

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

DISSERTATION

Überprüfung der antihämorrhagischen Wirkung von DDAVP bei
alkoholkranken Patienten anhand von Faktor VIII, vWF:Ristocetin-Cofaktor
und der vWF:Collagen Bindungsaktivität

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin
Berlin

von

Ranja Hübner

aus Troisdorf

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. C. Spies
2. Prof. Dr. med. M. Soyka
3. Prof. Dr. med. K. Taeger

Datum der Promotion:

24.01.2007

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Einleitung.....	7
2. Zielsetzung	10
3. Patienten und Methodik.....	11
3.1. Methodik	11
3.2. Patienten	11
3.2.1. Einschlusskriterien	11
3.2.2. Ausschlusskriterien	11
3.2.3. Abbruchkriterien	12
3.3. Gruppenaufteilung	12
3.4. Alkoholismusrelevante Diagnostik.....	12
3.4.1. Der CAGE-Fragenkatalog	13
3.4.2. DSM-IV-Kriterien	13
3.5. Studienprotokoll.....	14
3.6. Laborparameter	14
3.6.1. Probenentnahme und Konservierung für Faktor VIII, von Willebrand Faktor:Ristocetin-Cofaktor und die vWF:Collagen Bindungsaktivität.....	15
3.6.2. Faktor VIII und von Willebrand Faktor Bestimmung am BCT®	15
3.6.2.1. Faktor VIII, Prinzip der Methode	15
3.6.2.2. Von Willebrand Faktor:Ristocetin-Cofaktor, Prinzip der Methode	16
3.6.2.3. Gerät: Behring Coagulation Timer	16
3.6.3. Collagen-Bindungsaktivität des vWF Bestimmung mittels Enzym-Immuno-Assay.....	17
3.6.3.1. Testprinzip	18
3.6.3.2. Durchführung.....	18
3.7. Statistik.....	20

4.	Ergebnisse	21
4.1.	Patienten	21
4.2.	Häufigkeiten der verschiedenen Operationen	21
4.3.	Nebenwirkungen	22
4.4.	Ergebnisse der Gruppe 1 und 2, Behandlung alkoholkranker Patienten mit Placebo oder DDAVP	22
4.4.1.	Basischarakteristika	22
4.4.2.	Faktor VIII, vWF:RCof und vWF:CBA.....	23
4.4.2.1.	Faktor VIII	23
4.4.2.2.	vWF:Ristocetin-Cofaktor	24
4.4.2.3.	vWF:Collagen Bindungsaktivität	25
4.4.3.	Blutverlust der alkoholkranken Patienten	26
4.5.	Ergebnisse der Gruppen 3 und 4, Behandlung nicht-alkoholkranker Patienten mit Placebo oder DDAVP	27
4.5.1.	Basischarakteristika	27
4.5.2.	Faktor VIII, vWF:RCof und vWF:CBA.....	28
4.5.2.1.	Faktor VIII	28
4.5.2.2.	vWF:Ristocetin-Cofaktor	29
4.5.2.3.	vWF:Collagen Bindungsaktivität	30
4.5.3.	Blutverluste der nicht-alkoholkranken Patienten.....	31
4.6.	Ergebnisse der Gruppen 2 und 4, Behandlung alkoholkranker und nicht-alkoholkranker Patienten mit DDAVP	32
4.6.1.	Basischarakteristika	32
4.6.2.	Faktor VIII, vWF:RCof und vWF:CBA.....	33
4.6.2.1.	Faktor VIII	33
4.6.2.2.	vWF:Ristocetin-Cofaktor	34
4.6.2.3.	vWF:Collagen Bindungsaktivität	36
4.6.3.	Blutverlust der mit DDAVP behandelten Patienten	37

4.7.	Ergebnisse der Gruppen 1 und 3, Behandlung alkoholkranker und nicht-alkoholkranker Patienten mit Placebo	37
4.7.1.	Basischarakteristika	37
4.7.2.	Faktor VIII, vWF:RCof, vWF:CBA	38
4.7.2.1.	Faktor VIII	38
4.7.2.2.	vWF:Ristocetin-Cofaktor	39
4.7.2.3.	vWF:Collagen Bindungsaktivität	40
4.7.3.	Blutverlust der mit Placebo behandelten Patienten	41
4.8.	Transfusionen	42
5.	Diskussion	44
5.1.	Diagnose Alkoholkrankheit	45
5.2.	Patientenkollektiv, verschiedene Operationen	46
5.3.	DDAVP	48
5.4.	FaktorVIII, vWF:RCof und vWF:CBA	50
5.4.1.	Faktor VIII	50
5.4.2.	vWF:Ristocetin-Cofaktor	51
5.4.3.	vWF:Collagen Bindungsaktivität	53
5.5.	Blutverlust	56
6.	Schlussfolgerung	58
7.	Zusammenfassung	58
8.	Literaturverzeichnis	60
	Danksagung	70
	Eidesstattliche Erklärung	71
	Lebenslauf	72

