

**Aus der Klinik für Chirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H.-P. Bruch**

und

**aus dem Querschnittgelähmtenzentrum
Berufsgenossenschaftliches Unfallkrankenhaus Hamburg-Bergedorf
Ärztlicher Direktor: Priv. Doz. Dr. med. Chr. Jürgens**

Der Einfluss des Faktor XIII auf die Wundheilung nach operativer Behandlung von Druckgeschwüren bei querschnittgelähmten Patienten.

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

Aus der Medizinischen Fakultät

vorgelegt von

Gerd Bomnüter

aus Bad Pyrmont

Lübeck 2004

1. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Adolf Walter Jürgens

2. Berichterstatter/Berichterstatterin:

Prof. Dr. med. Hans-Peter Bruch

Tag der mündlichen Prüfung:

21.03.2005

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den **21.03.2005**

gez.: **Prof. Dr. med. Peter Dominiak**
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1. Thematik	1
1.1.1. Gerinnungsfaktor XIII	1
1.1.2. Druckgeschwüre	1
1.2. Wissenschaftliche Grundlagen	2
1.2.1. Faktor XIII	2
1.2.2. Druckgeschwüre (Dekubitus, Dekubitalulzera) und Querschnittlähmung	5
1.2.3. Wundheilung	10
1.3. Problemstellung	16
1.4. Ziel der Untersuchung	16
 2. <u>Material und Methoden</u>	 17
2.1. Ort und Zeitraum der Untersuchung	17
2.2. Anzahl der Fälle und Ausschlusskriterien	17
2.2.1. Definition der Einschluss- / Ausschlusskriterien	17
2.2.2. Gründe für den Ausschluss von der Untersuchung	18
2.3. Untersuchungsgut	20
2.3.1. Phasenzuordnung der F XIII-Messwerte	20
2.3.2. Zusammensetzung des Untersuchungsgutes	20
2.3.3. Faktor XIII	21
2.3.4. Potentielle Störfaktoren	22
2.3.5. Definition von Komplikation und Reoperation	23
2.4. Statistische Methodik	24
 3. <u>Ergebnisse meiner Untersuchung</u>	 25
3.1. Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution	25
3.1.1. Phase 1	25
3.1.2. Phase 2	26
3.1.3. Vergleich der Ergebnisse von Phase 1 & 2	26
3.2. Fälle mit F XIII-Substitution	28
3.2.1. Isolierte Auswertung der substituierten Fälle	28
3.2.2. Vergleich der Fälle mit und ohne F XIII-Substitution	29
3.3. Phase 1 & 2: gemeinsame Auswertung	29
3.3.1. Faktor XIII präoperativ und operative Ergebnisse	29
3.3.2. Faktor XIII postoperativ und operative Ergebnisse	30
3.3.3. Prä- / postoperative F XIII-Differenz und operative Ergebnisse	30
3.4. Untersuchung potentieller Störfaktoren	31
3.4.1. Alter der Patienten	31
3.4.2. Geschlecht der Patienten	32
3.4.3. Lähmungstyp (Paraplegie / Tetraplegie)	33
3.4.4. Lokalisation der Druckgeschwüre	34
3.4.5. Dekubitusstadium	35
3.4.6. Erst- / Rezidivoperation	37
3.4.7. Operationsmethoden	38
3.4.8. C-reaktives Protein (CRP)	41
3.4.9. Hämoglobin (Hb)	41
3.4.10. Prä- / postoperative Hb-Differenz	42

	Seite
4.	<u>Diskussion</u> 43
4.1.	Eigene Ergebnisse und Literaturvergleich 43
4.1.1.	Vergleich der Ergebnisse von Phase 1 & 2 43
4.1.2.	Gemeinsame Betrachtung der beiden Phasen und Literaturvergleich 45
4.1.3.	F XIII-Substitution: Isolierte Auswertung 53
4.1.4.	Vergleich der Fälle mit und ohne F XIII-Substitution 58
4.2.	Störfaktoren 62
4.2.1.	Patientenalter 62
4.2.2.	Geschlecht der Patienten 64
4.2.3.	Lähmungshöhe 65
4.2.4.	Lokalisation der Druckgeschwüre 66
4.2.5.	Dekubitusstadium 68
4.2.6.	Erst- / Rezidivoperationen 68
4.2.7.	Operationsmethoden 69
4.2.8.	C-reaktives Protein (CRP) 71
4.2.9.	Hämoglobin 72
4.2.10.	Prä- / postoperative Hb-Differenz 74
4.3.	Originalität der Arbeit 76
4.3.1.	Perioperatives Verhalten der F XIII-Konzentration 76
4.3.2.	F XIII-Konzentration und Wundheilungsstörungen 76
4.3.3.	Effekte einer F XIII-Substitution 77
4.3.4.	Störfaktoren 78
4.4.	Zusammenfassende Wertung der Ergebnisse 79
4.4.1.	Welche Bedeutung hat die F XIII-Konzentration für die Wundheilung? 79
4.4.2.	Welchen Einfluss hat eine F XIII-Substitution auf die F XIII-Aktivität und die Wundheilung? 80
4.4.3.	Welchen Einfluss haben die untersuchten Störfaktoren auf die Wundheilung und welche Beziehungen bestehen zwischen den Störfaktoren und dem Faktor XIII? 80
5.	<u>Zusammenfassung</u> 84
6.	<u>Literaturverzeichnis</u> 85
7.	<u>Anhang</u> 96
7.1.	Verwendete Abkürzungen 96
7.2.	Detaillierte Ergebnisse der Untersuchung 97
7.3.	Im QZ des BUKH verwendete Lappenplastiken 158
8.	<u>Danksagung</u> 162
9.	<u>Lebenslauf</u> 162

1. Einleitung

1.1. Thematik

1.1.1. Gerinnungsfaktor XIII

Obwohl der Gerinnungsfaktor XIII (F XIII, fibrinstabilisierender Faktor, Laki-Lorand-Faktor, Plasmaprotransglutaminase) bereits vor über 50 Jahren erstmals beschrieben wurde und seit Anfang der 60er Jahre seine Bedeutung nicht nur bei der Blutgerinnung, sondern auch bei weiteren physiologischen Abläufen der Wundheilung bekannt ist, beschäftigt sich die klinische und Grundlagenforschung erst seit Mitte der 70er Jahre intensiver mit diesem Faktor. Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse haben eine Fülle von Untersuchungen nach sich gezogen und dazu geführt, dass mehrere nationale und internationale Kongresse ausschließlich dem Faktor XIII gewidmet waren.

1.1.2. Druckgeschwüre

Druckgeschwüre stellen neben Harnwegsaffektionen die häufigste Komplikation einer Querschnittlähmung (QSL) dar, so dass 20 der 100 Betten des Querschnittgelähmtenzentrum (QZ) des Berufsgenossenschaftlichen Unfallkrankenhauses Hamburg (BUKH) ausschließlich zu deren Behandlung vorgehalten werden. Die Therapie ist überwiegend operativ ausgerichtet und die Behandlungsergebnisse sind, verglichen mit aus anderen Zentren berichteten Zahlen, als sehr gut einzustufen. Dies ist wesentlich darauf zurückzuführen, dass seit Gründung des QZ 1981 Therapiestandards entwickelt wurden, die in der Folgezeit ständig überprüft und ggf. modifiziert wurden. Absolut gesehen sind die Ergebnisse aber immer noch unbefriedigend: Bei jedem 4. Patient verläuft die postoperative Wundheilung nicht komplikationslos, jeder 10. Patient muss deshalb erneut operiert werden.

Angeregt durch mehrere wissenschaftliche Arbeiten, die sich mit der Rolle des Faktor XIII bei der Wundheilung beschäftigten, wurde ab 1996 bei Patienten mit Druckgeschwüren prä- und postoperativ der F XIII bestimmt. Eine Auswertung nach 18 Monaten erbrachte Hinweise, dass eine erniedrigte F XIII-Konzentration häufiger mit Wundheilungsstörungen verbunden ist. Daher rührte der Entschluss, eine weitere Untersuchung mit grundsätzlich gleichem Aufbau anzuschließen, bei der zusätzlich in definierten Fällen eine perioperative F XIII-Substitution vorgenommen wurde. Als Kontrollgruppe dienten die im gleichen Zeitraum durchgeführten Operationen ohne Substitution. Ziel war es, den Effekt einer perioperativen prophylaktischen F XIII-Substitution zu beurteilen und zu prüfen, ob mit dieser Maßnahme die Komplikationsrate gesenkt werden kann.

1.2. Wissenschaftliche Grundlagen

1.2.1. Faktor XIII

1948 wurde der Faktor XIII erstmals als „fibrin stabilizing factor“ von Laki und Lóránd beschrieben [81]. Erst 1960 wurde durch einen Fallbericht von Duckert et al. die klinische Bedeutung eines F XIII-Mangels ins medizinische Bewusstsein gerückt [39]. Diese Arbeit berichtet über eine Familie mit hereditärem F XIII-Mangel; neben einer schweren Blutungsneigung wird bereits auf ausgeprägte Wundheilungsstörungen hingewiesen. Bei der Untersuchung dieses Phänomens konnte die gleiche Arbeitsgruppe einen Effekt des F XIII auf die Proliferation von Fibroblasten in vitro nachweisen [10]. Auch eine erste Zusammenstellung klinischer Folgen eines F XIII-Mangels stammt von diesen Autoren [38].

1973 wurde die molekulare Struktur des F XIII sowie seine proteolytische Aktivierung und Funktion bzgl. der Vernetzung von Fibrin beschrieben [118]. Im gleichen Jahr wurde eine vereinfachte radiologische Nachweismethode der F XIII-Konzentration im Plasma entwickelt [41]. Dies stellte die Initialzündung für eine Reihe klinischer Studien dar, auf die später eingegangen wird. 2 Wissenschaftlergruppen sollen noch genannt werden, die Wesentlichen in der Grundlagenforschung leisteten: Zum einen Ichinose et al., die 1986 die Aminosäuresequenz sowohl der a- als auch der b-Untereinheit des F XIII entschlüsselten [69, 70], zum anderen Grundmann et al., die im gleichen Jahr (1986) die codierende DNA-Sequenz für die a-Untereinheit und 1990 für die b-Untereinheit identifizierten [61, 62].

1.2.1.1. Molekularstruktur, Aktivierung und Syntheseort

Der Faktor XIII liegt im Plasma als tetramerer Komplex vor, der aus je 2 a- und b-Untereinheiten besteht, die nicht kovalent gebunden sind [118].

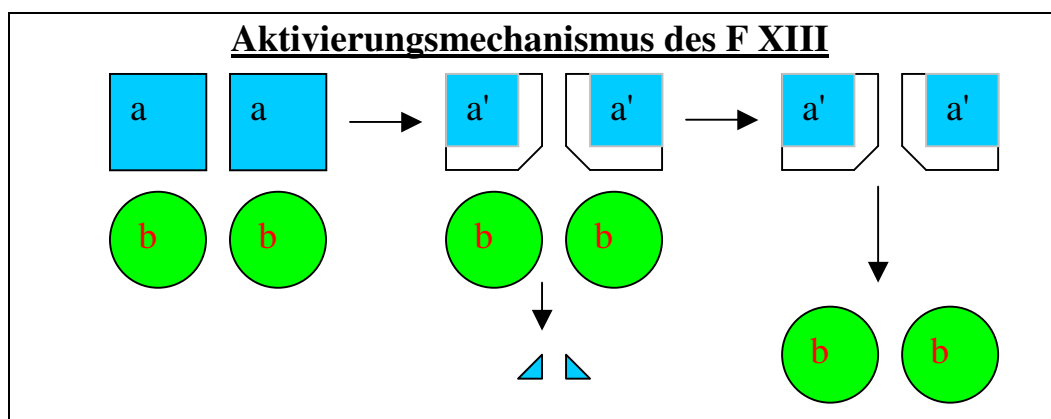


Abbildung 1: Schematische Darstellung der F XIII-Aktivierung.

Die a-Untereinheit besteht aus 731 Aminosäuren. Sie ist der enzymatisch aktive Teil des Komplexes. Ihre Aktivierung erfolgt in 2 Schritten: Zunächst wird ein Peptid, bestehend aus 37 Aminosäuren, abgespalten. Diese Reaktion wird durch Thrombin und Fibrin katalysiert. Im 2. Schritt wird dann durch Fibrin in Gegenwart von Calcium-Ionen die b-Untereinheit abgetrennt, womit der Aktivierungsprozess abgeschlossen ist. Die Inaktivierung erfolgt proteolytisch durch Elastase und Thrombin [104]. – Als einziger Syntheseort sind bisher die hämatopoetischen Zellen des Knochenmarkes nachgewiesen [107]. Folglich ist die a-Untereinheit auch innerhalb solcher Zellen gefunden worden (z.B. Thrombozyten, Monozyten/Makrophagen), hier allerdings stets ohne die b-Untereinheit [1, 2].

Die b-Untereinheit besteht aus 641 Aminosäuren. Sie wird durch 20 Disulfidbrücken in 10 nahezu strukturgleiche Abschnitte, sog. Sushi-Domänen, gegliedert, was typisch für Proteine mit Proteinbindungsaufgaben ist. Sie fungiert als Transportprotein und schützt die a-Untereinheit vor enzymatischer Aufspaltung durch Proteasen [43]. – Als Syntheseort wird die Leber angesehen [102].

1.2.1.2. Biochemie

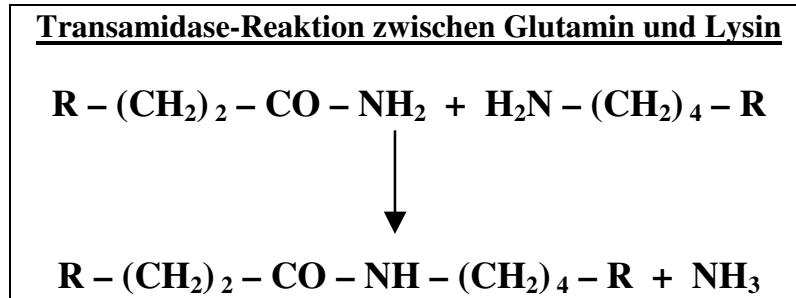


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Transamidase-Reaktion.

Der aktivierte F XIII (F XIIIa) gehört zu den Transglutaminasen. Sein aktiver Bereich besteht aus 5 Aminosäuren mit dem aktiven Zentrum Cys₃₁₄. Er katalysiert die kovalente Bindung zwischen der γ-Carbamid-Gruppe des Glutamin und der ε-Amin-Gruppe des Lysin unter Freisetzung von Ammoniak (Abb. 2).

Es sind noch weitere humane Transglutaminasen identifiziert worden. Der Faktor XIII stellt allerdings die einzig bekannte, im Plasma frei zirkulierende dar.

1.2.1.3. Physiologie

Es sind inzwischen eine Reihe vom F XIIIa katalysierte Reaktionen bekannt, von denen die folgenden für diese Untersuchung von Bedeutung sind:

- Laki u. Lóránd, die Entdecker des F XIII (s.o.), erkannten bereits die Bedeutung des Faktor XIII für die Stabilisierung von Fibringerinnseln. Dieser Vorgang läuft in 2 Reaktionsschritten ab. Zunächst findet eine Polymerisation von Fibrinmonomeren durch Vernetzung der γ-Ketten statt. Dieser Prozess dauert nur wenige Minuten. Anschließend werden die α-Ketten der entstandenen Fibrinpolymere untereinander verbunden, was mehrere Stunden in Anspruch nimmt und höhere F XIII-Konzentrationen erfordert [49, 104]. Die Zunahme der Gerinnselfestigkeit ist inzwischen auch experimentell bestätigt worden [22].
- α₂-Antiplasmin wird kovalent an Fibrin gebunden und schützt so das Gerinnsel zusätzlich vor enzymatischem Abbau [111].
- Fibronectin ist ein Protein, das Fibroblasten auf der Zelloberfläche exprimieren und sezernieren. Freies und zellständiges Fibronectin werden von F XIIIa an Fibrin und Kollagen gebunden [7]. So wird einerseits eine extrazelluläre Matrix gebildet, die für die Anheftung von Zellen erforderlich ist [59], andererseits konnten schon Beck et al. [10] und später Ueyama und Urayama [135] einen Einfluss des F XIIIa auf die Fibroblastenproliferation nachweisen. Schließlich wird über die Matrixvernetzung indirekt die Einwanderung von Fibroblasten [19] in den Wundbereich gefördert, die Migration der Makrophagen hingegen gehemmt [25].

- Kollagen wird durch F XIII polymerisiert und an Fibringerinnsel gebunden [129].
- Die Gefäßpermeabilität wird durch Vernetzung von Matrixproteinen zwischen den Endothelzellen herabgesetzt, was Ödem- und Transsudatbildung vermindert [154].

Sämtliche genannten Reaktionen spielen eine Rolle bei der Wundheilung (s.u.). Tierexperimentell wurde eine Beschleunigung der Wundheilung [14] sowie eine erhöhte Reißfestigkeit des Gewebes bei frischen Wunden [95] gefunden. Auf die klinischen Aspekte (Beschleunigung der Wundheilung, Senkung der postoperativen Komplikationsrate) wird später eingegangen.

1.2.1.4. Pathophysiologie

Ein angeborener F XIII-Mangel wurde erstmals von Duckert et al. beschrieben [39]. Er kommt selten vor (1 : 1.000.000 bis 1 : 5.000.000 [122]). Es sind Synthesestörungen, d.h. Produktion von genetisch determinierten fehlerhaften Mutationen mit teilweisem oder völligem Funktionsverlust [16] für beide Untereinheiten bekannt mit qualitativ identischen klinischen Folgen, nämlich Blutungskomplikationen und Wundheilungsstörungen. Diese variieren stark, ohne dass die Gründe hierfür bekannt sind [122]. Möglicherweise fallen sie bei einem Mangel der b-Untereinheit moderater aus.

Für den erworbenen F XIII-Mangel sind eine Reihe von Ursachen beschrieben, die in Tabelle 1 wiedergegeben sind [122].

<u>Erworbener F XIII-Mangel</u>
Lebererkrankungen (z.B. Leberzirrhose) Postoperative Phase Schwere Traumata, Verbrennungen Disseminierte intravasale Gerinnung Schwere Infektionen (z.B. Sepsis, Malaria) Malignome (z.B. akute Leukämien) Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Purpura Schoenlein-Henoch Hemmkörper

Tabelle 1: Mögliche Ursachen eines erworbenen F XIII-Mangels.

1.2.1.5. Therapeutischer Einsatz

Beim angeborenen F XIII-Mangel wurde schon bald nach seiner Erstbeschreibung mit einer Substitutionsbehandlung begonnen, zunächst mittels Bluttransfusionen bzw. Frischplasma [71]. Ab 1970 kam zunehmend ein aus Rinder-Plazenta gewonnenes F XIII-Konzentrat zum Einsatz [134]. Langzeituntersuchungen bestätigten die Wirksamkeit dieser Therapie [78, 97].

Die Entdeckung von erworbenen F XIII-Defiziten und deren Ursachen war Anlass für eine Reihe klinischer Untersuchungen über die Effizienz einer F XIII-Substitution in solchen Fällen, von denen einige spezielle Krankheitsbilder beispielhaft genannt seien:

- Schwere Verbrennungen [21]
- Akute Leukämie [108]
- Colitis ulcerosa [87]
- Sepsis [123]
- Akute Lebererkrankungen [42]
- Purpura Schoenlein-Henoch [79]

Die vielfältigen Funktionen des F XIII bei der Wundheilung wurden schon frühzeitig hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung untersucht [54, 67, 68]. Die gewonnenen Erkenntnisse zogen Therapiestudien im Bereich vieler operativer Disziplinen nach sich zur Vermeidung oder Behandlung von Blutungskomplikationen und Wundheilungsstörungen.

