. *Pharmacol Res* 1997;36(5):339-51.
49. Matz RL, Andriantsitohaina R. Age-related endothelial dysfunction - Potential implications for pharmacotherapy. *Drugs Aging* 2003;20(7):527-50.
50. Nanji AA, Khwaja S, Khettry U, Sadrzadeh SM. Plasma endothelin levels in chronic ethanol fed rats: relationship to pathologic liver injury. *Life Sci* 1994;54(6):423-8.

51. Neumann T, Spies C. Use of biomarkers for alcohol use disorders in clinical practice. *Addiction* 2003;98 Suppl 2:81-91.
52. Paula-Barbosa MM, Silva SM, Andrade JP, Cadete-Leite A, Madeira MD. Nerve growth factor restores mRNA levels and the expression of neuropeptides in the suprachiasmatic nucleus of rats submitted to chronic ethanol treatment and withdrawal. *J Neurocytol* 2001;30(3):195-207.
53. Pleym H, Stenseth R, Wahba A, Bjella L, Tromsdal A, Karevold A et al. Prophylactic treatment with desmopressin does not reduce postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin before surgery. *Anesth.Analg* 2004;98(3):578-84.
54. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW et al. Relationship of Blood Transfusion and Clinical Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2004;292(13):1555-62.
55. Rivier C. Alcohol stimulates ACTH secretion in the rat: mechanisms of action and interactions with other stimuli. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20(2):240-54.
56. Rivier C, Lee S. Acute alcohol administration stimulates the activity of hypothalamic neurons that express corticotropin-releasing factor and vasopressin. *Brain Res* 1996;726:1-10.
57. Sakai M, Watari T, Miura T, Maruyama H, Koie H, Yamaya Y et al. Effects of ddavp administered subcutaneously in dogs with aspirin-induced platelet dysfunction and hemostatic impairment due to chronic liver diseases. *J Vet Med Sci* 2003;65(1):83-6.
58. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, Ware JA, Thurer RL, Robertson L et al. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery. A double-blind randomized trial. *N Engl J Med* 1986;314(22):1402-6.
59. Salzman EW, Weinstein MJ, Reilly D, Ware JA. Adventures in hemostasis. Desmopressin in cardiac surgery. *Arch.-Surg* 1993;128(2):212-7.
60. Sarfaraz D, Fraser CL. Effects of arginine vasopressin on cell volume regulation in brain astrocyte in culture. *Am J Physiol* 1999;276(3 Pt 1):E596-E601.

61. Schönfeld H, Neumann T, Sinha P, Müller C, Schmidt LG, Kox WJ et al. Perioperative Diagnostik der Alkoholkrankheit bei männlichen Patienten mit einem Tumor des Gastrointestinaltraktes. *Suchtmed* 1999;1(1):39-46.
62. Silva SM, Madeira MD, Ruela C, Paula-Barbosa MM. Prolonged alcohol intake leads to irreversible loss of vasopressin and oxytocin neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Res* 2002;925(1):76-88.
63. Silva SM, Paula-Barbosa MM, Madeira MD. Prolonged alcohol intake leads to reversible depression of corticotropin-releasing hormone and vasopressin immunoreactivity and mRNA levels in the parvocellular neurons of the paraventricular nucleus. *Brain Res* 2002;954(1):82-93.
64. Slomiany BL, Piotrowski J, Slomiany A. Suppression of endothelin-converting enzyme-1 during buccal mucosal ulcer healing: effect of chronic alcohol ingestion. *Biochem.-Biophys Res Commun* 2000;271(2):318-22.
65. Sousa N, Madeira MD, Ruela C, Paulabarbosa MM. Structural Reorganization in the Supraoptic Nucleus of Withdrawn Rats Following Long-Term Alcohol-Consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19(4):879-85.
66. Spannagl M. Diagnostik von Gerinnungsstörungen: Vorhersage und Management der peri- und post-operativen Blutung. *Anästh Intensivmed* 1999;7/8(40):541-6.
67. Spies C, Tonnesen H, Andreasson S, Helander A, Conigrave K. Perioperative morbidity and mortality in chronic alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25(5 Suppl ISBRA):164S-70S.
68. Spies C, Schönfeld H, Dirnagl U, Kox WJ, Rommelspacher H. Neuroimmunology. In: D'haenen H, editor. *Biol Psychiatry* 2002. p. 435-66.
69. Spies CD, Rommelspacher H. Alcohol withdrawal in the surgical patient: Prevention and treatment. *Anesth Analg* 1999;88(4):946-54.
70. Spies CD, Sander M, Stangl K, Fernandez-Sola J, Preedy VR, Rubin E et al. Effects of alcohol on the heart. *Curr Opin Crit Care* 2001;7(5):337-43.

