

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

DISSERTATION

**Einfluss der prophylaktischen Gabe von Faktor XIII auf die
Rotationsthrombelastometrie bei chronisch alkoholkranken Patienten mit
Neck-Dissektion**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jeannine Alette Stein,
geb. Breda
aus Magdeburg

Datum der Promotion: 09.09.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	III
Abstract	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Einleitung	1
1 Alkohol – Fakten und Zahlen.....	1
2 Relevanz des Alkoholkonsums im medizinischen Alltag.....	1
3 Auswirkungen des chronischen Alkoholkonsums	3
3.1 Auf das Gerinnungssystem.....	3
3.2 Auf die Rotationsthrombelastometrie	5
4 Faktor XIII und Alkoholkonsum.....	6
Zielsetzung	8
Methodik	9
1 Patientencharakteristika	9
1.1 Patientenscreening auf Station	9
1.2 Patienteneinschluss- und –ausschlusskriterien.....	9
1.3 Individuelle Abbruchkriterien	10
2 Gruppenaufteilung.....	10
3 Studienrelevante Parameter.....	11
3.1 Diagnostik	11
3.2 Laborchemische Erfassung der Gerinnung	14
3.2.1 Konventionell	14
3.2.2 Mit dem ROTEM®	15
4 Studiendurchführung und -dokumentation.....	20
5 Studienmedikament und seine Verabreichung.....	23
6 Blutentnahme	24

7 Statistische Auswertung	25
Ergebnisse	27
1 Basischarakteristika.....	27
2 F XIII und ROTEM®-Werte.....	30
Diskussion	48
1 Voraussetzungen zur Gruppenvergleichbarkeit	48
2 Chronischer Alkoholmissbrauch und Faktor XIII.....	49
3 Chronischer Alkoholmissbrauch, Faktor XIII und ROTEM®	50
4 Methodenkritik und Ausblick.....	53
5 Schlussfolgerung	55
Anhang	56
Literaturverzeichnis.....	56
Abbildungsverzeichnis	66
Tabellenverzeichnis.....	67
Eidesstattliche Erklärung.....	68
Lebenslauf	69
Danksagung.....	70

Abstrakt

Hintergrund: In operativen Kliniken gehen 20% der Patienten einem chronischen Alkoholmissbrauch nach, womit diverse postoperative Komplikationen verbunden sind. So liegt das postoperative Blutungsrisiko um 25% höher als bei Nichtalkoholkranken. Ursachen solcher Nachblutungen sind eine gestörte Synthese von Gerinnungsfaktoren aufgrund von Leberveränderungen und toxisch bedingten Thrombozytenpathologien. Bei der mangelhaften Produktion von Gerinnungsfaktoren spielt der Faktor XIII (F XIII) bei alkoholkranken Patienten eine entscheidende Rolle. F XIII ist ein fibrinstabilisierender Faktor und sowohl für die Blutgerinnung wie auch für die Wundheilung von Bedeutung. Ziel dieser prospektiven Studie war es, einen Zusammenhang zwischen der prophylaktischen Gabe von F XIII und der Blutgerinnung bei chronisch alkoholkranken Patienten nach einer Neck-Dissektion zu untersuchen.

Methodik: 23 Patienten mit Neck-Dissektion wurden in diese randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Pilotstudie eingeschlossen. Das Studienmedikament Fibrogammin® wurde am Operationstag präoperativ mit einer Dosis von 2500IE verabreicht und unmittelbar postoperativ sowie am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag mit je 1250IE. Die Patienten wurden am Operationstag dreimal und anschließend bis maximal zum zehnten postoperativen Tag einmal täglich aufgesucht. Blutentnahmen für die Analytik erfolgten präoperativ vor Studienmedikamentengabe, 30 Minuten nach der Gabe, unmittelbar nach OP sowie am ersten, vierten und zehnten postoperativen Tag. Hierbei wurde sich der klassischen Laboranalyse wie auch der Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®), mit der eine spezifische Diagnostik zu Gerinnungsfaktoren, Inhibitoren und Zellkomponenten möglich ist, bedient.

Ergebnisse: Im Rahmen dieser Studie konnte nicht nachgewiesen werden, dass chronisch alkoholkranken Patienten einen verminderten F XIII-Spiegel im Blut oder veränderte Werte in der ROTEM® aufweisen. In der Diagnostik mit dem ROTEM® konnten keine signifikanten Ergebnisse erzielt werden. Möglicherweise ist die Gerinnung der Verum-Gruppe qualitativ hochwertiger, aber da die Placebo-Gruppe vorrangig Normwerte in den ROTEM®-Messungen aufzeigte, bleibt die prophylaktische Gabe von F XIII fraglich.

Schlussfolgerung: Anhand der Daten dieser Studie kann lediglich ein tendenzieller, aber kein signifikanter Vorteil der prophylaktischen Gabe von F XIII bei chronisch alkoholkranken Patienten mit Neck-Dissektion nachgewiesen werden. Zur weiteren Beurteilung dieses Aspektes sind in Zukunft zusätzliche Untersuchungen notwendig.

Abstract

Background: In surgical medical institutions 20% of the patients are addicted to alcohol what various postoperative complications are connected with. One of these postoperative complications is that the postoperative bleeding risk is increased by 25% compared to non-chronic alcoholics. These postoperative bleedings are caused by a disturbed synthesis of coagulation factors due to liver changes and toxically conditioned pathologies of platelet. With respect to the inadequate production of coagulation factors, Factor XIII (F XIII) is crucial for chronic alcoholic patients. F XIII is a fibrin-stabilising factor and therefore is important for coagulation and wound healing as well. The objective of this prospective study was to investigate the correlation between the prophylactic application of F XIII and the coagulation for chronic alcoholic patients after a neck dissection.

Methods: 23 patients with neck dissection were enclosed in this randomised, double-blind and placebo-controlled pilot study. Within this study the drug Fibrogammin® was given preoperatively on the day of surgery and immediately after operation and on the first, second and third postoperative day. The initial dose was 2,500IE, the remaining ones were 1,250IE. The visit of the patients was three times on the day of surgery and afterwards once-a-day until the tenth postoperative day. The blood samples were collected preoperatively before application of the study drug, 30 minutes after the application, directly after surgery and on the first, fourth and tenth postoperative day. Within this study a combination of two different procedures was used to analyse the coagulation, the classical lab analysis and the Rotation Thrombelastometry (ROTEM®). The ROTEM® allowed a specific diagnostic with regard to coagulation factors, inhibitors and cell components.

Results: Within the scope of this study there is no evidence that chronic alcoholic patients show a decreased F XIII level or changed values in the ROTEM® analysis. However, the diagnostic by the ROTEM® showed no significant results. Potentially, coagulation of the verum-group is qualitatively higher, but due to standard values of the ROTEM® in placebo-group, the prophylactic application of F XIII is still questionable.

Conclusion: Based on this study, there is only the evidence for trends, not for significant advantages of the prophylactic application of F XIII for chronic alcoholic patients with neck dissection. Further research is needed to finally assess the investigated aspects.

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alaninamino-Transferase
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AUDIT	Alcohol use disorders identification test, Fragebogen zur Alkoholabhängigkeit
BAK	Blutalkoholkonzentration
BE	Blutentnahme
CDT	Carbohydrate-deficient-Transferrin
CFT	clot formation time, Gerinnselbildungszeit
CT	clotting time, Gerinnungszeit
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Diagnosenkatalog
EK	Erythrozytenkonzentrat
F XIII	Faktor XIII
FBG	Fibrinogen
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ICD	International Classification of Diseases, Diagnosenkatalog
IQR	interquartile range, Interquartilsabstand
MCV	mean corpuscular volume, mittleres korpuskuläres Volumen der Erythrozyten
MCE	maximum clot elasticity, maximale Gerinnselastizität
MCF	maximum clot firmness, maximale Gerinnselhaftigkeit
MKG	Mund-Kiefer-Gesicht
ML	maximale Lyse
NaCl	Natriumchlorid
Neck-Diss.	Neck-Dissektion
OP	Operation
ROTEM®	Rotationsthrombelastometrie
TPZ	Thromboplastinzeit
WHO	World Health Organization

Einleitung

1 Alkohol – Fakten und Zahlen

Alkohol ist eine der am häufigsten missbrauchten Drogen der Welt.¹ Er ist, nach Nikotinkonsum und Bluthochdruck, der drittgrößte Risikofaktor für die Entstehung von Krankheiten weltweit sowie für einen vorzeitigen Tod in Europa.²⁻⁴

In Deutschland konnte im Gegensatz zum Jahre 2005, als der jährliche Pro-Kopf-Konsum bei rund 10,0 Litern reinen Ethanol lag⁵, 2012 ein Rückgang auf 9,5 Liter verzeichnet werden⁶. Jedoch ist der Tod jedes vierten Mannes und circa jeder achten Frau, die im Alter von 35 bis 65 Jahren versterben, Folge eines Alkoholkonsums.⁷ Im Allgemeinen verkürzt sich für Personen mit chronischem Alkoholmissbrauch die Lebenserwartung um durchschnittlich 23 Jahre.⁸ 2012 war die Diagnose „Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol“ bei Männern die häufigste Hauptdiagnose zur vollstationären Behandlung in einem Krankenhaus⁹, bei Frauen rangiert sie an 15. Stelle¹⁰.

Nach Aussage der World Health Organization (WHO) ist ein täglicher Alkoholkonsum ab 40 g Ethanol für Männer und ab 20 g für Frauen gesundheitsschädigend.¹¹ Die Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e. V. (DHS) setzt die Grenzen für einen riskanten Konsum mit einer Spanne von mehr als 24 g und bis zu 60 g reinen Alkohols pro Tag für Männer und mehr als 12 g bis zu 40 g für Frauen an.¹² Dies bedeutet jedoch nicht, dass ein Konsum unterhalb dieser Grenzen risikolos ist. Denn diese Angaben entsprechen einer Alkoholmenge, die von einer gesunden Leber in einem gesunden Organismus verwertet werden kann.¹³ Ein Konsum über die angegebenen Grenzen hinaus gilt als gefährlich (61 - 120 g für Männer, 41 - 80 g für Frauen) bis hochriskant (über 120 g bzw. 80 g).¹⁴ Laut der International Classification of Diseases (ICD-10) ist jeder Alkoholkonsum als schädlich zu bezeichnen, wenn er zu körperlichen, psychischen oder sozialen Schäden führt, ohne Kriterien einer Abhängigkeit zu erfüllen.¹⁵

2 Relevanz des Alkoholkonsums im medizinischen Alltag

Ein regelmäßiger, schädlicher Alkoholkonsum über einen längeren Zeitraum ist mit einer Vielzahl von organischen Veränderungen assoziiert. Eine stark erhöhte Inzidenz ist neben Erkrankungen wie Leberzirrhose^{2,16} und Pankreatitis¹⁷ auch für das Auftreten diverser maligner Neoplasien, vor allem im Bereich der oberen Luftwege, des Verdauungstraktes und der Leber verzeichnet^{2,4,16,18-21}. Speziell Tumore im oberen Atem- und Verdauungstrakt sind mit vielen Komorbiditäten aufgrund eines Alkoholmissbrauchs verbunden. Sie repräsentieren 10% der Tumorerkrankungen und stehen bei europäischen Männern mit 13% an 3. Stelle unter allen

Tumorerkrankungen, nach Prostata- und Lungentumoren und knapp vor den kolorektalen Tumoren.²² Diese Karzinome werden meist erst in einem späten Stadium diagnostiziert^{19,23}, wenn regionale Lymphknoten bereits befallen sind¹⁹. Daher wird die operative Entfernung dieser Tumorarten häufig kombiniert mit einer chirurgischen Resektion der Halslymphknoten im Bereich von Mandibula bis Klavikula. Diese sogenannte Neck-Dissektion (Neck-Diss.) wird angewendet bei bestehenden oder wahrscheinlichen Halslymphknotenmetastasen, sowohl wenn der Primärtumor bekannt (kurative Neck-Diss.) oder unbekannt (elektive Neck-Diss.) ist.²⁴ Solch Primärtumor ist meistens in der Kopf-Hals-Region lokalisiert, seltener thorakal, abdominal oder urogenital. Der Eingriff kann nach seiner Radikalität eingeteilt werden.²⁴ In der vorliegenden Untersuchung wurden folgende zwei Formen angewendet:

- radikale Neck-Diss., die Ausräumung des gesamten lymphknoten- und lymphgefäßenthaltenden Gewebes, sowie Musculus sternocleidomastoideus, Vena jugularis interna und eventuell Arteria carotis externa und Nervus accessorius. Hierdurch besteht ein erhöhtes Risiko für Komplikationen, wie zum Beispiel Blutungen, Ödembildung, Horner-Syndrom.
- funktionelle oder konservative Neck-Diss. unterscheidet sich von der radikalen durch die Erhaltung von Vena jugularis interna, Nervus accessorius und der Muskulatur.

Mit einem Alkoholmissbrauch ist oft auch ein schädliches Rauchverhalten von mehr als 20 Zigaretten pro Tag vergesellschaftet.²⁵⁻²⁷ Beides gilt als Hauptrisikofaktor für Kopf-Hals-Tumore und steht ebenso im Zusammenhang mit anderen chronischen Erkrankungen.^{16,19,26} So wird die erhöhte postoperative Komplikationsrate bedingt durch den schädlichen Alkoholgebrauch additiv noch durch einen Nikotinabusus gesteigert.²⁷

Auch sind andere wichtige Organsysteme, darunter das Herz-Kreislauf-, Nerven- und Immunsystem durch den chronischen Alkoholkonsum beeinflusst.^{25,28,29} Besonders nach Operationen zeigt sich aufgrund dessen bei alkoholkranken Patienten eine um das zwei- bis fünffach erhöhte Rate an postoperativen Komplikationen und eine erhöhte Morbidität und Mortalität gegenüber Nichtalkoholkranken.²⁸⁻³³ Dies ist vor allem bedingt durch Infektionen infolge einer veränderten Immunantwort, kardialen Komplikationen, Blutungen und die Entwicklung eines Alkoholentzugssyndroms.^{25,29,31,33-38} Mit dieser erhöhten postoperativen Komplikationsrate geht auch eine Verlängerung der Behandlungsdauer auf der Intensiv- und Normalstation, im Median um acht bis neun Tage, sowie ein erhöhter pflegerischer Bedarf einher.^{25,31,38,39} Auch die Prognose des Outcomes dieser Patienten kann dadurch negativ

beeinträchtigt sein.²⁶ All diese Faktoren sind letztlich auch mit gesteigerten Gesundheitskosten verbunden.

3 Auswirkungen des chronischen Alkoholkonsums

3.1 Auf das Gerinnungssystem

Das Gerinnungssystem ist ein dynamisches und komplexes Gleichgewicht; eine Balance zwischen Hämostase und Fibrinolyse.⁴⁰

In der primären Hämostase wird durch Thrombozyten eine Blutstillung innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten generiert.⁴⁰⁻⁴² Anschließend in der sekundären Hämostase wird ein stabiler Wundverschluss erzielt. Grundlage hierfür ist ein Gerinnungssystem, welches aus zahlreichen Gerinnungsfaktoren besteht. Das Endprodukt ist ein dreidimensionales Fibrinnetz, ein Thrombus aus Thrombo- und Erythrozyten sowie Fibrin.^{40,41} Zwei verschiedene Wege, ex- und intrinsisch, sind hierbei zielführend. Beide bestehen aus unterschiedlichen Gerinnungsfaktoren und enden in einem gemeinsamen Weg.⁴⁰⁻⁴² Bei Letzterem ist der Faktor XIII (F XIII) beteiligt. Durch diesen wird der Thrombus stabilisiert und zusammengezogen, die Wundränder nähern sich einander an und die Wundheilung wird gefördert.^{40,41}

Abbildung 1 gibt einen schematischen Überblick der sekundären Hämostase wieder.

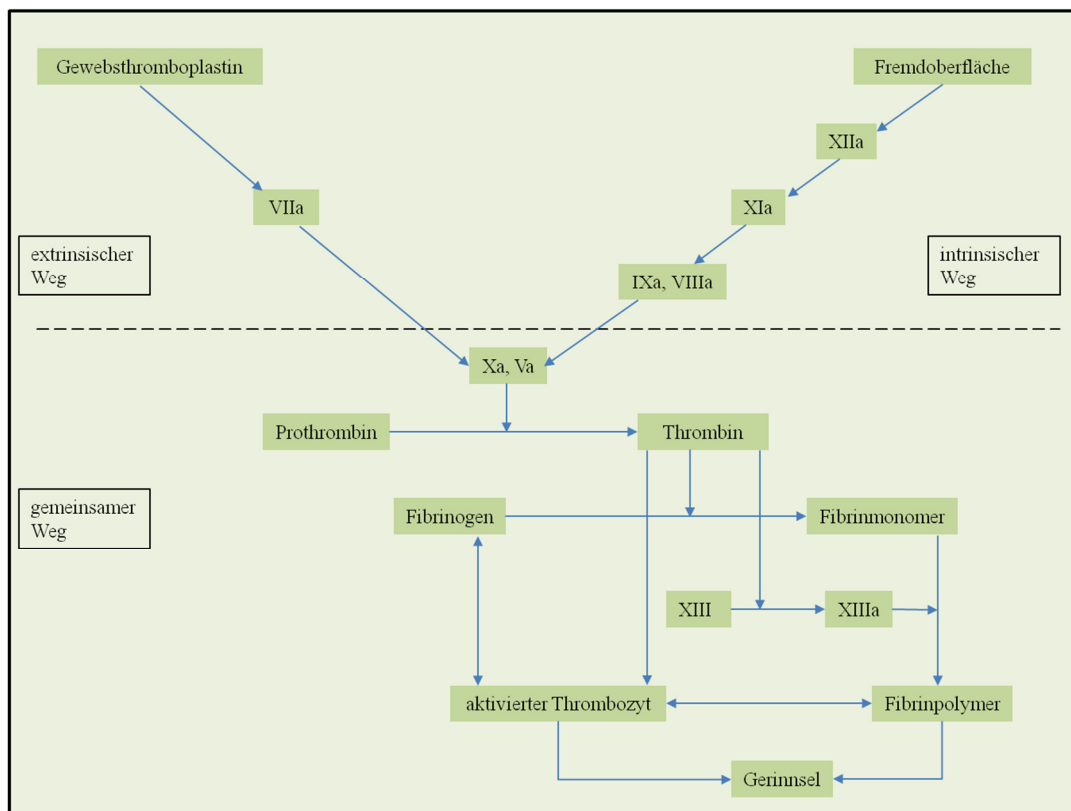


Abbildung 1: Stark vereinfachte Darstellung der sekundären Gerinnung¹¹²

Während des Heilungsprozesses der Wunde wächst Bindegewebe in den Thrombus ein und das Fibrinmonomer wird wieder abgebaut, bezeichnet als Fibrinolyse.^{40,41} Auch dieser Prozess wird, wie die Gerinnung, durch Enzyme gesteuert und löst den Thrombus vollständig auf⁴², wodurch das Gefäßlumen wieder durchgängig wird.

Dieses Zusammenspiel verschiedener Komponenten ist ein empfindliches System, welches durch multiple Einflüsse beeinträchtigt werden kann. Einer dieser Einflüsse ist der chronische Konsum von Alkohol.

So können Signalwege bei der Thrombozytenaktivierung durch Alkohol beeinflusst und deren Bereitschaft zur Aggregation reduziert sein.⁴³⁻⁴⁵ Das heißt, bereits zu Beginn der Gerinnung wird diese durch Alkohol gehemmt. Dieser antihämostatische Effekt des Ethanol mag den positiven Einfluss gegenüber ischämisch bedingten Herzerkrankungen erklären, bedeutet aber ein erhöhtes Blutungsrisiko für Patienten nach einer Operation. Die Funktion der Thrombozyten und die damit verbundenen Blutungszeiten erholen sich nach circa 1 - 2 Wochen Abstinenz. Die Thrombozyten sind dann teilweise sogar hyperreagible⁴⁴, was ein erhöhtes Thromboserisiko nach sich zieht.

Ein chronischer Alkoholmissbrauch geht mit gesteigerten Blutungskomplikationen, in Form eines erhöhten peri- und postoperativen Blutverlustes, einher.^{25,29,31,33,34,36,38,43} Einige Studien konnten herauskristallisieren, dass eine Erniedrigung von Gerinnungsfaktoren im Blutplasma weiterhin ursächlich sein kann.⁴⁶⁻⁴⁹ Grundlage hierfür ist eine gestörte Synthese von Gerinnungsfaktoren aufgrund pathologisch veränderter Thrombozyten, bedingt sowohl durch toxische und metabolische Faktoren wie auch durch das Ethanol selbst.^{38,43,44} Eine Verminderung oder verzögerte Neuproduktion der Gerinnungsfaktoren kann bei alkoholkranken Patienten des Weiteren durch die alkoholtoxische Leberzirrhose verursacht sein.⁵⁰⁻⁵² Es resultieren erneut längere Blutungszeiten zusammenhängend mit einem erhöhten Blutverlust.^{38,43,44} Neben anderen Gerinnungsfaktoren spielt hierbei der F XIII eine wichtige Rolle.

Ferner kann das fibrinolytische System durch einen chronischen Alkoholkonsum beeinträchtigt sein, wobei vermehrt Substanzen gebildet werden, die den Thrombus frühzeitig auflösen. Dies kann bis zu 24 Stunden anhalten.⁵³ Hierdurch kommt es zu einem vorzeitigen Abbau von Gerinnungsprodukten und damit verbundenen weiteren Blutungskomplikationen.

Die Relevanz der Auswirkungen von Ethanol auf das Gerinnungssystem ist von Bedeutung, da in den chirurgischen Kliniken circa 20% der Patienten einem chronischen Alkoholmissbrauch nachgehen.^{21,30,54}

3.2 Auf die Rotationsthrombelastometrie

Neben klassischen Gerinnungstests gibt es die Möglichkeit, die Hämostase und Fibrinolyse mit Hilfe der Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®) zu beurteilen.

Bei diesem Verfahren werden die Interaktionen der Gerinnungsfaktoren, Inhibitoren und Zellkomponenten gemessen^{55,56} und so über- oder unteraktive Abschnitte des Hämostaseprozesses erfasst. Dies ermöglicht eine Differenzierung zwischen chirurgischen Blutungen, einem Mangel an Gerinnungsfaktoren, Hyperfibrinolyse, dem Ausmaß einer Verdünnungskoagulopathie oder dem Bedarf von Fibrinogen- oder Thrombozytenersatz.⁵⁵ Hierdurch kann eine rasche und spezifische Therapie eingeleitet werden.⁵⁷ Die Autoren *Urwyler et al.* und *Hass et al.* haben nachgewiesen, dass therapeutische Entscheidungen hinsichtlich der Substitution von Blut- und Gerinnungspräparaten je nach diagnostischem Mittel, Standardlabor oder ROTEM®, unterschiedlich getroffen werden.^{58,59}

Die Ursache pathologischer ROTEM®-Messwerte kann mannigfaltig sein. Ein Alkoholkonsum spielt auch hierbei eine Rolle. *Engström et al.* zeigten in einer in-vitro-Untersuchung, dass verschiedene Blutalkoholkonzentrationen (BAK) einzelne Parameter in der ROTEM®-Messung beeinflussen.⁶⁰ Dies äußerte sich durch eine Verlängerung der Gerinnselbildungszeit und zwar um 34% bei einer BAK von 1‰ und bis zu 118% bei 4‰. Das spiegelt eine Beeinträchtigung der Fibrinogen-Fibrin-Interaktion und der Thrombozytenaktivität wider.⁶⁰ Die Gerinnungszeit und maximale Gerinnselfestigkeit hingegen waren unverändert. Was bedeutet, dass keine Veränderung der Initialphase der Gerinnung und der maximalen Koagelfestigkeit bestand. Somit findet zwar eine Gerinnung statt, läuft jedoch auf einem niedrigeren Niveau ab. Denn sie beginnt zur richtigen Zeit, ist aber verlangsamt und erreicht letztlich zu einem späteren Zeitpunkt die gleiche starke Gerinnselfestigkeit. Weiterhin wurde eine starke Beeinflussung der Fibrinolyse ab einer BAK von 1‰ präsentiert. Während die Blutproben ohne Alkoholzusatz einen Lyseindex nach 60 Minuten von 90% aufwiesen, waren es bei 1‰ bereits 97% und bei noch höheren BAK sogar 98%.⁶⁰ Dies entspricht nahezu einer Aufhebung der fibrinolytischen Aktivität, da fast eine hundertprozentige Stabilität des Gerinnsels gegenüber dieser besteht.