- Unter F XIII-Substitution wurde eine Abnahme von postoperativen Wundheilungsstörungen gefunden [5].
- Bei der ergänzenden systemischen F XIII-Behandlung postoperativer Wundheilungsstörungen an einem allgemeinchirurgischen Krankengut wurde ein positiver Effekt gefunden [99].
- Nach koronaren Bypass-Operationen traten geringere postoperative Blutverluste ein, wenn präoperativ F XIII substituiert wurde [55], nachdem schon vorher festgestellt worden war, dass bei niedrigen F XIII-Spiegeln größere perioperative Blutverluste zu beobachten sind [125].
- In der Neurochirurgie wurde F XIII zur Reduzierung postoperativer Blutungskomplikationen eingesetzt [130].
- Nach Tumoresektionen im HNO-Bereich erfolgte eine postoperative Substitution zur Verminderung [24] oder Behandlung [18] von Wundheilungsstörungen.
- Der Effekt des F XIII auf die Knochenheilung wurde bei Frakturheilungsstörungen nachgewiesen [52] und therapeutisch genutzt [116].
- Die Wirksamkeit einer lokalen F XIII-Applikation wurde beim Ulcus cruris nachgewiesen [151].

Auf die Ergebnisse der genannten und weiterer Studien wird später detaillierter eingegangen, sofern sie für diese Untersuchung von Bedeutung sind.

1.2.2. Druckgeschwüre (Dekubitus, Dekubitalulzera) und Querschnittslähmung

1.2.2.1. Inzidenz

Im Rahmen einer umfassenden Untersuchung in einem dänischen Landbezirk, in welche die gesamte Bevölkerung (517.000 Einwohner) an einem Stichtag durch Fragebogen und Kontrolluntersuchungen einbezogen war, wurden bei 223 Einwohnern (= 43,1 pro 100.000

Einwohner) 318 Druckgeschwüre (= 61,5 pro 100.000 E.) gefunden mit deutlicher Überrepräsentation der über 70-jährigen Patienten [106]. 1977 wurden über 10.000 hospitalisierte Patienten in Glasgow an einem Stichtag untersucht, von denen 946 (8,8 %) ein Druckgeschwür aufwiesen; die Hälfte hiervon war älter als 70 Jahre [6]. Bei 283 wegen Schenkelhalsfrakturen hospitalisierten Patienten wurden in 31,8 % der Fälle Druckgeschwüre gefunden; 67 % der Patienten waren älter als 70 Jahre [138]. Eine Zusammenstellung von insgesamt 11 Untersuchungen bestätigt die ungleiche Altersverteilung [88].

Die Angaben zur Inzidenz einer frischen QSL in der BRD bewegen sich zwischen 15 [94] und 34 [74] pro Jahr und 1 Million Einwohner. Untersuchungen in anderen Industriestaaten ergaben folgende Werte: Schweiz 28 [157], Kalifornien 32 [77], Australien 27,6 [143]. Hinsichtlich Geschlechtsverteilung (etwa 70 % Männer), Lähmungshöhe (40 % Tetraplegiker) und Durchschnittsalter (zwischen 35 und 43 Jahren) weisen die genannten Erhebungen keine wesentlichen Unterschiede auf.

Querschnittgelähmte tragen ein hohes Risiko, Druckgeschwüre zu entwickeln. 9 % von 1303 Patienten mit traumatischer QSL des Schweizerischen Paraplegiker-Zentrums Basel wiesen bereits bei stationärer Erstaufnahme Dekubitalulzera auf, davon drei Viertel tiefe Läsionen [89]. Betroffen war bei fast der Hälfte die Sakralregion. Die jährliche Inzidenz nach Abschluss der Erstbehandlung liegt in den USA zwischen 23 % und 30 % je nach Lähmungshöhe und -typ [156] bzw. 23 % [146]. Eine ältere Untersuchung in der BRD fand hierfür 79 % [141] bei allerdings wesentlich kleinerem Patientengut (3322 vs. 100). Neuere Erhebungen ergaben ein Risiko von 49 % über 10 Jahre [142] bzw. 50 % lebenslang [73]. Dies ist möglicherweise Ausdruck einer verbesserten Prophylaxe bzw. größeren Compliance der Patienten.

Von 96 Patienten, die von 1981 bis 1985 im SPZ Basel an 130 Druckgeschwüren operiert wurden, waren 74 % Männer. Der Anteil der Paraplegiker betrug 72 %. Betroffen waren alle Altersgruppen, wobei die meisten Ulzera (25 %) bei den 40- bis 49-jährigen Patienten vorlagen. Bevorzugte Lokalisationen waren Kreuzbein/Steißbein (39 %) und Sitzbeinregion (35 %), gefolgt vom Trochanter-Gebiet mit 15 % [88].

1.2.2.2. Pathophysiologie

Schon Mitte des 19. Jahrhunderts wies Brown-Séquard im Tierexperiment den Zusammenhang zwischen Druckeinwirkung und Dekubitalulkus nach [20]. Gesunde und querschnittgelähmte Meerschweinchen zeigten hierbei die gleichen Läsionen und auch keine Unterschiede in der Wundheilung. Als wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Wundheilung wurde u.a. die Druckentlastung erkannt. Es dauerte fast 100 Jahre, bis aus diesen Erkenntnissen therapeutische Konsequenzen gezogen wurden und weiterführende Untersuchungen erfolgten.

Groth [60] hat umfangreiche klinisch-experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen an Kaninchen mit und ohne QSL durchgeführt. Neben der Bestätigung der Ergebnisse von Brown-Séquard wies er einen Zusammenhang zwischen Ulkulentstehung und Höhe des Druckes sowie seiner Einwirkungsdauer nach. Ferner konnte er zeigen, dass Muskulatur auf Druck empfindlicher reagiert als Haut. Als Ursache wurde in weiteren tierexperimentellen Untersuchungen eine chronische Ischämie als Folge der Überschreitung des Okklusionsdruckes der Präkapillaren [75] und die Entstehung von Thrombosen größerer Gefäße [34] gefunden. Eine additive Wirkung von Reibungskräften [35] und Scherkräften [13] wurde festgestellt. Weitere pathogenetische Faktoren stellen die lokale Gewebs-

azidose [30], eine Störung des Lymphabflusses [9] sowie lokale Ödeme durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität [149] dar.

Untersuchungen am Menschen ergaben keine einheitlichen Ergebnisse. Eine Studie in einem Zentrum für Druckgeschwüre in den USA ergab eine 4 – 6fach höhere Dekubitusinzidenz, wenn der über den Sitzbeinen gemessene Auflagedruck den Okklusionsdruck der Arteriolen von 35 – 40 mmHg überschritt [45]. Eine Gruppe von Tetraplegikern überstand hingegen Belastungszeiten von über 1 Stunde schadlos, obwohl sie sich dabei kontinuierlichen Drucken von bis zu 100 mmHg aussetzten [48].

Messungen des Druckes in unterschiedlichen Gewebetiefen zeigen, dass dieser mit zunehmendem Abstand von der Haut abnimmt [76], direkt über dem Knochen übersteigt er jedoch den im Hautbereich gemessenen um das 3 – 5fache [84]. Grundsätzlich ist die Druckmessung wegen des Zusammenwirkens mehrerer Kräfte problematisch [46]. Kontinuierliche Druckmessungen über eine druckempfindliche Folie mit optischer Auswertung ergaben, dass der Spitzendruck über operativ abgeflachten Sitzbeinen um bis zu 50 % reduziert ist [98].

1.2.2.3. Risikofaktoren für die Entstehung von Druckgeschwüren

Intrinsische Faktoren

<u>Dekubitus-Risiko</u> <u>Intrinsische Faktoren</u>
verminderte Spontanbeweglichkeit Hyperspaztizität Fehlende Sensibilität Unterernährung Skelettdeformitäten Verminderte Durchblutung Infekte Inkontinenz schwere allgemeine Erkrankungen

Tabelle 2: Intrinsische Faktoren für ein erhöhtes Dekubitusrisiko [88].

Etliche im Patienten gelegene (intrinsische) Risikofaktoren für die Entstehung von Druckgeschwüren sind beschrieben (Tabelle 2).

Die ersten 3 Risikofaktoren der Tabelle und die Inkontinenz sind bei Querschnittgelähmten regelhaft vorhanden, so dass die QSL per se ein erhebliches Risiko für die Entwicklung eines Druckgeschwürs bedeutet, das sich durch Hinzutreten weiterer Faktoren potenziert. Auf die Bedeutung des Alters und geschlechtsspezifische Unterschiede wurde schon hingewiesen.

Extrinsische Faktoren

Die extrinsischen Risikofaktoren sind nahezu ausschließlich auf Fehler in der Fremd- oder Eigenpflege zurückzuführen. Ursächlich spielen hierbei die Persönlichkeitsstruktur und soziale Situation der Patienten eine wesentliche Rolle. Schlechte Schulbildung und niedriges

Einkommen [140], Familienstand (ledig, alleinstehend) [156] und die häuslichen hygienischen Verhältnisse [36] bedingen eine erhöhte Dekubitusinzidenz. Mangelnde Einsicht in die erforderliche Ulkusprävention [27], emotionaler Stress [8], Unzufriedenheit mit der Lebenssituation [3] und niedriges Selbstwertgefühl [57] haben ebenfalls Einfluss auf die Sorgfalt, die Patienten bei der Körperpflege aufbringen.

Für einige Medikamentengruppen wie Sedativa, Analgetika und Kardiaka [56] sowie Steroide [148] wurde ein erhöhtes Dekubitusrisiko beschrieben.

1.2.2.4. Therapie von Druckgeschwüren

Konservative vs. operative Therapie

Die Behandlung eines Druckgeschwürs richtet sich primär nach seiner Ausdehnung. Zur Klassifizierung wurde erstmals von Guttman [64] eine Graduierung vorgenommen. Heute übliche Schemata orientieren sich teilweise am Zustand der Wunde (Tabelle 2) und eignen sich besonders für die Therapiewahl und Erfolgskontrolle bei konservativer Behandlung.

Stadieneinteilung des Wundzustandes	
Stadium A	Wunde "sauber", Granulationsgewebe, keine Nekrosen
Stadium B	Wunde schmierig belegt, Restnekrosen, keine Infiltration des umgebenden Gewebes
Stadium C	Wunde wie St. B mit Infiltration des umgebenden Gewebes und/oder Allgemeininfektion (Sepsis)

Tabelle 3: Dekubituseinteilung nach Wundbeschaffenheit (nach Seiler und Staehelin [121]).

Andere Scores berücksichtigen stärker chirurgische Aspekte (Tabelle 3) und dienen der Indikationsstellung und Op.-Planung.

Chirurgische Dekubitusklassifikation
Grad 1: persistierendes Erythem/Ödem
Grad 2: oberflächliche Ulzeration/Blasenbildung
Grad 3: Beteiligung von Haut und Unterhaut
Grad 4: Beteiligung von Faszien und Muskulatur
Grad 5: Beteiligung von Periost, Knochen oder Gelenken; Einbruch in Beckenorgane

Tabelle 4: Dekubituseinteilung nach Ausdehnung des Ulkus (nach Daniel et al. [29]).

Das zunehmende Wissen um die physiologischen Abläufe bei der Wundheilung (s.u.) hat im letzten Jahrzehnt zu gänzlich neuen Konzepten bei der konservativen Behandlung chronischer Wunden geführt. Uneinheitlich sind jedoch die Meinungen darüber geblieben, wann konservativ und wann operativ therapiert werden sollte, wobei hier mit „operativ“ der definitive chirurgische Verschluss des Ulkus gemeint ist, nicht das alleinige Débridement. Vergleichende Studien hierzu finden sich in der Literatur nicht. Schon Sir Ludwig Guttman, der als erster ein umfassendes Konzept zur Behandlung Querschnittgelähmter entwickelte, beschrieb Methoden zur operativen Sanierung von Druckgeschwüren, die in ihren Grundzügen noch heute Gültigkeit haben [63]. Meinecke hielt zunächst ein chirurgisches Vorgehen nur für gerechtfertigt, wenn die konservative Behandlung erfolglos blieb oder unbefriedigende Ergebnisse brachte [91]. 10 Jahre später weitete der gleiche Autor

die Op.-Indikation auf Druckgeschwüre von großer Ausdehnung und/oder bei Knochenbeteiligung aus [92]. Dieser Trend zur operativen Therapie hat sich bis heute fortgesetzt, wobei die Auffassungen immer noch leicht differieren. Kluger u. Meister [73] halten eine konservative Therapie bei großen und tiefreichenden Druckgeschwüren nur noch dann für indiziert, „wenn sich eine operative Intervention aus anderen Gründen verbietet“. Diese Linie wird in unserer Abteilung ebenfalls vertreten (für Dekubitus Grad 4 und 5 nach Daniel). Lüscher [88] sieht hier nur eine relative Indikation und formuliert zusätzliche Bedingungen wie Alter des Patienten und der QSL, anatomische Besonderheiten, mehrfache Dekubitalulzera oder Rezidive. Eine absolute Op.-Indikation wird bei begleitender Osteitis mit Sequesterbildung, Einbruch in Gelenke oder Hohlräume (Urethra, Rectum, Vagina) sowie bei maligner Entartung gesehen [144].

Konservative Therapie

Die ersten Abschnitte der konservativen Behandlung unterscheiden sich nicht von denen, die später bei unseren präoperativen Therapiestandards beschrieben werden. Die weiteren Schritte sind für diese Arbeit ohne Bedeutung.

Operative Therapie

Der erste Schritt der operativen Sanierung von Druckgeschwüren besteht aus einer radikalen Entfernung aller Ulkusanteile einschließlich entzündlich veränderter und prominenter knöcherner Strukturen. Diese Methode wurde schon von Guttman [63] beschrieben und als „Pseudotumortechnik“ bezeichnet. Auf die Beziehung von Knochenstruktur und Druckverteilung im Gewebe wurde schon hingewiesen.

Nach sorgfältiger Blutstillung erfolgt als 2. Schritt der Defektverschluss. Ein direkter Wundverschluss ist wegen des Gewebedefektes meistens nicht spannungsfrei möglich. Dies führt unweigerlich zu Misserfolg [93] oder gefährdet den Operationserfolg wegen der Gefahr verbleibender tiefer Wundhöhlen erheblich [88].

Bei den plastischen Operationsverfahren hält Lüscher ein abgestuftes Vorgehen für erforderlich und erfolgreich (Tabelle 5). Die Wahl des Operationsverfahrens soll sich an folgendem Leitsatz orientieren: „Die plastische Deckung soll mit der größtmöglichen Sicherheit, der geringsten Morbidität und dem kleinsten Aufwand das sicherste Resultat erbringen.“ Spalthauttransplantate bleiben hiernach 3.-gradigen Druckgeschwüren vorbehalten. Freie Lappen stellen die ultima Ratio bei mehreren vorausgegangenen frustrierten Deckungsversuchen dar.

Auf Grund retrospektiver Untersuchungen unserer Operationsergebnisse haben wir dieses abgestufte Vorgehen modifiziert. Der direkte Wundverschluss ergibt bei entsprechender Operationstechnik gute Erfolge und ist daher bei uns Mittel der ersten Wahl, gefolgt von fasziokutanen Lappen, beide Verfahren gegebenenfalls in Kombination mit einer tiefen Muskeltransposition. Die letzte Stufe der standardmäßig eingesetzten Op.-Verfahren stellen muskulokutane Lappen dar. Fotos zu den im QZ am häufigsten angewendeten Lappenplastiken befinden sich im Anhang (siehe 7.3.).

Die entscheidende Maßnahme bei der postoperativen Nachbehandlung stellt die konsequente Druckentlastung des Op.-Bereiches bis zum Abschluss der Wundheilung dar [91]. Die hierzu häufig empfohlene Bauchlage [88, 144] wird von uns nicht mehr durchgeführt,

da sich die Lagerung in Spezialbetten als gleichwertig erwiesen hat und die Möglichkeit sozialer Kontakte weniger einschränkt. Einziger Nachteil sind die höheren Kosten.

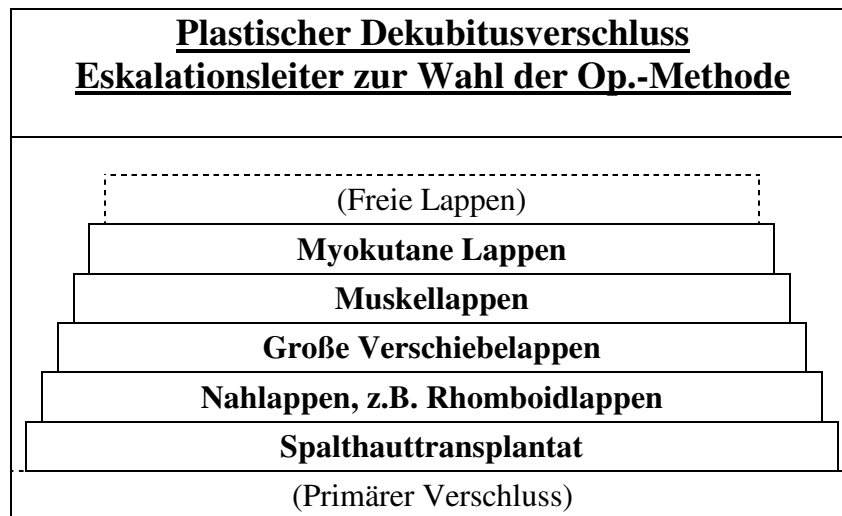


Tabelle 5: Stufenschema zur Wahl der Operationsmethode
(nach Lüscher [88]).

Ansonsten weichen unsere Therapiestandards (s.u.) nicht wesentlich von denen anderer Zentren ab. Lediglich die perioperative Antibiotikaphylaxe ist umstritten [93], setzt sich aber in jüngerer Zeit zunehmend durch. Bei einer 1994 von uns durchgeführten retrospektiven Untersuchung fanden wir prozentual weniger Komplikationen unter antibiotischem Schutz und führen seitdem regelhaft eine Prophylaxe nach Antibiotogramm durch.

1.2.3. Wundheilung

Als Wunde bezeichnet man die Trennung des Zusammenhangs von Geweben der Körperhülle, was in der Regel mit einem Substanzverlust verbunden ist. Man unterscheidet einfache Wunden, bei denen nur Haut und Unterhautfettgewebe betroffen sind, von komplizierten Wunden, bei denen auch tiefere Strukturen wie Faszien, Muskeln, Knochen oder innere Organe geschädigt sind.

Jede Wunde setzt im Organismus Reparaturmechanismen in Gang, die unabhängig von der Ursache, der Ausdehnung und der Lokalisation der Wunde nach dem gleichen Muster ablaufen. Man unterscheidet die primäre Wundheilung, die nur geringe Substanzverluste und erhaltenen Kontakt der Wundränder voraussetzt, von der sekundären, bei der Substanzdefekte aufgefüllt werden müssen. Kommt es hierbei nicht innerhalb von 8 Wochen zumindest zu einem Fortgang der Wundheilung, spricht man definitionsgemäß von einer chronischen Wunde [82].

Die Wundheilung ist kein rein lokaler Vorgang, sondern stellt eine komplexe Leistung des Gesamtorganismus dar, dessen Konstitution und Reaktionslage demzufolge Einfluss auf den Ablauf der Wundheilung haben. Man unterscheidet 3 zeitlich aufeinander folgende, sich überlappende Phasen [119].