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiology (ASA1 Patient = gesunder Patient)
ASS	Acetylsalicylsäure
DDAVP	Desmopressin (Minirin [®]), Deamino-8 D Arginin Vasopressin
TEP	Totalendoprothese
WS	Wirbelsäule
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
HF	Herzfrequenz (Schläge pro Minute)
BV	Blutverlust
TE	Transfusionseinheiten
ELISA	enzym linked immuno sorband assay
vWF	von Willebrand Faktor
vWF:Ag	von Willebrand Faktor Antigen
vWF:RCof	von Willebrand Faktor Ristocetin-Cofaktor, in Aktivität in % der Norm
vWF:CBA	von Willebrand Faktor Collagen Bindungsaktivität in U/ml
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII, in Aktivität in % der Norm
PräOp	Messzeitpunkt : präoperativ
Op	Messzeitpunkt : direkt postoperativ
2h PostOp	Messzeitpunkt : 2 Stunden postoperativ
4h PostOp	Messzeitpunkt : 4 Stunden postoperativ
24h PostOp	Messzeitpunkt : 24 Stunden postoperativ
Change from baseline in %	= Anstieg in % im Verhältnis zur Baseline (= Op-Wert) berechnet nach der Formel $((x - \text{Op-Wert}) / \text{Op-Wert}) * 100$.
Change 2h	Change from baseline in % zum Zeitpunkt 2h PostOp
Change 4h	Change from baseline in % zum Zeitpunkt 4h PostOp
Change 24h	Change from baseline in % zum Zeitpunkt 24h PostOp
Intraoperativ	Intraoperativer Blutverlust
Op-Tag	Blutverlust am Operationstag
1. Po-Tag	Blutverlust am ersten postoperativen Tag
Spätere Tage	Blutverlust an späteren Tagen zusammengefasst

Danksagung

Zu großem Dank verpflichtet bin ich Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow und Campus Mitte, für die Ermöglichung dieser Dissertation und der freundlichen und hilfsbereiten Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. Ziemer, Oberärztin der Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, die mir immer als Ansprechpartnerin zu Verfügung stand. Ich danke für ihre kontinuierliche Beratung insbesondere für die Hilfestellung zur Lösung von Problemen mit den Gerinnungstests und bei der Auswertung der Ergebnisse.

Herzlich danke ich auch Frau Tädling und Frau Griese, beide medizinisch-technische Assistentinnen im Institut für Laboratoriumsmedizin, Schwerpunkt Gerinnung, für die sachkundige Einarbeitung in den Umgang mit Messtechniken und Geräten sowie für die gute Arbeitsatmosphäre.

Herzlich danke ich auch Herrn Prof. Wernecke, ehemaliger Leiter des Instituts für Biometrie und Frau Schink, die mir mit Geduld die verschiedenen statistischen Methoden erklärte und die Ergebnisse überprüfte.

Ich danke dem gesamten Personal der beiden orthopädischen Stationen, der ITS 103i und des Aufwachraums. Ohne ihr Verständnis und ihre Hilfsbereitschaft wäre diese Studie weit schwieriger gewesen.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Schönfeld, der mich in allen Phasen der Doktorarbeit nach Möglichkeit unterstützte und für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Besonderer Dank gilt meinem Lebensgefährten, Jan Grünkorn, der mir beim Layout half und mich in den verschiedensten Phasen der Doktorarbeit motiviert sowie auch Miriam Saegling für die Redigierung des Textes.

Mir ist bewusst, dass ich diese Dissertation ohne die liebevolle Unterstützung meiner Eltern nicht hätte durchführen können. Deshalb gebührt ihnen mein herzlichster Dank für ihr großes Verständnis und ihre Geduld.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich – Ranja Hübner, geb. am 13.07.76 – eidesstattlich, dass die Dissertation von mir ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt. Die benutzten Hilfsmittel sowie Literatur wurden vollständig angegeben.

Berlin , den

Unterschrift : _____
Ranja Hübner

Lebenslauf :

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