An einem Nachweis zum Einfluss eines chronischen Alkoholabusus auf diese Werte mangelt es bisher.

4 Faktor XIII und Alkoholkonsum

F XIII ist ein Tetramer aus je zwei identischen Untereinheiten, A und B.⁶¹ Die Synthese der Untereinheiten erfolgt an verschiedenen Orten; die zelluläre Form A wird im Knochenmark und die plasmatische Form B in den Hepatozyten gebildet.⁶¹⁻⁶³ Im Blutplasma lagern sie sich zu einem Komplex zusammen.⁶² Die A-Untereinheit ist zusätzlich in anderen Zellen und Geweben nachweisbar.⁶¹⁻⁶³

Die Funktion von F XIII ist sehr vielfältig. Zum einen kommt ihm eine bedeutende Rolle bei der Gerinnung, durch die mechanische Stabilisierung des Fibringerinnsels⁶¹⁻⁶³ und den Schutz des neugebildeten Fibrins vor Fibrinolyse⁶¹⁻⁶³, zu. Zum anderen wird ihm eine antithrombotische Wirkung, durch eine Hemmung der Thrombozytenadhäsion am Fibrinpolymer, nachgesagt und damit wirkt es auch kardioprotektiv.^{62,63} Durch eine Beteiligung des F XIII an der Angiogenese ist er essentiell für die Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft und förderlich bei der Wundheilung.⁶⁴⁻⁶⁷ Des Weiteren werden F XIII Aufgaben wie die Aufrechterhaltung der Gefäßpermeabilität und eine Stabilisierung und Mineralisation der extrazellulären Matrix von Knochen und Knorpel zugesprochen.^{63,68,69}

Ein Mangel an F XIII kann angeboren oder erworben sein. Bei Patienten mit solch einem Mangel kann eine lebenslange Ersatztherapie notwendig sein.⁶³ Erworbene Mangelzustände können durch Leber- und Darmerkrankungen hervorgerufen werden, wodurch es zu Synthesestörungen des F XIII kommt.^{51,52,61,66} Aber auch durch Prozesse, die mit einer Umsatzstörung einhergehen, bei der die lytischen Aktivitäten des Gerinnungssystems gesteigert sind und so F XIII vermehrt verbraucht beziehungsweise abgebaut wird.⁶¹ Diese Prozesse können zum Beispiel Erkrankungen des Blutes, septische Infektionen aber auch große Operationen sein.^{48,61,65,66,70}

Nach bisheriger Studienlage ist der Zusammenhang zwischen F XIII und den alkoholismusrelevanten Komplikationen noch unklar. In einigen Untersuchungen konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer Leberzirrhose die Polymerisation von Fibrinogen (FBG) insuffizient ist und die Fibrinbildung aufgrund eines F XIII-Mangels verändert ist.⁵⁰ Auch wurde festgestellt, dass Zirrhosepatienten eine signifikante Verringerung sowohl der F XIII-Transaminaseaktivität wie auch der Konzentration der beiden Untereinheiten A und B aufweisen, was mit einer gestörten Synthese vergesellschaftet ist.^{51,52,61}

Bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren des Gastrointestinaltraktes besteht eine verringerte F XIII-Konzentration.⁷¹ Dieser Faktorenmangel wird bei *Born et al.* als prädiktiver Marker für die Prognose dieser Tumorpatienten deklariert⁷¹, da eine signifikante Korrelation zwischen dem

F XIII-Mangel und dem Mortalitätsrisiko aufgezeigt werden konnte^{66,71}. Es sind bereits Studien vorhanden, die bei Blutungskomplikationen, die mit einem reduzierten F XIII-Spiegel assoziiert sind, die Substitution von F XIII empfehlen⁷¹⁻⁷³ – teilweise nicht nur als eine additive, sondern sogar als einzige therapeutische Intervention⁷¹.

Auch in tierexperimentellen Studien konnte eine wesentliche Rolle der F XIII-A-Untereinheit bei Blutungskomplikationen ausgemacht werden.⁷⁴

Bisher ist allerdings unklar geblieben, ob chronisch alkoholranke Patienten eine mögliche Gerinnungsstörung durch einen veränderten F XIII-Spiegel im Blut aufweisen und ob sich dieser postoperativ weiter wandelt.

Zielsetzung

Patienten mit chronischem Alkoholkonsum weisen ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen auf. Dabei ist die erhöhte Blutungsneigung, die sowohl intra- als auch postoperativ auftreten kann, eine wichtige Komplikation. Bei großen Operationen kann es zu einem starken Blutverlust kommen und damit sekundär durch einen erhöhten Verbrauch von Gerinnungsfaktoren im Operationsgebiet und/oder durch eine Hämodilution aufgrund der Volumenersatztherapie zu einem Mangel an Bestandteilen des Gerinnungsprozesses.^{48,75,76} Der Gerinnungsfaktor XIII hat hierbei häufig eine Schlüsselfunktion. Der Mangel an F XIII bei großen, ausgedehnten Operationen kann durch einen Alkoholabusus zusätzlich verstärkt sein. Ein gezielter intraoperativer Einsatz von F XIII bei chirurgischen Eingriffen konnte den Blutverlust signifikant reduzieren.^{64,77-80} *Gasser et al.* konnten nach Anwendung von F XIII bei suprapubischen Prostatektomien nicht nur eine Reduktion des postoperativen Blutverlustes, sondern auch der Krankenhausverweildauer vorweisen.⁷⁹

Eine geringe beziehungsweise fehlende Datenlage in Bezug auf die F XIII-Wirkung zur Vermeidung oder Verringerung von postoperativen Blutverlusten und ebenso der noch nicht eindeutig geklärten hämostatischen Wirkung bei chronisch alkoholkranken Patienten macht weitere Untersuchungen notwendig. Wegen der bekannten häufigen postoperativen Blutungskomplikationen bei chronisch Alkoholkranken und der vorhandenen aggregationshemmenden Wirkung von Alkohol ist zu prüfen, ob der Einsatz von F XIII bei diesem Patientenkontinuum als Hämostatikum wirkt und Blutungen verringert werden können.

In Anbetracht dessen ist Ziel dieser Arbeit die Untersuchung, ob eine prophylaktische Gabe von F XIII bei chronisch alkoholkranken Patienten die Gerinnung verbessern kann. Zusätzlich zur klassischen Gerinnungsanalytik wird mit einem speziellen Verfahren der Gerinnungsdiagnostik, der ROTEM[®], überprüft, ob auch hier veränderte Werte bei einem chronischen Alkoholkonsum vorliegen und ob diese Werte durch die prophylaktische Gabe ebenfalls beeinflusst werden.

Die sich daraus ergebenden Fragen:

1. Liegt bei chronisch alkoholkranken Patienten ein veränderter prä- und/oder postoperativer F XIII-Spiegel im Blut vor?
2. Zeigt sich eine Veränderung in der ROTEM[®] bei Patienten mit einem chronischen Alkoholmissbrauch?
3. Hat die prophylaktische Gabe von F XIII einen Einfluss auf die ROTEM[®]?

sollen hierbei geklärt werden.

Methodik

Die Studie mit dem Titel „Kann die Gabe von Faktor XIII die Krankenhausverweildauer bei alkoholkranken Patienten verkürzen?“ ist eine von der Ethikkommission genehmigte (Ek-Vorg.Nr.: 2185/ Si.: 297 am 08.07.2004), klinische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Pilotstudie. Sie wurde in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte und am Campus Virchow Klinikum, unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies, durchgeführt. Teile der Studie werden veröffentlicht. Die vorliegende Arbeit ist eine Subgruppen-Analyse unter dem Thema „Einfluss der prophylaktischen Gabe von Faktor XIII auf die Rotationsthrombelastometrie bei chronisch alkoholkranken Patienten mit Neck-Dissektion“. Aus Kapazitätsgründen musste die Studie vorzeitig abgebrochen werden (Registernummer ISRCTN41162940).

1 Patientencharakteristika

1.1 Patientenscreening auf Station

In einem Zeitraum vom 29.08.2007 bis 18.01.2010 erfolgte das Patientenscreening mittels wöchentlicher Durchsicht der OP-Pläne an der Charité in den Abteilungen Hals-Nasen-Ohren (HNO) Station 135 am Campus Mitte und Mund-Kiefer-Gesicht (MKG) Station 4 am Campus Virchow Klinikum. Nach Aufnahme auf die Station wegen einer elektiven Operation im Bereich der oberen Atemwege wurde den Patienten durch Studienärzte eine ausführliche Aufklärung über die wissenschaftlichen Ziele, den Ablauf und möglichen Nebenwirkungen der Studie nahe gebracht, sowie eine schriftliche Einverständniserklärung bis spätestens einen Tag vor der Operation eingeholt. In den Vorgesprächen wurden die Patienten mündlich und anhand einer Patienteninformationsschrift aufgeklärt.

1.2 Patienteneinschluss- und -ausschlusskriterien

Die Auswahl der Studienpatienten erfolgte vor Studienbeginn anhand der Einschluss- und Ausschlusskriterien.

Zu den Einschlusskriterien zählten folgende Punkte:

- Alter \geq 18 Jahren
- tägliche Alkoholtrinkmenge \geq 60 g

- Neck-Dissektion bei Patienten mit malignem Tumor im Kopf-Hals-Bereich
- schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien waren folgende:

- Anamnese einer Lungenembolie
- Anamnese einer tiefen Venenthrombose
- Therapie mit Antikoagulantien vom Vitamin-K-Antagonisten-Typ
- Leberzirrhose (Child B oder C)
- Angina pectoris
- Herzerkrankung (Myokardinfarkt vor < 8 Wochen)
- dekompensierte Herzinsuffizienz
- Blutgerinnungsstörung (angeboren und/oder erworben)
- terminale Niereninsuffizienz
- Immunsuppression

Wurden die Einschlusskriterien erfüllt und lagen keine Ausschlusskriterien vor, konnten die Patienten in die Studie aufgenommen werden.

1.3 Individuelle Abbruchkriterien

Die Patienten konnten zu jedem Zeitpunkt ihre schriftliche Einverständniserklärung widerrufen und ihre Teilnahme an der Studie beenden.

Außerdem wäre das Auftreten einer lebensbedrohlichen Komplikation ein sofortiges Abbruchkriterium gewesen. Ein Notfallbrief mit den notwendigen Informationen im Falle eines vermuteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (Serious Adverse Event, SAE) wurde während der Studiendauer in der Akte hinterlegt.

2 Gruppeneinteilung

- Studiengruppe (Verum-Gruppe): alkoholranke Patienten, die mit Fibrogammin® behandelt wurden
- Kontrollgruppe (Placebo-Gruppe): alkoholranke Patienten, die als Placebopräparat Natriumchlorid (NaCl) 0,9% erhielten

Die Randomisierung und Verblindung erfolgte durch die Apotheke der Charité Campus Virchow Klinikum (Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin). Die Entblindung fand am 15.09.2010 statt.

3 Studienrelevante Parameter

3.1 Diagnostik

Die Diagnose chronischer Alkoholmissbrauch wurde nach festen Kriterien des ICD-10 beziehungsweise dem DSM IV, Diagnostic and statistical manual of mental disorders, gestellt. Zur Diagnostik gehörten die Anamnese mit Hilfe von Fragebögen, die körperliche Untersuchung und apparative Verfahren, wie zum Beispiel spezielle Laboranalysen.

Fragebögen

Um einen möglichen gesundheitsschädigenden Alkoholkonsum zu eruieren, wurden in der vorliegenden Studie folgende zwei validierte Fragebögen, CAGE und AUDIT, verwendet.

- CAGE

Der CAGE-Fragebogen ist ein einfacher, schnell durchführbarer und nützlicher Screeningtest zur Aufdeckung von Alkoholmissbrauch und Alkoholismus.⁸¹⁻⁸³ Da er auf der Selbstausskunft der Patienten beruht, ist die Aussagekraft abhängig von deren Kooperation und Ehrlichkeit.⁸⁴

Der Fragenkatalog umfasst vier Fragen; wobei „CAGE“ als Akrostichon dient:

1. **C**ut down: Haben Sie jemals versucht, Ihren Alkoholkonsum zu reduzieren?
2. **A**nnoyed: Haben Sie sich jemals über die Kritik anderer Personen an Ihrem Trinkverhalten geärgert?
3. **G**uilty: Hatten Sie jemals wegen Ihres Alkoholkonsums Schuldgefühle?
4. **E**ye-opener: Haben Sie jemals am Morgen Alkohol getrunken, um einsatzfähig zu werden oder Entzugssymptome zu vermeiden?

Jede Frage, die mit „Ja“ beantwortet wird, zählt 1 Punkt. Jede verneinte Antwort ergibt keinen Punkt. Ein CAGE ab 2 Punkten ist als pathologisch beziehungsweise der Patient als starker Trinker zu werten.⁸⁵

- AUDIT

Der Alcohol use disorders identification test (AUDIT) ist ein von der WHO entwickelter Fragebogen.⁸⁶⁻⁹² An früheren Selbstausskunftstests zum Alkoholgenuss wurden Kritiken hinsichtlich fehlender Informationen zu Quantität und Häufigkeit von exzessivem

Trinkverhalten, Mangel an Unterteilung der alkoholbezogenen Probleme in dauerhaft und aktuell sowie dem Fokus auf eine Alkoholabhängigkeit anstatt des Problemtrinkens laut.⁸⁹ Um diesem entgegen zu wirken, wurde von der WHO in Gesundheitseinrichtungen in Österreich, Bulgarien, Kenia, Mexiko, Norwegen und den USA⁸⁶ der AUDIT zur Identifizierung von erhöhtem und riskantem Alkoholkonsum⁹³ entwickelt. Mit Hilfe dieses Tests kann eine einfache und schnelle⁹⁰ Einschätzung zu den aktuellen alkoholbezogenen, sozialen und medizinischen Problemen^{87,92} des Patienten gestellt werden.

Von den insgesamt zehn Fragen beziehen sich die ersten drei auf die Häufigkeit und Menge des Alkoholkonsums, Frage vier bis sechs zielen auf Aspekte der Alkoholabhängigkeit ab (Schwierigkeiten der Trinkkontrolle, Vernachlässigung von Interessen, körperliche Entzugserscheinungen), mit siebtens und achtens wird nach Schuldgefühlen und Erinnerungslücken, also unerwünschten Folgen des Trinkens, gefragt und die letzten beiden Fragen beinhalten alkoholbezogene Probleme (Verletzungen unter Alkohol, Bemerkungen anderer zum Alkoholkonsum).⁹²

Der AUDIT kann Werte zwischen 0 und 40 Punkten annehmen. Ab einem Punktwert von 8 bei Männern^{88,92} und 7 bei Frauen⁹⁴ ist der Patient in den Bereich des riskanten Alkoholkonsums einzuordnen.

Die folgende Tabelle 1 gibt eine vergleichende Übersicht zu beiden Fragebögen wieder.

Tabelle 1: Fragebögen – CAGE und AUDIT

	CAGE	AUDIT
Definition	grober Screeningtest zur Aufdeckung einer Alkoholkrankheit	erweiterter Screeningtest zur Einschätzung der aktuellen alkoholbezogenen, sozialen und medizinischen Probleme
Fragenanzahl	4	10
Punktzahl pro Frage	0 – 1	0 – 4
Normpunktzahl	0 – 1	Frauen 0 – 6, Männer 0 - 7

Blutparameter

Für eine objektive Beurteilung zum Vorliegen eines chronischen Alkoholkonsums wurden spezifische Blutwerte, sogenannte Biomarker, identifiziert.^{95–100} Dabei handelt es sich um ein indirektes Verfahren, das eine mögliche Leugnung der Alkoholprobleme aufseiten des Patienten

umgehen kann.¹⁰¹ Sie sind jedoch in ihrer Gesamtheit und im Zusammenhang mit Anamnese und Untersuchung zu betrachten.²⁹

Verschiedene Quellen belegen, dass eine Kombination aus den Biomarkern Carbohydrate-deficient-Transferrin (CDT), Gamma-Glutamyltransferase (GGT) und Mean corpuscular volume (MCV) die höchste Sensitivität und Spezifität aufweisen.^{84,96,98,100,102-108}

Das CDT dessen Bildung durch Alkohol gestört wird¹⁰⁹, kann ab einem täglichen Konsum von 50 - 80 g Alkohol und einer Dauer von mehr als einer Woche erfasst werden.^{13,109,110} Es ist nicht geeignet, kurzzeitige Alkoholexzesse oder einen längeren Konsum von unter 40 g/d nachzuweisen. Auch ist ein Rückschluss von den CDT-Werten auf die tatsächliche Alkoholmenge pro Tag nicht möglich.¹⁰⁹ Da sich die Werte der CDT bei einer Alkoholabstinenz innerhalb von 10 - 14 Tagen normalisieren können, kann die CDT-Bestimmung auch zur Abstinenzkontrolle verwendet werden.^{13,109} Zu bedenken ist weiterhin, dass selbst bei einem völligen Alkoholverzicht immer einige kohlenhydratdefiziente Transferrine gebildet werden. So sind die CDT-Werte niemals 0%.¹⁰⁹

Die GGT, die im Plasma nachweisbar ist, stammt vorwiegend aus der Leber¹¹¹ und ist ein Marker für Leber- und Gallenwegserkrankungen, insbesondere solcher, die mit einem Gallenstau einhergehen¹⁰⁹. Das Enzym ist an Membranen der Hepatozyten gebunden und kann bei leichter Schädigung erhöht im Serum nachgewiesen werden. Durch Ethanol wird einerseits eine Induktion der hepatischen GGT ausgelöst und eine erhöhte Labilität der Leberplasmamembran verursacht⁸⁴, so dass diese beschädigt ist und vermehrt Enzyme ins Serum durchlässt. Die GGT ist dann typisch für einen Alkoholmissbrauch ohne Leberschaden, wenn die übrigen Leberwerte normal sind.¹⁰⁹

Bei einem Alkoholmissbrauch kann eine Makrozytose vorliegen.^{13,109} Ursächlich für diese Erhöhung des MCV, das mittlere Volumen des einzelnen Erythrozyten, sind der direkt toxische Effekt des Ethanol sowie ein Mangel an Folsäure⁸⁴ und Vitamin B12, welcher häufig durch eine Fehlernährung bei alkoholkranken Patienten zustande kommt. Als Kompensationsmechanismus werden vom Organismus größere Erythrozyten gebildet.

Zu beachten bei den Biomarkern ist, dass eine umgehende Blutentnahme (BE) nach Ankunft des Patienten im Krankenhaus erfolgen sollte. Denn die Sensitivität der Laborparameter kann bei einer späteren Abnahme reduziert sein, zum Beispiel durch eine Volumenersatztherapie oder Blutverlust.²⁹

Zur Identifikation eines alkoholtoxischen Leberschadens kann zusätzlich die Alaninaminotransferase (ALT) bestimmt werden. Sie gilt als leberspezifisch und kommt

größtenteils frei in den Leberzellen vor.^{109,111} Ergänzend zu der Kombination aus CDT, GGT und MCV kann mit der ALT die Aussagekraft zum Alkoholmissbrauch gesteigert werden.^{104,108}

Um einen aktuellen Alkoholkonsum nachzuweisen, wird die Bestimmung der Blutalkoholkonzentration (BAK) vorgenommen. Eine Beurteilung eines Langzeit-Alkohol-Konsums ist damit nicht möglich.¹⁰⁹

Entscheidend ist, sich nicht nur eines Sachverhaltes der Diagnostik zu bedienen, sondern Anamnese, klinische Untersuchung und die apparativen Verfahren im gemeinsamen Kontext zu betrachten.²⁹

3.2 Laborchemische Erfassung der Gerinnung

3.2.1 Konventionell

Zur Erfassung des Gerinnungsstatus und der Verlaufskontrolle wurde sich der klassischen Laboranalytik bedient, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Konventionelle Gerinnungsparameter

Parameter	Bedeutung
TPZ nach Quick	prozentuale Angabe der Gerinnungszeit, Überprüfung des extrinsischen Weges
aPTT	Gerinnungszeit, Überprüfung des intrinsischen Weges
FBG	Gerinnungsfaktor I
F XIII	Gerinnungsfaktor XIII
Thrombozyten	Blutplättchen, Hämostasefunktion

Zusätzlich wurden zur Beurteilung aus dem Blutbild das Hämoglobin (Hb) und der Hämatokrit (Hkt) genutzt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Hämoglobin, Hämatokrit

Parameter	Bedeutung
Hb	eisenhaltiges Protein in Erythrozyten zur Sauerstoffbindung
Hkt	prozentuale Volumenanteil aller zellulären Blutbestandteile

3.2.2 Mit dem ROTEM®

Mit dem ROTEM® kann eine Diagnostik mit der konventionellen Laboranalytik überbrückt oder eingespart werden, da es die Kriterien eines „Point of care“ - Verfahrens, hinsichtlich Durchführbarkeit in Patientennähe, rasch verfügbarer Ergebnisse und daraus unmittelbar ableitbarer diagnostischer und therapeutischer Konsequenz, aufweist.^{55,112,113} Darüber hinaus ist das ROTEM® im Gegensatz zu den klassischen Gerinnungstests in der Lage, die Gerinnselfestigkeit wie auch das Lyseverhalten zu erfassen.¹¹³ Einzelfälle beschreiben sogar Situationen, in denen trotz normaler klassischer Gerinnungstests Blutungskomplikationen auftraten, die anschließend mit dem ROTEM®-Verfahren spezifiziert werden konnten.¹¹⁴⁻¹¹⁶

Aufbau und Messprinzip

Das verwendete ROTEM® 05 (Firma Matel, Medizintechnik BRD GmbH)⁵⁷ besteht aus dem Messgerät mit vier voneinander unabhängigen Messungskanälen und einem angeschlossenen Notebook. Am Messgerät werden Stempel angebracht und über diese werden mit einer separaten Aufsteckverbindung die Küvetten befestigt. Das Notebook dient zur Anleitung des Pipettierschemas mit der halbautomatischen Pipette, sowie zur Datenaufnahme, -auswertung und -speicherung. In Abbildung 2 ist das ROTEM®-Gerät dargestellt, mit dem in dieser Untersuchung gearbeitet wurde.

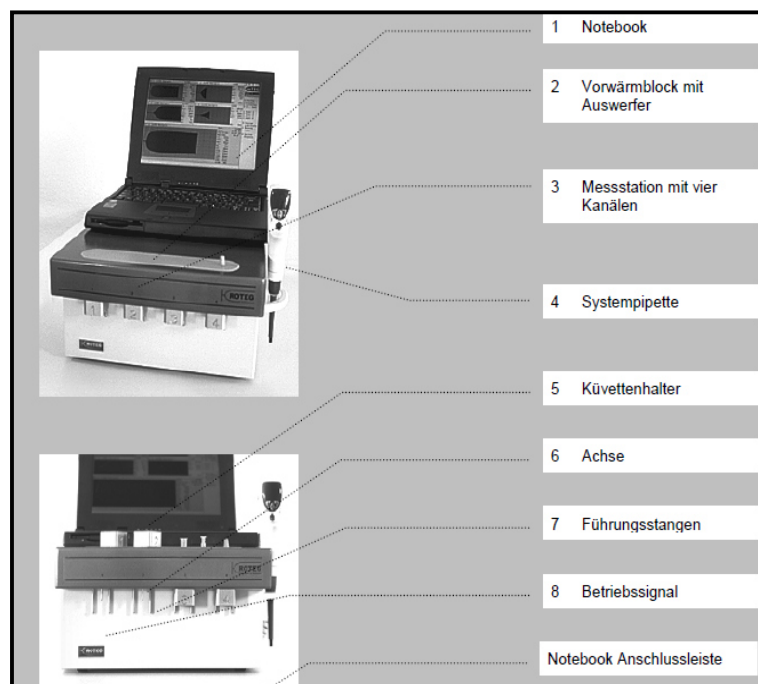


Abbildung 2: Bedienungselemente ROTEM® 05⁵⁷

Laut Herstellerangaben basiert die ROTEM[®]-Technologie auf dem folgenden Messprinzip: die fixierte Küvette wird um einen sich darin permanent drehenden Stempel angebracht. Die Bewegungen von diesem werden durch ein optisches Detektionssystem erfasst und über eine spezifische, integrierte Software und dem Computer verarbeitet und analysiert.^{55,57} Die folgende Abbildung 3 gibt eine schematische Darstellung des Messprinzips wieder.