1.2.3.1. Phase 1: Inflammatorische / exsudative / katabole Phase, Entzündungsphase

Die Entzündungsphase setzt unmittelbar nach Entstehung einer Wunde ein und dient im wesentlichen der Blutstillung und Wundreinigung. Sie dauert etwa 3 Tage.

Praktisch unmittelbar mit der Entstehung einer Wunde beginnen die Prozesse der Blutstillung, beginnend mit der Aggregation der Thrombozyten an kollagenen Bindegewebsfasern. Gleichzeitig wird über die Aktivierung des F VII durch den mit dem Blut in die Wunde gelangenden F III (Thrombokinase) die Gerinnungskaskade initiiert, an deren Ende die Längs- und Quervernetzung des Fibrins durch F XIII steht.

Ihren Namen verdankt die exsudative Phase der Erhöhung der Gefäßpermeabilität mit Austritt von Blutplasma in die Wunde und das umgebende Gewebe (Ödem). Dies wird zunächst durch aus Thrombozyten bzw. gewebsständigen Mastzellen freigesetzte vasoaktive Substanzen (Histamin, Serotonin, Kinine) bewirkt und setzt bereits nach 10 Minuten ein. Ein weiterer Exsudationsschub beginnt 1 – 2 Stunden später. Er ist ursächlich auf die durch die lokale Hypoxie bedingte Azidose zurückzuführen [109]. Durch die Plasmaexsudation wird eine Verdünnung toxischer Zerfallsprodukte bewirkt. Ferner fördert das feuchte Milieu die Umwandlung von Fibrozyten zu Fibroblasten, was für die weiteren Prozesse der Wundheilung von wesentlicher Bedeutung ist [119]. Schließlich findet man im Exsudat Gerinnungsfaktoren (u.a. F XIII), zahlreiche Wachstumsfaktoren und Zytokine, die für die Zellmigration bedeutsam sind (s.u.).

Fast gleichzeitig mit der Exsudation von Blutplasma kommt es zu einer zeitlich gestaffelten Einwanderung von verschiedenen Entzündungszellen aus den Blutgefäßen der Wundumgebung. Essentielle Voraussetzung hierfür ist die Expression von Adhäsionsmolekülen auf der Oberfläche der Endothelzellen (P-Selektin, E-Selektin, ICAM-1, ELAM-1), an die als erste Zellfraktion **neutrophile Granulozyten** mittels Oberflächenrezeptoren (LFA-1, Mac-1) binden [37]. Dieser Prozess ist bereits 1 Stunde nach Wundentstehung nachweisbar. Die Granulozyten wandern dann auf chemotaktischem Wege in die Wunde ein. Die chemotaktisch wirksamen Substanzen entstammen teils der Gerinnungs- (Fibrin- und Kollagenspaltprodukte) und Komplementkaskade (C3a und C5a), teils den Thrombozyten (EGF, IGF-1, PDGF, TGF- β). Die Aufgabe der Granulozyten besteht im Abräumen von Zelldetritus, Abbau von zerstörten Kollagenfasern und Fibrinfragmenten sowie der unspezifischen Infektabwehr. Das CRP spielt hier eine wichtige Rolle, indem Zelltrümmer gebunden sowie Bakterien und Pilze opsoniert werden [66, 83]. Nach einem Gipfel am 2. Tag nach Wundentstehung nimmt die Zahl der Granulozyten kontinuierlich ab, so dass sie am Ende der ersten Woche kaum noch nachweisbar sind [90].

Ebenfalls innerhalb der ersten Stunden nach einer Verwundung beginnt die Einwanderung von **Monozyten**, was gleichfalls durch Adhäsionsmoleküle auf den Endothelzellen unter Beteiligung des CRP [150] vermittelt wird. Allerdings sind zusätzlich zu den oben genannten weitere Lockstoffe für den chemotaktischen Einstrom verantwortlich (MIP-1, MIP-2, MCAF) [112]. Die Differenzierung zum aktiven **Makrophagen** wird dann durch Interferone vermittelt [65]. Die Konzentration der Wundmakrophagen erreicht ihr Maximum zwischen dem 3. und 5. Tag und fällt dann allmählich ab. Sie sind auch bei regelhafter Heilung noch nach Wochen im Wundbereich nachweisbar. – Die zentrale Rolle der Makrophagen bei der Wundheilung wurde schon frühzeitig erkannt [85]. In der Phase 1 ergänzen sie die Granulozyten bei der Beseitigung von Zelltrümmern und zerstörtem Bindegewebe sowie der Bekämpfung von Mikroorganismen. Zum anderen steuern sie über die Freisetzung von Mediatoren den weiteren Verlauf der Wundheilung, und dies über die Entzündungsphase hinaus. Die erste Aufgabe erfolgt teils intrazellulär durch Phagozytose, teils extrazellulär durch die Sezernierung von proteolytischen Enzymen (Elastase, Kollagenase, Kathepsin B, Plasminaktivator) [65]. Die hierbei entstehenden Abbauprodukte wirken chemotaktisch auf Monozyten oder werden von anderen Zellen zur Proteinsynthese ge-

nutzt. – Eine weitere wesentliche Funktion ist allen 3 Wundheilungsphasen zuzuordnen. Sie besteht in der Sekretion von Zytokinen (IL-1, Prostaglandine, PDGF, Komplementfaktoren, bFGF, EGF, PDGF, TGF- β , TNF- α), welche die Akkumulation, Proliferation und Funktion der verschiedensten Zelltypen wie Lymphozyten, Fibroblasten, Keratinozyten und Endothelzellen steuern [65, 113].

1.2.3.2. Phase 2: Proliferations- / Granulationsphase / anabole Phase

Der Beginn der proliferativen Phase (etwa am 3. Tag nach Wundentstehung) ist durch einen raschen Abfall der Granulozytenkonzentration gekennzeichnet. Auch in dieser Phase wirken zelluläre und extrazelluläre Prozesse zusammen.

Vorraussetzung für die Auffüllung einer Wunde mit Zellgewebe ist die Ausbildung einer stabilen **extrazellulären Matrix**. Sie besteht im wesentlichen aus Fibrin, verschiedenen Kollagentypen (vorwiegend Typ I und III) und Fibronectin, die miteinander und untereinander durch Faktor XIII vernetzt werden (s.o.). Diese Matrix bildet das Gerüst, auf dem unterschiedliche Zellen in die Wunde einwandern [50].

Obwohl die Einwanderung von **Lymphozyten** in das Wundgebiet bereits am 2. Tag nach Wundentstehung beginnt, sind sie funktionell der 2. Phase zuzuordnen. Die Migration erfolgt wie bei den Granulozyten und Makrophagen über Endotheladhäsion und Chemotaxis. Die Aktivierung wird initial durch Makrophagen, später auch durch bereits aktivierte Lymphozyten bewirkt. Ihre Konzentration erreicht am 7. Tag ein Maximum, um dann allmählich abzufallen [112]. Sie führen durch zahlreiche Zytokine (verschiedene Interleukine, IFN- γ , TNF- α , TNF- β , TGF- β , bFGF) direkt und indirekt über die Stimulation anderer Zelllinien zur Ausbildung und Verfestigung von Granulationsgewebe [40]. Die experimentelle Elimination von Lymphozyten aus der Wunde führt zu einer Herabsetzung der mechanischen Festigkeit des Granulationsgewebes und zu einem geringeren Kollagengehalt [112].

Etwa zeitgleich mit der Lymphozytenmigration beginnt die Proliferation und Einwanderung von ortständigen **Fibrozyten** und deren Aktivierung zu **Fibroblasten**. Diese Vorgänge werden durch Makrophagen- und Lymphozyten-Zytokine (verschiedene Interleukine, TNF- α , TNF- β , PDGF, TGF- β , u.a.) gesteuert [133]. Voraussetzung für die Migration ist die Expression von Integrin-Rezeptoren, die spezifisch an Fibrin binden. Eine unzureichende Rezeptorbildung lässt sich experimentell durch die Zugabe von F XIII normalisieren [105]. – Durch die Proliferation der Fibroblasten wird die zelluläre Grundlage des Granulationsgewebes geschaffen. Die extrazellulären gerüstbildenden und Füllsubstanzen (Kollagen I und III, Mucopolysaccharide, Glykosaminoglykane, Proteoglykane) werden ebenfalls von den Fibroblasten synthetisiert und sezerniert. Schließlich wird noch die Proliferation von weiteren, an der Wundheilung beteiligten Zellen (Endothelzellen, Keratinozyten, Epithelzellen) durch Zytokine (IGF-I, bFGF, TGF- β , PDGF, KGF) gesteuert. Hieraus wird die zentrale Stellung der Fibroblasten während der Granulationsphase ersichtlich [90, 112].

Für einen ungestörten Ablauf der Wundheilung ist eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff erforderlich. Ein niedriger lokaler Sauerstoffpartialdruck hemmt die Funktion von Enzymen der Kollagensynthese und die Quervernetzung von Kollagenmolekülen [58]. Ob hierbei eine Beeinträchtigung der F XIII-Funktion eine Rolle spielt, ist bisher nicht untersucht. Die zur Sauerstoffversorgung erforderliche Neoangiogenese erfolgt durch die Aussprossung von **Endothelzellen**, ausgehend von intakt gebliebenen Venolen der Wundum-

gebung. Initiiert wird dieser Prozess durch das in der Wunde bestehende Sauerstoffkonzentrationsgefälle. Der weitere Ablauf wird von vorwiegend aus Makrophagen und Fibroblasten stammenden Zytokinen (TNF- α , TGF- α , bFGF, VEGF) gesteuert und ist von einem hohen Laktat-Spiegel in der Wunde abhängig [44]. Die Angiogenese beginnt bereits während der 1. Phase der Wundheilung und ist für die Bildung von Granulationsgewebe unabdingbar. CRP besitzt einen hemmenden Effekt auf diesen Prozess [139].

1.2.3.3. Phase 3: Differenzierungsphase, Modulationsphase

Die Differenzierungsphase beginnt etwa eine Woche nach Wundentstehung und ist gekennzeichnet durch Wundkontraktion, Reepithelisierung und Modulation des Bindegewebes.

Unter dem Einfluss des Zytokin GM-CSF und Heparin differenziert sich ein Teil der Fibroblasten zu Myofibroblasten, die kontraktile Strukturen besitzen ähnlich denen der glatten Muskulatur. Diese Zellen heften sich an Kollagenfasern der Umgebung an und bewirken durch Zugkräfte eine Kontraktion der Wunde. Störungen der Adhäsionsfähigkeit an Kollagen können durch F XIII behoben werden [105].

Die Epithelisierung einer Wunde geht von intakten Epidermiszellen des Wundrandes oder von erhalten gebliebenen Hautanhangsgebilden aus und vollzieht sich durch von Zytokinen (EGF, bFGF, KGF) induzierter Mitose und Migration [145]. Voraussetzungen hierfür sind die Auffüllung der Wunde mit Granulationsgewebe bis ins Hautniveau und das Vorhandensein eines Gleitfilms. Letzterer wird durch die Verflüssigung von Fibrin durch Plasmin erzeugt [119]. Hierfür ist ein Absinken der lokalen F XIII-Konzentration erforderlich, so dass die protektive Wirkung dieses Faktors auf das Fibringerüst aufgehoben ist. Diese Abnahme ist auch deshalb nötig, weil der F XIII eine hemmende Funktion auf die Epithelproliferation besitzt. Der Rückgang der F XIII-Konzentration wird neben dem enzymatischen Abbau durch Elastase und Thrombin vermutlich durch eine verminderte Gefäßpermeabilität bewirkt. An diesem Prozess ist F XIII direkt beteiligt [152].

Schon am Anfang der Modulationsphase beginnt ein Umbau des Granulationsgewebes hin zu physiologischem Bindegewebe. Dies geschieht über einen Abbau des zunächst überwiegenden Kollagen Typ III und vermehrte Synthese von Kollagen Typ I, das am Ende der Modulationsphase nach einigen Monaten wieder 85 – 90 % der Bindegewebsfasern ausmacht. Gesteuert wird dieser Prozess durch sog. Matrixmetalloproteinasen (Kollagenasen, Gelatinasen, Stromelysine u.a.), die von Fibrozyten, Makrophagen und Keratinozyten synthetisiert und als Proenzyme in die Wunde sezerniert werden. Ihre bedarfsgerechte Aktivierung erfolgt durch mehrere Enzyme (Kathepsin, Plasmin, Kallikrein) [137]. Sie unterliegen verschiedenen regulierenden Einflüssen: Aktive MMP hemmen ihre Vorstufen; außerdem gibt es spezifische Gewebsinhibitoren (TIMP). Die einzelnen MMP wirken sehr spezifisch auf bestimmte Faserstrukturen [100].

Auch die zellulären Bestandteile der Wunde erfahren eine Modulation. Lymphozyten und Makrophagen verschwinden nahezu vollständig aus der Wunde, ebenso die Myofibroblasten. Dies geschieht vermutlich auf dem Wege der Apoptose [32]. Fibroblasten verringern sich deutlich und differenzieren sich zu Fibrozyten. Schließlich bildet sich noch ein Großteil der während der Granulationsphase im Überfluss gebildeten Kapillaren zurück, so dass Narben im Endeffekt weniger Blutgefäße aufweisen als die normale Dermis [119].

1.2.3.4. Wundheilungsstörungen

Bei Druckgeschwüren handelt es sich stets um chronische Wunden. Die Ursache für die gestörte Wundheilung stellt in aller Regel eine insuffiziente Durchblutung der Wundränder dar, so dass die katabole Phase mit Abräumung von Zelltrümmern, zerstörtem Bindegewebe, eingedrungenen Fremdpartikeln und Erregern nicht erfolgreich abläuft und dadurch der Übergang in die anabole Granulationsphase unterbleibt [109]. Gekennzeichnet ist dies durch einen erheblichen Überschuss von Lymphozyten und Metalloproteinasen im Wundgebiet.

Ziel der präoperativen Vorbereitung und anschließenden operativen Sanierung ist es, die chronische Wunde wieder in eine akute zu überführen, die dann im Idealfall primär verheilt. Der Erfolg wird von einer Reihe von lokalen und allgemeinen Faktoren beeinflusst.

Lokale Faktoren

Entscheidend für den Erfolg einer Operation ist eine gute Durchblutung und damit ausreichende Sauerstoffversorgung im Op.-Bereich (s.o.). Alle störenden Einflüsse sind daher möglichst schon vor der definitiven operativen Sanierung auszuschalten. Nekrotisches Gewebe in den Druckgeschwüren ist zu entfernen. Die Wundhöhle sollte keimarm und frei von Infektionen sein. Wundrandödeme sind durch physikalische Maßnahmen zu therapieren.

Operationsbedingte Faktoren

Neben der Beachtung der allgemein gültigen Regeln für die Durchführung von Operationen sind die richtige Wahl des Operationsverfahrens und die Operationstechnik von ausschlaggebender Bedeutung. Hierzu gehören ein radikales, aber dennoch schonendes Débridement unter Beachtung der anatomischen Strukturen, eine sorgfältige Blutstillung, eine ausreichende Wunddrainage und ein spannungsarmer, die Durchblutung möglichst wenig beeinträchtigender Wundverschluss. Größere Blutverluste müssen ausgeglichen werden, sofern sie hämodynamisch wirksam sind oder eine kritische Grenze unterschreiten, die wir bei einer Hämoglobinkonzentration von unter 10 g/dl sehen.

Patientenbedingte Faktoren

Die nachfolgend aufgezählten, die Wundheilung beeinflussenden Faktoren sind im wesentlichen einer Zusammenstellung von J. Wilde und J. Wilde jun. entnommen [147].

Bei älteren Patienten werden häufiger postoperative Wundheilungsstörungen beobachtet. Dies liegt vermutlich an den schlechteren Durchblutungsverhältnissen und an einer Abnahme der Bindegewebsqualität [120]. Wichtiger ist aber wohl die Zunahme der Morbidität im Alter mit Auswirkungen auf etliche, für die Wundheilung wesentliche Faktoren (s.u.).

Dem Ernährungsstatus wird ebenfalls ein Einfluss auf die Wundheilung zugeschrieben. Dies gilt sowohl für adipöse (vergleichsweise schlechte Durchblutung von Fettgewebe) wie kachektische Patienten. Letztere weisen häufig einen Mangel an Proteinen, Vitaminen und Spurenelementen (Eisen, Kupfer, Zink, Selen) auf, die für eine ungestörte Wundheilung essentiell sind. Insbesondere Vitamin A und C beeinflussen Quantität und Qualität der Bindegewebssynthese.

Auf die Rolle des Immunsystems wurde oben bereits eingegangen. Immundefekte können Folge von Mangelernährung, aber auch von anderen Erkrankungen sein. Hier sind parasitäre, bakterielle und Virusinfektionen zu nennen, ferner chronisch-entzündliche, konsumierende und Autoimmunerkrankungen.

Zu den Mangelzuständen mit Auswirkung auf die Wundheilung gehört auch ein erniedrigter F XIII-Spiegel, dessen Ursachen und Auswirkungen bereits dargelegt wurden.

Einige Grunderkrankungen haben durch ihren schädigenden Einfluss auf das Bindegewebe (rheumatischer Formenkreis), die Durchblutung (Diabetes mellitus, arterielle Verschlusskrankheit) oder die Plasmaproteinsynthese (Lebererkrankungen) negative Auswirkungen auf die Wundheilung. Hier sind auch schwere allgemeine Komplikationen in der postoperativen Phase wie Thromboembolien, Infektionen (z.B. Pneumonien) und Niereninsuffizienz zu nennen.

Verschiedene Medikamente wie Zytostatika, Immunsuppressiva, Antiphlogistika wie Glukokortikoide und Antikoagulantien (ASS, Marcumar) beeinflussen durch ihre spezifische Wirkung auf Zellen, Blutgerinnung und Immunsystem die Wundheilung.

Schließlich können noch in der Persönlichkeitsstruktur des Patienten liegende Gründe wie mangelnde Compliance zu Wundheilungsstörungen führen.

Arten der postoperativen Wundheilungsstörungen

Man unterscheidet üblicherweise 5 Arten von postoperativen lokalen Komplikationen [15]:

- Serom: Flüssigkeitsgefüllter (Lymphe, Serum, teilweise blutig tingiert) Hohlraum; Komplikation: Infektion → Abszess.
- Hämatom: Einblutung in die Wunde mit Ausbildung einer Höhle; Komplikation: Infektion → Abszess.
- Wundinfektion: Bakteriell bedingte Infektion; mit eitergefüllter Höhle → Abszess, diffus im Gewebe verteilt → Phlegmone, Erysipel.
- Dehiszenz: Auseinanderweichen der Wundränder ohne Nachweis einer Infektion, eines Hämatoms oder Seroms.
- Nekrose: Gewebsuntergang durch unzureichende Durchblutung

Bei der Entstehung von Seromen (Verminderung der Gefäßpermeabilität), Hämatomen (Fibrinvernetzung) und Dehiszenzen (Stabilisierung der Bindegewebsmatrix) könnte ein Mangel an F XIII ursächlich direkt beteiligt sein, an Infektionen indirekt, sofern es sich um superinfizierte Serome oder Hämatome handelt.

1.3. Problemstellung

Druckgeschwüre stellen eine der häufigsten Komplikationen einer Querschnittlähmung dar. Ihre operative Sanierung ist mit einem vergleichsweise hohen Risiko für Wundheilungsstörungen verbunden. Rund jeder 4. Patient erleidet eine solche Komplikation, jeder 10. muss deshalb erneut operiert werden. Dies verlängert den Krankenhausaufenthalt erheblich mit entsprechenden Einschränkungen der Lebensqualität und daraus resultierenden psychischen Belastungen, von den wirtschaftlichen Aspekten einmal abgesehen.