71. Spies CD, Neumann T, Otter H, Kox WJ. Klinische Relevanz der Suchterkrankungen in operativen Einrichtungen. *Suchtmed* 2003;5(1):7-12.
72. Tonnesen H, Kehlet H. Preoperative alcoholism and postoperative morbidity. *Br J Surg* 1999;86(7):869-74.
73. Trabert W, Caspari D, Bernhard P, Biro G. Inappropriate Vasopressin Secretion in Severe Alcohol-Withdrawal. *Acta Psychiatr Scand* 1992;85(5):376-9.
74. Wagner OF, Nowotny P, Vierhapper H. Unchanged plasma concentrations of endothelin-1 in healthy men during short-term infusions of AMP, dDAVP and of norepinephrine. *Horm Metab Res* 1991;23(4):191-2.
75. Wenzel V, Krismer AC, Voelckel WG, Mayr VD, Raedler C, Strohmeier HU et al. [The use of arginine vasopressin during cardiopulmonary resuscitation. An analysis of experimental and clinical experience and a view of the future]. *Anaesthesist* 2002;51(3):191-202.
76. Wong AY, Irwin MG, Hui TW, Fung SK, Fan ST, Ma ES. Desmopressin does not decrease blood loss and transfusion requirements in patients undergoing hepatectomy. *Can J Anaesth* 2003;50(1):14-20.
77. Zilkens RR, Rich L, Burke V, Beilin LJ, Watts GF, Puddey IB. Effects of alcohol intake on endothelial function in men: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2003;21(1):97-103.

## **10. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Fassung nicht mit veröffentlicht.

## 11. Danksagung

Zu großem Dank verpflichtet bin ich Frau Univ.- Prof. Dr. C. Spies, Klinikdirektorin der Universitätsklinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, für die freundliche Überlassung des Untersuchungsthemas, die Betreuung, die kritische Durchsicht des Manuskripts und schnellen und großen Hilfe bei der Lösung von Problemen.

Ich möchte mich bei Herrn Dr. H. Schönfeld, Facharzt der Universitätsklinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, bedanken. Ich danke für seine Hilfestellung bei der Lösung von Problemen, der kritischen Diskussion, für die Beratung bei der Erstellung und Korrektur dieser Arbeit.

Großer Dank gebührt Frau Prof. Dr. Dr. H. Ehrenreich, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen. Ich danke für die kooperative Unterstützung bei der Durchführung der Radioimmunoassays und die einfühlsame Beratung. Sehr herzlich möchte ich Frau H. Kamrowski-Kruck, Medizinisch-technische Assistentin in Göttingen, für ihre kompetente und freundliche Hilfe bei der Anleitung und Durchführung der Methoden danken.

Herrn Univ.- Prof. Dr. rer. nat. P. Martus, Direktor des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité, danke ich für das Erstellen einer Stellungnahme zur Statistik und seinen Mitarbeitern Frau Dipl.-Stat. T. Schink und Dr. rer. nat. E. Dietz danke ich für die Hilfe, die sie mir zur Umsetzung der statistischen Methoden gaben.

Den Kolleginnen Dr. R. Hübner, C. Wieland und E. Schmitt-Wenckebach möchte ich für die gegenseitige Unterstützung und das Team danken, was wir gebildet haben.

Herzlich bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern der Anästhesiologie, Orthopädie und des Labors der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte, die zum Gelingen dieser Arbeit beitrugen.

Mein allerherzlichster Dank gilt meiner Mutter, Frau Christine Bödecker, ohne die ich diese Dissertation nicht hätte durchführen und fertig stellen können. Ihre liebevolle und unbedingte Unterstützung, ihre Geduld und ihr Verständnis waren und sind von unermesslicher Bedeutung für mich.

## **Erklärung**

„Ich, Maike Christina Bödecker, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Erfolgt die hämostatische Wirkung von DDAVP durch die Erhöhung der Plasmaspiegel von Endothelin-1 bei alkoholkranken Patienten?“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin,

Maike Christina Bödecker