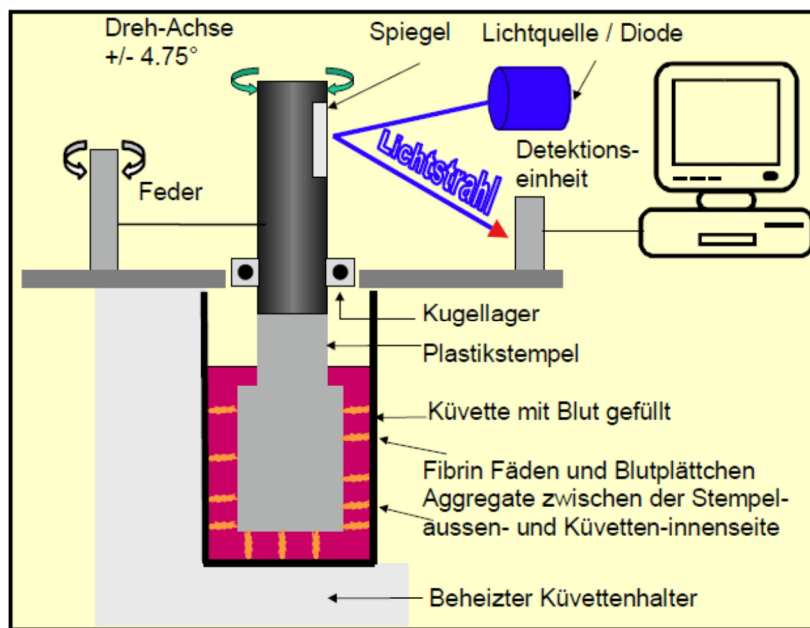


Abbildung 3: Prinzip der ROTEM^{®57}

Das Vollblut, entnommen aus einer Citrat-Vollblut-Monovette, und die entsprechenden Reagenzien werden nach Herstellerangaben bei 37 °C nach einem vorgebenden Schema mit einer halbautomatischen Pipette in eine zylindrische Küvette von 8 mm Durchmesser gefüllt. Durch die Ansteckvorrichtung wird diese am Gerät befestigt und somit der 6 mm breite Stempel eingetaucht. Zwischen Stempel und Küvette bleibt ein mit Blut gefüllter Spalt. Die Achse, an welcher der Stempel hängt, wird von einer elastischen Feder über ein Kugellager geführt und rotiert durch Umdrehungen in einem Winkel von 4,75° nach links und rechts. Über eine am oberen Ende der Achse befestigten Spiegelplatte, einer gegenüberliegenden Dioden-Lichtquelle sowie einer lichtempfindlichen Detektionseinheit, eine elektronische Kamera, wird diese Rotation optisch gemessen. Der Stempel ist in seiner Bewegung unbeeinflusst solange keine Gerinnung stattfindet. Mit beginnender Gerinnelbildung zwischen Küvette und Stempel und einem Anhaften des Koagels an den Oberflächen wird diese rotierende Bewegung zunehmend eingeschränkt. Daraus ergibt sich letztlich ein Gleichgewicht zwischen dem Drehmoment, das durch die Federführung am Stempel eingebracht wird, und dem Drehmoment, das durch das

Koagel hervorgerufen wird. Aufgrund der zunehmenden Festigkeit des Koagels wird die Rotationsamplitude der Achse immer mehr reduziert.

Tests und Reagenzien

In dieser Untersuchung wurden die Tests Ex-, In- und FibTEM durchgeführt. Ex- und InTEM sind die Standardansätze, mit denen die gesamte Gerinnselfestigkeit erfasst werden kann. FibTEM dagegen entspricht dem plasmatischen Anteil, vor allem dem FBG. Ein Vergleich zwischen ExTEM und FibTEM ermöglicht eine Abschätzung des thrombozytären Anteils. So ist die Unterscheidung zwischen einer thrombozytären und plasmatischen Verminderung möglich und eine entsprechende Therapie einleitbar.¹¹³

Nachfolgende Angaben beziehen sich auf die Herstellerinformationen.⁵⁷ Im ExTEM-Test werden die Reagenzien star-tem (Pentapharm GmbH München, REF: 503-01 und 503-10) und ex-tem (Pentapharm GmbH München, REF: 503-03) der Blutprobe zugefügt und so die Gerinnung aktiviert. Da in diesem Test neben den Faktoren I, II, V, X auch der Faktor VII erfasst wird, ist eine Aussage zum extrinsischen Weg der Gerinnung möglich.

Der InTEM-Test wird ebenfalls mit star-tem (Pentapharm GmbH München, REF: 503-01 und 503-10) gestartet und dann mit in-tem (Pentapharm GmbH München, REF: 503-02) aktiviert. Hierbei werden außer der Faktoren I, II, V, X auch VIII, IX, XI, XII und somit Informationen zum intrinsischen Weg gesammelt. Die Beurteilung der Fibrinolyse ist mit beiden Tests möglich. Um im FibTEM-Test die Gerinnung zu starten, wird die Blutprobe mit den Reagenzien ex-tem (Pentapharm GmbH München, REF: 503-03) und fib-tem (Pentapharm GmbH München, REF: 503-06) versetzt. Dadurch erfolgt eine Aktivierung über den Tissue factor unter dem Zusatz eines Thrombozytenhemmstoffs, Cytochalasin-D, ein Mykotoxin¹¹². Dieser Inhibitor verhindert die Anlagerung von Fibrin an den Thrombozyten, was einer Messung der Gerinnung ohne Thrombozyten entspricht. Das entstehende Gerinnsel ist nur abhängig von der Fibrinbildung und der -polymerisation. Bei nicht ausreichender Koagelfestigkeit hilft dieser Test den Anteil des Fibrinogens an der im ROTEM[®] gemessenen Gerinnung festzustellen und ermöglicht so die Erkennung eines Fibrinmangels. Im Vergleich mit dem ExTEM-Test kann ein indirekter Anhalt für den Anteil der Thrombozyten an der Gerinnung erhoben werden. Tabelle 4 gibt hierzu eine zusammenfassende Übersicht.

Tabelle 4: ROTEM® Tests und Reagenzien^{55,57}

Test	Reagenz	Inhalt	Informationen
NaTEM	star-tem	Calciumchlorid	dient zur Rekalzifizierung der Citratblutprobe, Startreagenz
ExTEM	ex-tem	rekombinanter Tissue factor	Aktivierung mit Tissue factor, Ermittlung der Funktion des extrinsischen Weges
InTEM	in-tem	Thromboplastin aus Kaninchenhirn	Kontaktaktivierung, Ermittlung der Funktion des intrinsischen Weges
FibTEM	fib-tem	Cytochalasin D, Calciumchlorid	Aktivierung mit Tissue factor und Zugabe eines Thrombozyteninhibitors, dadurch Analyse ohne Thrombozyten: qualitative Ermittlung des Fibrinogenstatus und der Qualität der Fibrinpolymerisation im Vergleich mit ExTEM indirekter Anhalt für Anteil der Thrombozyten an der Gerinnung

Parameter

Laut Hersteller können verschiedene Parameter in den einzelnen Tests bestimmt werden.⁵⁷ Nachfolgend werden nach Angaben des Herstellers solche erläutert, die für diese Arbeit von Relevanz sind.

Die Zeitspanne vom Start der Messung bis zum Beginn einer einsetzenden Koagelbildung wird als Gerinnungszeit (clotting time, CT) bezeichnet (Abbildung 4). Mit diesem Wert lässt sich eine Aussage treffen, wie schnell der Gerinnungsprozess beginnt. Ganz ähnlich verhält es sich mit der TPZ nach Quick und aPTT.

Anschließend folgt die Gerinnselbildungszeit (clot formation time, CFT), die Zeit von der initialen Gerinnselbildung bis zum Erreichen einer Amplitude von 20 mm, ab welcher per Definition ein Gerinnsel vorhanden ist. Sie ist ein Maß dafür, wie schnell sich ein Koagel bildet. Diese beiden Schritte, CT und CFT, werden in den Grafiken des ROTEM® 05 farblich verschieden dargestellt (Abbildung 5).

Erreicht das Gerinnsel seine maximale Festigkeit in der Messung, wird dies als maximale Gerinnselhaftigkeit (maximum clot firmness, MCF) bezeichnet. Sie wird in mm angegeben, da es die maximale vertikale Ausdehnung im Graphen darstellt (Abbildung 4).

Von der MCF lässt sich die maximale Gerinnselhaftigkeit (maximum clot elasticity, MCE) ableiten und zwar durch die Berechnung $100 \times \text{MCF} / (100 - \text{MCF})$. Bei großen Amplituden eignet sich dieser Parameter besser im Vergleich zu MCF.

Nach einer Gerinnelbildung setzt physiologisch eine Fibrinolyse ein. Mit einem Lyseindex (LI) kann die Fibrinolyse zu einer bestimmten Zeit nach der CT bestimmt werden. Die maximale Lyse (ML) gibt die Ausprägung der Gerinnseauflösung in Prozent an, ausgehend von der MCF. Abbildung 4 und Abbildung 5 geben die graphische Darstellung der Parameter beziehungsweise eine beispielhafte Ansicht des typischen Kurvenverlaufs wieder.

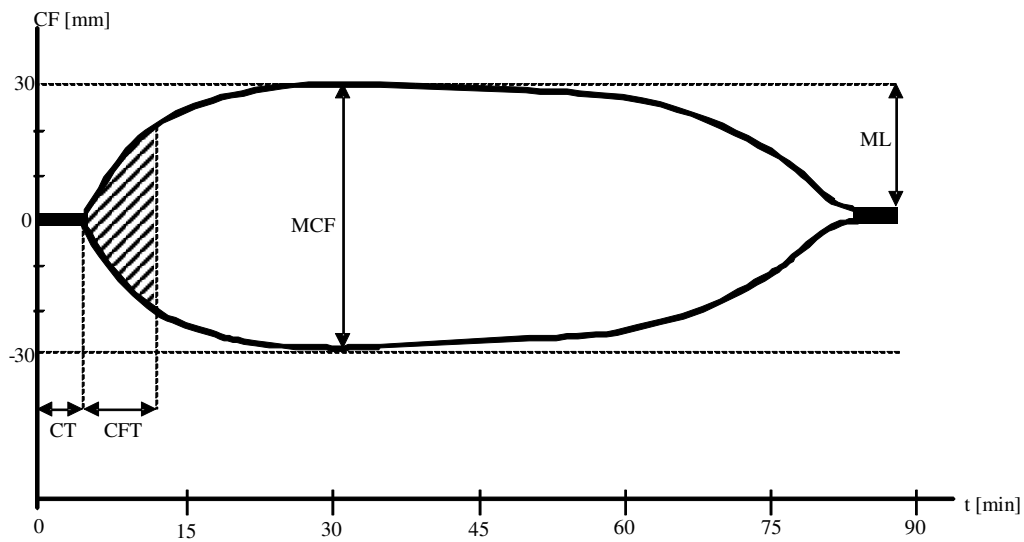


Abbildung 4: Schematisches Beispiel für ein Thrombelastogramm⁵⁷

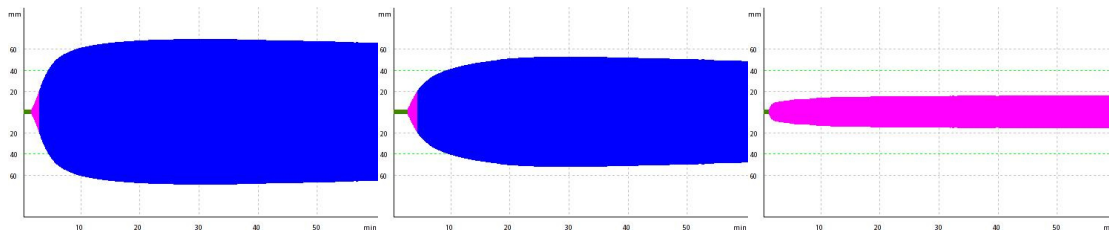


Abbildung 5: Schematisches Beispiel eines Kurvenverlaufs in ExTEM, InTEM und FibTEM (rosa Bereich: Fibrin, blauer Bereich: Thrombozyten)

„Die Normwerte für die verschiedenen Tests des ROTEM[®] wurden durch Auswertung der Testergebnisse von 140 Probanden [durch die Firma Pentapharm] ermittelt. Diese Werte gelten nur für die Testsubstanzen der Fa. Pentapharm (star-TEM, ex-TEM, in-TEM und fib-TEM)“.⁵⁷ Tabelle 5 gibt zu den Parametern eine Übersicht.

Tabelle 5: ROTEM® Parameter mit Normwerten, n. d. = nicht definiert

	Bedeutung	ExTEM	InTEM	FibTEM
CT [s]	Gerinnungszeit	38 – 79	100 – 240	n. d.
CFT [s]	Gerinnselbildungszeit	34 – 159	30 – 110	n. d.
MCF [mm]	maximale Gerinnselfestigkeit	50 – 72	50 – 72	9 – 25
MCE	maximale Gerinnselelastizität	100 – 257	100 – 257	10 – 33
ML [%]	maximale Lyse	< 15	< 15	n. d.

In dieser vorliegenden Untersuchung wurden zur Auswertung der Ex- und InTEM-Tests die Parameter CT, CFT, MCF, MCE und ML und des FibTEM-Tests MCF und MCE herangezogen. Das bedeutet, dass im FibTEM nur die Parameter zur Koagelfestigkeit analysiert wurden, da die Werte CT, CFT und die Fibrinolyseparameter, wie zum Beispiel ML, in diesem Test routinemäßig für die Diagnostik nicht genutzt werden.¹¹⁷

Ergebnisinterpretation

Eine Deutung der Ergebnisse ist hier nach Vorlage der Hersteller dargelegt.^{55,57}

Durch eine verlängerte CT wird eine gestörte Aktivierung der Gerinnung angezeigt. Hierfür kann sowohl ein Mangel an Gerinnungsfaktoren wie auch die Auswirkung von Heparin ursächlich sein. Ist die CFT verlängert und/oder die MCF vermindert, spricht dies für eine irreguläre Gerinnselbildung. Eine verlängerte beziehungsweise verkürzte CFT entspricht einer verringerten beziehungsweise erhöhten Geschwindigkeit in der Gerinnselbildung. Die Verringerung der MCF stellt einen Mangel an gerinnungsfähigem Substrat, wie den Thrombozyten und/oder dem Fibrinogen beziehungsweise eine gestörte Gerinnselbildung dar. Entsprechend bedeutet eine MCF über der Norm eine gesteigerte Konzentration an Thrombozyten (Hyperkoagulabilität) oder Fibrinogen. Eine geringe Absenkung des F XIII-Spiegel, wie zum Beispiel bei einem Mangel, sind assoziiert mit einem reduzierten MCF-Wert.⁵⁶

Die Fibrinolyse kann über den Lysis-Index (LI) oder die ML beurteilt werden.

4 Studiendurchführung und -dokumentation

Die klinische Untersuchung wird analog den Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln (Bundesanzeiger 1987, 243) und den EG-GCP Richtlinien (International Conference on Harmonization (ICH): Topic E 6: Guideline

for Good Clinical Practice, 1996, ICH: Topic E 9: Statistical Principles for Clinical Trials, 1998), durchgeführt. Die Dokumentation der Patientendaten, -messwerte und des Studienablaufs erfolgte kontinuierlich vom ersten präoperativen Tag bis zum Entlassungstag, aber maximal bis zum zehnten postoperativen Tag mit Hilfe einer Case Record Form (CRF).

Im Anschluss an das Aufklärungsgespräch und die Einwilligung des Patienten zur Studienteilnahme, welche am Tag vor der Operation stattfanden, wurden durch den Studienarzt zunächst Primärdaten, wie Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, Diagnose und Nebendiagnosen erfasst sowie die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Zur Diagnosesicherung eines chronischen Alkoholkonsums erfolgte eine Befragung mittels alkoholismusrelevanten Fragenkatalogen (CAGE, AUDIT) und Fragen zu den Trinkgewohnheiten, den täglich konsumierten Alkoholmengen sowie der zuletzt konsumierten Menge, woraus die durchschnittliche tägliche Alkoholmenge errechnet werden konnte.

Das Rauchverhalten wurde mit Hilfe des Fagerström-Fragebogens erfasst. Dies ist ein kurzer Selbstauskunftstest mit acht Fragen zur Beurteilung und Kategorisierung der Nikotinabhängigkeit.¹¹⁸⁻¹²⁰ Insbesondere Fragen, die auf das morgendliche Rauchverhalten nach dem Erwachen hinzielen, haben die höchste Aussagekraft und Gültigkeit, eine Abhängigkeit zu identifizieren.^{118,121}

Als wesentliche Verlaufskontrolle der Medikamentenintervention wurde regelmäßig Blut entnommen und auf Alkoholparameter, Immunparameter und Zellpopulationen hin untersucht.

Am Operationstag wurde der Patient erneut präoperativ aufgesucht. Hierbei wurden Vitalparameter erhoben, ein peripherer Venenverweilkatheter (Fa. Becton Dickinson (BD) GmbH Heidelberg) gelegt, worüber die venöse Blutentnahme (BE) erfolgte und das Studienmedikament verabreicht wurde. Eine arterielle BE erfolgte nochmals präoperativ bereits im Operationssaal während der Anästhesievorbereitung nach Anlage eines arteriellen Katheters (Fa. Becton Dickinson (BD) GmbH Heidelberg), planmäßig 30 min nach der ersten BE. So dass präoperative Blutbefunde vor und nach der Gabe des Studienmedikaments vorlagen.

Eine intraoperative Dokumentation erfolgte von Anästhesie- und Operationsbeginn bis zu deren Beendigung. Festgehalten wurden Anästhesieverfahren, operativer Eingriff, Dauer der Beatmung und Anästhesie, Blutverlust und Transfusionen sowie die Vitalparameter. Die Bestimmung des intraoperativen Blutverlustes wurde anhand der Differenz zwischen Saugervolumen und der Menge der verwendeten Spülflüssigkeit errechnet, zuzüglich einer Abschätzung des Blutvolumens in den Bauchtüchern oder Tupfern mit Hilfe des diensthabenden Anästhesisten.

Unmittelbar postoperativ beziehungsweise spätestens 30 min nach Operationsende wurde der Patient erneut aufgesucht. Zu dieser Zeit befand er sich auf der Intensivstation oder in der Post-

Anesthesia Care Unit (PACU), wo er standardmäßig überwacht wurde. Die Überwachungsparameter (inklusive Delirscore) wurden erfasst, eine arterielle BE und die Verabreichung des Studienmedikaments vorgenommen. Auch eine weitere Beatmungsdauer und Aufenthaltsdauer wurden registriert.

In den Zeiträumen 1, 2, 3, 4 und 8 Stunden postoperativ wurden wiederholt die Vitalparameter sowie Flüssigkeitsverluste über Drainagen und Urinkatheter dokumentiert.

Am ersten postoperativen Tag wurde der Patient ein weiteres Mal aufgesucht, um Vitalparameter inklusive Flüssigkeitsverlust zu erheben, eventuelle postoperative Komplikationen zu erfassen, eine arterielle BE sowie die Gabe des Studienmedikaments zu vollziehen.

Außer der BE erfolgte Gleiches auch am zweiten und dritten postoperativen Tag. Des Weiteren wurde spätestens am zweiten postoperativen Tag eine erste Beurteilung der Wundheilung durchgeführt.

Der vierte postoperative Tag gestaltete sich dann erneut mit der Erhebung der Vitalparameter inklusive Flüssigkeitsverlust, Wundheilung und eventueller postoperativer Komplikationen, der venösen BE und der Gabe des Studienmedikaments.

Vom fünften bis neunten postoperativen Tag wurden lediglich die Vitalparameter inklusive Flüssigkeitsverlust, die Wundheilung und eventuelle postoperative Komplikationen dokumentiert.

Falls Patienten bis zum zehnten postoperativen Tag im Krankenhaus anwesend waren, wurden zu diesem Zeitpunkt eine abschließende Visitation mit Erfassung der Vitalparameter, der Wundheilung und eventueller postoperativer Komplikationen sowie die Durchführung einer venösen BE vollzogen.

Die Operationswunden wurden mindestens bis zum sechsten postoperativen Tag durch den jeweiligen Stationsarzt beurteilt. Der postoperative Blutverlust wurde durch das gesamte Drainagevolumen bestimmt. Zur Erfassung der postoperativen Komplikationen (nach CDC-Kriterien)¹²² wurden die etwaigen Diagnosen Pneumonie, Sepsis/septischer Schock, Wundinfektionen, Wundheilungsstörungen sowie kardiale Komplikationen und Blutungskomplikationen herangezogen.

Zur Vervollständigung der Dokumentation wurden Daten aus den Anästhesie- und Aufwachraumprotokollen, dem Patienten-Daten-Management-System Computer Organized Patient Report Assistant (COPRA) sowie der Krankenakte und den Arztbriefen erfasst.

Die postoperativen Behandlungstage in der HNO oder MKG und letztendlich die Krankenhausverweildauer wurden der Patientenakte beziehungsweise dem Arztbrief entnommen.

5 Studienmedikament und seine Verabreichung

Das Medikament F XIII, mit Handelsname Fibrogammin[®], ist ein Produkt der CSL Behring GmbH¹¹⁴, zugelassen als 2-00163 Fibrogammin[®] P 250E und 2-00164 Fibrogammin[®] P 1250E.

Nachfolgende Informationen entstammen den Fachinformationen des Herstellers.¹¹⁴ Es ist eine Humanplasmafraktion mit einer F XIII-Aktivität von 250E oder 1250E. Dabei entspricht 1E (Einheit) der F XIII-Aktivität von 1 ml frischem Citratplasma eines gesunden Spenders.

Das zugelassene Anwendungsgebiet dieses Medikaments erstreckt sich auf einen kongenitalen und erworbenen Mangel an F XIII, welcher sich mit hämorrhagischen Diathesen, Blutungen und Wundheilungsstörungen äußern kann. Ein erworbener F XIII-Mangel ist zum Beispiel bei Lebererkrankungen, wie einer Zirrhose, sowie Verbrauchskoagulopathien zu finden. Eine weitere Indikation stellt die supportive Therapie bei einer gestörten Wundheilung dar, speziell beim Ulcus cruris oder nach ausgedehnten Operationen und Verletzungen.

Die Verabreichung erfolgte intravenös mit einer Geschwindigkeit von maximal 4 ml pro Minute. Wie bei fast jedem Arzneimittel können auch bei der Gabe von Fibrogammin[®] Überempfindlichkeiten bis hin zu allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen auftreten, was sich zum Beispiel durch Urtikaria, Dyspnoe oder Hypotonie bis hin zum Schock äußert. Hierbei ist die Gabe sofort abzubrechen und eine adäquate Therapie mit Antihistaminikern und Kortikosteroiden beziehungsweise eine Schocktherapie einzuleiten. Wegen der fibrinstabilisierenden Wirkung des Fibrogammins[®] sollte besondere Vorsicht bei frischen Thrombosen gelten. Besonders Diabetiker und Menschen mit einer salzarmen Diät seien darauf hingewiesen, dass das Medikament Glucose mit 96 mg pro 1000E und Natriumchlorid enthält. Aus der Tatsache heraus, dass es sich bei Fibrogammin[®] um ein humanes Blutprodukt handelt, ergeben sich weitere unerwünschte Nebenwirkungen. Trotz intensiver Prüfverfahren und Herstellungsschritte zur Inaktivierung von Viren verbleibt ein Restrisiko der Übertragung von Erregern, zum Beispiel das nicht-umhüllte Parvovirus B 19 und andere (unbekannte) Pathogene. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Folgen einer Überdosierung sind bisher nicht bekannt.

Hinsichtlich der pharmakodynamischen und –kinetischen Eigenschaften sei erwähnt, dass Fibrogammin® sich wie der körpereigene Gerinnungsfaktor XIII verhält und auch so abgebaut wird.

Anhand der Ursache und Schwere der Indikation orientiert sich die Dosierung. Die Therapiedauer richtet sich nach der klinischen Wirksamkeit beim einzelnen Patienten. Für diese Studie wurde die Dosierung und Dauer der Gabe von Fibrogammin® nach den Empfehlungen der Firma CSL Behring GmbH vorgenommen.