Vor diesem Hintergrund ist es unerlässlich, nach neuen therapeutischen Möglichkeiten zu suchen und zu prüfen, ob sie zur Verbesserung der operativen Ergebnisse beitragen können. Der Faktor XIII mit seinen zahlreichen Funktionen beim Wundheilungsprozess scheint solche Voraussetzungen zu bieten.

1.4. Ziel der Untersuchung

Es wird zunächst untersucht, ob der in der Literatur beschriebene Einfluss des Faktor XIII auf die postoperative Komplikationsrate auch bei Querschnittgelähmten, die sich einer Dekubitusoperation unterziehen müssen, zu beobachten ist. Darüber hinaus wird geprüft, ob durch eine F XIII-Substitution eine Verbesserung der operativen Ergebnisse erzielt werden kann.

2. Material und Methoden

2.1. Ort und Zeitraum der Untersuchung

Untersucht wurden querschnittgelähmte Patienten, die zwischen dem 01.01.1996 und dem 30.09.2001 im QZ des BUKH an einem Druckgeschwür operiert wurden. Ziel der Operationen war in allen Fällen die definitive Sanierung der Druckgeschwüre.

Die Untersuchung gliedert sich in eine erste prospektive Phase (01.01.1996 – 30.06.1997; Phase 1), in der ein möglicher Zusammenhang zwischen F XIII-Konzentration und operativem Ergebnis geprüft wurde, und eine zweite prospektive kontrollierte Phase (01.07.97 – 30.09.2001; Phase 2), in der in definierten Fällen eine perioperative F XIII-Substitution erfolgte. Als Kontrollgruppe dienen die im gleichen Zeitraum durchgeführten Dekubitusoperationen, bei denen keine Substitution erfolgte. Die Ergebnisse aus der Kontrollgruppe werden zusätzlich mit denen der Phase 1 verglichen.

2.2. Anzahl der Fälle und Ausschlusskriterien

Im beschriebenen Zeitraum wurden 741 Dekubitus-Operationen (ohne Druckgeschwüre mit Einbruch in Gelenke oder Hohlorgane) im QZ des BUKH durchgeführt. Im Interesse einer möglichst großen Homogenität der Fälle und zur Ausschaltung von Fehlerquellen wurden mehrere Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien festgelegt.

2.2.1. Definition der Einschluss- / Ausschlusskriterien

Drückgeschwüre mit Einbruch in das Hüftgelenk, das Rectum und die Urethra sind von der Untersuchung ausgeschlossen, weil sie häufig ein mehrschrittiges operatives Vorgehen erfordern und zudem wegen der Variabilität der Befunde keine einheitlichen OP-Standards bestehen. Welche der verbleibenden Fälle in die Untersuchung aufgenommen oder von ihr ausgeschlossen wurden, zeigt die nachfolgende Tabelle.

<u>Operationen im Zeitraum</u>	
Deku-Op. im Untersuchungszeitraum	741
% andere Lokalisationen	111
% Dekubitus Grad 1 - 3	102
% Gerinnungsstörungen	17
% Dialyse-Patienten	4
% F XIII-Fehlbestimmung	8
% F XIII-Best. außerhalb Vorgaben	5
% fehlende F XIII-Werte	39
% Reoperationen	43
kriterienkonforme Operationen	412

**Tabelle 6: Druckgeschwürsoperationen und Ausschlusskriterien;
gesamter Untersuchungszeitraum.**

- Es werden nur Druckgeschwüre an den „klassischen“ Lokalisationen Kreuzbein, Sitzbein und Trochanter major berücksichtigt.

- Ausgewertet werden nur Druckgeschwüre 4. & 5. Grades entsprechend der Klassifikation nach Daniel (s.o.).
- Ausgeschlossen werden Patienten mit vorbestehenden idiopathischen Gerinnungsstörungen und dialysepflichtige Patienten.
- Weitere Ausschlüsse erfolgen wegen offensichtlicher Fehlbestimmungen des F XIII im Labor oder, wenn die Bestimmung außerhalb des vorgegebenen zeitlichen Rahmens erfolgte.
- Bei einigen Patienten unterblieb unbeabsichtigt die Bestimmung des F XIII sowohl prä- als auch postoperativ.
- Schließlich bleiben Reoperationen wegen fehlgeschlagener Voroperation unberücksichtigt.

2.2.2. Gründe für den Ausschluss von der Untersuchung

2.2.2.1. Lokalisation und Graduierung der Druckgeschwüre

Der Beschränkung der Untersuchung auf die „klassischen“ Dekubitus-Lokalisationen und auf Druckgeschwüre der Stadien 4 und 5 liegen die gleichen Überlegungen zu Grunde: Für die genannten Lokalisationen und Stadien existieren im QZ des BUKH Therapiestandards, die aus unterschiedlichen Gründen für die ausgeschlossenen Operationen nicht bestehen. Solche Standards wurden sowohl für die präoperative als auch für die operative und postoperative Phase entwickelt. Sie werden nachfolgend kurz skizziert.

➤ Präoperative Phase:

Alle Patienten werden in Spezialbetten gelagert, die eine optimierte Druckverteilung auf die gesamte Auflagefläche des Patienten bewirken. Lokal erfolgt ein medikamentöses Débridement (überwiegend mit Alginaten), ergänzt ggf. durch eine chirurgische Nekrosenabtragung. Diese kann wegen der Querschnittlähmung fast immer ohne Narkose auf der Station durchgeführt werden und wird daher nicht als eigenständiger Eingriff aufgefasst. Auf diese Weise werden in der Regel weitgehend saubere und granulierende Wundflächen geschaffen. In den letzten 3 bis 4 Tagen vor Op. kommen dann antiseptische Salbenverbände (Betaisodona®-Salbe) zur Anwendung, nachdem zuvor ein Wundabstrich zur Keim- und Resistenzbestimmung entnommen wurde.

➤ Operative Phase:

Direkt vor Op.-Beginn bekommen alle Patienten ein Antibiotikum entsprechend dem präoperativ angefertigten Antibiotogramm. Diese Prophylaxe wird für insgesamt 48 Stunden fortgeführt. Das operative Vorgehen gliedert sich in 2 Abschnitte:

1. Ulkusresektion: Hier wird zunächst die gesamte Ulkushöhle vollständig exziiert (sog. Pseudotumortechnik), nachdem sie zuvor mit Methylenblau farbig markiert wurde. Prominente oder unregelmäßig begrenzte knöcherne Strukturen werden anschließend geglättet, auch wenn sie nicht entzündlich geschädigt sind. Am Ende dieser Phase wird seit Juli 1997 in bestimmten Fällen F XIII (500 E. Fibrogammin®) substituiert.

2. Wundverschluss: Dann wird die Wundhöhle verschlossen entweder in direktem, mehrschichtigem Nahtverfahren, wenn dies unter vertretbarer Spannung möglich ist, oder mittels lokaler fasziokutaner oder muskulokutaner Lappenplastiken. In die Tiefe der Wunde werden grundsätzlich 1 bis 2 Redondrainagen platziert.

➤ Postoperative Phase:

Die Patienten verbleiben bis zum Abschluss der Wundheilung, d.h. bis zum Entfernen der Hautnähte am 16. und 17. postoperativen Tag in dem druckentlastenden Spezialbett. Am 18. Tag erfolgt die Remobilisation im Rollstuhl für zunächst 2 x 15 Minuten. Diese Mobilisationszeiten werden von Tag zu Tag verdoppelt. Nach 5 Tagen entsprechend einer Mobilisationszeit von 2 x 4 Stunden gilt die postoperative Phase als abgeschlossen.

Therapiestandards <u>postoperative Phase</u>	
1. Tag	Redons lockern, offene Wundbehandlung
2. Tag	Redons entfernen
16./17. Tag	Fäden entfernen
18. Tag	Bettwechsel, Beginn der Remobilisation
22. Tag	Vollmobilisation (2 x 4 Stunden)
23. Tag	Ende der postop. Phase

Tabelle 7: Standardisiertes Therapieschema nach operativ versorgten Druckgeschwüren; „klassische“ Lokalisationen.

2.2.2.2. Idiopathische Gerinnungsstörungen und Dialysepflicht

Es ist nicht sinnvoll, Untersuchungen über die klinische Bedeutung des in der Gerinnungskaskade am Ende stehenden Faktor XIII durchzuführen bei Patienten, die unter Störungen der Gerinnungsabläufe in den vorausgehenden Phasen leiden. Vergleichbares gilt bei Dialysepatienten, da während des Dialysevorgangs durch den Kontakt mit Fremdoberflächen beständig Gerinnungsfaktoren aktiviert und damit verbraucht werden [11].

2.2.2.3. Fehlbestimmung des F XIII / fehlende F XIII-Werte

Fehlerhafte Bestimmungen werden angenommen, wenn alle postoperativen F XIII-Werte eines Tages höher als die zugehörigen präoperativen Werte liegen, ohne dass eine Substitution des Faktor XIII durchgeführt wurde. Ursächlich kommen nur eine falsche oder unterlassene Eichung des Testverfahrens in Betracht. Ausgeschlossen werden auch die Fälle, bei denen der Bestimmungszeitpunkt des F XIII außerhalb des festgelegten Zeitraums liegt (s.u.).

2.2.2.4. Reoperationen

Der Ausschluss erfolgt, um nicht andere, im Patienten liegende Ursachen für die Wundheilungsstörungen mehrfach in die Untersuchung aufzunehmen und so die Ergebnisse zu verfälschen.

2.3. Untersuchungsgut

2.3.1. Phasenzuordnung der F XIII-Messwerte

Von den verbleibenden 412 Op. wurde in 67 Fällen nur der prä- oder postoperative F XIII-Werte bestimmt, so dass 345 komplette Datensätze für die Untersuchung zur Verfügung stehen. Bei Phase 1 werden im Interesse einer größeren Datenmenge auch die inkompletten Sätze in die Untersuchung aufgenommen, bei denen also nicht beide F XIII-Werte bestimmt wurden.

<u>Ausgewertete Operationen</u>			
Faktor XIII	Phase 1	Phase 2	Phase 1&2
F XIII prä- und postop. bestimmt	65	280	345
F XIII nur präop. bestimmt	19	22	41
F XIII nur postop. bestimmt	22	4	26
Summe	106	306	412

Tabelle 8: Untersuchungsgut: Aufschlüsselung nach Phasen und F XIII-Messwerten.

2.3.2. Zusammensetzung des Untersuchungsgutes

2.3.2.1. Druckgeschwüre

Die Verteilung der operierten Druckgeschwüre auf die verschiedenen Lokalisationen und die Stadienzuordnung sind in Tabelle 11 dargestellt.

<u>Druckgeschwüre</u> <u>Lokalisation und Stadium</u>			
<u>Lokalisation/Stadium</u>	4.°ig	5.°ig	Summe
Kreuzbein	67	44	111
Sitzbein	140	73	213
Trochanter	59	29	88
Summe	266	146	412

Tabelle 9: Verteilung der Druckgeschwüre nach Lokalisation und Stadium.

2.3.2.2. Patientengut

Die Zuordnung zu Geschlecht und Lähmungshöhe (Halsmarklähmung = Tetra, Brust- und Lendenmarklähmung = Para) ergibt sich aus Tabelle 12. Eine Differenzierung nach der Lähmungsursache (Unfall- oder Erkrankungsfolge) oder Lähmungsart (komplett/inkomplett) wird nicht vorgenommen.

<u>Geschlecht und Lähmungstyp</u>			
<u>Geschlecht/Lähmung</u>	Para	Tetra	Summe
männlich	251	83	334
weiblich	61	17	78
Summe	312	100	412

Tabelle 10: Untersuchungsgut, aufgeteilt nach Geschlecht und Lähmungstyp.

Die Altersverteilung der Patienten zeigt Tabelle 13. Der jüngste Patient war zum Op.-Zeitpunkt 6,4 Jahre, der älteste 90,0 Jahre alt.

<u>Altersverteilung in Jahren (n = 412)</u>						
Alter	< 30	30 - 39	40 - 49	50 - 59	>= 60	Summe
Anzahl	73	99	88	72	80	412
Prozent	17,7%	24,0%	21,4%	17,5%	19,4%	100,0%

Tabelle 11: Untersuchungsgut: absolute und relative Altersverteilung.

2.3.3. Faktor XIII

2.3.3.1. Bestimmungsmethode

Zur Bestimmung der F XIII-Konzentration wird im BUKH Berichrom® F XIII der Firma Dade Behring eingesetzt. Dieses Verfahren nutzt die Tatsache, dass bei von F XIII katalysierten chemischen Prozessen Ammoniak (NH_3) freigesetzt wird. Im Lösungsansatz wird F XIII durch Thrombin und Fibrin zu F XIIIa aktiviert. Dies katalysiert dann eine kovalente Bindung zwischen Glycinethylester und einem synthetischen Oligopeptid unter Freisetzung von NH_3 . Unter quantitativem Umsatz des NH_3 wird in einem weiteren chromogenen Reaktionsschritt NADH zu NAD oxidiert, dessen Konzentrationszunahme dann photometrisch bestimmt wird [28]. Es wird also tatsächlich die relative Höhe des aktivierten (= aktivierbaren) Faktor XIII, also der F XIIIa bestimmt. In dieser Arbeit werden synonym auch die Begriffe F XIII, F XIII-Konzentration, F XIII-Aktivität etc. benutzt.

Die Messfehlerbreite (Variationskoeffizient) ist mit 1 – 5 % für Normalplasmen angegeben. Der lineare Messbereich liegt zwischen 0 und 150 % der Norm. Werte über 150 % unterliegen also einem gewissen Vorbehalt [28]. Praktikabilität und Reproduzierbarkeit wurden in mehreren Untersuchungen bestätigt [47, 128].

2.3.3.2. Bestimmungszeitraum

In die Untersuchung eingeschlossen wurden nur F XIII-Werte, die innerhalb von 72 Stunden präoperativ und 24 Stunden postoperativ bestimmt worden sind. Die relativ große präoperative Zeitspanne wurde aus organisatorischen Gründen gewählt: an Wochenenden findet keine F XIII-Bestimmung statt. Da in dieser Zeitspanne in keinem Fall chirurgische Débridements an den Druckgeschwüren durchgeführt wurden, ist bis zur Op. von einer weitgehend unveränderten F XIII-Konzentration auszugehen. Entsprechende Untersuchungen stützen diese Annahme [128]. – Zusätzlich wurde bei den meisten substituierten Fällen eine weitere F XIII-Bestimmung nach Abschluss der Substitution vorgenommen.

2.3.3.3. Substitutionsindikation und Substitutionsschema

In Phase 2 wurde immer dann eine im Op. beginnende F XIII-Substitution angestrebt, wenn der präoperative Wert bei $\leq 85\%$ lag. Diese Konzentration stellt den Mittelwert zwischen der Untergrenze des Referenzbereiches (80 %) und dem in Phase 1 gefundenen empirischen Cut-point (90 %) dar. Ab Juli 1999 wurde zusätzlich in einigen Fällen eine Substitution vorgenommen, wenn die postoperative F XIII-Konzentration unter 80 % gesunken war. Voraussetzung für jede Substitution war die für die Anwendung von Blutprodukten vorgeschriebene Einwilligung der Patienten.

Unabhängig vom Beginn (intraop. oder am 1. Tag postop.) wurden allen Patienten jeweils 500 E. Fibrogammin® HS an 4 aufeinander folgenden Tagen verabreicht. Eine Einheit (E.) entspricht dabei laut Herstellerangaben der Faktor-XIII-Aktivität von 1 ml frischem Citratplasma (Mischplasma) gesunder Spender [4]. Dies entspricht einer absoluten Konzentration von 20 µg/ml.

2.3.4. Potentielle Störfaktoren

2.3.4.1. Patienteneigenschaften

Bestimmten Patienteneigenschaften wie Alter und Geschlecht werden Einflüsse auf die Wundheilung zugeschrieben. Zusätzlich wird unter diesem Aspekt die Lähmungshöhe untersucht.

2.3.4.2. Vom Druckgeschwür abhängige Störfaktoren

Es wird eine getrennte Aufschlüsselung der 3 untersuchten Lokalisationen nach operativem Ergebnis absolut und in Relation zur F XIII-Konzentration vorgenommen. Ferner wird der Einfluss der Graduierung und der Tatsache, ob es sich um einen Erst- oder Rezidiveingriff handelt, auf die Wundheilung untersucht. In diese Rubrik gehören noch die verschiedenen Operationsmethoden.

2.3.4.3. C-reaktives Protein (CRP)

Als Indikator für entzündliche Prozesse kann ein erhöhtes CRP Hinweis auf eine bakterielle Infektion im Ulkusbereich sein, was die Wundheilung bekanntlich negativ beeinflussen kann. Allerdings ist das CRP auch bei zahlreichen anderen entzündlichen Prozessen erhöht [132]. Darüber hinaus besitzt das CRP direkte Einflüsse auf die Wundheilungsprozesse (s.o.). Schließlich ist auch eine direkte Beziehung zwischen der CRP- und F XIII-Konzentration beschrieben worden [33].

2.3.4.4. Hämoglobin (Hb) und Blutverlust

Eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gewebes ist notwendige Voraussetzung für eine ungestörte Wundheilung. Daher wird der Einfluss der postoperativen Hb-Konzentration untersucht. Außerdem wird der intraoperative Blutverlust indirekt an Hand der Differenz zwischen prä- und postoperativer Hb-Konzentration erfasst und mögliche Korrelationen mit dem Faktor XIII und Auswirkungen auf die Wundheilung untersucht.

2.3.5. Definition von Komplikation und Reoperation

Als Komplikation gewertet wurden alle Veränderungen im Op.-Gebiet, die das terminierte Ende der postoperativen Phase (s. Tabelle 9) um wenigstens 2 Tage verlängerten.

Eine Reoperation lag dann vor, wenn noch während der laufenden stationären Behandlung ein erneuter Eingriff an gleicher Stelle erforderlich wurde. Eine Indikation hierzu wurde dann gesehen, wenn eine konservative Therapie erfahrungsgemäß keine ausreichend belastbare Narbenbildung erbracht hätte oder mit einem inakzeptabel hohen Zeitaufwand verbunden wäre.

2.4. Statistische Methodik

Es wird eine Aufteilung der in die Untersuchung aufgenommenen Fälle nach 3 Kriterien vorgenommen:

1. Fälle ohne postoperative Wundheilungsstörungen (= **primär**),
2. Fälle mit postoperativen Wundheilungsstörungen (= **Kpl.**),
3. Fälle mit schwerwiegenden Komplikationen, die ein erneutes operatives Vorgehen erforderlich machten (= **Re-Op.**).

Als **Signifikanzniveau** wird **p = 0,05** festgelegt. Folgende statistische Testverfahren werden eingesetzt:

Faktor XIII-Mittelwerte und operatives Ergebnis

Die prä- und postoperativen F XIII-Mittelwerte werden in Relation zum operativen Ergebnis gesetzt. Hierzu wird jeweils eine **Null- (H_0)** und **Alternativhypothese (H_1)** formuliert und mit dem **t-Test für unverbundene Stichproben** als **parametrischer Test** geprüft. Voraussetzung für die Verlässlichkeit des „klassischen“ t-Testes ist, dass sich die Varianzen beider Stichproben innerhalb definierter Grenzen bewegen. Anderenfalls kann die Irrtumswahrscheinlichkeit **heteroskedastisch** berechnet werden. – Aussagen zur Relevanz der Ergebnisse werden mit dem **Konfidenzintervall (KI)** getroffen. Hiermit wird ein statistischer Wahrscheinlichkeitsbereich definiert, in dem sich bei der vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit ($p = 0,05$) 95 % der zu erwarteten Messwerte befinden.

Empirischer Cut-point und Komplikationsrate

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde ein **empirischer Cut-point** gefunden, d.h. eine konkrete F XIII-Konzentration, an der sich die untersuchte Stichprobe in 2 Kollektive aufteilen lässt, die **prozentual** unterschiedliche Komplikations- und Reoperationsraten aufweisen. Die statistische Relevanz dieser Ergebnisse wird mit dem χ^2 -Test als **nichtparametrischer Test** und zusätzlich mit dem **Konfidenzintervall** geprüft.

Potentielle Störgrößen

Zusätzlich zu den schon genannten statistischen Testverfahren wird in den Fällen, bei denen es sich um verbundene Stichproben handelt, sich also jeweils ein F XIII-Wert einem bestimmten Wert der potentiellen Störgröße paarweise zuordnen lässt, die Korrelation der Werte mit der **linearen Regressionsrechnung** überprüft. Es werden jeweils der **Regressionskoeffizient** und das **Bestimmtheitsmaß** angegeben. Bei **stetigen Merkmalen** wurde zudem nach einem **empirischen Cut-point** gesucht, dessen statistische Relevanz ebenfalls mit dem χ^2 -Test, ergänzt durch das **Konfidenzintervall**, geprüft wird.

3. Ergebnisse der Untersuchung

Als Signifikanzniveau wird $p = 0,05$ festgelegt, d.h. eine Irrtumswahrscheinlichkeit von maximal 5 %.

Die Auswertung der Untersuchungsergebnisse von Phase 1 und 2 folgt einem einheitlichen Schema: Die gemessenen F XIII-Konzentrationen werden in Beziehung gesetzt zu den Fällen mit primärer Wundheilung, mit lokalen Komplikationen insgesamt und mit „schwerwiegenden Komplikationen“, die ein erneutes operatives Vorgehen erforderlich machten (Reoperationen). Die statistische Überprüfung erfolgt mittels des t-Tests für unverbundene Werte. Zusätzlich erfolgt eine Aufteilung der F XIII-Messwerte entlang eines empirischen Cut-point. Die statistische Überprüfung erfolgt mit dem χ^2 -Test. Bei Ergebnissen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 20 % ist zusätzlich das Konfidenzintervall (KI) und die absolute oder relative Differenz der verglichenen Größen angegeben.

Eine ausführliche Wiedergabe der statistischen Ergebnisse einschließlich grafischer und tabellarischer Darstellungen befindet sich im Anhang.

3.1. Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution

3.1.1. Phase 1

Zwischen dem 01.01.1996 und dem 30.06.1997 wurden im QZ insgesamt 106 Operationen durchgeführt, die den oben formulierten Einschlusskriterien entsprechen. Bei 65 Fällen wurden sowohl der prä- als auch der postoperative F XIII-Wert bestimmt, bei 19 nur der präoperative, bei 22 nur der postoperative. In die Auswertung sind jeweils alle Messwerte aufgenommen.

3.1.1.1. Faktor XIII präoperativ und operative Ergebnisse

Die präoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,240$).

Die präoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,305$).

Die Komplikationsraten ober- und unterhalb eines Cut-point von 100 % F XIII-Aktivität unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,759$).

Die Reoperationsraten ober- und unterhalb eines Cut-point von 100 % F XIII-Aktivität unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,597$).

3.1.1.2. Faktor XIII postoperativ und operative Ergebnisse

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,500$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 11 % über dem der Reoperationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,057$; $KI = 7,44 \pm 11,83$).

Die Komplikationsraten ober- und unterhalb eines Cut-point von 90 % F XIII-Aktivität unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,966$).

Die Reoperationsrate unterhalb eines Cut-point von 90 % F XIII-Aktivität liegt um 13 % über der oberhalb des Cut-point. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,068$; $KI = 17,06 \pm 12,01$).

3.1.2. Phase 2

Zwischen dem 01.07.1997 und dem 30.09.2001 wurden im QZ insgesamt 280 studienkonforme Operationen durchgeführt, bei denen sowohl der prä- als auch der postoperative F XIII-Wert bestimmt wurden. In 26 weiteren Fällen wurde nur der prä- oder postoperative F XIII-Wert bestimmt; sie sind in den nachfolgenden Ergebnissen nicht enthalten. Bei 60 Fällen erfolgte eine F XIII-Substitution. 51 mal wurde die erste Dosis intraoperativ gegeben, 9 mal am Tag nach der Operation, wenn die postoperative F XIII-Konzentration unter 80 % gesunken war. Diese substituierten Fälle werden gesondert ausgewertet.

3.1.2.1. Faktor XIII präoperativ und operative Ergebnisse

Der präoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 5 % über dem der Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,118$; $KI = 4,73 \pm 6,68$).

Der präoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 8 % über dem der Reoperationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,075$; $KI = 8,30 \pm 8,31$).

Die Komplikationsrate unterhalb von 100 % F XIII-Aktivität liegt um 10 % über der oberhalb von 100 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,086$; $KI = 17,73 \pm 12,03$).

Die Reoperationsrate unterhalb von 100 % F XIII-Aktivität liegt um 8 % über der oberhalb von 100 %. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,050$; $KI = 11,65 \pm 8,82$).

3.1.2.2. Faktor XIII postoperativ und operative Ergebnisse

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 4 % über dem der Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,123$; $KI = 3,89 \pm 5,25$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 5 % über dem der Reoperationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,157$; $KI = 5,04 \pm 7,69$).

Die Komplikationsrate unterhalb von 90 % F XIII-Aktivität liegt um 12 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,038$; $KI = 21,01 \pm 11,57$).

Die Reoperationsrate unterhalb von 90 % F XIII-Aktivität liegt um 6 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,099$; $KI = 9,65 \pm 8,27$).

3.1.3. Vergleich der Ergebnisse von Phase 1 & 2

Die Ergebnisse von Phase 1 und 2 (ohne substituierte Fälle) sind hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen F XIII-Konzentration und operativen Ergebnissen statistisch ausgewertet. Die Daten sind hierbei entsprechend den oben eingeführten Cut-points aufgeteilt.

3.1.3.1. Faktor XIII präoperativ und operative Ergebnisse

Vergleich der F XIII-Aktivität beider Phasen insgesamt:

Der präoperative F XIII-Mittelwert der Phase 1 liegt um 2 % über dem der Phase 2. Dies ist nicht signifikant ($p = 0,099$; $KI = 4,04 \pm 5,70$).

Die präoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne Komplikationen unterscheiden sich in beiden Untersuchungsphasen nicht signifikant ($p = 0,574$).

Der präoperative F XIII-Mittelwert der Fälle mit Komplikationen liegt in Phase 1 um 11 % über dem der Phase 2. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,122$; $KI = 10,68 \pm 13,26$).

Die präoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle mit Reoperationen unterscheiden sich in beiden Untersuchungsphasen nicht signifikant ($p = 0,429$).

Vergleich der Komplikations-/Reoperationsrate beider Phasen:

Die Komplikationsraten der beiden Untersuchungsphasen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,725$).

Die Reoperationsraten der beiden Untersuchungsphasen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,831$).

3.1.3.2. Faktor XIII postoperativ und operative Ergebnisse

Vergleich der F XIII-Aktivität beider Phasen insgesamt:

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte unterscheiden sich in beiden Untersuchungsphasen nicht signifikant ($p = 0,746$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne Komplikationen unterscheiden sich in beiden Untersuchungsphasen nicht signifikant ($p = 0,552$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle mit Komplikationen unterscheiden sich in beiden Untersuchungsphasen nicht signifikant ($p = 0,705$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich in beiden Untersuchungsphasen nicht signifikant ($p = 0,321$).

Vergleich der Komplikations-/Reoperationsrate beider Phasen:

Die Komplikationsraten der beiden Untersuchungsphasen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,616$).

Die Reoperationsraten der beiden Untersuchungsphasen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,915$).

3.2. Fälle mit F XIII-Substitution

In 51 studienkonformen Fällen erfolgte eine Substitution des Faktor XIII.

3.2.1. Isolierte Auswertung der substituierten Fälle

3.2.1.1. Faktor XIII präoperativ und operative Ergebnisse

Der präoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 6 % über dem der Komplikationen. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,012$; $KI = 6,16 \pm 4,43$).

Der präoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 10 % über dem der Reoperationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,052$; $KI = 7,06 \pm 5,07$).

3.2.1.2. F XIII 24 Stunden postoperativ und operative Ergebnisse

Der präoperative F XIII-Mittelwert (71,6 %) ist signifikant niedriger als der postoperative F XIII-Mittelwert (77,8 %) ($p = 0,021$; $KI = 6,12 \pm 5,16$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 7 % über dem der Komplikationen. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,037$; $KI = 8,17 \pm 7,64$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 5 % über dem der Reoperationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,105$; $KI = 6,77 \pm 8,40$).

Die Komplikationsrate unterhalb von 90 % F XIII-Aktivität liegt um 34 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,057$; $KI = 70,11 \pm 27,66$).

Die Reoperationsrate unterhalb von 90 % F XIII-Aktivität liegt um 12 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,198$; $KI = 21,74 \pm 16,86$).

3.2.1.3. Faktor XIII nach Substitutionsende

Nach Abschluss der F XIII-Substitution wurde bei 44 Fällen die F XIII-Aktivität erneut bestimmt.

Vergleich der F XIII-Aktivität am 1. postoperativen Tag und nach Substitutionsende:

Der F XIII-Mittelwert 24 Stunden postoperativ (77,5 %) ist signifikant niedriger als der F XIII-Mittelwert nach Substitutionsende (107,0 %) ($p < 0,001$; $KI = 29,48 \pm 7,19$).

Faktor XIII nach Substitutionsende und operative Ergebnisse

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 10 % über dem der Komplikationen. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,033$; $KI = 10,26 \pm 10,13$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,257$).

Die Komplikationsrate unterhalb von 90 % F XIII-Aktivität liegt um 56 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,005$; **KI: nicht bestimmbar, s. Anhang**).

Die Reoperationsrate unterhalb von 90 % F XIII-Aktivität liegt um 6 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,106$; **KI = $88,46 \pm 10,31$**).

3.2.2. Vergleich der Fälle mit und ohne F XIII-Substitution

3.2.2.1. Faktor XIII postoperativ

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Substitution liegt um 12 % über dem der substituierten Fälle. Dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$; **KI = $12,04 \pm 5,22$**).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne Komplikationen unterscheiden sich um 10 % zugunsten der Fälle ohne Substitution. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,018$; **KI = $9,79 \pm 6,26$**)

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle mit Komplikationen unterscheiden sich um 14 % zugunsten der Fälle ohne Substitution. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,006$; **KI = $14,07 \pm 9,09$**)

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich um 12 % zugunsten der Fälle ohne Substitution. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,076$; **KI = $12,04 \pm 13,09$**).

3.2.2.2. Operative Ergebnisse

Die Komplikationsrate der Fälle mit Substitution liegt um 15 % über jener der Fälle ohne Substitution. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,034$; **KI = $29,63 \pm 14,42$**).

Die Reoperationsraten der beiden Kollektiven unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,649$).

3.3. Phase 1 & 2: gemeinsame Auswertung

Die gemeinsame Auswertung beider Phasen erfolgt, da sie insgesamt für die Untersuchung der potentiellen Störfaktoren herangezogen werden. Fälle, bei denen nur die prä- oder postoperative F XIII-Aktivität gemessen wurde, bleiben dabei unberücksichtigt.

3.3.1. Faktor XIII präoperativ und operative Ergebnisse

Der präoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 3 % über dem mit Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,157$; **KI = $3,44 \pm 5,82$**).

Der präoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 8 % über dem mit schwerwiegenden Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,053$; **KI = $7,72 \pm 6,71$**).

Die Komplikationsrate unterhalb von 100 % F XIII-Aktivität liegt um 7 % über der oberhalb von 100 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,145$; $KI = 12,90 \pm 10,53$).

Die Reoperationsrate unterhalb von 100 % F XIII-Aktivität liegt um 6 % über der oberhalb von 100 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,074$; $KI = 9,41 \pm 7,82$).

3.3.2. Faktor XIII postoperativ und operative Ergebnisse

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 4 % über dem mit Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,102$; $KI = 3,74 \pm 4,70$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 6 % über dem mit schwerwiegenden Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,057$; $KI = 6,77 \pm 6,68$).

Die Komplikationsrate unterhalb von 90 % F XIII-Aktivität liegt um 9 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,065$; $KI = 16,02 \pm 10,12$).

Die Reoperationsrate unterhalb von 90 % F XIII-Aktivität liegt um 7 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,031$; $KI = 11,17 \pm 7,20$).

3.3.3. Prä- / postoperative F XIII-Differenz und operative Ergebnisse

Die Mittelwerte der prä-/postoperativen F XIII-Differenz der Fälle ohne und mit Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,875$).

Die Mittelwerte der prä-/postoperativen F XIII-Differenz der Fälle ohne und mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,716$).

Die Komplikationsraten ober- und unterhalb des Median der prä-/postoperativen F XIII-Differenz (17 %) unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,573$).

Die Reoperationsraten ober- und unterhalb des Median der prä-/postoperativen F XIII-Differenz (17 %) unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,468$).

3.4. Untersuchung potentieller Störfaktoren

Es kommen die gleichen statistischen Tests wie bei der F XIII-Auswertung zur Darstellung. Zusätzlich wird in einigen Fällen noch eine Regressionsrechnung für 2 stetige Merkmale vorgenommen. Die direkten Beziehungen zwischen der untersuchten Größe und der Komplikations- bzw. Reoperationsrate sowie deren Abhängigkeit von der F XIII-Konzentration werden untersucht.

3.4.1. Alter der Patienten

3.4.1.1. Alter und Faktor XIII

F XIII präoperativ

Es gibt einen leichten Abfall der präoperativen F XIII-Aktivität mit zunehmendem Patientenalter, aber keine signifikante Korrelation zwischen den beiden Größen (**Regressionskoeffizient: - 0,094; Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,019$**).

Bei der Aufteilung der Werte am Altersmedian (45 Jahre) weist das jüngere Kollektiv eine um 6 % höhere F XIII-Aktivität auf. Dieser Unterschied ist signifikant (**$p = 0,030$; $KI = 6,08 \pm 5,63$**).

Patienten über 58 Jahre (4. Quartil) weisen eine um 10 % niedrigere F XIII-Aktivität auf als das 1. – 3. Quartil. Dieser Unterschied ist signifikant (**$p = 0,002$; $KI = 10,10 \pm 5,87$**).

F XIII postoperativ

Es gibt einen geringen Abfall der postoperativen F XIII-Aktivität mit zunehmendem Patientenalter ohne signifikante Korrelation zwischen den beiden Größen (**Regressionskoeffizient: - 0,048; Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,003$**).

Bei der Aufteilung der Werte am Altersmedian (44 Jahre) weist das jüngere Kollektiv eine um 4 % höhere F XIII-Aktivität auf. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (**$p = 0,161$; $KI = 3,52 \pm 4,93$**).

Patienten über 57 Jahre (4. Quartil) weisen eine um 5 % niedrigere F XIII-Aktivität auf als das 1. – 3. Quartil. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (**$p = 0,119$; $KI = 4,54 \pm 5,26$**).

3.4.1.2. Alter und operative Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der Fälle mit Komplikationen liegt um 6 % über dem ohne Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (**$p = 0,067$; $KI = 3,54 \pm 3,69$**).

Die Durchschnittsalter der Fälle ohne und mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant (**$p = 0,647$**).

Die Komplikationsraten oberhalb und unterhalb des Durchschnittsalters (46 Jahre) unterscheiden sich nicht signifikant (**$p = 0,202$**).

Die Reoperationsraten oberhalb und unterhalb des Durchschnittsalters (46 Jahre) unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,555$).

3.4.2. Geschlecht der Patienten

3.4.2.1. Faktor XIII prä- und postoperativ

Die präoperativen F XIII-Mittelwerte der männlichen und weiblichen Patienten unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,293$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der männlichen und weiblichen Patienten unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,917$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne Komplikationen unterscheiden sich bei männlichen und weiblichen Patienten nicht signifikant ($p = 0,888$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle mit Komplikationen unterscheiden sich bei männlichen und weiblichen Patienten nicht signifikant ($p = 0,668$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich bei männlichen und weiblichen Patienten signifikant (**p: nicht zu berechnen, s. Anhang**).

3.4.2.2. Geschlecht und operative Ergebnisse

Männer weisen eine um 12 % höhere Komplikationsrate auf. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,072$; $KI = 18,78 \pm 13,12$).

Männer weisen eine um 10 % höhere Reoperationsrate auf. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,035$; $KI = 13,19 \pm 7,02$).

3.4.2.3. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Männliche Patienten

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 3 % über dem der Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,143$; $KI = 3,28 \pm 4,95$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 5 % über dem der schwerwiegenden Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,112$; $KI = 5,20 \pm 6,51$).

Die Komplikationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 13 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,025$; $KI = 23,26 \pm 13,66$).

Die Reoperationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 6 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,034$; $KI = 13,54 \pm 10,40$).

3.4.2.4. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Weibliche Patienten

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,231$).

Postoperative F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit schwerwiegenden Komplikationen: **t-Test nicht anwendbar** (s. Anhang).

Die Komplikationsraten oberhalb und unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % unterscheiden sich nicht signifikant (**p = 0,450**).

Die Reoperationsraten oberhalb und unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % unterscheiden sich nicht signifikant (**p = 0,400**).

3.4.3. Lähmungstyp (Paraplegie / Tetraplegie)

3.4.3.1. Faktor XIII prä- und postoperativ

Paraplegikern weisen einen um 14 % höheren präoperativen F XIII-Mittelwert auf als Tetraplegiker. Dieser Unterschied ist signifikant (**p < 0,001; KI = 14,16 ± 5,83**).

Paraplegikern weisen einen um 12 % höheren postoperativen F XIII-Mittelwert auf als Tetraplegiker. Dieser Unterschied ist signifikant (**p < 0,001; KI = 12,16 ± 5,29**).

Paraplegikern weisen einen um 13 % höheren postoperativen F XIII-Mittelwert bei den Fällen ohne Komplikationen auf als Tetraplegiker. Dieser Unterschied ist signifikant (**p < 0,001; KI = 12,86 ± 5,56**).

Paraplegikern weisen einen um 11 % höheren postoperativen F XIII-Mittelwert bei den Fällen mit Komplikationen auf als Tetraplegiker. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (**p = 0,093; KI = 10,48 ± 9,72**).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich bei Paraplegikern und Tetraplegikern nicht signifikant (**p = 0,538**).

3.4.3.2. Lähmungstyp und operative Ergebnisse

Die Komplikationsraten der beiden Lähmungstypen unterscheiden sich nicht signifikant (**p = 0,450**).

Die Reoperationsraten der beiden Lähmungstypen unterscheiden sich nicht signifikant (**p = 0,271**).

3.4.3.3. F XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Paraplegiker

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 6 % über dem der Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (**p = 0,081; KI = 4,76 ± 5,46**).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 10 % über dem der schwerwiegenden Komplikationen. Dieser Unterschied ist signifikant (**p = 0,018; KI = 10,01 ± 7,38**).

Die Komplikationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 10 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (**p = 0,094; KI = 17,31 ± 14,22**).