Die Verblindung der Studienmedikation erfolgte durch die Apotheke am Campus Virchow Klinikum und es wurden äußerlich identische Prüfpräparate geliefert. Zur Verabreichung des Studienmedikaments wurde die Anlage eines peripheren Venenverweilkatheters (Fa. Becton Dickinson (BD) GmbH Heidelberg) vorzugsweise in einer Unterarmvene vorgenommen, der anschließend für die Anästhesie genutzt werden konnte. Tabelle 6 zeigt den Zeitpunkt und die Dosierung zur Verabreichung des Studienmedikaments.

Tabelle 6: Schema zur Verabreichung des Studienmedikaments

Zeitpunkt	Dosierung des Studienmedikaments
präoperativ	2500E Fibrogammin® oder NaCl 0,9%
unmittelbar postoperativ	1250E Fibrogammin® oder NaCl 0,9%
1. postoperativer Tag	1250E Fibrogammin® oder NaCl 0,9%
2. postoperativer Tag	1250E Fibrogammin® oder NaCl 0,9%
3. postoperativer Tag	1250E Fibrogammin® oder NaCl 0,9%

Die Lieferung, Aufbewahrung sowie Verabreichung erfolgte nach Angaben des Herstellers auf hohem Niveau sowie eine entsprechende Dokumentation im Studienprotokoll und in der Patientenkurve. Außerdem existierte für jeden Patienten ein versiegelter Notfallbrief, der Angaben zum Verum oder Placebo enthielt und bei den Patientenunterlagen aufbewahrt wurde.

6 Blutentnahme

Die Nummer zur Anonymisierung der BE setzte sich aus „F130XXY“ zusammen, mit XX als fortlaufende Patientenummer (01 bis 23) und Y als die laufende Abnahmenummer (1 bis 6).

Die Materialien zur BE, wie EDTA-, Citrat-, Heparin-, Serum- sowie Spezial-Citrat-Vacutainer® (Verhältnis von Citrat zu Blut entspricht 1:10), arterielle und venöse Zugangssysteme,

Sicherheitsbutterflys und Spritzen, wurden von der Firma Becton Dickinson (BD) GmbH Heidelberg verwendet.

Den Patienten wurde Vollblut mittels peripherer Venenpunktion oder über einen arteriellen Zugang unter hygienischen Bedingungen entnommen. Aus der folgenden Tabelle 7 ist ersichtlich, zu welchem Zeitpunkt welche BE erfolgte.

Tabelle 7: Übersicht des zeitlichen Ablaufs der Blutentnahmen

Blutentnahme	Zeitpunkt
BE1	präoperativ vor Gabe des Studienmedikaments
BE2	präoperativ 30 min nach Gabe des Studienmedikaments
BE3	unmittelbar postoperativ
BE4	erster postoperativer Tag
BE5	vierter postoperativer Tag
BE6	zehnter postoperativer Tag

Einige Blutröhrchen wurden im Institut für Laboratoriumsmedizin am Campus Charité Mitte (Charitéplatz 1, 10117 Berlin) oder Campus Virchow Klinikum (Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin) abgegeben¹¹¹, um verschiedene Laborparameter zu ermitteln. Die Alkoholmarker wurden zu Beginn und zum Ende des Blutentnahmeschemas bestimmt. Des Weiteren waren entsprechenden Blutröhrchen zur eigenständigen Analyse mit dem ROTEM[®] vorgesehen.

Ein Teil der Blutproben wurde auch zur Bestimmung weiterer Blutbestandteile genutzt, die für diese Untersuchung jedoch nicht von Bedeutung sind.

7 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte unter Mithilfe der Firma SOSTANA von Prof. Dr. rer. nat. habil. K.-D. Wernecke Berlin. Die digitale Erfassung und Auswertung der gesammelten Daten erfolgte mit dem „Statistical Package of the Social Science Software“ (SPSS[®]) Version 19.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA für Microsoft Windows und der R – Software 3.0.1 für Windows. Alle numerischen Kalkulationen wurden mit diesen Programmen durchgeführt.

Eine deskriptive Statistik wurde für alle Studienvariablen durchgeführt und aufgrund der begrenzten Fallzahl dieser Pilotstudie und der mit Hilfe von QQ-Plots überprüften nicht-normalen Verteilung der Daten als Kennziffern der Mediane und die Spannweite mit dem Interquartilsabstand (IQR: 75%-Quartil – 25%-Quartil) angegeben.

Aus dem gleichen Grund wurden ausschließlich nicht-parametrische Testmethoden verwendet. Der Hypothesentest, ein Vergleich der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Placebo und Verum), erfolgte mittels des Mann-Whitney-U-Tests. Um den Verlauf der laborchemischen Parameter des ROTEM® über den gesamten Beobachtungszeitraum in Betracht zu ziehen, wurde zusätzlich die nicht-parametrische, multivariate Analyse für longitudinale Daten nach Brunner durchgeführt.¹²³ Es erfolgte ein Vergleich der beiden Gruppen über die Zeit, eine Analyse der systemischen zeitlichen Änderung (über die Gruppen) sowie eine Betrachtung von Wechselwirkungen zwischen den Gruppen und der Zeit, das heißt ob mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen in bestimmten Zeitabschnitten besonders deutlich waren. Der Verlauf wurde teilweise als Kurven mit Fehlerbalken aus Median sowie 25%- und 75%-Perzentilen dargestellt, aber zur Visualisierung der Wirksamkeit, das heißt des Effekts der Behandlung erfolgte eine Darstellung der sogenannten relativen Effekte über die Zeit. Der relative Effekt $[p_{ij}]$ eines klinischen Parameters zeigt nicht die gemessenen Werte dieses Parameters, sondern zeigt (in einer Bezugsskala zwischen 0 und 1) im Vergleich zweier Gruppen den Behandlungseffekt einer Gruppe, verglichen mit der anderen Gruppe. Ein höherer relativer Effekt einer Gruppe bedeutet, dass der Parameter in dieser Gruppe größere Werte aufweist als in der anderen Gruppe. Das zweiseitige Signifikanzniveau wurde bei p-Werten $< 0,05$ definiert. Entsprechend dem Charakter der Pilotstudie erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen. Signifikante Ergebnisse wurden in den Tabellen mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet.

Ergebnisse

1 Basischarakteristika

In dieser Pilotstudie konnten 23 Patienten eingeschlossen werden. Diese wurden verblindet und randomisiert den beiden Gruppen zugewiesen: Placebo-Gruppe (n = 12, Frauen 1, Männer 11) und Verum-Gruppe (n = 11, Frauen 1, Männer 10)

Die allgemeinen Basischarakteristika der beiden Gruppen unterschieden sich nicht voneinander (Tabelle 8). Im Median waren die Patienten 54 Jahre alt. In der Verum-Gruppe gab es einen Nichtraucher (Abstinenz seit 30 Jahren). Neben einer COPD, KHK und einem Diabetes mellitus kamen keine weiteren Vorerkrankungen oder Voroperationen in den Gruppen vor. In beiden Gruppen waren je fünf Patienten ohne diagnostizierte Vorerkrankungen.

Tabelle 8: Allgemeine Basischarakteristika

Allgemeine Basischarakteristika	Placebo-Gruppe n = 12		Verum-Gruppe n = 11		p-Wert
	Anzahl		Anzahl		
Geschlecht (m/w)	11/1		10/1		---
COPD (j/n)	2/10		1/10		---
KHK (j/n)	1/11		1/10		---
Diabetes mellitus (j/n)	0/12		1/10		---
Anzahl Raucher (j/n)	12/0		10/1		---
	Median	IQR	Median	IQR	
Alter [Jahre]	53,5	50,5/61,3	55	49/65	0,695
BMI [kg/m ²]	21,9	21,2/26,0	22,1	20,1/26,2	0,695
Fagerströmpunktezahl	4,0	4,0/6,8	4,0	1,0/6,0	0,674
Hb [g/dl] BE1	13,6	13,4/14,2	14,3	13,0/16,0	0,118
Hkt (%) BE1	40,5	37,5/42,0	41,0	39,0/46,0	0,260
Thrombozyt [Tsd./μl] BE1	210,0	144,8/280,8	264,0	178,0/277,0	0,695
FBG [mg/dl] BE1	403,0	310,0/482,0	377,5	306,3/427,3	0,762
F XIII [%] BE1	119,5	102,0/132,0	140,5	109,5/145,8	0,360
TPZ nach Quick [%] BE1	94,0	82,5/103,0	96,0	81,0/107,0	0,928
aPTT [sec] BE1	38,9	36,3/40,7	34,7	33,7/37,4	0,051

Der Fragenkatalog CAGE wurde bei allen Studienteilnehmern durchgeführt. Der AUDIT wurde bei Studienbeginn noch nicht verwendet, daher fehlt dieser bei vier Patienten. Der AUDIT (n = 19) fiel bei allen befragten Patienten pathologisch aus, der CAGE (n = 23) hingegen nur in der Verum-Gruppe.

Die von den Probanden angegebene tägliche Alkoholmenge betrug in beiden Gruppen über 60 g/d und war in der Placebo-Gruppe im Median um 30 g/d höher. Dies war nicht signifikant (p = 1,000). Die Blutalkoholmenge (g/l) bei BE1 lag in beiden Gruppen im Normbereich, so dass eine akute Alkoholaufnahme oder Intoxikation in beiden Gruppen ausgeschlossen werden konnte.

Insgesamt ergaben sich auch bei den alkoholismusrelevanten Basischarakteristika keine signifikanten Unterschiede; mit Ausnahme der ALT. Diese war in der Verum-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (p = 0,003), siehe Tabelle 9.

Tabelle 9: Alkoholismusrelevante Basischarakteristika, * p < 0,05 = signifikant

Alkoholismusrelevante Basischarakteristika	Placebo-Gruppe		Verum-Gruppe		p-Wert
	Median	IQR	Median	IQR	
CAGE	n = 12		n = 11		0,260
	1	0,25/1,75	2	1/3	
AUDIT	n = 10		n = 9		0,604
	11,5	8,75/18,00	12	10/19	
	n = 12		n = 11		
Täglicher Alkoholkonsum [g/d] BE1	136,0	72,5/202,5	106,0	85,0/186,0	1,000
Ethanol [g/l] BE1	0,1	0,0/0,2	0,0	0,0/0,1	0,114
CDT [%] BE1	3,2	2,4/5,4	2,8	2,1/3,6	0,447
GGT [U/l] BE1	49,0	31,0/93,0	70,5	60,0/120,0	0,223
MCV [fl] BE1	96,0	92,5/98,5	95,0	90,0/97,0	0,566
ALT [U/l] BE1	18,0	14,0/24,0	42,0	28,5/60,0	0,003*

Alle 23 Patienten erhielten für die OP eine Allgemeinanästhesie mit Intubation. Die Zeiten der Anästhesie und der Beatmung unterschieden sich im Median jeweils um circa 100 min und die Operationszeit um circa 70 min. Ein signifikanter Unterschied für diese Zeiten lag zwischen den Gruppen nicht vor. Der Blutverlust war im Median in beiden Gruppen mit 500 ml gleich hoch (Tabelle 10).

Tabelle 10: Intraoperative Basischarakteristika

Intraoperative Basischarakteristika	Placebo-Gruppe n = 12		Verum-Gruppe n = 11		p-Wert
	Median	IQR	Median	IQR	
Dauer der Anästhesie [min]	447,5	415,8/710,0	550,0	440,0/625,0	0,566
Dauer der Beatmung [min]	497,5	412,5/750,0	595,0	435,0/665,0	0,976
OP-Dauer [min]	370,0	327,5/445,0	445,0	325,0/550,0	0,379
Intraoperativer Blutverlust [ml]	500,0	350,0/875,0	500,0	300,0/700,0	0,833

Erythrozytenkonzentrate (EK) erhielten intraoperativ ein Patient der Verum-Gruppe (1 EK) und zwei Patienten der Placebo-Gruppe (ein Patient 3 EKs, der zweite 2 EKs). Blutplasma (Fresh Froozen Plasma, FFP) wurde in der Placebo-Gruppe bei keinem Patienten substituiert. In der Verum-Gruppe wurden 2 FFPs bei einem Patienten verabreicht. Eine Gabe von Thrombozytenkonzentraten (TK) oder sonstigen Gerinnungsfaktoren war in keiner der beiden Gruppen notwendig. Abbildung 6 stellt die Gesamtverteilung der Transfusionen in den Gruppen dar.

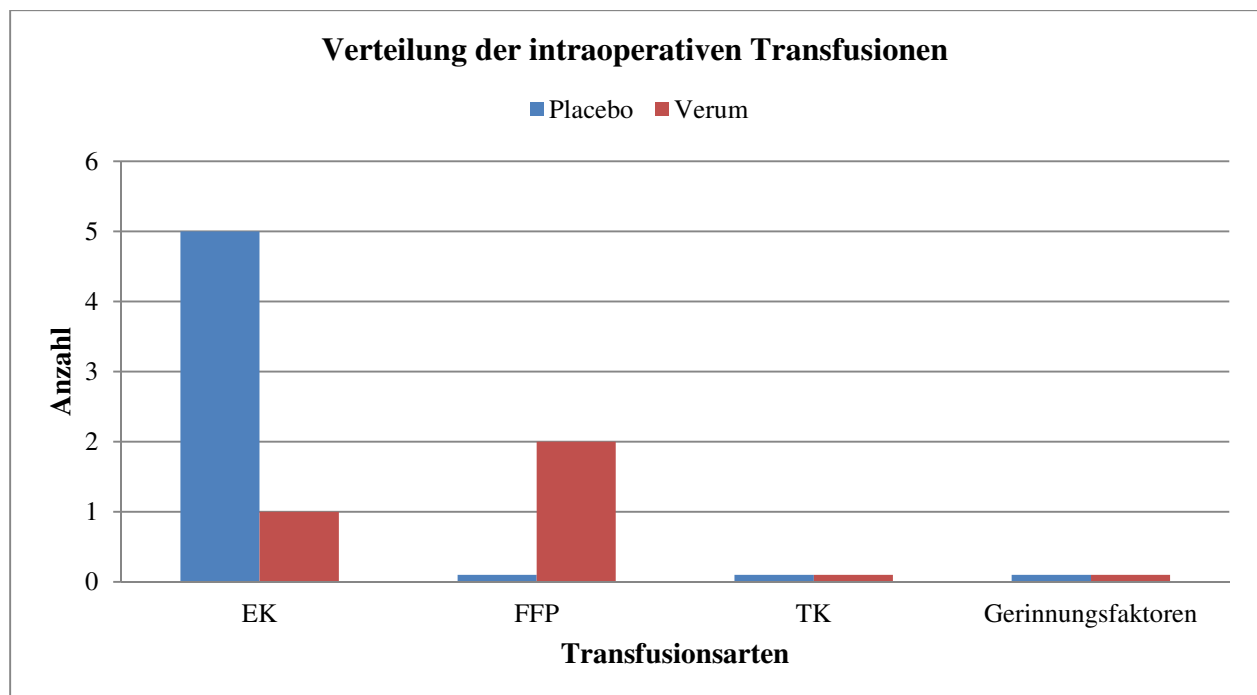


Abbildung 6: Verteilung der intraoperativen Transfusionen

Letztlich gab es auch keinen signifikanten Unterschied in der gesamten Krankenhausverweildauer ($p = 0,413$). Die Placebo-Gruppe verweilte circa 14 Tage, die Verum-Gruppe 12 Tage. Vier Patienten wurden vor dem zehnten Tag, also vor BE6 entlassen. Drei

dieser Patienten gehörten der Verum-Gruppe, einer der Placebo-Gruppe an. Re-Operationen traten bei keinem der Patienten während der Krankenhausverweildauer auf.

2 F XIII und ROTEM®-Werte

In den folgenden Abbildungen sind die relativen Effekte $[p_{ij}]$ des jeweiligen Parameters im Gruppenvergleich über die Zeit dargestellt. Die Tabellen zeigen die gemessenen Werte im Median bei jeder Blutentnahme verglichen zwischen Verum- und Placebo-Gruppe.

Das gesamte Patientenkollektiv betrachtet, lag die Ausgangskonzentration (BE1) von F XIII im Median bei 122,5%.

Mit Hilfe der Brunneranalyse konnte im Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der F XIII-Konzentration ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p < 0,001$) und es lag eine systematische Änderung in der Zeit über die Gruppen vor ($p = 0,024$). Des Weiteren gab es bestimmte Zeitabschnitte, in denen sich besondere Gruppenunterschiede zeigten ($p < 0,001$) und dies war zwischen BE2 und BE5 zunehmend.

Aus Abbildung 7 ist deutlich zu erkennen, dass die Verum-Gruppe höhere relative Effekte aufweist und damit zu größeren Werten tendierte als die Placebo-Gruppe.

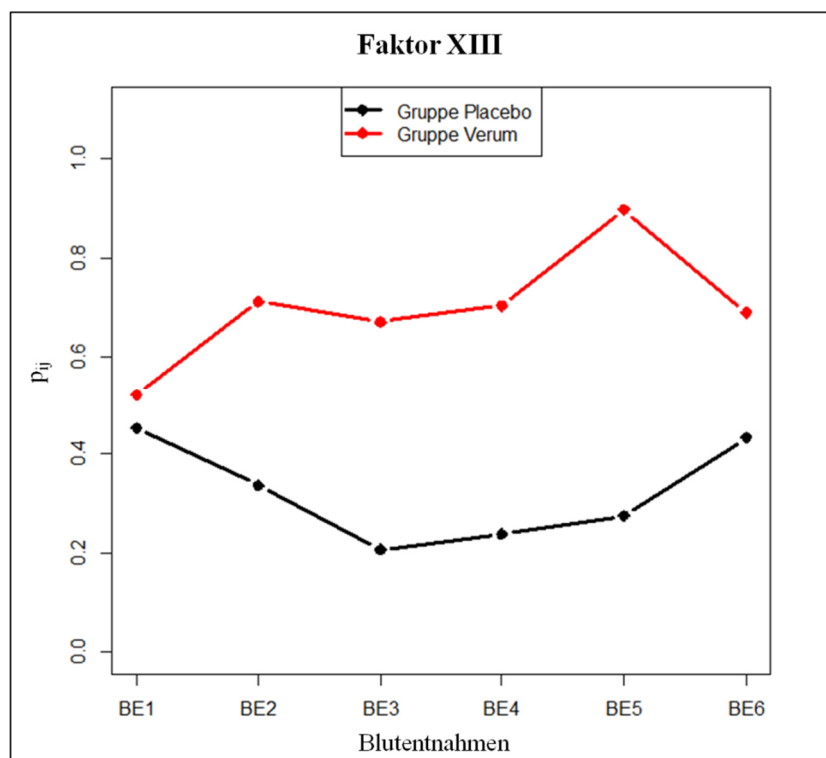


Abbildung 7: F1-LD-F1-Model F XIII-Konzentration

In der Placebo-Gruppe lag der Median des F XIII von BE1 bis BE6 im Normbereich. Hingegen wies die Verum-Gruppe in allen Blutentnahmen erhöhte F XIII-Konzentrationen auf. Die erhöhte Ausgangskonzentration war jedoch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 11).

Tabelle 11: F XIII – Konzentration, * p < 0,05 = signifikant

	BE1	BE2	BE3	BE4	BE5	BE6
Placebo	n = 10	n = 9	n = 10	n = 10	n = 10	n = 9
	119,5%	104,0%	85,5%	85,5%	91,5%	112,0%
Verum	n = 8	n = 9	n = 10	n = 10	n = 9	n = 6
	140,5%	182,0%	161,0%	165,0%	208,0%	157,0%
p-Wert	0,360	0,003*	< 0,001*	0,004*	< 0,001*	0,042*

Die F XIII-Konzentration in der Placebo-Gruppe wird in der nachfolgenden Abbildung 8 für die jeweilige BE als Fehlerbalken gezeigt. Bei der Betrachtung der Mediane (rote Punkte) fiel auf, dass die F XIII-Konzentration bis zur BE3 abnahm und anschließend langsam wieder anstieg. Dabei blieben sie über den gesamten Messungszeitraum im Normbereich (70 - 130%).

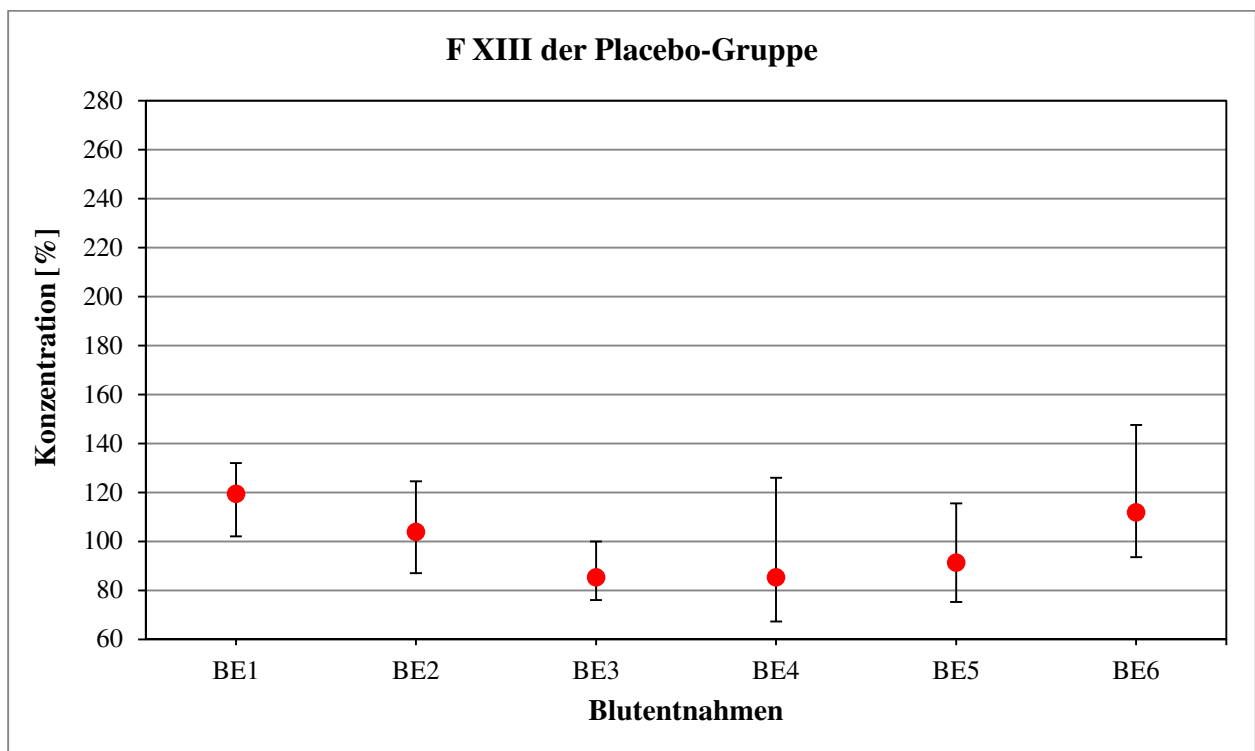


Abbildung 8: F XIII-Konzentration in der Placebo-Gruppe (Normbereich 70 - 130%)

Bis auf drei Ausnahmen lagen die 25. und 75. Perzentilen (unterer und oberer Querbalken) ebenfalls im Referenzbereich. In BE1 befand sich das 75. Perzentil minimal über der Norm (132,0%), was bedeutet, dass einzelne Patienten eine erhöhte F XIII-Konzentration aufwiesen. Am ersten postoperativen Tag (BE4) lag das 25. Perzentil minimal unterhalb der Norm (67,2%). In der Einzelfallbetrachtung zeigte sich, dass 30% der Patienten (3/10) eine verminderte F XIII-Konzentration besaßen. Am zehnten postoperativen Tag (BE6) lag das 75. Perzentil deutlich über dem Referenzbereich (147,5%).

Im Vergleich dazu lagen die F XIII-Konzentrationen der Verum-Gruppe ab BE1 über der Norm (Abbildung 9). Nach erstmaliger Gabe des Studienmedikamentes war ein Anstieg der F XIII-Konzentrationen um circa 40% zu verzeichnen, welche unmittelbar postoperativ (BE3) wieder um circa 20% gesunken war. Ab dem ersten postoperativen Tag (BE4) war mit den weiteren Gaben des Studienmedikamentes wieder ein deutlicher Anstieg der F XIII-Konzentrationen zu sehen. Zum zehnten postoperativen Tag (BE6) hin fiel die F XIII-Konzentrationen in Richtung Ausgangswert zurück.