Die Reoperationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 11 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,010$; $KI = 16,26 \pm 10,73$).

3.4.3.4. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Tetraplegiker

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,314$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,304$).

Die Komplikationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 17 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,166$; $KI = 23,89 \pm 20,69$).

Die Reoperationsraten oberhalb und unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,983$).

3.4.4. Lokalisation der Druckgeschwüre

3.4.4.1. Faktor XIII prä- und postoperativ

Die F XIII-Mittelwerte der Druckgeschwüre über dem Kreuzbein und Sitzbein unterscheiden sich weder präoperativ ($p = 0,476$) noch postoperativ ($p = 0,232$) signifikant.

Die F XIII-Mittelwerte der Druckgeschwüre über dem Kreuzbein und Trochanter unterscheiden sich weder präoperativ ($p = 0,937$) noch postoperativ ($p = 0,580$) signifikant.

Die F XIII-Mittelwerte der Druckgeschwüre über dem Sitzbein und Trochanter unterscheiden sich weder präoperativ ($p = 0,533$) noch postoperativ ($p = 0,086$) signifikant.

3.4.4.2. Lokalisationen und operative Ergebnisse

Die Komplikationsraten der 3 untersuchten Lokalisationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,927$).

Die Reoperationsraten der 3 untersuchten Lokalisationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,640$).

3.4.4.3. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Kreuzbein

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,247$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 16 % über dem der schwerwiegenden Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,070$; $KI = 15,96 \pm 20,37$).

Die Komplikationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 12 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,240$).

Die Reoperationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 8 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,137$; $KI = 10,00 \pm 9,01$).

3.4.4.4. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Sitzbein

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 7 % über dem der Komplikationen. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,038$; $KI = 7,19 \pm 6,37$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 9 % über dem der schwerwiegenden Komplikationen. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,040$; $KI = 10,08 \pm 8,34$).

Die Komplikationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 13 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,073$; $KI = 24,14 \pm 14,50$).

Die Reoperationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 9 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,068$; $KI = 14,59 \pm 11,08$).

3.4.4.5. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Trochanter

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,248$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,334$).

Die Komplikationsraten oberhalb und unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,870$).

Die Reoperationsraten oberhalb und unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,700$).

3.4.5. Dekubitusstadium

3.4.5.1. Faktor XIII prä- und postoperativ

Die präoperativen F XIII-Mittelwerte der Druckgeschwüre 4.° und 5.° unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,266$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Druckgeschwüre 4.° und 5.° unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,182$; $KI = 3,33 \pm 4,90$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne Komplikationen unterscheiden sich bei Druckgeschwüren 4.° und 5.° nicht signifikant ($p = 0,171$; $KI = 3,89 \pm 5,59$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle mit Komplikationen unterscheiden sich bei Druckgeschwüren 4.° und 5.° nicht signifikant ($p = 0,544$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich bei Druckgeschwüren 4.° und 5.° nicht signifikant ($p = 0,926$).

3.4.5.2. Dekubitusstadium und operative Ergebnisse

Die Komplikationsrate der Druckgeschwüre 4.° liegt um 12 % über jener der Druckgeschwüre 5.°. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,031$; $KI = 19,01 \pm 11,87$).

Die Reoperationsraten der beiden Dekubitusstadien unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,341$).

3.4.5.3. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Druckgeschwüre 4.°

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 4 % über dem der Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,116$; $KI = 4,38 \pm 5,70$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 8 % über dem der schwerwiegenden Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,061$; $KI = 8,47 \pm 8,33$).

Die Komplikationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 14 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,037$; $KI = 26,10 \pm 13,26$).

Die Reoperationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 5 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,013$; $KI = 17,56 \pm 9,71$).

3.4.5.4. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Druckgeschwüre 5.°

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,216$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,291$).

Die Komplikationsraten oberhalb und unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,768$).

Die Reoperationsraten oberhalb und unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,828$).

3.4.6. Erst- / Rezidivoperation

3.4.6.1. Faktor XIII prä- und postoperativ

Die präoperativen F XIII-Mittelwerte der Erst- und Rezidivoperationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,220$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Rezidivoperationen liegt um 5 % über dem der Erstoperationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,090$; $KI = 4,56 \pm 5,59$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Rezidivoperationen liegt bei den Fällen ohne Komplikationen um 7 % über dem der Erstoperationen. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,029$; $KI = 6,87 \pm 6,70$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle mit Komplikationen unterscheiden sich bei Erst- und Rezidivoperationen nicht signifikant ($p = 0,716$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich bei Erst- und Rezidivoperationen nicht signifikant ($p = 0,416$).

3.4.6.2. Erst- / Rezidivoperation und operative Ergebnisse

Die Komplikationsraten der Erst- und Rezidivoperationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,495$).

Die Reoperationsraten der Erst- und Rezidivoperationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,304$).

3.4.6.3. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Erstoperationen

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,386$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,226$).

Die Komplikationsraten oberhalb und unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,388$).

Die Reoperationsraten oberhalb und unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,395$).

3.4.6.4. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Rezidive

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 10 % über dem der Komplikationen. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,019$; $KI = 9,61 \pm 7,45$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 16 % über dem der schwerwiegenden Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,080$; $KI = 16,03 \pm 9,73$).

Die Komplikationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 19 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,036$; $KI = 36,63 \pm 18,70$).

Die Reoperationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 14 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,006$; $KI = 21,43 \pm 12,76$).

3.4.7. Operationsmethoden

3.4.7.1. Débridement

Faktor XIII prä- und postoperativ

Der präoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Knochenresektion liegt um 5 % über dem mit Knochenresektion. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,156$; $KI = 4,63 \pm 7,10$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Knochenresektion liegt um 4 % über dem mit Knochenresektion. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,165$; $KI = 3,91 \pm 5,81$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Knochenresektion liegt bei den Fällen ohne Komplikationen um 5 % über dem mit Knochenresektion. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,103$; $KI = 5,37 \pm 7,00$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Komplikationen unterscheiden sich bei den Fällen ohne und mit Knochenresektion nicht signifikant ($p = 0,988$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich bei den Fällen ohne und mit Knochenresektion nicht signifikant ($p = 0,570$).

Knochenresektion und Art des Wundverschlusses: Operative Ergebnisse

Bei den Fällen mit Knochenresektion unterscheiden sich die Komplikationsraten der beiden Methoden des Wundverschlusses (Lappenplastiken und direkter Wundverschluss) nicht signifikant ($p = 0,852$).

Bei den Fällen mit Knochenresektion unterscheiden sich die Reoperationsraten der beiden Methoden des Wundverschlusses (Lappenplastiken und direkter Wundverschluss) nicht signifikant ($p = 0,905$).

Weichteilresektion und Art des Wundverschlusses: Operative Ergebnisse

Bei den Fällen ohne Knochenresektion unterscheiden sich die Komplikationsraten der beiden Methoden des Wundverschlusses (Lappenplastiken und direkter Wundverschluss) nicht signifikant ($p = 0,169$; $KI = 26,99 \pm 26,30$).

Bei den Fällen ohne Knochenresektion unterscheiden sich die Reoperationsraten der beiden Methoden des Wundverschlusses (Lappenplastiken und direkter Wundverschluss) nicht signifikant ($p = 0,228$).

3.4.7.2. Wundverschluss

Faktor XIII prä- und postoperativ

Der präoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Lappenplastik liegt signifikant über dem der Fälle mit Lappenplastik ($p = 0,008$; $KI = 7,73 \pm 5,48$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Lappenplastik liegt signifikant über dem der Fälle mit Lappenplastik ($p < 0,001$; $KI = 9,67 \pm 4,73$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Lappenplastik liegt bei den Primärheilungen signifikant über dem der Fälle mit Lappenplastik ($p < 0,001$; $KI = 10,74 \pm 6,08$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Lappenplastik liegt bei den Komplikationen nicht signifikant über dem der Fälle mit Lappenplastik ($p = 0,232$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Lappenplastik liegt bei den Reoperationen nicht signifikant über dem der Fälle mit Lappenplastik ($p = 0,822$).

Lappenplastiken und Art des Débridements: Operative Ergebnisse

Bei den Lappenplastiken unterscheiden sich die Komplikationsraten der beiden Arten des Débridements (ohne und mit Knochenresektion) nicht signifikant ($p = 0,199$; $KI = 23,46 \pm 24,79$).

Bei den Lappenplastiken unterscheiden sich die Reoperationsraten der beiden Arten des Débridements (ohne und mit Knochenresektion) nicht signifikant ($p = 0,644$).

Direkter Wundverschluss und Art des Débridements: Operative Ergebnisse

Beim direkten Wundverschluss unterscheiden sich die Komplikationsraten der beiden Arten des Débridements (ohne und mit Knochenresektion) nicht signifikant ($p = 0,647$).

Beim direkten Wundverschluss liegt die Reoperationsrate der Fälle mit Knochenresektion signifikant über der ohne Knochenresektion ($p = 0,049$; $KI = 13,53 \pm 9,18$).

3.4.7.3. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Weichteilresektion

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 8 % über dem mit Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,068$; $KI = 7,73 \pm 8,41$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 17 % über dem mit schwerwiegenden Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,117$; $KI = 17,05 \pm 17,60$).

Die Komplikationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 16 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,121$; $KI = 27,59 \pm 19,65$).

Die Reoperationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 7 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,091$; $KI = 10,34 \pm 9,30$).

3.4.7.4. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Knochenresektion

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,250$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 5 % über dem mit schwerwiegenden Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,148$; $KI = 4,57 \pm 7,25$).

Die Komplikationsraten oberhalb und unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,226$).

Die Reoperationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 7 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,105$; $KI = 10,97 \pm 9,17$).

3.4.7.5. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Lappenplastiken

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,424$).

Die postoperativen F XIII-Mittelwerte der Fälle ohne und mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,470$).

Die Komplikationsraten oberhalb und unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,242$).

Die Reoperationsraten oberhalb und unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,314$).

3.4.7.6. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Direkter Wundverschluss

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 6 % über dem mit Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,093$; $KI = 5,55 \pm 6,42$).

Der postoperative F XIII-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 12 % über dem mit schwerwiegenden Komplikationen. Dieser Unterschied ist signifikant ($p = 0,025$; $KI = 12,09 \pm 8,62$).

Die Komplikationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 9 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,177$; $KI = 14,90 \pm 13,32$).

Die Reoperationsrate unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % liegt um 9 % über der oberhalb von 90 %. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,052$; $KI = 12,67 \pm 9,60$).

3.4.8. C-reaktives Protein (CRP)

3.4.8.1. CRP und F XIII präoperativ

Korrelation zwischen CRP und F XIII-Aktivität präoperativ:

Es gibt einen leichten Abfall der präoperativer F XIII-Aktivität mit ansteigendem CRP, aber keine signifikante Korrelation zwischen den beiden Größen (**Regressionskoeffizient: - 0,099; Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,010$**).

Fälle mit einer CRP-Konzentration von über 2,0 mg/dl (empirischer Cut-point) weisen eine um 5 % niedrigere F XIII-Aktivität auf. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (**p = 0,082; KI = 5,06 ± 5,65**).

Fälle mit einem CRP unter 0,8 mg/dl (1. Quartil) weisen eine um 9 % höhere F XIII-Aktivität auf. Dieser Unterschied ist signifikant (**p = 0,004; KI = 9,27 ± 6,97**).

3.4.8.2. CRP präoperativ und operative Ergebnisse

Die mittlere CRP-Konzentration der Fälle ohne Komplikationen liegt um 0,8 mg/dl unter der mit Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (**p = 0,133; KI = 0,76 ± 1,05**).

Die CRP-Konzentration der Fälle ohne und mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant (**p = 0,389**).

Die Fälle mit einer CRP-Konzentration von über 2,0 mg/dl (empirischer Cut-point) weisen eine signifikant höhere Komplikationsrate auf (**p = 0,005; KI = 27,99 ± 12,58**).

Die Reoperationsraten unter- und oberhalb einer CRP-Konzentration von über 2,0 mg/dl (empirischer Cut-point) unterscheiden sich nicht signifikant (**p = 0,244**).

3.4.9. Hämoglobin (Hb)

3.4.9.1. Hämoglobin und Faktor XIII

Es gibt einen Anstieg der präoperativer F XIII-Aktivität mit zunehmender Hb-Konzentration, aber keine signifikante Korrelation zwischen den beiden Größen (**Regressionskoeffizient: 0,178; Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,016$**).

Die präoperative F XIII-Aktivität der Fälle unterhalb des Hb-Median (13 g/dl) liegt signifikant unter der oberhalb des Hb-Median (**p = 0,042; KI = 5,72 ± 5,52**).

Es gibt einen Anstieg der postoperativer F XIII-Aktivität mit zunehmender Hb-Konzentration, aber keine signifikante Korrelation zwischen den beiden Größen (**Regressionskoeffizient: 0,211; Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,041$**).

Die postoperative F XIII-Aktivität der Fälle unterhalb des Hb-Median (12,2 g/dl) liegt signifikant unter der oberhalb des Hb-Median (**p = 0,007; KI = 7,55 ± 5,43**).

3.4.9.2. Hämoglobin postoperativ und operative Ergebnisse

Der Hb-Mittelwert der Fälle ohne Komplikationen liegt um 0,2 g/dl unter dem mit Komplikationen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (**p = 0,172; KI = 0,31 ± 0,44**).

Die Hb-Mittelwerte der Fälle ohne und mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant (**p = 0,587**).

Die Fälle mit einer Hb-Konzentration von über 12,2 mg/dl (Mittelwert) weisen eine signifikant höhere Komplikationsrate auf (**p = 0,041; KI = 19,00 ± 13,38**).

Die Reoperationsraten unter- und oberhalb einer Hb-Konzentration von über 12,2 mg/dl (Mittelwert) unterscheiden sich nicht signifikant (**p = 0,369**).

3.4.10. Prä- / postoperative Hb-Differenz

3.4.10.1. Prä- / postoperative Hb-Differenz und F XIII-Differenz

Ein zunehmender perioperativer Hb-Abfall ist mit einem entsprechenden F XIII-Abfall verbunden. Über 50 % der Wertepaare zeigen hierbei eine direkte Korrelation (**Regressionskoeffizient: 0,569; Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,271$**).

Die prä-/postoperative F XIII-Differenz der Fälle unterhalb des mittleren Hb-Abfalls (1,4 g/dl) ist signifikant niedriger als oberhalb dieses Mittelwertes (**p < 0,001; KI = 10,80 ± 3,47**).

3.4.10.2. Prä- / postoperative Hb-Differenz und operative Ergebnisse

Die Mittelwerte der prä-/postoperativen Hb-Differenz der Fälle ohne und mit Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant (**p = 0,791**).

Die Mittelwerte der prä-/postoperativen Hb-Differenz der Fälle ohne und mit schwerwiegenden Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant (**p = 0,368**).

Die Komplikationsraten unter- und oberhalb einer prä-/postoperativen Hb-Differenz von 1,4 mg/dl (Mittelwert) unterscheiden sich nicht signifikant (**p = 0,759**).

Die Reoperationsraten unter- und oberhalb einer prä-/postoperativen Hb-Differenz von 1,4 mg/dl (Mittelwert) unterscheiden sich nicht signifikant (**p = 0,889**).

4. Diskussion

4.1. Eigene Ergebnisse und Literaturvergleich

4.1.1. Vergleich der Ergebnisse von Phase 1 & 2

4.1.1.1. F XIII präoperativ

In Phase 1 reichen die präoperativen F XIII-Werte ($n = 84$) von 70 bis 168 %. Der Mittelwert liegt bei 111,6 % (Standardabweichung: $s = 21,4$), der Median bei 106,5 %.

Die präoperativen F XIII-Werte / Phase 2 ($n = 220$; ohne substituierte Fälle) bewegen sich zwischen 51 und 234 %. Der Mittelwert liegt bei 107,6 ($s = 25,4$), der Median bei 102,5 %.

Die Streubreite ist also größer als in Phase 1 (183 vs. 98 %), das Minimum niedriger (51 vs. 70 %), das Maximum höher (234 vs. 168 %). Mittelwert und Median liegen rund 4 % unterhalb von denen der Phase 1. Beide Phasen zeigen ein verschiedenes Verteilungsmuster: In Phase 1 liegen 65 % der Messwerte über der 100-%-Marke, in Phase 2 sind dies nur 53 %. Trotzdem gibt es keinen signifikanten Unterschied bei den F XIII-Konzentrationen beider Kollektive ($p = 0,099$). Die beiden Phasen zeigen also unterschiedliche Verteilungsmuster der F XIII-Aktivität, wobei die Messwerte der Phase 2 wegen der erheblich höheren Fallzahl die tatsächlichen Verhältnisse eher widerspiegeln.

Präoperative F XIII-Aktivität und operative Ergebnisse

Die in Phase 1 gemessenen präoperativen F XIII-Konzentrationen lassen keinerlei Zusammenhang mit den operativen Ergebnissen erkennen. Dies gilt sowohl für die Komplikationen insgesamt als auch für die „schweren“, die einen Zweiteingriff nach sich zogen. Der F XIII-Mittelwert der Op. mit komplikativem Verlauf liegt sogar über dem mit primärer Wundheilung (110,7 vs. 114,7 %), bei den schweren Komplikationen hingegen darunter (107,0 %). Die genannten Unterschiede sind nicht signifikant ($p = 0,240$ bzw. $0,305$). Auch bei Einführung eines Cut-point, der etwas willkürlich 10 Prozentpunkte oberhalb des empirischen Cut-point bei der postoperativen F XIII-Aktivität angesiedelt ist, kommt man zu keinem anderen Ergebnis. Die Komplikationshäufigkeit diesseits des Grenzwertes beträgt 23,6 %, jenseits liegt sie bei 20,7 %. Die entsprechenden Werte für die schweren Komplikationen lauten: 9,1 % bzw. 13,8 %. Auch diese Unterschiede sind nicht signifikant: $p = 0,759$ bzw. $0,597$.

Bei Aufteilung der F XIII-Werte der Phase 2 (ohne F XIII-Substitution; $n = 220$) in Quartile kristallisieren sich prozentuale Unterschiede in der Komplikationsrate zu ungunsten niedrigerer F XIII-Konzentrationen heraus. Dies gilt sowohl für die Wundheilungsstörungen insgesamt als auch für die schwereren mit der Folge eines Zweiteingriffes. Die Überprüfung mittels t-Test ergibt allerdings keine Signifikanz ($p = 0,118$; KI = $4,73 \pm 6,68$ bzw. $p = 0,075$; KI = $8,30 \pm 8,31$). Nach Aufteilung der Werte am Cut-point (100 %) werden die Unterschiede deutlicher: Die Komplikationsrate insgesamt beträgt unterhalb des Cut-point 29,8 %, darüber 21,3 % ($p = 0,086$; KI = $17,73 \pm 12,03$). Die entsprechenden Zahlen für die schweren Komplikationen lauten 14,0 % bzw. 7,1 % ($p = 0,050$; KI = $11,65 \pm 8,82$). Bei den schweren Komplikationen findet man also einen signifikanten Unterschied, der in Anbetracht des KI von der Größenordnung her nicht bedeutsam sein muss.

Die präoperativen F XIII-Aktivitäten in beiden Gruppen unterscheiden sich weder bei den Fällen mit Primärheilung ($p = 0,574$) noch bei den kompliziertem Verläufen ($p = 0,122$) noch bei den Reoperationen ($p = 0,429$) signifikant.