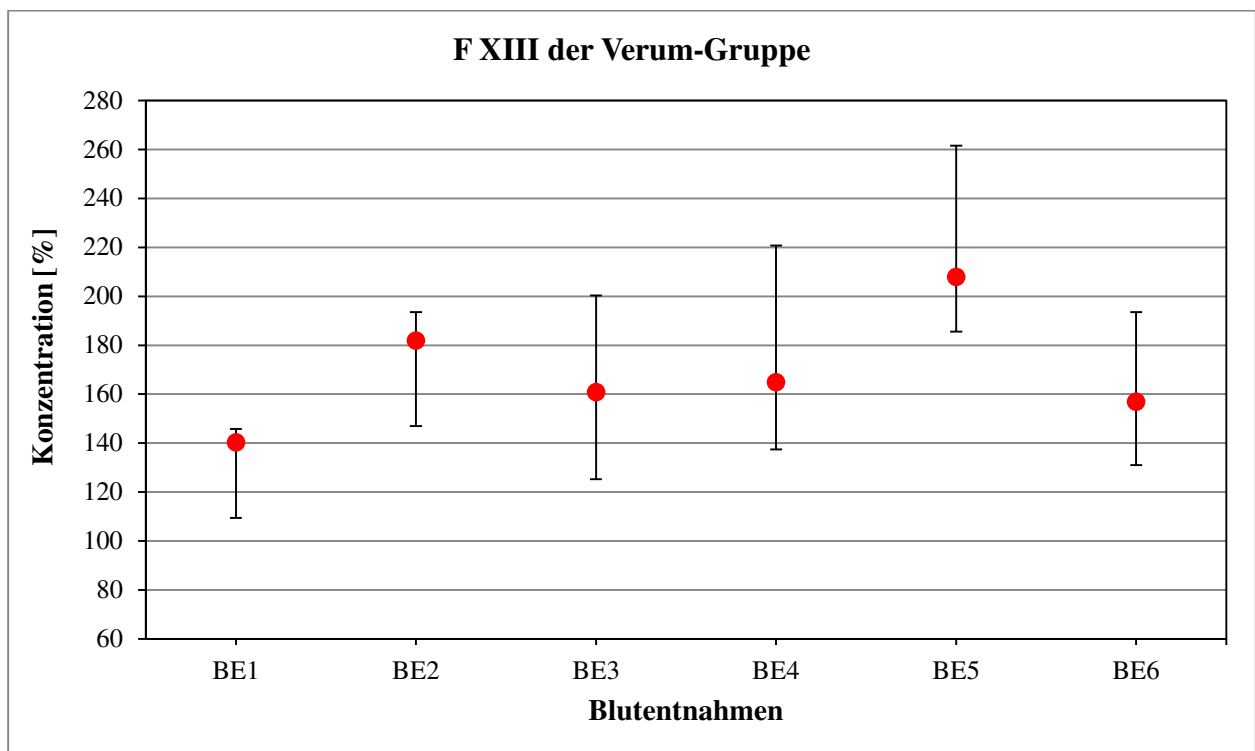


Abbildung 9: F XIII-Konzentration in der Verum-Gruppe (Normbereich 70 - 130%)

Bei den ROTEM[®]-Messungen lagen alle Ausgangswerte der zu untersuchenden Parameter der Tests Ex-, In- und FibTEM des gesamten Patientenkollektivs im Median innerhalb des Referenzbereiches (Tabelle 12).

Tabelle 12: Median der ROTEM®-Ausgangswerte (BE1) des gesamten Patientenkollektivs

Parameter	ExTEM-Test		InTEM-Test		FibTEM-Test	
CT	n = 23	77s	n = 23	171s		---
CFT	n = 22	72,5s	n = 23	67s		---
MCF	n = 22	63mm	n = 20	60mm	n = 21	17mm
MCE	n = 21	171mm	n = 19	157mm	n = 21	21mm
ML	n = 19	12%	n = 20	12%		---

Im Folgenden werden die beiden Gruppen, Placebo und Verum, hinsichtlich der ROTEM®-Parameter verglichen und anschließend die jeweils einzelnen Blutentnahmen für jede Gruppe betrachtet.

ExTEM CT

Mit Hilfe der Brunneranalyse konnte im Vergleich der beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied der CT im ExTEM-Test nachgewiesen werden ($p = 0,065$). Eine systematische Änderung in der Zeit über die Gruppen dagegen lag vor ($p < 0,001$). Auch gab es keinen bestimmten Zeitabschnitt, in dem signifikante Gruppenunterschiede existierten ($p = 0,140$).

Abbildung 10 zeigt, dass die Gabe des Placebos im Vergleich zum Verum in BE2 und BE6 auf die CT keinen Effekt hatte ($p_{ij} = 0,5$), auch in BE1 und BE3 scheint nahezu kein Effekt vorhanden zu sein. In der Ausgangskonzentration tendiert die Verum-Gruppe zu höheren Werten als die Placebo-Gruppe. Ab BE2 sind die Werte über den gesamten weiteren Zeitraum unter denen der Placebo-Gruppe, was einer kürzeren Gerinnungszeit entspricht.

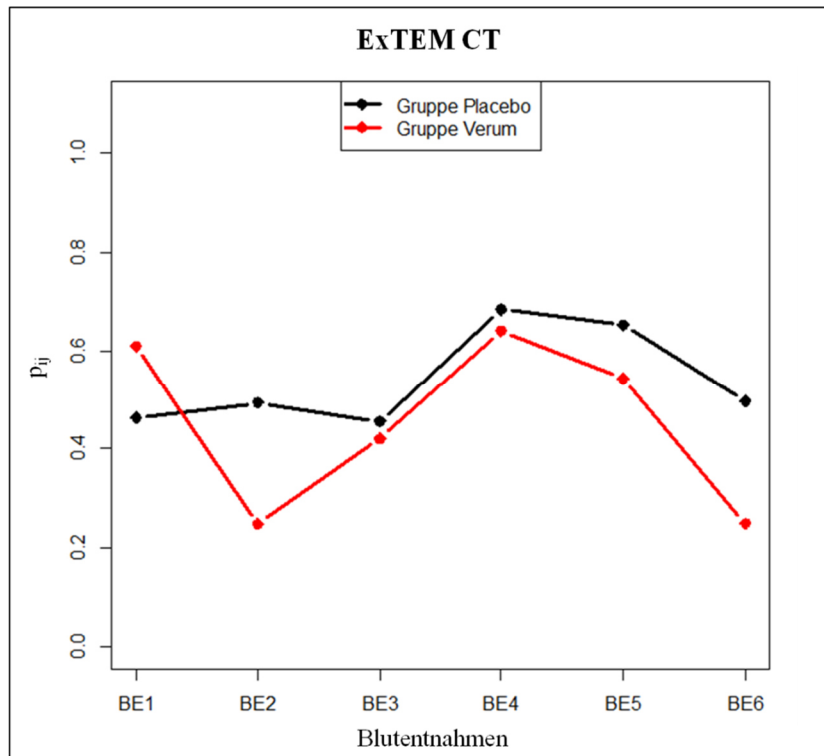


Abbildung 10: F1-LD-F1-Model CT im ExTEM-Test

Tabelle 13 gibt die Medianwerte der CT im ExTEM-Test wieder. Die erwähnten niedrigeren Werte der Verum-Gruppe unterscheiden sich jedoch nicht signifikant zu denen der Placebo-Gruppe. In BE4 und BE5 sind die Werte der Placebo-Gruppe deutlich, die der Verum-Gruppe nur leicht in BE5 oberhalb des Referenzbereiches. Dies bedeutet eine vorübergehende Verlängerung der postoperativen CT.

Tabelle 13: CT im ExTEM-Test

	BE1	BE2	BE3	BE4	BE5	BE6
Placebo	n = 12	n = 12	n = 10	n = 10	n = 12	n = 9
	78,5s	75,5s	72,0s	89,0s	86,5s	71,0s
Verum	n = 11	n = 11	n = 11	n = 11	n = 11	n = 9
	77,0s	59,0s	70,0s	78,0s	83,0s	53,0s
p-Wert	0,525	0,134	0,705	0,809	0,347	0,063

InTEM CT

Im InTEM-Test konnte beim Vergleich der beiden Gruppen für die CT ebenfalls kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p = 0,161$), keine systematische Änderung in der Zeit ($p = 0,540$) und keine Wechselwirkung zwischen dem Patientenkollektiv und der Zeit ($p = 0,458$).

Wie in Abbildung 11 ersichtlich, tendierte die Verum-Gruppe zu niedrigeren Werten als die Placebo-Gruppe, was eine kürzere CT beinhaltet. Davon ausgenommen war BE6, hier kehrte sich das Verhältnis um.

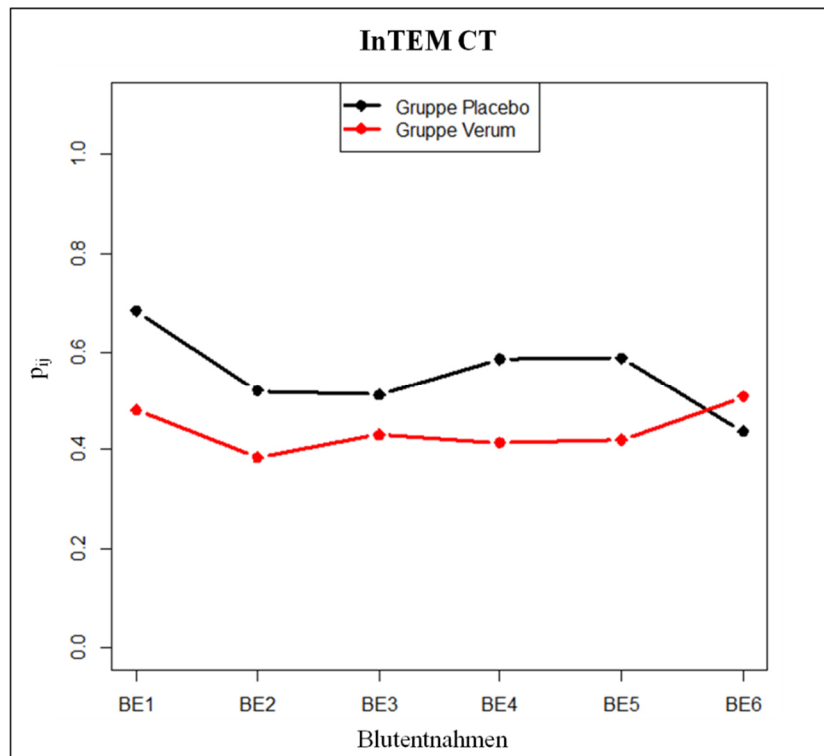


Abbildung 11: F1-LD-F1-Model CT im InTEM-Test

Die Betrachtung der einzelnen BEs ergab auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 14). Die Messwerte befanden sich für die CT im InTEM-Test zu jeder Zeit innerhalb des Referenzbereiches.

Tabelle 14: CT im InTEM-Test

	BE1	BE2	BE3	BE4	BE5	BE6
Placebo	n = 12	n = 12	n = 10	n = 10	n = 12	n = 9
	172,5s	157,5s	157,0s	171,5s	167,5s	141,0s
Verum	n = 11	n = 11	n = 10	n = 11	n = 11	n = 9
	162,0s	147,0s	153,5s	152,0s	155,0s	155,0s
p-Wert	0,151	0,211	0,529	0,223	0,134	0,546

ExTEM CFT

Nach der Analyse nach Brunner bestand in den beiden Gruppen für die CFT im ExTEM-Test kein signifikanter Unterschied ($p = 0,199$), wohl aber eine systematische Änderung in der Zeit über die Gruppen ($p < 0,001$) im Sinne einer Abnahme. Eine Wechselwirkung konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,213$).

Die Kurve der Verum-Gruppe verläuft vorwiegend unterhalb der der Placebo-Gruppe (Abbildung 12), was mit der Tendenz zu niedrigeren Werten und so mit einer schnelleren Gerinnselbildung einhergeht. In BE3 haben sie einen gemeinsamen Schnittpunkt, das heißt sie haben beide den gleichen Effekt.

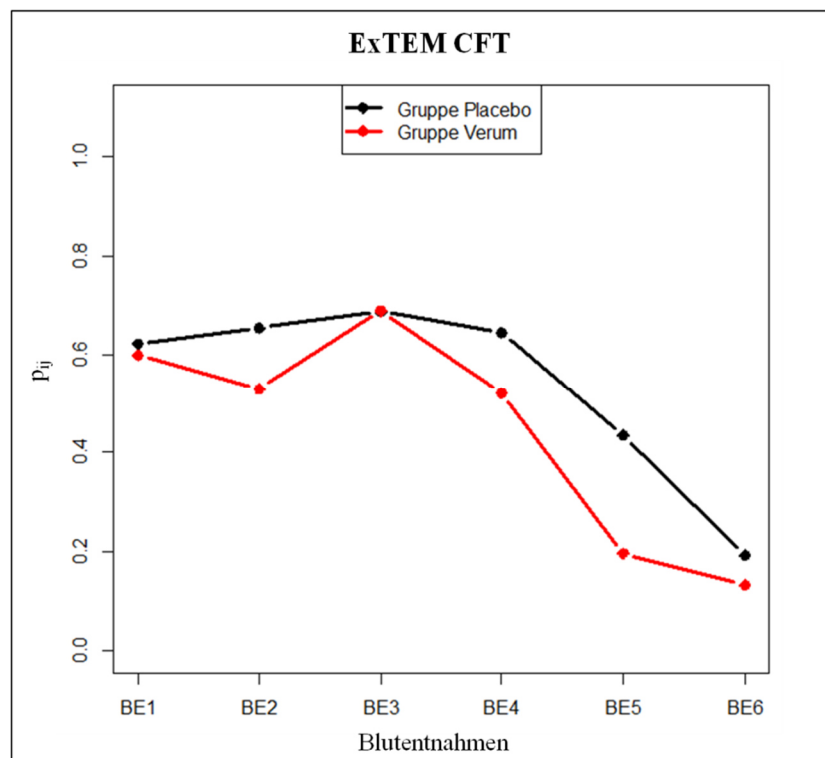


Abbildung 12: F1-LD-F1-Model CFT im ExTEM-Test

Die einzelnen Messwerte befanden sich in beiden Gruppen im Referenzbereich. Über den gesamten Messungszeitraum wies die Verum-Gruppe eine kürzere CFT als die Placebo-Gruppe auf; in BE5 war der Unterschied sogar signifikant (Tabelle 15).

Tabelle 15: CFT im ExTEM-Test, * $p < 0,05$ = signifikant

	BE1	BE2	BE3	BE4	BE5	BE6
Placebo	n = 11	n = 12	n = 10	n = 10	n = 12	n = 9
	76,0s	85,0s	95,0s	80,0s	59,0s	47,0s
Verum	n = 11	n = 11	n = 11	n = 11	n = 11	n = 9
	69,0s	66,0s	78,0s	71,0s	45,0s	41,0s
p-Wert	0,949	0,260	0,426	0,173	0,007*	0,297

InTEM CFT

Im Gesamtvergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der CFT im InTEM-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,304$). Eine systematische Änderung in der Zeit im Sinne einer Abnahme lag indessen vor ($p < 0,001$). Eine signifikante Wechselwirkung zwischen dem Patientenkollektiv und der Zeit konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,054$), wobei der p-Wert nur gering über dem Signifikanzniveau lag.

Aus Abbildung 13 ist zu entnehmen, dass beide Gruppen bei BE1 annähernd den gleichen Effekt haben. Mit Ausnahme in BE4 tendierte auch hier die Verum-Gruppe zu niedrigeren Werten als die Placebo-Gruppe.

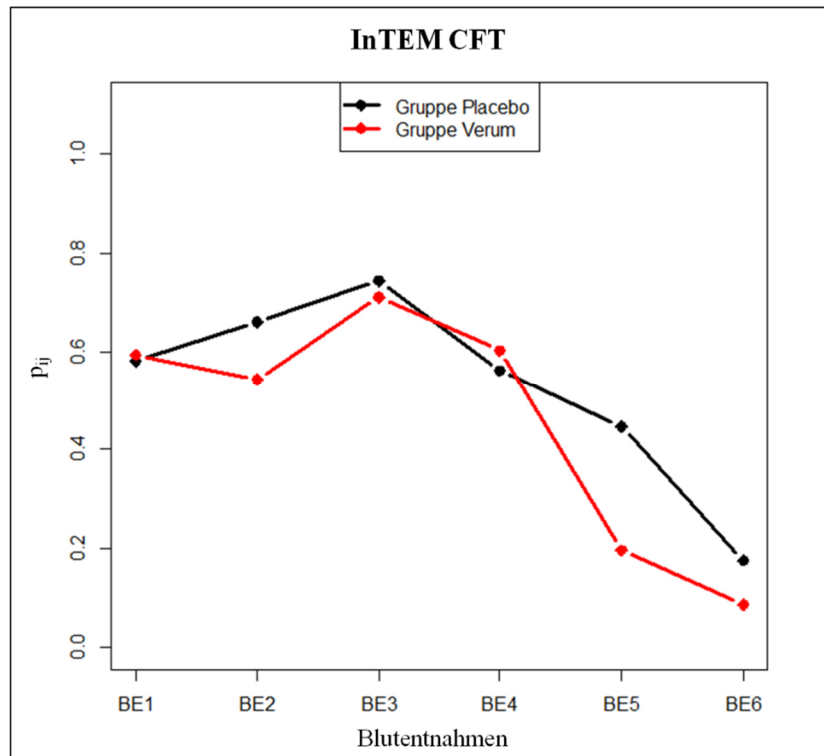


Abbildung 13: F1-LD-F1-Model CFT im InTEM-Test

Diese niedrigere CFT in der Verum-Gruppe war in BE5 sogar signifikant (Tabelle 16). Die Werte beider Gruppen befanden sich während des gesamten Messungszeitraums innerhalb des Referenzbereiches.

Tabelle 16: CFT im InTEM-Test, * $p < 0,05$ = signifikant

	BE1	BE2	BE3	BE4	BE5	BE6
Placebo	n = 12	n = 12	n = 9	n = 10	n = 12	n = 9
	67,5s	75,5s	92,0s	66,0s	53,5s	44,0s
Verum	n = 11	n = 11	n = 10	n = 10	n = 10	n = 9
	65,0s	65,0s	73,0s	66,5s	43,5s	32,0s
p-Wert	0,928	0,288	0,549	0,853	0,007*	0,387

ExTEM MCF

Im ExTEM-Test bestand für die MCF kein signifikanter Unterschied im Vergleich der beiden Gruppen ($p = 0,560$). Eine systematische Änderung in der Zeit über die Gruppen im Sinne eines Anstieges nach BE3 hingegen lag vor ($p < 0,001$). Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass der Zeitverlauf in den beiden Gruppen eine Wechselwirkung aufwies ($p = 0,380$).

In der Ausgangskonzentration neigte die Verum-Gruppe zu niedrigeren Werten als die Placebo-Gruppe (Abbildung 14). In BE4 hatten beide einen gemeinsamen Schnittpunkt und nahezu den gleichen Effekt. Dem Kurvenverlauf ist weiterhin zu entnehmen, dass die Verum-Gruppe in den restlichen BEs zu höheren Werten tendierte. Dies deutet auf eine höhere maximale Gerinnselfestigkeit hin.

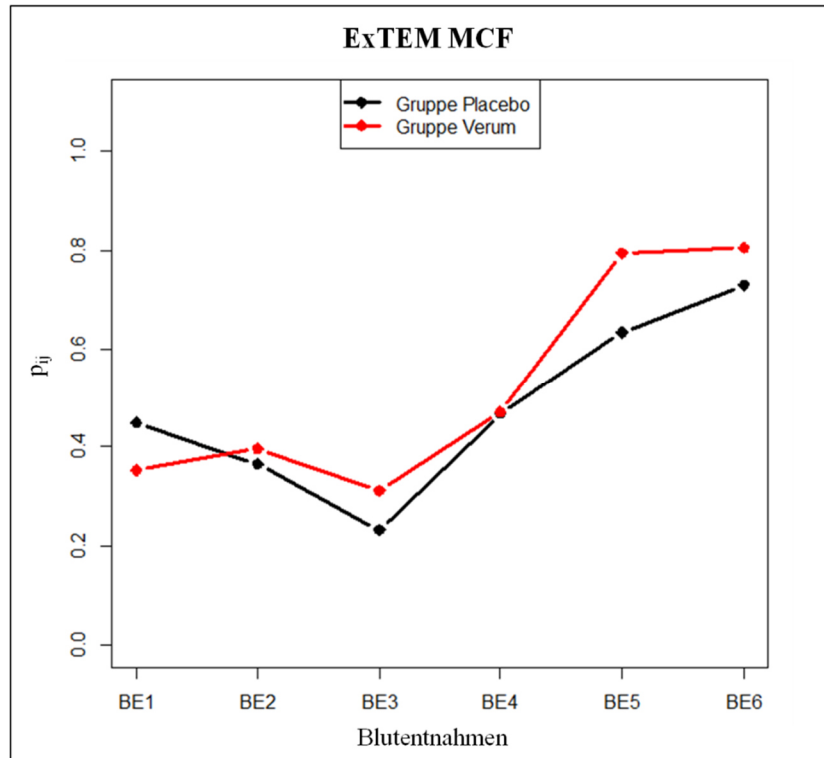


Abbildung 14: F1-LD-F1-Model MCF im ExTEM-Test

Die höheren MCF-Werte der Verum-Gruppe waren jedoch nicht signifikant verschieden (Tabelle 17). In beiden Gruppen lagen die Werte innerhalb des Referenzbereiches. Davon ausgenommen war BE6 in der Verum-Gruppe, diese war über den Normbereich erhöht.

Tabelle 17: MCF im ExTEM-Test

	BE1	BE2	BE3	BE4	BE5	BE6
Placebo	n = 12	n = 11	n = 9	n = 8	n = 12	n = 9
	65,0mm	59,0mm	54,0mm	65,5mm	68,0mm	71,0mm
Verum	n = 10	n = 10	n = 11	n = 11	n = 11	n = 9
	61,5mm	62,0mm	59,0mm	62,0mm	72,0mm	76,0mm
p-Wert	0,539	0,705	0,295	0,968	0,104	0,340

InTEM MCF

In diesem Test zeigte sich für die MCF das gleiche Ergebnis wie im ExTEM-Test: kein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich ($p = 0,742$), eine systematische Änderung in der Zeit ($p < 0,001$) im Sinne eines Anstieges ab BE3 und keine Wechselwirkungen ($p = 0,653$).

Der Kurvenverlauf unterscheidet sich zum ExTEM-Test allerdings deutlich (Abbildung 15). Die beiden Gruppen schienen nahezu den gleichen Effekt über die Zeit zu haben. Nur in BE4 weichen die Kurven etwas auseinander, wobei die Verum-Gruppe hier zu niedrigeren Werten tendierte. In BE6 kehrt sich das Verhältnis zu Gunsten der Verum-Gruppe um.

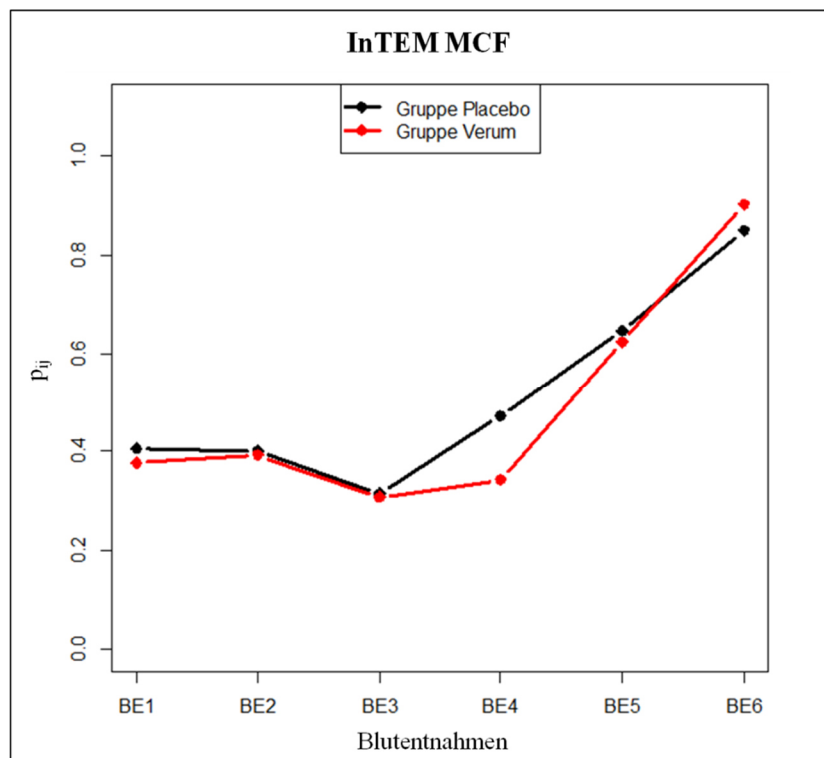


Abbildung 15: F1-LD-F1-Model MCF im InTEM-Test

Bis auf BE6 der Verum-Gruppe lagen in beiden Gruppen die Medianwerte innerhalb des Referenzbereiches. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen traten während der einzelnen BEs nicht auf (Tabelle 18).