Ferner ergibt der t-Test in beiden Untersuchungsphasen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den präoperativen F XIII-Konzentrationen und Wundheilungsstörungen. In Phase 2 ($p = 0,118$) ist hier aber eher eine Korrelation möglich als in Phase 1 ($p = 0,240$). Noch auffälliger wird dieser Unterschied bei der Aufteilung des Untersuchungsgutes an der 100-%-Marke (χ^2 -Test: $p = 0,086$ vs. $0,759$).

Die gleichen statistischen Untersuchungen ergeben für die Reoperationen noch divergierendere Ergebnisse, wobei hier die 1. Phase jeweils zuerst genannt ist (t-Test: $p = 0,305$ vs. $0,075$; χ^2 -Test: $p = 0,597$ vs. $0,050$).

Die Gründe für die abweichenden Ergebnisse der beiden Phasen dürften in den unterschiedlichen Fallzahlen und dem anderen Verteilungsmuster zu suchen sein.

4.1.1.2. F XIII postoperativ

Die postoperativen F XIII-Werte wurden ausnahmslos innerhalb von 24 Stunden nach der Op. bestimmt. Sie liegen in Phase 1 ($n = 87$) zwischen 54 und 141 %. Der Mittelwert beträgt 88,9 % ($s = 20,1$ %), der Median 88,0 %. Der durchschnittliche Abfall von 22,7 % gegenüber den Ausgangswerten ist hoch signifikant (t-Test: $p < 0,001$).

Die postoperativen F XIII-Werte der Phase 2 ($n = 220$; ohne substituierte Fälle) liegen zwischen 44 und 171 %. Der Mittelwert beträgt 89,8 % ($s = 21,4$), der Median 87,0 %. Der durchschnittliche Abfall von 17,8 % gegenüber den Ausgangswerten ist hoch signifikant (t-Test: $p < 0,001$).

Die Streubreite der Messwerte ist in Untersuchungsphase 2 größer. Standardabweichung und die Mediane unterscheiden sich nur unwesentlich. Signifikante Unterschiede bestehen weder für die F XIII-Werte insgesamt (t-Test: $p = 0,746$) noch bei Primärheilung ($p = 0,552$), bei den Komplikationen ($p = 0,705$) oder Reoperation ($p = 0,321$).

Postoperative F XIII-Aktivität und operative Ergebnisse

Die postoperative F XIII-Aktivität der Komplikationen zeigt in Phase 1 keinen wesentlichen Unterschied zu der bei den Primärheilungen ($p = 0,500$), in Phase 2 ist der Unterschied deutlicher ($p = 0,123$). Bei den Reoperationen deutet sich in beiden Phasen eine mögliche Korrelation an ($p = 0,057$ vs. $0,157$), die allerdings nicht signifikant ist.

Ähnliches gilt für den empirischen Cut-point von 90 %. Die Phase 1 zeigt keinen Unterschied der Komplikationsrate beiderseits der 90-%-Marke ($p = 0,966$), in Phase 2 ist dieser sogar signifikant ($p = 0,038$). Bei der Reoperationsrate bestehen in beiden Phasen deutliche Unterschiede zugunsten höherer F XIII-Konzentrationen ($p = 0,068$; $KI = 17,06 \pm 12,01$ % bzw. $p = 0,099$; $KI = 9,65 \pm 8,27$).

Mittlere F XIII-Konzentration (88,9 vs. 90,8 %) und Verteilungsmuster am Cut-point (in Phase 1 liegen 42,5 % der Werte oberhalb des Cut-point, in Phase 2 sind dies 43,6 %) unterscheiden sich nur unwesentlich. Der um 4 % höheren präoperative F XIII-Mittelwert der Phase 1 ist durch einen um fast 5 % stärkeren postoperativen Abfall praktisch ausgegli-

chen. Dies dürfte der Grund dafür sein, dass die Ergebnisse der beiden Phasen postoperativ besser zueinander passen.

Fazit: Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Ergebnisse der Phase 1 bereits Anhaltspunkte für die Bedeutung der postoperativen F XIII-Aktivität für den Wundheilungsprozess liefern. Dies war Anlass dafür, eine 2. Untersuchungsphase direkt anzuschließen, in der dann zusätzlich bei erniedrigten präoperativen (in einigen Fällen auch postoperativen) F XIII-Werten der Faktor substituiert wurde. Die Ergebnisse der substituierten Fälle werden später dargelegt.

4.1.2. Gemeinsame Betrachtung der beiden Phasen und Literaturvergleich

Die gemeinsame Auswertung der beiden Untersuchungsphasen kann ohne Bedenken erfolgen, da sich ihr Design nur dadurch unterscheidet, dass in Phase 2 in bestimmten Fällen eine F XIII-Substitution erfolgt ist. Auf diese Weise gelangt man zu repräsentativeren Fallzahlen mit entsprechend größerer statistischer Aussagekraft. Es werden wie in Phase 2 nur komplette Datensätze berücksichtigt, von denen also prä- und postoperative F XIII-Werte vorliegen. Dadurch fallen zwar einige Werte aus Phase 1 weg, dafür liegt den folgenden Ergebnissen immer dasselbe Kollektiv zugrunde, was eine mögliche Fehlerquelle ausschließt.

4.1.2.1. Faktor XIII präoperativ

In beiden Untersuchungsphasen zusammen reichen die präoperativen F XIII-Werte ohne die substituierten Fälle ($n = 285$) von 51 bis 234 %. Der Mittelwert liegt bei 108,2 % (Standardabweichung: $s = 24,5$), der Median bei 103 %.

Vergleichbare Angaben findet man in der Literatur nicht vor 1970, da erst 1968 ein für die klinische Anwendung praktikables, quantitatives Testverfahren, nämlich ein immunologischer Hemmtest, veröffentlicht wurde [17]. Frühere Arbeiten bleiben deshalb wegen der eingeschränkten Aussagekraft an dieser Stelle unerwähnt. Die Auswertung der Literatur erfolgt unter 2 Gesichtspunkten.

Streuung der Laborwerte

Literaturangaben:

- In der ältesten Untersuchung wurden bei 140 Patienten mit einem breiten Operationspektrum präoperative F XIII-Werte von 40 bis 143 % gefunden [54]. Nur in dieser Arbeit werden die Werte weiter aufgeschlüsselt. Danach lag jeweils ein knappes Drittel zwischen 40 und 91 bzw. 105 und 143 %, die restlichen rund 40 % zwischen 92 und 104 %. Die F XIII-Konzentration wurde mit dem schon genannten immunologischen Hemmtest bestimmt. Unsere, in Phase 1 & 2 gemessenen Werte liegen höher. Unterteilt man sie in gleicher Weise, ergeben sich folgende Messbereiche: 51 – 99 %, 100 – 141 %, 142 – 234 %. Inwieweit dies den unterschiedlichen Messmethoden anzulasten ist, bleibt unklar, da vergleichende Untersuchungen der beiden Verfahren nicht zu finden waren.
- Mit der gleichen Messmethode wurde in einer anderen Untersuchung eine durchschnittliche F XIII-Konzentration von 85 % (Magenoperationen, $n = 62$) bzw. 100 %

(Gallenoperationen, n = 44) gefunden. Diese Werte liegen also deutlich unter unseren [51].

- In einer weiteren Arbeit wurden 43 Laparotomie-Patienten in 2 Risikogruppen bzgl. der Gefahr einer Bauchwandruptur unterteilt [115]. Bei normalem Risiko lag der präoperative F XIII durchschnittlich bei 100 %, in der Risikogruppe bei 75 % (ohne Wundruptur) bzw. 66 % (mit Wundruptur). Auch hier liegen die Werte also unter unseren, wobei wiederum eine andere Messmethode (Immunelektrophorese) angewandt wurde. Für diese Methode gibt der Hersteller (Dade Behring) des im BUKH angewandten Tests (Berichrom® F XIII, s.o.) einen Korrelationskoeffizienten von 0,8 bis 0,95 an [28]. Rechnet man die Werte entsprechend um, gelangt man zu ähnlichen Größenordnungen wie in unserer Untersuchung.

Seit Anfang der 90er Jahre wird praktisch nur noch das gleiche Testverfahren wie im BUKH verwendet.

- Bei 18 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom lagen diese Werte zwischen ca. 90 und 120 % (aus graphischer Darstellung entnommen), bei einer zusätzlichen Einzel-fallbetrachtung bei ca. 150 % [96].
- Bei 22 Patienten mit Tumoren im Kopf-Halsbereich wurden Werte von 79 – 150 % gefunden [18].
- Bei einem gleichartigen Patientengut (n = 17) streuten die Werte von 90 – 140 % [24].
- Eine weitere Untersuchung an 40 Neugeborenen und Kleinkindern, die sich einer Herzoperation unterziehen mussten, ergab in 2 unterschiedlichen Kollektiven deutlich niedrigere Mittelwerte (55 bzw. 80 %) [155]. Das erklärt sich aus der Tatsache, dass Neugeborene deutlich tiefere F XIII-Konzentrationen (im Mittel 36 %) aufweisen und Erwachsenenwerte erst mit 8 – 9 Jahren erreicht werden [80]. Unter den von uns untersuchten Patienten befindet sich ein zum Op.-Zeitpunkt 6,4 Jahre altes Kind, das präoperativ eine F XIII-Aktivität von 96 % aufwies; der postoperative Wert wurde nicht bestimmt.

Fazit: Dort, wo absolute Zahlen angegeben sind, finden sich wesentliche Unterschiede zu den hier erhobenen Ergebnissen nur in frühen Studien, die vermutlich methodisch bedingt oder einem anderen Patientengut mit physiologisch niedrigeren Werten (Neugeborene und Kleinkinder) zuzuschreiben sind. Die absolute Streubreite ist in der vorliegenden Untersuchung allerdings deutlich größer. Als einzig denkbare Erklärung kommen die höheren Fallzahlen in Frage, die von keiner der zitierten Untersuchungen erreicht werden. In der umfangreichsten dieser Studien (n = 140) wurde auch die zweitgrößte Streuung der Messwerte (103 %) gefunden, was diese Erklärung stützt [54].

Laborwerte außerhalb des Referenzbereiches

53 Patienten (= 15 %) beider Phasen einschließlich der substituierten Fälle, alle ohne Anhalt für einen hereditären F XIII-Mangel, weisen eine präoperative F XIII-Aktivität von unter 80 %, davon in 20 Fällen sogar unter 70 % auf, liegen also unterhalb des von uns verwendeten Referenzbereiches von 80 – 120 %. – Das gleiche gilt für Werte oberhalb der Norm. In unserem Untersuchungsgut fanden wir bei 73 Patienten (= 21 %) Konzentrationen über 120 %, davon 12 über 150 % und 3 über 200 %.

Literaturangaben:

- In einer der schon zitierten Arbeiten wird ebenfalls von Werten unter 80 und 70 % berichtet, ohne dass die Häufigkeit genannt ist [54]. In einer weiteren Studie sind Durchschnittswerte von 75 bzw. 66 % Beleg für unterhalb der Norm liegende Messwerte [115].
- Überhöhte Werte finden sich ebenfalls in 4 der oben genannten Studien wieder, von denen bei 3 Untersuchungen das gleiche Messverfahren wie bei uns angewandt wurde [18, 24, 54, 96].

Fazit: Die große Streuung der F XIII-Messwerte mit F XIII-Aktivitäten deutlich ober- und unterhalb des Referenzbereiches findet sich auch in allen anderen Arbeiten wieder, die Angaben hierzu enthalten. Ob Patienten individuell konstant erhöhte oder erniedrigte Werte aufweisen, ist anscheinend bisher nicht untersucht worden. Niedrige Werte ließen sich in unserem Patientenkollektiv als erworbener F XIII-Mangel interpretieren infolge der chronisch-entzündlichen Prozesse, die bei Druckgeschwüren ablaufen.

Faktor XIII präoperativ und operative Ergebnisse

Die durchschnittliche präoperative F XIII-Konzentration der Verläufe ohne Komplikationen liegt um 3,5 % über der mit Komplikationen und um 7,7 % über der mit schweren Komplikationen (= Reoperationen). Diese Unterschiede sind allerdings in beiden Fällen nicht signifikant ($p = 0,157$; $KI = 3,44 \pm 5,82$ bzw. $p = 0,053$; $KI = 7,72 \pm 6,71$).

Unterhalb des Cut-point von 90 % treten Wundheilungsstörungen (27,9 % vs. 20,5 %) und schwere Komplikationen (13,2 % vs. 7,1 %) prozentual deutlich häufiger auf. In beiden Fällen sind diese Unterschiede nicht signifikant (Komplikationen: $p = 0,145$; $KI = 12,90 \pm 10,53$; Reoperationen: $p = 0,074$; $KI = 9,41 \pm 7,82$). Die wiedergegebenen Konfidenzintervalle bedeuten, dass auch im statistisch ungünstigsten Fall eine, wenn auch nur geringe Differenz zwischen den beiden Kollektiven oberhalb und unterhalb des Cut-point verbleibt.

Literaturangaben: In der Literatur finden sich überhaupt nur 3 Arbeiten, die Informationen zu dieser Fragestellung enthalten.

- Eine Arbeitsgruppe drittete ihr Untersuchungsgut und fand in allen Dritteln die gleiche Komplikationshäufigkeit. Sie kommt zu dem Ergebnis, dass die präoperative F XIII-Konzentration keine Voraussagen über den Verlauf der Wundheilung zulässt [54].
- In einer zweiten Arbeit [115] wird zwar nicht dezidiert zu diesem Thema Stellung genommen. Bei der Aufteilung des Untersuchungsgutes nach einem Risikoscore, der die F XIII-Konzentration nicht als Kriterium enthielt, lagen der präoperative F XIII-Mittelwert bei den komplikativen Verläufen teilweise deutlich unter dem der beiden Gruppen ohne Komplikationen (66 % vs. 100 bzw. 75 %).
- Eine weitere Arbeitsgruppe bestimmte bei 90 Patienten prä- und über 14 Tage postoperativ die F XIII-Aktivität und kommt zu dem Schluss, dass der präoperative F XIII-Wert weder eine sichere Prognose bezüglich des zu erwartenden postoperativen Wertes noch hinsichtlich des Risikos von Wundheilungsstörungen erlaubt [24].

Fazit: Die Ergebnisse zeigen prozentuale, aber nicht signifikante Zusammenhänge zwischen der präoperativen F XIII-Aktivität und den operativen Ergebnissen. Die 3 zitierten Arbeiten kommen zu uneinheitlichen Ergebnissen: 2 Studien finden keinen Zusammenhang zwischen präoperativer F XIII-Aktivität und Komplikationsrate, bei der 3. Studie ist eine Korrelation zwar aus den Ergebnissen herauszulesen, zur statistischen Relevanz gibt es jedoch keine Angaben.

4.1.2.2. Faktor XIII postoperativ

Bei gemeinsamer Auswertung beider Untersuchungsphasen reichen die F XIII-Werte ohne die substituierten Fälle ($n = 285$) von 44 bis 171 %. Der Mittelwert liegt bei 89,6 % (Standardabweichung: $s = 21,2$), der Median bei 87 %.

Literaturangaben: In der Literatur findet man konkrete Angaben zur postoperativen F XIII-Konzentration nur in einigen älteren Arbeiten. Ein Vergleich ist daher problematisch, da andere Messmethoden für den F XIII eingesetzt wurden. Es sind ausschließlich Mittelwerte wiedergegeben.

- Bei einem gemischten Patientengut ($n = 140$) betrug der Faktor X III am 2. postoperativen Tag 73 %, am 6. Tag 68 % [54].
- Bei 62 Patienten wurden nach Magenoperationen F XIII-Konzentrationen von 52 % (2. Tag), 56 % (4. Tag) und 66 % (7. Tag) gefunden. Nach Gallenoperationen ($n = 44$) waren die entsprechenden Werte 82 %, 94 % und 91 %. Hier wurde der F XIII auch noch am 12. Tag bestimmt: 99 % [51].
- Bei 300 abdominalchirurgischen Patienten war die F XIII-Aktivität am 5. postoperativen Tag auf 62 % abgesunken [53].

Fazit: In allen 3 Fällen liegen die ersten postoperativ bestimmten F XIII-Konzentrationen unter den hier gemessenen Werten. Diese Unterschiede sind im wesentlichen wohl den verschiedenen Messmethoden anzulasten, da die gleichen Differenzen auch bei den präoperativen Messwerten festzustellen sind. In neueren Arbeiten finden sich teils nur grafische Darstellungen, teils nur relative Veränderungen zum durchschnittlichen präoperativen Mittelwert, jedoch keine absoluten Messwerte.

In der vorliegenden Untersuchung ist die Streuung der Messwerte etwas geringer als bei den präoperativen. Absolute Angaben über die Streubreite der Messwerte sind sonst nirgends wiedergegeben. 3 Arbeiten geben Durchschnittswerte wieder. In den übrigen 4 Arbeiten ist zusätzlich die Standardabweichung als Maß für die Streuung angegeben. Diese bewegt sich zwischen 11 und 30 %, so dass die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse aus beiden Phasen einen Mittelplatz einnehmen.

Faktor XIII postoperativ und operative Ergebnisse

Die durchschnittliche postoperative F XIII-Konzentration der Verläufe ohne Komplikationen liegt um 3,7 % über der mit Komplikationen und um 6,7 % über der mit schweren Komplikationen (= Reoperationen). Diese Unterschiede sind allerdings in beiden Fällen nicht signifikant ($p = 0,102$; $KI = 3,74 \pm 4,70$ bzw. $p = 0,057$; $KI = 6,77 \pm 6,68$).

Unterhalb des Cut-point von 90 % treten Wundheilungsstörungen (28,0 % vs. 18,5 %) und schwere Komplikationen (13,0 % vs. 5,6 %) prozentual deutlich häufiger auf. Bei den schweren Komplikationen ist dieser Unterschied auch signifikant (Komplikationen: $p = 0,065$; $KI = 16,02 \pm 10,12$; Reoperationen: $p = 0,031$; $KI = 11,17 \pm 7,20$). Die wiedergegebenen Konfidenzintervalle bedeuten, dass in beiden Fällen statistisch relevante Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven oberhalb und unterhalb des Cut-point bestehen.

Literaturangaben: 8 der schon zitierten Arbeiten beschäftigen sich ebenfalls mit dem Zusammenhang zwischen postoperativer F XIII-Konzentration und Komplikationsrate. Auf Grund der unterschiedlichen Bestimmungsmethoden des F XIII sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar.