Tabelle 18: MCF im InTEM-Test

	BE1	BE2	BE3	BE4	BE5	BE6
Placebo	n = 11	n = 11	n = 9	n = 9	n = 12	n = 9
	61,0mm	61,0mm	57,0mm	62,0mm	67,5mm	70,0mm
Verum	n = 9	n = 10	n = 10	n = 11	n = 11	n = 9
	58,0mm	61,0mm	57,0mm	58,0mm	67,0mm	75,0mm
p-Wert	0,882	0,918	0,780	0,412	0,833	0,796

FibTEM MCF

Die Gruppen waren im FibTEM-Test für die MCF nicht signifikant verschieden ($p = 0,574$), hatten jedoch eine systematische Änderungen in der Zeit ($p < 0,001$) im Sinne eines Anstieges. Wechselwirkungen der beiden Gruppen zu der Zeit bestanden nicht ($p = 0,652$).

Die Abbildung 16 zeigt, dass die Verum-Gruppe in BE1 niedrigere Werte aufwies als die Placebo-Gruppe. Doch wie im ExTEM-Test tendierte ab BE2 die Verum-Gruppe zu höheren Werten und damit zu einer stärkeren maximalen Koagelfestigkeit. In BE4 befand sich die Kurve der Verum-Gruppe erneut vorübergehend unter der der Placebo-Gruppe.

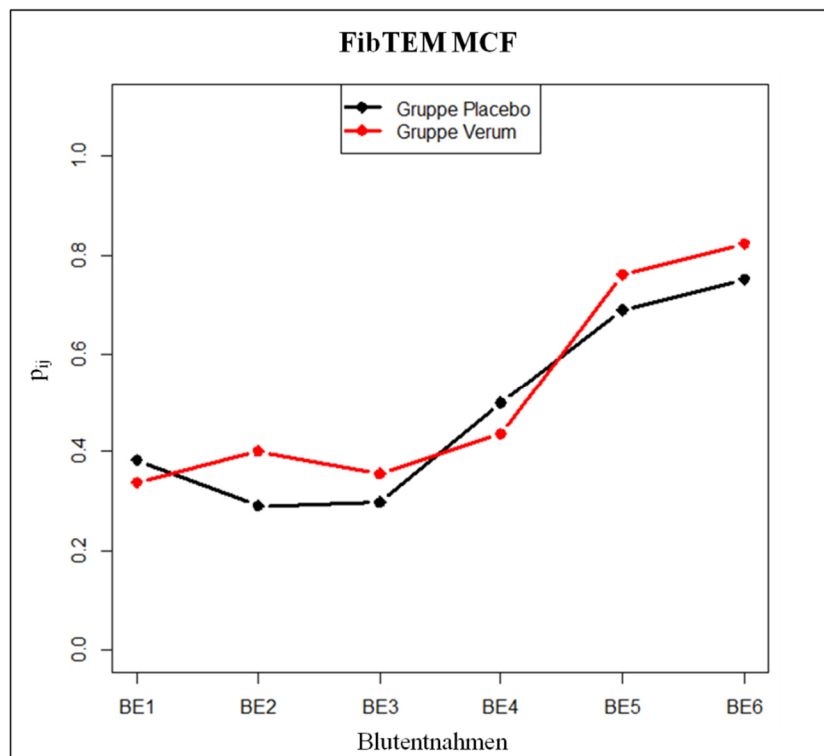


Abbildung 16: F1-LD-F1-Model MCF im FibTEM-Test

In BE5 und BE6 befanden sich die MCF-Werte beider Gruppen oberhalb des Referenzbereiches; ansonsten waren sie im Normbereich (Tabelle 19). Signifikante Unterschiede bestanden zu keinem Messungszeitpunkt. In BE2 wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt ($p = 0,072$).

Tabelle 19: MCF im FibTEM-Test

	BE1	BE2	BE3	BE4	BE5	BE6
Placebo	n = 11	n = 11	n = 9	n = 9	n = 12	n = 9
	19,0mm	13,0mm	14,0mm	23,0mm	27,5mm	27,0mm
Verum	n = 10	n = 10	n = 11	n = 11	n = 11	n = 9
	16,0mm	18,0mm	16,0mm	22,0mm	31,0mm	34,0mm
p-Wert	0,973	0,072	0,456	0,603	0,347	0,340

ExTEM MCE

Im Vergleich der beiden Gruppen im ExTEM-Test für die MCE konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p = 0,384$). Eine systematische Änderung in der Zeit über die Gruppen im Sinne eines Anstieges lag auch hier wieder vor ($p < 0,001$). Zu keinem bestimmten Zeitabschnitt gab es einen besonderen Gruppenunterschied ($p = 0,297$).

Auch die grafische Darstellung unterscheidet sich kaum von der MCF im ExTEM-Test. In BE4 blieb die Kurve der Verum-Gruppe über der der Placebo-Gruppe (Abbildung 17), womit von einem besseren Effekt in der Verum-Gruppe ausgegangen werden kann.

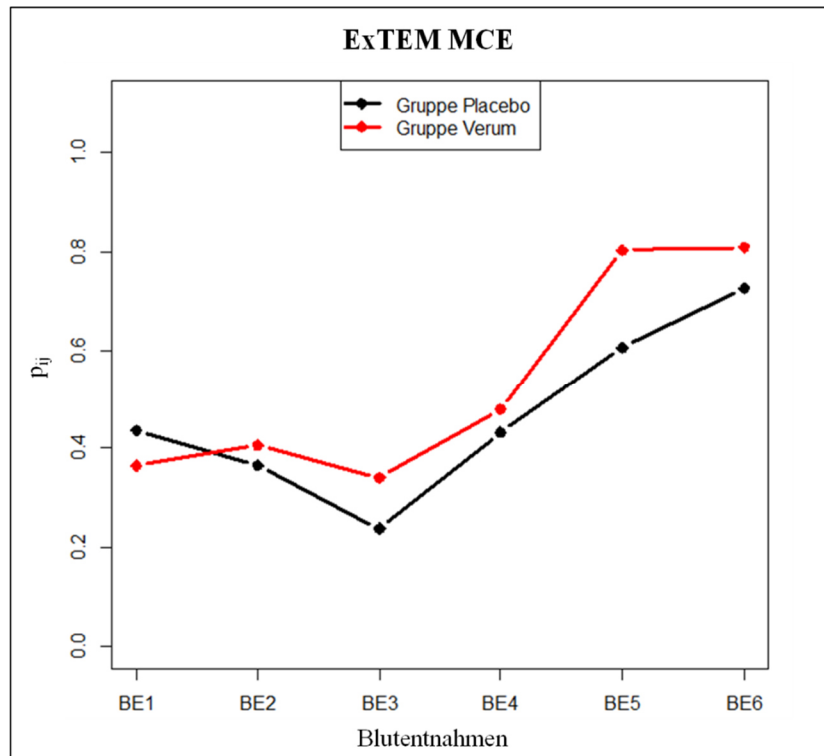


Abbildung 17: F1-LD-F1-Model MCE im ExTEM-Test

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden zu keinem Untersuchungszeitpunkt (Tabelle 20). Die MCE-Werte in der Verum-Gruppe stiegen ab BE5 über den Normbereich an, während in der Placebo-Gruppe die Werte zu jedem Messungszeitpunkt innerhalb des Normbereiches waren.

Tabelle 20: MCE im ExTEM-Test

	BE1	BE2	BE3	BE4	BE5	BE6
Placebo	n = 11	n = 11	n = 9	n = 9	n = 12	n = 9
	182,0mm	141,0mm	119,0mm	185,0mm	212,0mm	240,0mm
Verum	n = 10	n = 10	n = 11	n = 11	n = 11	n = 9
	160,0mm	162,5mm	144,0mm	162,0mm	262,0mm	314,0mm
p-Wert	0,705	0,705	0,131	0,656	0,347	0,258

InTEM MCE

Die MCE im InTEM-Test war in der Placebo- und Verum-Gruppe nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,657$). Aber es lag eine systematische Änderungen in der Zeit über die Gruppen im Sinne eines Anstieges vor ($p < 0,001$). Wechselwirkungen bestanden keine ($p = 0,644$).

In BE2 unterschied sich die MCE (Abbildung 18) von der grafischen Darstellung der MCF. Die Kurven wichen hier auseinander, so dass die der Verum-Gruppe vorrangig unterhalb der der Placebo-Gruppe verlief und damit zu niedrigeren Werten und einer geringeren maximalen Gerinnselfestigkeit tendierte.

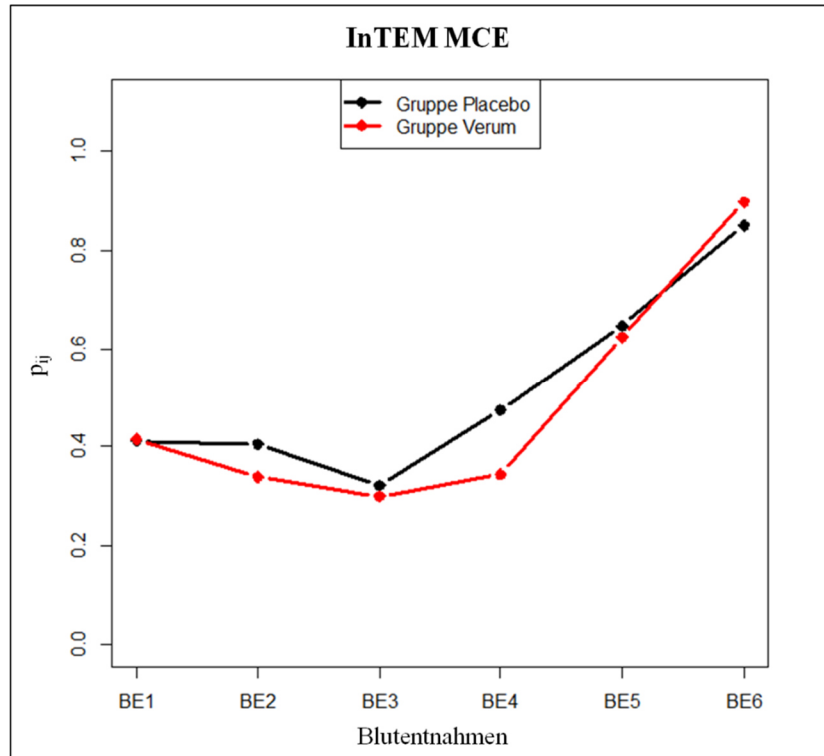


Abbildung 18: F1-LD-F1-Model MCE im InTEM-Test

Außer in BE6 der Verum-Gruppe befanden sich alle Werte beider Gruppen innerhalb des Normbereiches ohne signifikant unterschiedlich zu sein (Tabelle 21).

Tabelle 21: MCE im InTEM-Test

	BE1	BE2	BE3	BE4	BE5	BE6
Placebo	n = 11	n = 11	n = 9	n = 9	n = 12	n = 9
	157,0mm	155,0mm	131,0mm	161,0mm	207,0mm	238,0mm
Verum	n = 8	n = 10	n = 10	n = 11	n = 11	n = 9
	150,5mm	143,0mm	132,0mm	138,0mm	204,0mm	303,0mm
p-Wert	0,904	0,426	0,968	0,456	0,833	0,796

FibTEM MCE

Ein signifikanter Unterschied lag auch nicht im FibTEM-Test für die MCE im Gruppenvergleich vor ($p = 0,610$). Eine systematische Änderungen in der Zeit im Sinne eines Anstieges bestand ($p < 0,001$), dagegen zeigten sich keine Wechselwirkungen ($p = 0,610$).

Die grafischen Darstellungen der MCF und der MCE deuten darauf hin, in diesem Test identisch zu sein. Auch hier wies die Verum-Gruppe insgesamt eine höhere maximale Gerinnselfestigkeit auf (Abbildung 19).

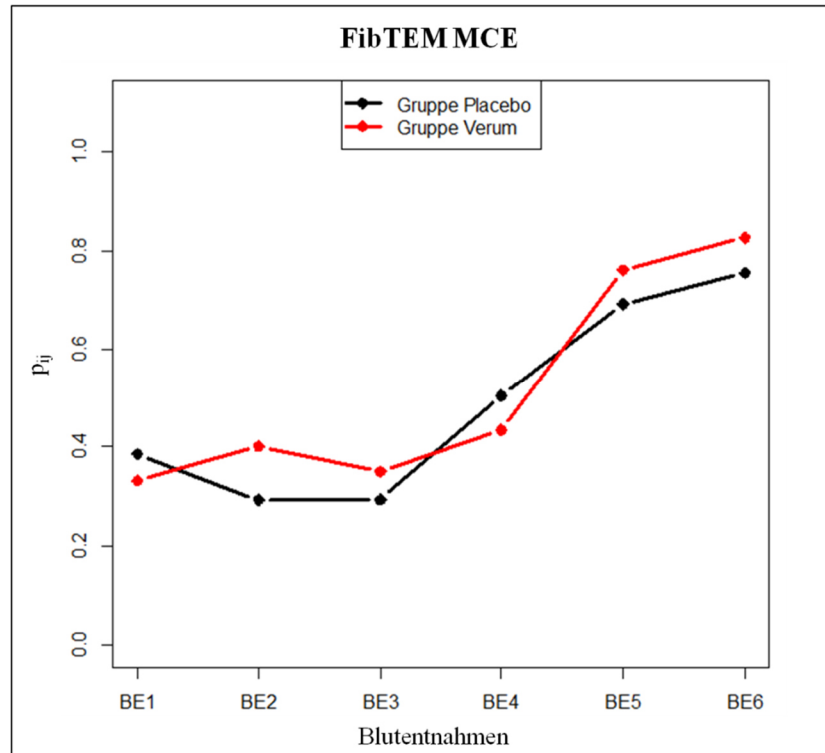


Abbildung 19: F1-LD-F1-Model MCE im FibTEM-Test

Ab BE5 stieg die MCE in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied über den Referenzbereich an (Tabelle 22). Die vorherigen Werte befanden sich innerhalb des Normbereiches.

Tabelle 22: MCE im FibTEM-Test

	BE1	BE2	BE3	BE4	BE5	BE6
Placebo	n = 11	n = 11	n = 9	n = 9	n = 12	n = 9
	23,0mm	15,0mm	16,0mm	29,0mm	38,0mm	38,0mm
Verum	n = 10	n = 10	n = 11	n = 11	n = 11	n = 9
	19,5mm	22,0mm	19,0mm	27,0mm	45,0mm	52,0mm
p-Wert	0,863	0,072	0,456	0,603	0,347	0,546

ExTEM ML

Die ML im ExTEM-Test war nicht signifikant verschieden zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,202$), auch bestanden keine systematische Änderung in der Zeit ($p = 0,277$) sowie keine Wechselwirkungen zwischen Patientenkollektiv und der Zeit ($p = 0,385$).

In Abbildung 20 ist ersichtlich, dass die Kurve der Verum-Gruppe unterhalb der der Placebo-Gruppe liegt und somit zu niedrigeren Werten für die ML tendierte. In BE4 ist der Kurvenverlauf umgekehrt.

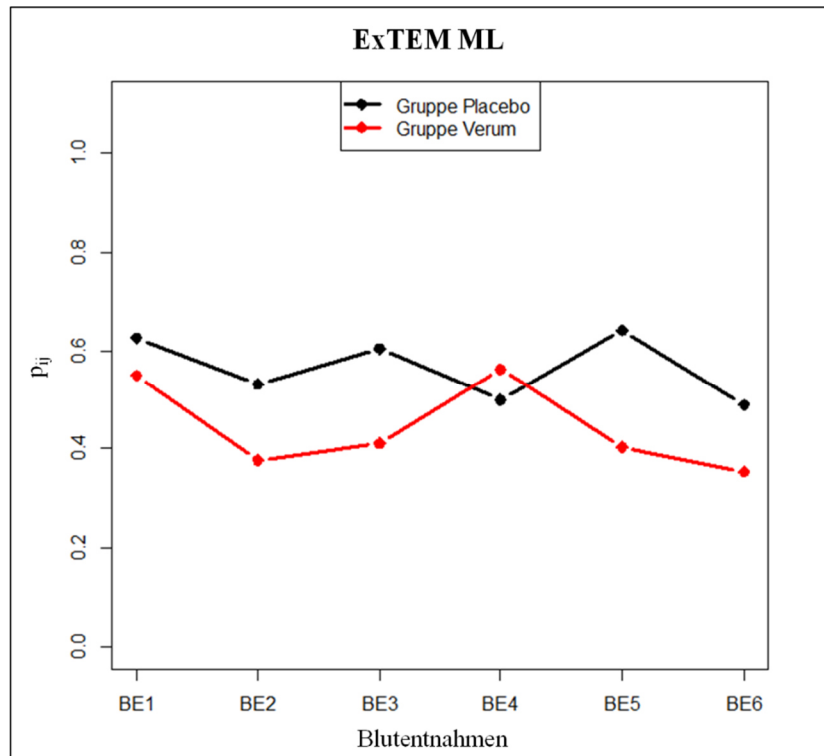


Abbildung 20: F1-LD-F1-Model ML im ExTEM-Test

Die stärkere maximale Lyse in der Verum-Gruppe ist in BE5 sogar signifikant verschieden zur Placebo-Gruppe (Tabelle 23). Für den gesamten Zeitraum der Messungen lagen die Werte beider Gruppen im Referenzbereich.

Tabelle 23: ML im ExTEM-Test, * $p < 0,05$ = signifikant

	BE1	BE2	BE3	BE4	BE5	BE6
Placebo	n = 8	n = 10	n = 6	n = 10	n = 11	n = 9
	12,5%	11,5%	13,0%	10,0%	14,0%	12,0%
Verum	n = 11	n = 11	n = 10	n = 11	n = 11	n = 9
	12,0%	10,0%	10,0%	13,0%	11,0%	10,0%
p-Wert	0,545	0,197	0,263	0,809	0,040*	0,436

InTEM ML

Die beiden Gruppen waren für die ML im InTEM-Test nicht signifikant verschieden ($p = 0,656$), eine systematische Änderung in der Zeit lag vor ($p = 0,012$). Wechselwirkungen konnten nicht nachgewiesen werden ($p = 0,788$).

In den ersten beiden BEs hatten die Gruppen in etwa den gleichen Effekt. Die Kurve der Verum-Gruppe verlief knapp oberhalb der der Placebo-Gruppe. Von BE3 bis BE5 tendierte die Verum-Gruppe zu niedrigeren Werten (Abbildung 21). In BE6 kehrte sich dies um und die Verum-Gruppe neigte zu höheren Werten als die Placebo-Gruppe.

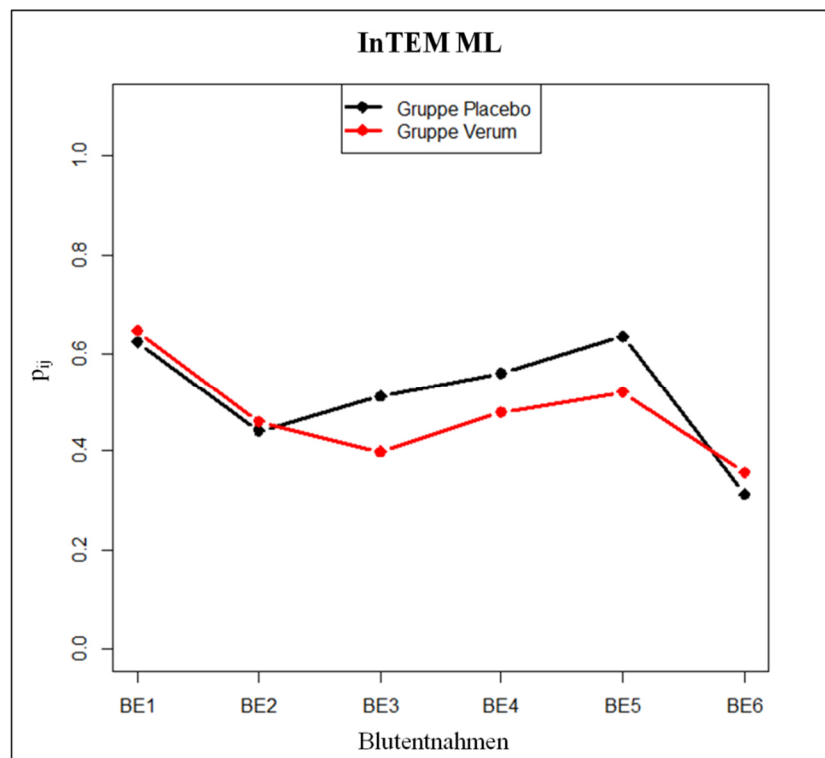


Abbildung 21: F1-LD-F1-Model ML im InTEM-Test

Über den gesamten Messungszeitraum waren die Werte beider Gruppen innerhalb des Normbereiches. Signifikante Unterschiede bestanden nicht (Tabelle 24).

Tabelle 24: ML im InTEM-Test

	BE1	BE2	BE3	BE4	BE5	BE6
Placebo	n = 11	n = 10	n = 6	n = 9	n = 11	n = 9
	12,0%	9,5%	11,0%	10,0%	13,0%	10,0%
Verum	n = 9	n = 10	n = 8	n = 11	n = 11	n = 9
	13,0%	10,5%	10,0%	10,0%	11,0%	10,0%
p-Wert	0,882	0,796	0,573	0,656	0,300	0,796

Diskussion

In der vorliegenden randomisierten, placebokontrollierten, klinischen Studie zeigten sich präoperativ keine Gerinnungsfunktionsstörungen in dem untersuchten Patientenkollektiv. In der Placebo-Gruppe fiel der F XIII-Spiegel postoperativ ab, blieb jedoch beim überwiegenden Patientenkollektiv innerhalb des Normbereichs. Durch die Substitution von F XIII konnte dieser postoperative Abfall in der Verum-Gruppe verhindert werden. Anhand der Brunneranalyse wurde gezeigt, dass in den verschiedenen ROTEM[®]-Tests insgesamt im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede vorhanden waren. Bei der Betrachtung der einzelnen Blutentnahmen konnten am vierten postoperativen Tag signifikant niedrigere Werte für die Gerinnselbildungszeit im Ex- und InTEM-Test sowie für die maximale Lyse im ExTEM-Test in der Verum-Gruppe nachgewiesen werden. In den übrigen durchgeführten Untersuchungen deuteten die ROTEM[®]-Werte der Verum-Gruppe überwiegend auf eine tendenziell hochwertigere Gerinnung hin.

1 Voraussetzungen zur Gruppenvergleichbarkeit

Die Basischarakteristika gestalteten sich für die beiden zu vergleichenden Gruppen, Placebo und Verum, ausgeglichen. Das Alter der Patienten unterschied sich zwischen den beiden Gruppen um circa 1,5 Jahre, was vernachlässigbar ist. Vorerkrankungen, wie COPD, KHK und Diabetes mellitus, traten nur sehr geringfügig auf und waren auf beide Gruppen etwa gleich verteilt. Bis auf den Blutwert ALT lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen vor, so dass eine gute Voraussetzung zur Vergleichbarkeit gegeben war.

Das Patientenkollektiv erfüllte die Einschlusskriterien von über 60 g/d Alkoholkonsum und überstieg die tägliche Alkoholmenge sogar mit über 40 g/d. Der zur Diagnostik der Alkoholkrankheit durchgeführte Fragenkatalog CAGE fiel interessanterweise in der Placebo-Gruppe negativ aus. Jedoch kann sich dies darauf begründen, dass der CAGE ein sehr kurzer Screeningtest ist und sich auf eine Selbstauskunft des Patienten begründet. Dieser Umstand kann eine Limitation dieses diagnostischen Mittels darstellen, da die Antworten von der Patientenkooperation und Ehrlichkeit abhängig sind⁸⁴ und Patienten möglicherweise bei Bejahung der Fragen eine soziale Benachteiligung vermuten. Da der AUDIT als Weiterentwicklung nach dem CAGE entstand^{86,89} und ihm eine teilweise höhere Gültigkeit als anderen Selbstauskunftstest zugesprochen wird^{86,93}, wurde bei einem negativen CAGE und einem positiven AUDIT eine positive Alkoholanamnese als vorhanden angesehen. Alle AUDIT-

Fragebögen waren in beiden Gruppen positiv. In Anbetracht aller Kriterien kann davon ausgegangen werden, dass beide Gruppen aus chronisch alkoholkranken Patienten bestanden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass folgende Kriterien in beiden Gruppen zu finden waren und den chronischen Alkoholmissbrauch belegten: Ein pathologischer AUDIT-Fragebogen, ein erhöhter täglicher Alkoholkonsum von mehr als 60 g sowie pathologisch erhöhte CDT-Werte.

Die Laborwerte der GGT und ALT streuten in den Gruppen recht weit. So befanden sich die GGT-Werte vom oberen Referenz- bis in den pathologisch erhöhten Bereich. Die ALT-Werte verhielten sich in der Verum-Gruppe ähnlich, wohingegen sie in der Placebo-Gruppe innerhalb des Normbereiches blieben. Auch das MCV lag in beiden Gruppen im oberen Referenzbereich. Bei der Diagnostik zählen jedoch nicht die Werte der einzelnen Marker, sondern die Kombination aus allen relevanten diagnostischen Mitteln ist aussagekräftig^{29,96,98,104,105,108}. Da das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie vor allem aus Männern bestand, ist das MCV eher als ein zusätzlicher Parameter zu sehen; es erzielt bei Frauen höhere Resultate beziehungsweise ist sensitiver^{105,106}. *Schwan et. al* waren sogar zu dem Schluss gekommen, dass das MCV keine zusätzlichen Informationen zum CDT und GGT liefert und sollte daher eher als ein „biologischer Hinweis“, aber nicht als Biomarker für einen Alkoholmissbrauch angesehen werden¹²⁴.

Betrachtet man die diagnostischen Kriterien kombiniert, wird ersichtlich, dass bei allen Patienten eine Alkoholkrankheit vorlag.

Auch bei den Blutbildwerten sowie den Gerinnungsparametern lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und Verum-Gruppe vor, so dass auch hier von gleichen Voraussetzungen ausgegangen werden kann.

2 Chronischer Alkoholmissbrauch und Faktor XIII

Als wichtiges Ergebnis dieser Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass die Ausgangsspiegel für F XIII des gesamten Patientenkollektivs innerhalb des Referenzbereiches lagen. Postoperativ fiel der F XIII-Spiegel der Placebo-Gruppe zwar ab, blieb im Median jedoch weiterhin im Normbereich. Hinsichtlich der, in der Ergebnisdarstellung erwähnten, drei Ausnahmen, bei denen das 25. beziehungsweise 75. Perzentil nicht im Referenzbereich lag, sei erwähnt, dass eine Erhöhung über die Norm vernachlässigbar ist, da nur verminderte F XIII-Konzentrationen zu einer möglichen Blutung führen. Diesbezüglich ist der erste postoperative Tag von Interesse: hier befand sich das 25. Perzentil der F XIII-Konzentration unterhalb der Norm. Das heißt, einige Patienten wiesen tatsächlich eine verminderte F XIII-Konzentration auf.

Aufgrund der Substitution von Fibrogammin® in der Verum-Gruppe unterschieden sich die Werte der F XIII-Konzentration ab BE2 signifikant voneinander. Sie lagen in der Verum-Gruppe über der Norm.

Nach diesen Ergebnissen kann nicht davon ausgegangen werden, dass bei chronisch alkoholkranken Patienten per se ein F XIII-Mangel vorliegt oder dass die F XIII-Konzentration nach einer Neck-Diss.-OP bei einem Großteil der Patienten unter die Norm fällt.

Sowohl *Klingemann et al.*, *Kloczko et al.* sowie *Ballerini et al.* konnten bei Patienten mit einer Leberzirrhose eine verminderte F XIII-Aktivität beziehungsweise einen F XIII-Mangel nachweisen.⁵⁰⁻⁵² Da in der vorliegenden Arbeit eine bereits diagnostizierte Leberzirrhose ein Ausschlusskriterium war, ist zu vermuten, dass ein F XIII-Mangel erst in fortgeschrittenen Stadien des Alkoholmissbrauchs und damit ausgeprägten Organveränderungen vorhanden ist.

Intraoperativ bestand in der Verum-Gruppe eine längere Anästhesie-, Beatmungs- und OP-Dauer, was sich jedoch nicht signifikant von der jeweiligen Dauer in der Placebo-Gruppe unterschied. Der intraoperative Blutverlust war in beiden Gruppen gleich hoch, obwohl die Verum-Gruppe eine längere OP-Dauer aufwies. Die intraoperative Transfusion von Blutbestandteilen konnte in der Verum-Gruppe reduziert werden - ein EK im Vergleich zu fünf EKs, die in der Placebo-Gruppe benötigt wurden.

Bekannt ist, dass es bei alkoholkranken Patienten aufgrund von Beeinträchtigungen im Gerinnungssystem peri- und postoperativ zu erhöhten Blutungskomplikationen kommen kann.^{25,29,31,33-35,38,43} *Spahn et al.* und *Korte et al.* konnten sogar aufzeigen, dass eine frühzeitige Gabe von F XIII, 15 Minuten nach Schnitt, perioperativ den Blutverlust reduzieren kann^{64,80}, was auf eine verbesserte Gerinnung zurückzuführen war. Die Ergebnisse dieser Pilotstudie unterstützen diese Hinweise, müssten jedoch in einer größeren, randomisiert kontrollierten, klinischen Studie verifiziert werden

3 Chronischer Alkoholmissbrauch, Faktor XIII und ROTEM®

In der vorliegenden Untersuchung wurde überprüft, inwiefern bei einem chronischen Alkoholkonsum Veränderungen in den ROTEM®-Werten zu finden sind. Die Ausgangswerte der 23 Patienten lagen für die angegebenen Parameter innerhalb des Normbereiches nach Herstellerangaben. Das heißt, die Patienten wiesen keine Veränderungen in der ROTEM® auf. Da auch die Marker der klassischen Gerinnungstests vorrangig Normwerte aufzeigten, lag die Annahme nahe, dass keine Auffälligkeiten im Gerinnungssystem bei diesen Patienten vorlagen.

Es kann an dieser Stelle nicht davon ausgegangen werden, dass bei Patienten mit einem chronischen Alkoholmissbrauch veränderte Werte in der ROTEM® vorliegen.

Engström et al. konnten in ihrer Studie bei einer in-vitro Zugabe von Ethanol in drei verschiedenen Konzentrationen zu Blutproben von gesunden Freiwilligen ebenfalls keine Änderungen im ExTEM-Test für CT und MCF feststellen, aber eine Verlängerung der CFT bereits ab 1%.⁶⁰ Dies macht deutlich, dass im Vergleich zur vorliegenden Studie mit chronisch alkoholkranken Patienten eine akute Intoxikation einen Einfluss auf die Gerinnung hat.

Die Betrachtung der CT-Werte im ExTEM-Test zeigte, dass zwischen dem ersten bis vierten postoperativen Tag die CT in der Placebo-Gruppe verlängert war. Diese verlängerte CT bedeutet eine gestörte Gerinnungsaktivierung, was durch einen Mangel an Gerinnungsfaktoren ausgelöst sein kann⁵⁵. Da die CT-Werte der Verum-Gruppe zu jeder Zeit kürzer als die der Placebo-Gruppe waren, könnte in diesem Zusammenhang eine Verbindung zu der höheren F XIII-Konzentration in der Verum-Gruppe hergestellt werden. Es bestanden jedoch keine signifikanten Ausprägungen zur Placebo-Gruppe. Am zehnten postoperativen Tag waren die Werte beider Gruppen im Normbereich. Dabei erreichte die Placebo-Gruppe fast ihren Ausgangswert, wohingegen die Verum-Gruppe niedrigere Werte im Vergleich zum Ausgangswert und zur Placebo-Gruppe aufwies. Dies lässt auf einen möglichen schnelleren Beginn der Gerinnung schließen. Jedoch sind auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Brunneranalyse zeigte zwar keinen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich, lässt aber mit einem p-Wert knapp oberhalb des Signifikanzniveaus eine Tendenz zu Gunsten der Verum-Gruppe vermuten.

Bei *Theusinger et al.* wurden Blutproben in-vitro mit F XIII in drei verschiedenen Konzentrationen über dem physiologischen Niveau versetzt und mit dem ROTEM® im Ex- und FibTEM-Test gemessen.⁷⁵ Zur Kontrolle wurde die Placebo-Gruppe mit NaCl 0,9% behandelt. Die CT-Werte in dieser Studie erzielten vor allem bei den zwei höheren F XIII-Konzentrationen, mit 300% und 600% über Norm, einen signifikanten Unterschied.⁷⁵ In der vorliegenden Studie lagen die maximal gemessenen F XIII-Konzentrationen der Verum-Gruppe zwischen 23 – 60% über der physiologischen Norm. Daher ist denkbar, dass noch deutlich höhere F XIII-Spiegel notwendig wären, um eine signifikante Verkürzung der CT zu erzielen.

Haas et al. haben in-vitro durch Zugabe von Ringer-Lactat-Lösung einen F XIII-Mangel erzeugt. Durch Zugabe von F XIII in Form von Fibrogammin® zu diesen verdünnten Proben erfassten sie im ExTEM-Test für die CT niedrigere Werte als in der Mangelsituation, wobei die CT noch immer über die Norm erhöht war.¹²⁵ Demnach besteht die Annahme, dass durch die F XIII-

Zugabe in einer F XIII-Mangelsituation eher eine Änderung der CT erfolgt als bei normwertigen F XIII-Konzentration.

Die CFT-Werte befanden sich in der vorliegenden Arbeit in beiden Gruppen zu jedem Messungszeitpunkt im Referenzbereich. Die Verum-Gruppe wies allerdings niedrigere Werte auf als die Placebo-Gruppe, am vierten postoperativen Tag sogar mit einem signifikanten Unterschied in beiden Tests, Ex- und InTEM. Dies kann mit einer schnelleren Koagelbildung assoziiert sein, wie auch bei *Theusinger et al.* ersichtlich war⁷⁵. Die Relevanz dieses Aspekts ist aber von untergeordneter Bedeutung, da in beiden Gruppen, auch beim Placebo, zu jeder Zeit eine normwertige CFT vorlag.

Bei *Haas et al.*, *Schramko et al.* und *Kind et al.* wurden nicht einmal Veränderungen der CFT durch eine F XIII-Zugabe im Vergleich zu einer Mangel-Situation, hervorgerufen durch verdünnte Proben, erfasst.¹²⁵⁻¹²⁷ Es lässt sich vermuten, dass signifikante Änderungen der CFT nur in Blutproben mit stark über die Norm erhöhte F XIII-Konzentrationen zu verzeichnen sind.

Da sich die MCE von der MCF ableitet, und dadurch in der vorliegenden Untersuchung ähnliche Verläufe beobachtet wurden, wurden beide zusammen betrachtet und bewertet. Am zehnten postoperativen Tag im Ex- und InTEM-Test der Verum-Gruppe und am vierten und zehnten postoperativen Tag im FibTEM-Test in beiden Gruppen überstiegen die Werte den Normbereich. Wobei die Erhöhung in der Placebo-Gruppe nur sehr knapp über der Norm ausfiel. Sowohl im Ex- wie auch FibTEM-Test lagen die Werte der Verum-Gruppe vorrangig über denen der Placebo-Gruppe. Jedoch zeigten sich in keinem der Tests signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Bei *Theusinger et al.* lagen die MCF- und MCE-Werte sowohl im Ex- wie auch FibTEM-Test bei jeder Zugabe von F XIII über denen der Vergleichsgruppe und wiesen ausgeprägte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf.⁷⁵ Sie legten diesen Aspekt in ihrer Studie als eine erhöhte Koagelfestigkeit aus, die abhängig von der FBG-Konzentration ist.⁷⁵ Auch wenn in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden, kann doch aufgrund der Ergebnisse eine mögliche Tendenz zur höheren Gerinnselqualität in der Verum-Gruppe, ähnlich wie bei *Theusinger et al.*, vermutet werden. Diese Annahme wird auch durch Studien gestützt, in denen ein Mangel an Gerinnungsfaktoren durch Verdünnung der Blutproben erzeugt wurde und anschließend ebenfalls nachgewiesen werden konnte, dass eine Zugabe von F XIII die MCF verbesserte.¹²⁶⁻¹²⁸ Weiterhin erzielten *Shenkman et al.* bei Patienten mit Thrombozytopathien durch die F XIII-Zugabe eine Erhöhung der MCF.^{128,129}

In der Verum-Gruppe der vorliegenden Untersuchung lagen die ML-Werte im ExTEM-Test, mit Ausnahme des ersten postoperativen Tages, unter denen der Placebo-Gruppe; am vierten postoperativen Tag sogar mit einem signifikanten Unterschied. Das heißt auch hier könnte eine erhöhte Gerinnelstabilität auf den Effekt des zugeführten F XIII zurückzuführen sein und dadurch eine herabgesetzte Fibrinolyse vorliegen. Eine Verringerung der ML beobachteten *Theusinger et al.* in ihrer Untersuchung und erklärten es als einen Hinweis auf den schützenden und stabilisierenden Effekt von F XIII hinsichtlich der Gerinnelstabilität gegenüber fibrinolytischer Aktivität.⁷⁵ In diesem Zusammenhang sei auch *Korte et al.* erwähnt, die eine erhöhte Koagelfestigkeit ebenfalls auf den Schutzeffekt des F XIII begründeten.⁸⁰

Aber auch die ML-Werte der Placebo-Gruppe der vorliegenden Untersuchung lagen zu jedem Messungszeitpunkt innerhalb des Referenzbereiches, somit ist eine pathologische Fibrinolyse ausgeschlossen und die Auswirkung der höheren F XIII-Konzentration in der Verum-Gruppe nicht nutzbringend.

Insgesamt ergaben sich in der vorliegenden Untersuchung kaum signifikante Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Gruppen. Lediglich eine Tendenz hinsichtlich einer Beschleunigung der Koagelbildung und einer Steigerung der Koagelstabilität kann angenommen werden. Denn mit dem ROTEM[®] gemessen, schien die Verum-Gruppe insgesamt tendenziell eine qualitativ höhere Gerinnung aufzuweisen.

Doch aufgrund der unzureichenden signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und den überwiegenden Normwerten in der Placebo-Gruppe dieser Untersuchung kann nicht davon ausgegangen werden, dass die prophylaktische Gabe von F XIII bei chronisch alkoholkranken Patienten zu veränderten Werten in der ROTEM[®] führt und den Gerinnungsprozess ausschlaggebend verbessert.

Grossmann et al. konnten sogar nachweisen, dass selbst sehr niedrige F XIII-Konzentrationen noch suffizient genug für eine ausreichende Gerinnung gemessen mit dem ROTEM[®] sind.¹³⁰

4 Methodenkritik und Ausblick

Die Hauptlimitation dieser Pilotstudie stellte die geringe Größe des Patientenkollektivs von 23 Personen dar, was die Aussagekraft der Studie reduziert und eine Detektion statistischer Signifikanzen erschwert. Fokus dieser Pilotstudie war es, erste Unterschiede aufzuzeigen und so Hypothesen zu generieren, die in weiterführenden größeren klinischen Studien untersucht werden können.

Die teilnehmenden Patienten dieser Studie waren chronisch alkoholkrank. Jedoch zeigten sich keine Gerinnungsstörungen, da bereits vorhandene, schwerwiegende Folgeschäden durch die Alkoholkrankheit einen Studieneinschluss verhinderten. Daher ist die hier untersuchte Patientenpopulation eher als niedrig-riskant unter Hochrisikopatienten zu betiteln, da bestimmte Begleiterkrankungen Patienten von der Studienteilnahme ausschlossen. Möglicherweise profitieren chronisch alkoholranke Patienten mit Komorbiditäten, wie zum Beispiel einer Leberzirrhose Child B und C, nutzbringender von der prophylaktischen Gabe des F XIII.

Der Beweis, dass umfangreiche Operationen mit einem starken Blutverlust und einem Mangel an Bestandteilen des Gerinnungsprozesses verbunden sind, wurde bereits erbracht^{49,75,80}, auch dass eine therapeutische Substitution von F XIII gewinnbringend ist⁷¹⁻⁷³. Eventuell ist eine prophylaktische Gabe von F XIII bei umfassenderen Operationen als der Neck-Dissektion eher indiziert. Weiterführend ist es empfehlenswert, chronisch alkoholranke Patienten mit entsprechend umfangreichen Operationen auf den Nutzen der prophylaktischen Gabe von F XIII zu untersuchen. Sollte diese prophylaktische Verabreichung das Outcome der alkoholkranken Patienten fördern, könnten eventuell Krankenhauskosten eingespart werden. In diesem Fall ist zusätzlich eine Kosten-Nutzen-Analyse notwendig.

Technische Fehler beziehungsweise Gerätefehler konnten nicht gänzlich verhindert werden. So dass einige Messwerte trotz wiederholender Messungen nicht erstellt werden konnten und die Anzahl der Messwerte zwischen den Gruppen unterschiedlich hoch waren. Dies kann möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Von Patienten, die bereits am zehnten postoperativen Tag entlassen waren, wurden ebenfalls keine Blutentnahmen mehr untersucht. Diesbezüglich ist es empfehlenswert die Patienten nochmals einzubestellen, um eine komplette Visitation vorzunehmen und so die Vergleichbarkeit der einzelnen Tage und der Gruppen untereinander entsprechend hoch zu halten.

Der AUDIT-Fragebogen war kein standardmäßiges Studieninstrument, sondern wurde erst im Verlauf der Studie hinzugezogen. Dies sollte in zukünftigen Untersuchungen vermieden werden und die verwendeten Instrumentarien einheitlich in der gesamten Studie genutzt werden.

Bei der Betrachtung der intraoperativen Anwendung von Transfusionen könnte eventuell ein Vorteil für die Verum-Gruppe vermutet werden. Dies stellt einen weiteren Ansatzpunkt für neue Studien dar.

Trotz allem ist F XIII ein Medikament, was auch Nebenwirkungen aufweisen kann. In der vorliegenden Studie konnten solche nicht beobachtet werden. Jedoch sollte eine Überprüfung zwischen therapeutischem Nutzen und den Risiken von Nebenwirkungen ebenfalls durchgeführt werden.

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass am ehesten ein Effekt durch die Kombination von F XIII mit FBG erzielt wird.^{127,131} Diese Kombination könnte als Weiterführung der vorliegenden Arbeit in zusätzlichen Untersuchungen ebenfalls bei alkoholkranken Patienten angewendet werden und so überprüft werden, ob dadurch ein Vorteil im Outcome dieses Patientenkollektives erzielt werden kann.

5 Schlussfolgerung

Anhand der gewonnen und ausgewerteten Daten dieser Untersuchung konnte nicht belegt werden, dass chronisch alkoholranke Patienten veränderte F XIII-Spiegel im Blut oder veränderte Werte in der ROTEM[®] aufweisen. Die prophylaktische Gabe von F XIII bei einer Neck-Dissektion dieser Patienten bleibt fraglich und ließ sich hier nicht eindeutig klären, da nur ein tendenzieller und kein signifikanter Vorteil in der Verum-Gruppe beobachtet werden konnte. Die bestehenden Tendenzen zu Gunsten der prophylaktischen Gabe von F XIII müssten genauer untersucht werden. Aufgrund dessen scheint es vorerst sinnvoller, bei entsprechender Klinik der Patienten mit dem ROTEM[®] nach auffälligen Werten und damit verbundenen Blutungsursachen zu forschen.

Anhang

Literaturverzeichnis

1. Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. N.Engl.J.Med. 1995;16:1058–65.
2. WHO. Global status report on alcohol and health. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.
3. Anderson P, Baumberg B. Alcohol in Europe: A public health perspective, A report for the European Commission. London: Institute of Alcohol Studies, 2006;195-238
4. Schütze M, Boeing H, Pischon T, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. BMJ 2011;342:1-10
5. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (DHS). (Accessed August 7, 2014, at <http://www.dhs.de/datenfakten/alkohol.html>).
6. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (DHS). Jahrbuch Sucht 2014. Pabst Science Publishers, 2014. (Accessed August 7, 2014: http://ebooks.ciando.com/book/index.cfm/bok_id/1405459).
7. John U, Hanke M. Alcohol-attributable mortality in a high per capita consumption country -- Germany. Alcohol Alcohol. 2002;37:581–5.
8. Gesundheitsbericht für Deutschland, Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Stuttgart: Metzler-Poeschel, 1998.
9. Statistisches Bundesamt Deutschland. männliche Krankenhauspatienten, 2012. (Accessed August 7, 2014, at <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/DiagnosenMaennlich.html>).
10. Statistisches Bundesamt Deutschland. weibliche Krankenhauspatienten, 2012. (Accessed August 7, 2014, at <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/DiagnosenWeiblich.html>).
11. WHO. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000.
12. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (DHS). Alkoholabhängigkeit, Suchtmedizinische Reihe. Hamm, 2013;5;187.
13. Vieten M. Laborwerte verstehen leicht gemacht, Alle wichtigen Werte von A - Z; Labordiagnostik der häufigsten Erkrankungen. Stuttgart 2009.
14. Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (DHS). Informationen zum Thema: Alkoholkonsum und gesundheitliche Risiken, 2012. (Accessed November 11, 2013 at:

http://www.dhs.de/fileadmin/user_upload/pdf/Broschueren/2012-12-17-FS_Alkohol_und_Gesundheitliche_Risiken_FINAL.pdf.

15. Dilling H, Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10, Kapitel V, klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Huber, 2008.
16. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011;103:1686–95.
17. Sadr Azodi O, Orsini N, Andrén-Sandberg Å, Wolk A. Effect of type of alcoholic beverage in causing acute pancreatitis. *Br J Surg* 2011;98:1609–16.
18. Thygesen LC, Mikkelsen P, Andersen TV, et al. Cancer incidence among patients with alcohol use disorders--long-term follow-up. *Alcohol Alcohol.* 2009;44:387–91.
19. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008;371:1695–709.
20. Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol.* 2004;39:155–65.
21. Spies CD, Rommelspacher H. Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment. *Anesth. Analg.* 1999;88:946–54.
22. Deneuve S, Tan HK, Eghiaian A, Temam S. Management and outcome of head and neck squamous cell carcinomas in obese patients. *Oral Oncol.* 2011;47:631–5.
23. Cooper JS, Lee H, Torrey M, Hochster H. Improved outcome secondary to concurrent chemoradiotherapy for advanced carcinoma of the nasopharynx: preliminary corroboration of the intergroup experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000;47:861–6.
24. Boenninghaus H, Lenarz T. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2007.
25. Wit M de, Jones DG, Sessler CN, Zilberberg MD, Weaver MF. Alcohol-use disorders in the critically ill patient. *Chest* 2010;138:994–1003.
26. Cássia Braga Ribeiro K de, Kowalski LP, Latorre MdRDdO. Perioperative complications, comorbidities, and survival in oral or oropharyngeal cancer. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003;129:219–28.
27. Stopinski J, Staib I, Weissbach M. Haben Nikotin- und Alkoholmissbrauch Einfluss auf das Auftreten postoperativer bakterieller Infektionen? *Langenbecks Arch Chir* 1993;378:125–8.
28. Breuer J, Neumann T, Heinz A, Kox WJ, Spies C. Der Alkoholranke als Patient. Relevanz und Umgang mit der Alkoholkrankheit im medizinischen Alltag. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2003;115:618–33.

29. Sander M, Neumann T, Dossow V v., et al. Alkoholabusus. Risikofaktoren für die Anästhesie und Intensivmedizin. *Internist (Berl)* 2006;47:332, 334-6, 338.
30. Spies C. Anästhesiologische Aspekte bei Alkoholmissbrauch. *Ther Umsch* 2000;57:261–3.
31. Spies CD, Neuner B, Neumann T, et al. Intercurrent complications in chronic alcoholic men admitted to the intensive care unit following trauma. *Intensive Care Med* 1996;22:286–93.
32. Tønnesen H. Alcohol abuse and postoperative morbidity. *Dan Med Bull* 2003;50:139–60.
33. Tønnesen H, Kehlet H. Preoperative alcoholism and postoperative morbidity. *Br J Surg* 1999;86:869–74.
34. Spies C, Tønnesen H, Andreasson S, Helander A, Conigrave K. Perioperative morbidity and mortality in chronic alcoholic patients. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001;25:164S-170S.
35. Heymann C v., Langenkamp J, Dubisz N, et al. Posttraumatic immune modulation in chronic alcoholics is associated with multiple organ dysfunction syndrome. *J Trauma* 2002;52:95–103.
36. Tønnesen H. The alcohol patient and surgery. *Alcohol Alcohol.* 1999;34:148–52.
37. Spies CD, Dossow V v., Eggers V, et al. Altered cell-mediated immunity and increased postoperative infection rate in long-term alcoholic patients. *Anesthesiology* 2004;100:1088–100.
38. Tønnesen H, Petersen KR, Højgaard L, et al. Postoperative morbidity among symptom-free alcohol misusers. *Lancet* 1992;340:334–7.
39. Spies CD, Nordmann A, Brummer G, et al. Intensive care unit stay is prolonged in chronic alcoholic men following tumor resection of the upper digestive tract. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:649–56.
40. Linnemann M, Kühl M. *Biochemie für Mediziner, Ein Lern- und Arbeitsbuch mit klinischem Bezug.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2005.
41. Rassow J. *Biochemie, 50 Tabellen.* Stuttgart: Thieme, 2006.
42. Deetjen P. *Repetitorium Physiologie.* München ;, Jena: Elsevier, Urban und Fischer, 2005.
43. Elmér O, Göransson G, Zoucas E. Impairment of primary hemostasis and platelet function after alcohol ingestion in man. *Haemostasis* 1984;14:223–8.
44. Rubin R. Effect of ethanol on platelet function. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1999;23:1114–8.
45. Miceli M, Alberti L, Bennardini F, et al. Effect of low doses of ethanol on platelet function in long-life abstainers and moderate-wine drinkers. *Life Sci.* 2003;73:1557–66.
46. Gödje O, Haushofer M, Lamm P, Reichart B. The effect of factor XIII on bleeding in coronary surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998;46:263–7.

47. Saito H, Fukushima R, Kobori O, Kawano N, Muto T, Morioka Y. Marked and prolonged depression of factor XIII after esophageal resection. *Surg. Today* 1992;22:201–6.
48. Gerlach R, Raabe A, Zimmermann M, Siegemund A, Seifert V. Factor XIII deficiency and postoperative hemorrhage after neurosurgical procedures. *Surg Neurol* 2000;54:260-5.
49. Fries D, Streif W, Margreiter J, et al. The effects of perioperatively administered crystalloids and colloids on concentrations of molecular markers of activated coagulation and fibrinolysis. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2004;15:213–9.
50. Klingemann HG, Brunswig D, Liehr H. Fibrinogen- und Fibrinstruktur bei Leberzirrhose. *Z Gastroenterol* 1978;16:564–73.
51. Kłoczko J, Wereszczyńska U, Wojtukiewicz M, Gybryelewicz A, Bielawiec M. Fibrin stabilization, factor XIII transamidase activity and subunits "A" and "B" concentration in plasma of patients with liver cirrhosis. *Folia Haematol. Int. Mag. Klin. Morphol. Blutforsch.* 1986;113:539–44.
52. Ballerini G, Guerra S, Rodeghiero F, Castaman G. A contribution to the pathology of acquired plasma factor XIII deficiency. *Semin. Thromb. Hemost.* 1985;11:357–61.
53. Wong CL, Holroyd-Leduc J, Simel DL, Straus SE. Does this patient have delirium?: value of bedside instruments. *JAMA* 2010;304:779–86.
54. Mann KF. Serie - Alkoholismus, Neue ärztliche Aufgaben bei Alkoholproblemen. *Deutsches Ärzteblatt* 2002;99:A632-44.
55. TEM International GmbH. ROTEM The bleeding management system. München (Accessed January 14, 2013 at: <http://www.rotem.de/site/>).
56. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005;27:81–90.
57. Pentapharm GmbH. ROTEG 05 Bedienungshandbuch, 2001.
58. Urwyler N, Theiler L, Hirschberg M, Kleine-Brueggene M, Colucci G, Greif R. Standard vs. point-of-care measurement of fibrinogen: potential impact on clinical decisions. *Minerva Anesthesiol* 2012;78:550–5.
59. Haas T, Spielmann N, Mauch J, et al. Comparison of thromboelastometry (ROTEM®) with standard plasmatic coagulation testing in paediatric surgery. *Br J Anaesth* 2012;108:36–41.
60. Engström M, Schött U, Reinstrup P. Ethanol impairs coagulation and fibrinolysis in whole blood: a study performed with rotational thromboelastometry. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2006;17:661–5.
61. Egbring R. Klinische Aspekte des Faktor-XIII-Mangels, Diagnostik, klinische Relevanz, klinische Forschung : 51 Tabellen. Basel: Karger, 1999.

62. Bagoly Z, Koncz Z, Hársfalvi J, Muszbek L. Factor XIII, clot structure, thrombosis. *Thromb. Res.* 2012;129:382–7.
63. Komáromi I, Bagoly Z, Muszbek L. Factor XIII: novel structural and functional aspects. *J. Thromb. Haemost.* 2011;9:9–20.
64. Spahn DR, Asmis LM. Excessive perioperative bleeding: are fibrin monomers and factor XIII the missing link? *Anesthesiology* 2009;110:212–3.
65. Zeerleder S, Schroeder V, Lämmle B, Wuillemin WA, Hack CE, Kohler HP. Factor XIII in severe sepsis and septic shock. *Thromb. Res.* 2007;119:311–8.
66. Lawrie AS, Green L, Mackie IJ, Liesner R, Machin SJ, Peyvandi F. Factor XIII--an under diagnosed deficiency--are we using the right assays? *J. Thromb. Haemost.* 2010;8:2478–82.
67. Dardik R, Solomon A, Loscalzo J, et al. Novel proangiogenic effect of factor XIII associated with suppression of thrombospondin 1 expression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003;23:1472–7.
68. Claes L, Burri C, Gerngross H, Mutschler W. Bone healing stimulated by plasma factor XIII. Osteotomy experiments in sheep. *Acta Orthop Scand* 1985;56:57–62.
69. Gerngross H, Burri C, Claes L. Experimental studies on the influence of fibrin adhesive, factor XIII, and calcitonin on the incorporation and remodeling of autologous bone grafts. *Arch Orthop Trauma Surg* 1986;106:23–31.
70. Board PG, Losowsky MS, Miloszewski KJ. Factor XIII: inherited and acquired deficiency. *Blood Rev.* 1993;7:229–42.
71. Born P, Lippl F, Ulm K, et al. Reduced levels of coagulation factor XIII in patients with advanced tumor disease. *Hepatogastroenterology* 2000;47:194–8.
72. Egbring R, Kröniger A, Seitz R. Factor XIII deficiency: pathogenic mechanisms and clinical significance. *Semin. Thromb. Hemost.* 1996;22:419–25.
73. Becker SW, Weidt F, Röhl K. The role of plasma transglutaminase (F XIII) in wound healing of complicated pressure sores after spinal cord injury. *Spinal Cord* 2001;39:114–7.
74. Koseki-Kuno S, Yamakawa M, Dickneite G, Ichinose A. Factor XIII A subunit-deficient mice developed severe uterine bleeding events and subsequent spontaneous miscarriages. *Blood* 2003;102:4410–2.
75. Theusinger OM, Baulig W, Asmis LM, Seifert B, Spahn DR. In vitro factor XIII supplementation increases clot firmness in Rotation Thromboelastometry (ROTEM). *Thromb. Haemost.* 2010;104:385–91.

76. Cushman M, O'Meara ES, Folsom AR, Heckbert SR. Coagulation factors IX through XIII and the risk of future venous thrombosis: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Blood* 2009;114:2878–83.
77. Lorenz R, Heinmüller M, Classen M, Tornieporth N, Gain T. Substitution of factor XIII: a therapeutic approach to ulcerative colitis. *Haemostasis* 1991;21:5–9.
78. Dickneite G, Metzner H, Nicolay U. Prevention of suture hole bleeding using fibrin sealant: benefits of factor XIII. *J. Surg. Res.* 2000;93:201–5.
79. Gasser G, Mossig H, Fischer M, Eidler R, Kläring W, Lurf H. Modifikation der suprapubischen Prostatektomie unter Verwendung eines biologischen Klebverfahrens [Modification of suprapubic prostatectomy using a biological gluing technic]. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1983;95:399–403.
80. Korte WC, Szadkowski C, Gähler A, et al. Factor XIII substitution in surgical cancer patients at high risk for intraoperative bleeding. *Anesthesiology* 2009;110:239–45.
81. Nilssen O, Ries RK, Rivara FP, Gurney JG, Jurkovich GJ. The CAGE questionnaire and the Short Michigan Alcohol Screening Test in trauma patients: comparison of their correlations with biological alcohol markers. *J Trauma* 1994;36:784–8.
82. Bush B, Shaw S, Cleary P, Delbanco TL, Aronson MD. Screening for alcohol abuse using the CAGE questionnaire. *Am. J. Med.* 1987;82:231–5.
83. McIntosh MC, Leigh G, Baldwin NJ. Screening for hazardous drinking. Using the CAGE and measures of alcohol consumption in family practice. *Can Fam Physician* 1994;40:1546–53.
84. Rosman AS. Utility and evaluation of biochemical markers of alcohol consumption. *J Subst Abuse* 1992;4:277–97.
85. Smart RG, Adlaf EM, Knoke D. Use of the CAGE scale in a population survey of drinking. *J. Stud. Alcohol* 1991;52:593–6.
86. Allen JP, Litten RZ, Fertig JB, Babor T. A review of research on the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1997;21:613–9.
87. Barry KL, Fleming MF. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) and the SMAST-13: predictive validity in a rural primary care sample. *Alcohol Alcohol.* 1993;28:33–42.
88. Claussen B, Aasland OG. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in a routine health examination of long-term unemployed. *Addiction* 1993;88:363–8.
89. Schmidt A, Barry KL, Fleming MF. Detection of problem drinkers: the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). *South. Med. J.* 1995;88:52–9.

90. Piccinelli M, Tessari E, Bortolomasi M, et al. Efficacy of the alcohol use disorders identification test as a screening tool for hazardous alcohol intake and related disorders in primary care: a validity study. *BMJ* 1997;314:420–4.
91. Volk RJ, Steinbauer JR, Cantor SB, Holzer CE. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screen for at-risk drinking in primary care patients of different racial/ethnic backgrounds. *Addiction* 1997;92:197–206.
92. Conigrave KM, Hall WD, Saunders JB. The AUDIT questionnaire: choosing a cut-off score. *Alcohol Use Disorder Identification Test*. *Addiction* 1995;90:1349–56.
93. Hermansson U, Helander A, Huss A, Brandt L, Rönnerberg S. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) and carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in a routine workplace health examination. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2000;24:180–7.
94. Johnson JA, Lee A, Vinson D, Seale JP. Use of AUDIT-Based Measures to Identify Unhealthy Alcohol Use and Alcohol Dependence in Primary Care: A Validation Study. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2013;37:253-9.
95. Couture S, Brown TG, Tremblay J, Ng Ying Kin NMK, Ouimet MC, Nadeau L. Are biomarkers of chronic alcohol misuse useful in the assessment of DWI recidivism status? *Accid Anal Prev* 2010;42:307–12.
96. Rinck D, Frieling H, Freitag A, et al. Combinations of carbohydrate-deficient transferrin, mean corpuscular erythrocyte volume, gamma-glutamyltransferase, homocysteine and folate increase the significance of biological markers in alcohol dependent patients. *Drug Alcohol Depend* 2007;89:60–5.
97. Gómez A, Conde A, Aguiar JA, Santana JM, Jorrín A, Betancor P. Diagnostic usefulness of carbohydrate-deficient transferrin for detecting alcohol-related problems in hospitalized patients. *Alcohol Alcohol.* 2001;36:266–70.
98. Aithal GP, Thornes H, Dwarakanath AD, Tanner AR. Measurement of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in a general medical clinic: is this test useful in assessing alcohol consumption. *Alcohol Alcohol.* 1998;33:304–9.
99. Reynaud M, Schellenberg F, Loiseux-Meunier MN, et al. Objective diagnosis of alcohol abuse: compared values of carbohydrate-deficient transferrin (CDT), gamma-glutamyl transferase (GGT), and mean corpuscular volume (MCV). *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2000;24:1414–9.
100. Yersin B, Nicolet JF, Dercrey H, Burnier M, van Melle G, Pécoud A. Screening for excessive alcohol drinking. Comparative value of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume. *Arch. Intern. Med.* 1995;155:1907–11.

101. Diehl A, Mann K. Zertifizierte medizinische Fortbildung, Früherkennung von Alkoholabhängigkeit – Probleme identifizieren und intervenieren. Deutsches Ärzteblatt 2005;102:A-2244-50.
102. Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Niemelä O. Comparison of the combined marker GGT-CDT and the conventional laboratory markers of alcohol abuse in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. Alcohol Alcohol. 2006;41:528–33.
103. Niemelä O. Biomarkers in alcoholism. Clin. Chim. Acta 2007;377:39–49.
104. Sillanaukee P, Aalto M, Seppä K. Carbohydrate-deficient transferrin and conventional alcohol markers as indicators for brief intervention among heavy drinkers in primary health care. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1998;22:892–6.
105. Neumann T, Spies C. Use of biomarkers for alcohol use disorders in clinical practice. Addiction 2003;98 Suppl 2:81–91.
106. Mundle G, Munkes J, Ackermann K, Mann K. Sex differences of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase, and mean corpuscular volume in alcohol-dependent patients. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2000;24:1400–5.
107. Wurst FM, Tabakoff B, Alling C, et al. World Health Organization/International Society for Biomedical Research on Alcoholism study on state and trait markers of alcohol use and dependence: back to the future. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2005;29:1268–75.
108. Sharpe PC. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. Ann. Clin. Biochem. 2001;38:652–64.
109. Schäffler A, Menche N. Gesundheit heute - Laborwerte, 180 Laborwerte verständlich erklärt, 40 IGeL-Angebote kritisch beleuchtet, 20 Selbst- und Apothekentests, extra: Glossar wichtiger Erkrankungen. München: Knaur, 2008.
110. Stibler H. Carbohydrate-deficient transferrin in serum: a new marker of potentially harmful alcohol consumption reviewed. Clin. Chem. 1991;37:2029–37.
111. Charité - Universitätsmedizin Berlin. Labor - Parameter und Referenzwerte: Charitéplatz 1, 10117 Berlin; Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin. (Accessed January 14, 2013 at: <http://ilp.charite.de>).
112. Caliebe D, Bein B. Point-of-Care-Monitoring – POC-Monitoring der Gerinnung. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2010;45:740–51.
113. Lang T, Depka M v. Diagnostische Möglichkeiten und Grenzen der Thrombelastometrie/-graphie. Hamostaseologie 2006;26:S20-9.
114. CSL Behring GmbH. Faktor XIII Herstellerangaben, 2007.

115. Wegner J, Popovsky MA. Clinical utility of thromboelastography: one size does not fit all. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010;36:699–706.
116. Weber CF, Jambor C, Marquardt M, Görlinger K, Zwissler B. Erfassung eines Faktor-XIII-Mangels mit der Thrombelastometrie. *Anaesthesist* 2008;57:487–90.
117. Lang T, Bauters A, Braun SL, et al. Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2005;16:301–10.
118. Hughes JR. An algorithm for smoking cessation. *Arch Fam Med* 1994;3:280–5.
119. Rojas NL, Killen JD, Haydel KF, Robinson TN. Nicotine dependence among adolescent smokers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:151–6.
120. Figlie NB, Pillon SC, Dunn J, Laranjeira R. The frequency of smoking and problem drinking among general hospital inpatients in Brazil - using the AUDIT and Fagerström questionnaires. *Sao Paulo Med J* 2000;118:139–43.
121. Balfour D, Benowitz N, Fagerström K, Kunze M, Keil U. Diagnosis and treatment of nicotine dependence with emphasis on nicotine replacement therapy. A status report. *Eur. Heart J.* 2000;21:438–45.
122. Robert Koch-Institut. Definition nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen). Robert Koch-Institut. Berlin: Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, 2005(5).
123. Brunner E, Langer F. Nichtparametrische Analyse longitudinaler Daten. München: Oldenbourg, 1999.
124. Schwan R, Albuisson E, Malet L, et al. The use of biological laboratory markers in the diagnosis of alcohol misuse: an evidence-based approach. *Drug Alcohol Depend* 2004;74:273–9.
125. Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Reif C, Klingler A, Innerhofer P. The in vitro effects of fibrinogen concentrate, factor XIII and fresh frozen plasma on impaired clot formation after 60% dilution. *Anesth. Analg.* 2008;106:1360-5.
126. Schramko AA, Kuitunen AH, Suojaranta-Ylinen RT, Niemi TT. Role of fibrinogen-, factor VIII- and XIII-mediated clot propagation in gelatin haemodilution. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:731–5.
127. Kind SL, Spahn-Nett GH, Emmert MY, et al. Is dilutional coagulopathy induced by different colloids reversible by replacement of fibrinogen and factor XIII concentrates? *Anesth. Analg.* 2013;117:1063–71.
128. Shenkman B, Livnat T, Lubetsky A, et al. The in-vitro effect of fibrinogen, factor XIII and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor on clot formation and susceptibility to tissue

plasminogen activator-induced fibrinolysis in hemodilution model. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2012;23:370–8.

- 129.** Shenkman B, Einav Y, Livnat T, Budnik I, Martinowitz U. In vitro evaluation of clot quality and stability in a model of severe thrombocytopenia: effect of fibrinogen, factor XIII and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Blood Transfus* 2014;12:78–84.
- 130.** Grossmann E, Akyol D, Eder L, et al. Thromboelastometric detection of clotting Factor XIII deficiency in cardiac surgery patients. *Transfus Med* 2013;23:407–15.
- 131.** Schlimp C, Cadamuro J, Solomon C, Redl H, Schöchl H. The effect of fibrinogen concentrate and factor XIII on thromboelastometry in 33% diluted blood with albumin, gelatine, hydroxyethyl starch or saline in vitro. *Blood Transfus* 2013;11:510-17.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stark vereinfachte Darstellung der sekundären Gerinnung	3
Abbildung 2: Bedienungselemente ROTEM® 05	15
Abbildung 3: Prinzip der ROTEM®	16
Abbildung 4: Schematisches Beispiel für ein Thrombelastogramm	19
Abbildung 5: Schematisches Beispiel eines Kurvenverlaufs in ExTEM, InTEM und FibTEM ..	19
Abbildung 6: Verteilung der intraoperativen Transfusionen	29
Abbildung 7: F1-LD-F1-Model F XIII-Konzentration	30
Abbildung 8: F XIII-Konzentration in der Placebo-Gruppe (Normbereich 70 - 130%).....	31
Abbildung 9: F XIII-Konzentration in der Verum-Gruppe (Normbereich 70 - 130%)	32
Abbildung 10: F1-LD-F1-Model CT im ExTEM-Test	34
Abbildung 11: F1-LD-F1-Model CT im InTEM-Test	35
Abbildung 12: F1-LD-F1-Model CFT im ExTEM-Test.....	36
Abbildung 13: F1-LD-F1-Model CFT im InTEM-Test.....	38
Abbildung 14: F1-LD-F1-Model MCF im ExTEM-Test.....	39
Abbildung 15: F1-LD-F1-Model MCF im InTEM-Test.....	40
Abbildung 16: F1-LD-F1-Model MCF im FibTEM-Test.....	41
Abbildung 17: F1-LD-F1-Model MCE im ExTEM-Test	43
Abbildung 18: F1-LD-F1-Model MCE im InTEM-Test.....	44
Abbildung 19: F1-LD-F1-Model MCE im FibTEM-Test.....	45
Abbildung 20: F1-LD-F1-Model ML im ExTEM-Test	46
Abbildung 21: F1-LD-F1-Model ML im InTEM-Test	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Fragebögen – CAGE und AUDIT.....	12
Tabelle 2: Konventionelle Gerinnungsparameter	14
Tabelle 3: Hämoglobin, Hämatokrit.....	14
Tabelle 4: ROTEM® Tests und Reagenzien ^{55,57}	18
Tabelle 5: ROTEM® Parameter mit Normwerten	20
Tabelle 6: Schema zur Verabreichung des Studienmedikaments	24
Tabelle 7: Übersicht des zeitlichen Ablaufs der Blutentnahmen	25
Tabelle 8: Allgemeine Basischarakteristika	27
Tabelle 9: Alkoholismusrelevante Basischarakteristika	28
Tabelle 10: Intraoperative Basischarakteristika	29
Tabelle 11: F XIII – Konzentration.....	31
Tabelle 12: Median der ROTEM®-Ausgangswerte (BE1) des gesamten Patientenkollektivs.....	33
Tabelle 13: CT im ExTEM-Test	34
Tabelle 14: CT im InTEM-Test	36
Tabelle 15: CFT im ExTEM-Test	37
Tabelle 16: CFT im InTEM-Test	38
Tabelle 17: MCF im ExTEM-Test.....	39
Tabelle 18: MCF im InTEM-Test	41
Tabelle 19: MCF im FibTEM-Test.....	42
Tabelle 20: MCE im ExTEM-Test.....	43
Tabelle 21: MCE im InTEM-Test.....	44
Tabelle 22: MCE im FibTEM-Test.....	45
Tabelle 23: ML im ExTEM-Test	46
Tabelle 24: ML im InTEM-Test.....	47

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Jeannine Alette Stein, geb. Breda, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss der prophylaktischen Gabe von Faktor XIII auf die Rotationsthromboelastometrie bei chronisch alkoholkranken Patienten mit Neck-Dissektion“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Ort, Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein erster Dank richtet sich an Frau Prof. Dr. med. C. Spies, Leiterin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Charité Mitte und am Campus Virchow Klinikum, für die Bereitstellung und Überlassung des Dissertationsthemas und die vorherige Erarbeitung des Ethikvotums und aller weiteren gesetzlich verpflichtenden Voten. Des Weiteren hat sie durch umfangreiche Maßnahmen die Durchführung und Bearbeitung der Promotionsarbeit bewirkt, betreut und unterstützt.

Der Firma SOSTANA Berlin, unter der Leitung von Prof. Dr. rer. nat. habil. K.-D. Wernecke, danke ich für die Unterstützung bei statistischen Fragestellungen, der entsprechenden Auswertung und Korrekturen.

Ein weiterer Dank geht an meine wissenschaftliche Betreuerin Frau Dr. med. Katharina Chalk für ihre Organisation und Unterstützung bei der praktischen Durchführung dieser Studie sowie die investierte Zeit trotz ihrer Belastung in Klinik und Forschung. Sie unterstütze mich in allen Phasen meiner Arbeit, half mit konstruktiven Korrekturen und kritischen Durchsichten des Manuskripts.

Meinen studentischen Kollegen und Mitdoktoranden danke ich natürlich sehr für das gemeinschaftliche Arbeiten bei den praktischen Durchführungen, Datenerhebungen und produktiven Diskussionen. Durch ihr Mitwirken blieb die Motivation an der Forschung auch in Krisenzeiten erhalten.

Ebenfalls dankend erwähnen möchte ich die Mitarbeiter in den Bereichen Anästhesiologie, Intensivmedizin, OP-Management, Labormedizin und auf den Stationen der MKG und HNO, die bei der Durchführung der Studie beteiligt waren.

Auch der Firma Matel Medizintechnik GmbH spreche ich für die Bereitstellung des ROTEM®-Gerätes inklusive Materialien eigens zu Studienzwecken meinen Dank aus.

Weiterhin bedanke ich mich auch bei den Patienten, die durch ihre Bereitschaft, an der Studie teilzunehmen, diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Abschließend bedanke ich mich im besonderen Maße bei meiner Familie und ganz herzlich auch bei meinen Freunden für ihre ständige seelisch-moralische Unterstützung und Motivation, die fortwährende Bestärkung und den unerschütterlichen Glauben an die Vollendung dieser Arbeit sowie für die Korrekturlesungen.

Hierbei gilt mein ganz besonderer Dank meinem Partner Mathias Stein, der sowohl durch seine zahlreichen Anmerkungen, Hinweise und Kritiken wie auch durch seine liebevolle Art und die zeitweise alleinige Betreuung unserer Tochter mir den Rücken gestärkt und frei gehalten hat.