- Cassau et al. [23] untersuchten bei 180 Patienten mit einem breiten Operationsspektrum das postoperative Verhalten diverser Gerinnungsfaktoren (F I, F V, F VII, F X, F XIII). Ferner bestimmten sie die Thrombinzeit, Plasmin und Plasminogen sowie die Thrombozytenzahl. Für die F XIII-Bestimmung wurde der (semiquantitative) Monojodazetatoleranztest angewendet. Diese Werte wurden in Relation zu den aufgetretenen Wunddehiszenzen gesetzt. Auf der Basis der erfassten Laborparameter wurden 4 typische Verlaufsmuster gefunden, wobei die beiden mit pathologischen F XIII-Werten interessant sind: Bei einer Gruppe stieg das Fibrinogen (F I) an und die fibrinolytische Aktivität nahm parallel ab. Bei der anderen Gruppe blieb diese „kompensatorische Reaktion“ aus. Alle 9 Patienten mit Dehiszenzen gehörten zu diesem Kollektiv.
- Hosenfeld und Kaiser [68] bestimmten mit der gleichen Messmethode bei 50 Patienten postoperativ den F XIII und verglichen die Durchschnittswerte von unkomplizierten mit denen der komplizierten Verläufe. Sie fanden hierbei keine signifikanten Unterschiede. Allerdings war der Bestimmungszeitpunkt (zwischen 4 und 26 Tagen postop.) sehr uneinheitlich, so dass diesen Ergebnissen keine Bedeutung zukommt angesichts des von allen Untersuchern gefundenen Absinkens der F XIII-Konzentration direkt nach der Op. und anschließendem Wiederanstieg noch innerhalb der ersten Woche.
- Gierhake et al. [54] bestimmen bei 140 Patienten mit sehr unterschiedlichen Operationen präoperativ sowie am 2. und 6. postoperativen Tag den F XIII mit dem immunologischen Hemmtest. Die Werte vom 2. postop. Tag wurden gruppiert (F XIII < 66 %, 66 – 91 %, > 91 %). Die operativen Ergebnisse wurden untereinander und mit einem aus 17 vorangegangenen Jahren erhobenen, empirischen Erwartungswert, der für den jeweiligen Eingriff typisch ist, verglichen. 124 Fälle wurden ausgewertet. In der ersten Gruppe ($n = 39$) war die höchste Komplikationsrate zu verzeichnen (23,1 %; Erwartungswert: 14,1 %), gefolgt von Gruppe 2 (10,7 %; erwartet: 11,8 %; $n = 56$). In Gruppe 3 ($n = 27$) traten überhaupt keine Wundheilungsstörungen auf (erwartet: 10,7 %). Diese Ergebnisse waren signifikant ($p < 0,025$). – Zwei weitere Auffälligkeiten ergab diese Untersuchung: Zum einen sank der F XIII bei streng aseptischen Eingriffen weniger deutlich als bei bedingt aseptischen. Zweitens wurde der F XIII-Abfall mit zunehmender Op.-Dauer größer, was der verlängerten Narkosezeit mit negativen Auswirkungen auf die Syntheseleistung der Leber zugeschrieben wird.
- Schramm et al. [115] fanden bei 12 Patienten, die postop. einen Platzbauch entwickelten, zwar keinen stärkeren F XIII-Abfall als bei den komplikationslosen Verläufen, allerdings blieb der erneute Anstieg des F XIII ab dem 4. postop. Tag bei diesen Patienten aus.

- In einer weiteren Arbeit werden dem F XIII bei mehreren Problemstellungen positive Eigenschaften zugeschrieben (Platzbauchprophylaxe, Erfolge bei verzögerter Frakturheilung, Verhinderung von Lungenembolien nach tiefer Beinvenenthrombose). Da für die Bestimmung der F XIII-Konzentration nur ein qualitativer Test (Harnstofflöslichkeitstest nach Shmerling & Duckert [126]) zur Anwendung kam, ist diese Untersuchung von geringerem Interesse [131].

In den nachfolgend zitierten Untersuchungen wurde die auch von uns angewandte Messmethode für die F XIII-Konzentration angewandt.

- Auf die Arbeit von Schwab et al. [117] wurde bereits hingewiesen. Hier wurde ein weiteres signifikantes Absinken des F XIII jenseits des 3. postop. Tages bei den komplikativen Verläufen (n = 8) gefunden.
- Bei 2 Patientengruppen von je 11 Probanden mit Op. wegen Kopf-Hals-Tumoren traten in dem Kollektiv mit niedrigeren F XIII-Werten (86 % vs. 65 %) signifikant häufiger postop. Komplikationen auf (p < 0.005) [18].
- Chaoui et al. [24] fanden hingegen bei 37 Risikopatienten keinen verlässlichen Zusammenhang zwischen postop. F XIII-Konzentration und Komplikationsrate. Allerdings wurde bei diesen Patienten perioperativ neben Erythrozytenkonzentraten auch FFP (Fresh frozen plasma) gegeben, was die Vergleichbarkeit wegen der damit erfolgten Zufuhr von Gerinnungsfaktoren einschränkt. Allerdings wurde in einer anderen Untersuchung bei 8 Patienten kein signifikanter Anstieg der F XIII-Aktivität nach FFP-Transfusionen gefunden [110].

Fazit: 8 andere Untersuchungen befassen sich mit dem Zusammenhang zwischen postoperativer F XIII-Aktivität und Wundheilungsstörungen.

- 3 der zitierten Arbeiten sind wegen methodischer Mängel nicht verwertbar.
- Bei 3 Untersuchungen wurde eine höhere Komplikationsrate in den Fällen gefunden, bei denen der typische Wiederanstieg des F XIII ab dem 3. bis 4. postoperativen Tag ausblieb; in einer dieser Studien ist dieser Unterschied signifikant. Derartige Zusammenhänge sind in der vorliegenden Arbeit nur bei den Fällen mit F XIII-Substitution untersucht worden (s.u.).
- 2 Untersuchungen schließlich erbrachten signifikante Unterschiede in der Komplikationsrate zugunsten höherer F XIII-Konzentrationen, von denen eine wegen der geringen Fallzahl nur bedingt aussagekräftig ist (n = 22) [18]. – In der anderen Arbeit ist die Zahl der ausgewerteten Fälle schon beachtlich (n = 124) [54]. Das Patientengut ist aber wenig homogen. Auffällig ist, dass bei dem Kollektiv, bei dem die F XIII-Konzentration am 2. postoperativen Tag über 90 % lag, überhaupt keine Wundheilungsstörungen zu verzeichnen waren. Dieser empirische Grenzwert hat sich in der hiesigen Untersuchung ebenfalls herauskristallisiert mit gleichfalls signifikanten Unterschieden zwischen den Fällen oberhalb und unterhalb der 90-%-Marke.

Die 5 aussagekräftigen Arbeiten belegen also sämtlich einen deutlichen, in 3 Fällen signifikanten Zusammenhang zwischen der postoperativen F XIII-Aktivität und der Komplikationsrate. Eine Unterteilung der Komplikationen nach Art und Schwere ist in keiner Untersuchung vorgenommen worden. Unsere Ergebnisse sind bzgl. der Gesamtkomplikationen

bei deutlichen prozentualen Unterschieden knapp nicht signifikant. Bei den Wundheilungsstörungen, die einen Zweiteingriff erforderlich machten, ergeben sich auch hier signifikante Unterschiede.

4.1.2.3. Prä- / postoperativen F XIII-Differenz

Das durchschnittliche Ausmaß des perioperativen F XIII-Verlustes unterscheidet sich zwischen den 3 Kollektiven kaum: Primärheilung: 18,5 %; Komplikationen: 18,8 %; Reoperationen: 17,6 %. Entsprechend sind die Unterschiede auch nicht signifikant ($p = 0,875$ bzw. $0,716$). Bei Aufteilung der Werte am Median (17 %) bestehen nur geringe und nicht signifikante Differenzen bei der Komplikations- ($p = 0,573$) und Reoperationsrate ($p = 0,468$). Bemerkenswert ist die große Streuung der Werte ($s = 13,7$). In 8 Fällen ist sogar ein F XIII-Anstieg um bis zu 10 % zu verzeichnen, ansonsten ein Abfall von maximal 95 %.

Literaturangaben: Vergleichbare Angaben anderer Autoren findet man aus dem bereits erwähnten Grund wiederum erst ab 1970, wobei es sich im wesentlichen um die oben schon zitierten Arbeiten handelt. Bei den %-Angaben handelt es sich mit einer Ausnahme um absolute Differenzen bzgl. der F XIII-Aktivität. Dort, wo die Zahlen für sich sprechen, sind sie kommentarlos wiedergegeben. Die Arbeiten wurden bereits alle zitiert.

- Bei einem gemischten Patientengut ($n = 140$) wurde ein F XIII-Abfall von 23 % bzw. 28 % am 2. bzw. 6. postoperativen Tag gefunden [54].
- Nach Magen-Op. ($n = 62$) lag der F XIII um 33 % (am 2. Tag), 29 % (am 4. Tag) 19 % (am 7. Tag postop.) unter dem präoperativen Wert. Die entsprechenden Zahlen für Gallen-Op. ($n = 44$) lauten: 18 %, 6 % und 10 % [51].
- Bei schon stark gestaffelten präoperativen Werten lag der F XIII postoperativ in einer Gruppe mit normalem Risiko am 4. (8.) postop. Tag um 33 % (17 %), in einer Gruppe mit erhöhtem Risiko ohne Bauchwandruptur um 31 % (10 %) und mit Bauchwandruptur um 17 % (19 %) unter dem Ausgangswert ($n = 43$) [115].
- 8 Patienten mit einer Ösophagusresektion, 10 mit Leberteilresektionen und 9 Kontrollpersonen mit anderen abdominalen Eingriffen zeigten einen durchschnittlichen F XIII-Abfall in der 1. Woche nach Op. von bis zu 50 %, am ausgeprägtesten bei den Eingriffen am Ösophagus, am geringsten bei denen an der Leber [110]. Als Messmethode kam hier die „Fluorescent intensity method“ von Nisida et al. [103] zum Einsatz.
- 22 HNO-Patienten wurden in 2 Kollektive unterteilt (Pseudocholinesterase normal bzw. erniedrigt). Relativer F XIII-Abfall in Kollektiv 1 (2): 53 % (51 %) am 2. oder 3. Tag nach Op., 30 % (41 %) nach 1 Woche [18].
- Bei 18 Patienten mit Ösophaguskarzinom wurde folgender F XIII-Abfall gefunden: 30 % (2.), 35 % (4.), 40 % (6.), 35 % (8.) und 40 % (10. postop. Tag); diese Werte sind aus einer Grafik geschätzt. Bei einer Einzelfallbeschreibung in dieser Studie sank der F XIII (Ausgangswert: 150 %) bis zum 2. postop. Tag um ca. 70 % und fiel dann weiter kontinuierlich bis auf 40 % am 10. Tag [96].
- Bei 90 Patienten mit Tumoren im HNO-Bereich war der F XIII-Ausgangswert am 1. postop. Tag um 25 %, am 2. Tag postop. um 30 % unterschritten; anschließend stieg er

kontinuierlich an und erreichte am 14. Tag wieder den Ausgangswert; die Werte sind einer Grafik entnommen [24].

- Bei einem gemischt chirurgischen und urologischen Patientengut ($n = 72$) fand man einen Abfall des F XIII direkt nach der Op. und am 1. postop. Tag auf durchschnittlich 65 % des Ausgangswertes (= 100 %) mit weiterem kontinuierlichen Absinken bis auf 60 % bis zum 3. Tag. Danach sank der Wert bei komplikativen Verläufen ($n = 8$) weiter bis auf 40 % am 6. Tag, um dann langsam wieder anzusteigen (10. Tag: 60 %). Bei den unkomplizierten Verläufen stieg der F XIII ab 4. Tag langsam an bis auf 75 % des präoperativen Wertes. Absolute F XIII-Konzentrationen vor Op. sind in dieser Untersuchung nicht angegeben [117].

Fazit: Der postoperative Abfall der mittleren F XIII-Konzentration findet sich in der Literatur in allen Untersuchungen wieder, wobei der Abfall bei unseren Patienten mit durchschnittlich 17,8 % noch vergleichsweise gering ausfällt. Bei den anderen Kollektiven betrug dieser bis zu 50 %, wozu anzumerken ist, dass die Messungen teilweise erst am 2. oder 3. Tag nach Op. durchgeführt wurden. In den hier aufgeführten Studien wurden mit einer Ausnahme weitere Messungen im postoperativen Verlauf vorgenommen. Hierbei wurden unterschiedliche Ergebnisse gefunden: Das Absinken der F XIII-Konzentration kehrte sich bei einer Untersuchung bereits nach dem 2. postop. Tag in einen kontinuierlichen Anstieg um; dies wurde in anderen Studien erst nach dem 4. oder 6. Tag beobachtet und blieb teilweise sogar aus. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Arbeiten sind möglicherweise auf die teils geringen Fallzahlen zurückzuführen. Eigene Zahlen liegen hierzu nur für die Fälle mit F XIII-Substitution vor (s.u.).

Mehrere Ursachen sind für den postoperativen F XIII-Abfall verantwortlich gemacht worden: Angeschuldigt werden die Schwere der Operation [23] und die damit verbundene Narkosedauer mit ihren Auswirkungen auf die Syntheseleistung der Leber [5, 55, 67, 118], ein erhöhter perioperativer Umsatz, der die Syntheseleistung der Leber überschreitet [110, 124] und schließlich der intraoperativen Blutverlust, mit dem natürlich auch Faktor XIII verloren geht [5, 31]. Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass dem Blutverlust die wesentliche Rolle hierbei zukommt (s.u.).

Prä- / postoperative F XIII-Differenz und operative Ergebnisse

Die durchschnittliche prä-/postoperative F XIII-Differenz der Verläufe ohne Komplikationen liegt um 0,3 % unter der mit Komplikationen und um 0,9 % über der mit schweren Komplikationen (= Reoperationen). Diese Unterschiede sind in beiden Fällen nicht signifikant ($p = 0,875$; bzw. $p = 0,716$).

Unterhalb des Cut-point von 17 % zeigen die Komplikationsrate (25,2 % vs. 22,3 %) und Reoperationsrate (11,0 % vs. 8,5 %) prozentual nur geringe Unterschiede. Diese sind nicht signifikant (Komplikationen: $p = 0,573$; KI = $4,91 \pm 10,34$; Reoperationen: $p = 0,468$; KI = $3,76 \pm 7,43$).

Literaturangaben:

- Bei einem gemischten Patientengut ($n = 140$) zeigten die Fälle mit Wundheilungsstörungen einen größeren postoperativen F XIII-Abfall als die komplikationslosen [5].

- Bei schon stark gestaffelten präoperativen Werten lag der F XIII postoperativ in einer Gruppe mit normalem Risiko am 4. (8.) postop. Tag um 33 % (17 %), in einer Gruppe mit erhöhtem Risiko ohne Bauchwandruptur um 31 % (10 %) und mit Bauchwandruptur um 17 % (19 %) unter dem Ausgangswert (n = 43) [115].
- Bei einem gemischt chirurgischen und urologischen Patientengut (n = 72) zeigten nur Patienten mit Wundheilungsstörungen einen weiteren F XIII-Abfall jenseits des 3. postoperativen Tages [117].

Fazit: Nur in 2 der 3 Arbeiten wird ein Zusammenhang zwischen perioperativem F XIII-Abfall und den operativen Ergebnissen gefunden. Eine statistische Auswertung findet in keinem Fall statt. Beim hiesigen Untersuchungsgut lässt sich ein solcher Zusammenhang nicht feststellen.

4.1.3. F XIII-Substitution: Isolierte Auswertung

4.1.3.1. Substitutionskriterien

Während der Phase 2 (01.07.1997 – 30.09.2001) wurde bei den Fällen, die eine präoperative F XIII-Aktivität von 85 % und tiefer aufwiesen, eine Substitution des Faktor XIII vorgenommen, sofern die Patienten dem zustimmten. Es handelt sich um 51 Fälle. Als Grenzwert wurde die Mitte zwischen der unteren Begrenzung unseres Referenzbereiches und dem in Phase 1 gefundenen empirischen Cut-point gewählt. Ab 01.01.2000 erfolgte zudem auch eine F XIII-Substitution in 9 Fällen, bei denen der postoperative F XIII-Wert ≤ 80 % war. Diese bleiben nachfolgend unberücksichtigt, da sie nicht dem ursprünglichen Studiendesign entsprechen.

Literaturangaben: Die F XIII-Substitution ist nur in wenigen Studien an der F XIII-Konzentration festgemacht.

- In der ältesten Arbeit wurde nur eine indirekte Substitution über Actihaemyl®-Injektionen vorgenommen, wenn der Faktor XIII postoperativ in den pathologischen Bereich abrutschte (n = 12). Bei welcher F XIII-Konzentration dies gegeben war, ist nicht aufgeführt [23].
- 95 Patienten mit abdominellen oder gefäßchirurgischen Eingriffen wurden randomisiert in 2 Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt eine F XIII-Substitution, wenn präoperativ oder innerhalb der ersten 5 Tage postoperativ der F XIII-Wert unter 87,5 % lag [5].
- 20 Patienten mit Tumoren im HNO-Bereich erhielten perioperativ Faktor XIII substituiert, bis eine F XIII-Aktivität von 100 % erreicht war [31].

Fazit: In einer Arbeit fand eine F XIII-Substitution im eigentlichen Sinne nicht statt. Alle 3 Arbeiten unterscheiden sich von der vorliegenden, indem die Substitution bedarfsgesteuert immer dann erfolgte, wenn ein – nur in einer Arbeit genau definierter – Grenzwert der F XIII-Konzentration unterschritten wurde, also zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

4.1.3.2. F XIII präoperativ

Die präoperativen F XIII-Werte der substituierten Fällen liegen zwischen 48 % und 85 %. Der Mittelwert beträgt 71,6 % ($s = 9,6$), der Median 72,0 %. Diese Werte liegen naturgemäß deutlich unter denen ohne Substitution (s.o.).

Literaturangaben: In allen anderen Untersuchungen, die hierzu Angaben enthalten, liegt die durchschnittliche F XIII-Aktivität über unseren Werten (zwischen 89 und 115 %) [5, 24, 51, 53].

Fazit: Die Unterschiede zur vorliegenden Arbeit sind nicht verwunderlich, da die Indikation zur F XIII-Substitution nur hier ausschließlich von einer erniedrigten präoperativen F XIII-Aktivität abhängig gemacht wurde.

Faktor XIII präoperativ und operative Ergebnisse

Es gibt in der hiesigen Untersuchung signifikante Unterschiede zugunsten höherer F XIII-Konzentrationen bei den Komplikationen insgesamt ($p = 0,012$; $KI = 6,16 \pm 4,43$). Bei den Reoperationen wird das Signifikanzniveau knapp überschritten ($p = 0,052$; $KI = 7,07 \pm 5,07$). Ein empirischer Cut-point wurde nicht ermittelt.

Literaturangaben: In keiner Arbeit, die sich mit dem Effekt einer F XIII-Substitution auf die postoperative Komplikationsrate befasst, wird die Relation zwischen dem F XIII-Ausgangswert und Wundheilungsstörungen untersucht. In einer Arbeit wird lediglich pauschal festgestellt, dass sich die präoperative F XIII-Konzentration nicht zur Prognose der Wundheilung eignet [24].

Fazit: Die hier gefundenen Ergebnisse zeigen, dass sich auch innerhalb eines Kollektivs mit ohnehin schon erniedrigten F XIII-Ausgangswerten signifikant niedrigere F XIII-Konzentrationen bei den Wundheilungsstörungen finden. Ein solcher Zusammenhang ist bisher nicht beschrieben worden.

4.1.3.3. F XIII postoperativ

Laborwerte, Effektivität der F XIII-Substitution

Zur Substitution wurden 4 Einzeldosen à 500 E. Fibrogammin® HS appliziert, und zwar intraoperativ und am 1. bis 3. Tag postoperativ jeweils morgens. Das Medikament ist für die Indikation „Förderung der Wundheilung“ zugelassen. Bei den Substitutionszeitpunkten wurde der Empfehlung des Herstellers gefolgt, hingegen wurde eine niedrigere Dosierung gewählt als empfohlen (8 – 12 E./kg Körpergewicht). Sie orientierte sich an den verfügbaren Darreichungsformen (Flaschen mit 250 E. bzw. 1250 E. Trockensubstanz).

Die postoperativen F XIII-Werte der substituierten Fällen liegen zwischen 29 und 129 %. Sie wurden jeweils am 1. postoperativen Tag morgens, also innerhalb von 24 Stunden nach Op. bestimmt. Der Mittelwert beträgt 77,8 % ($s = 15,9$), der Median 79,0 %. Der Mittelwert liegt signifikant (t-Test: $p = 0,021$; $KI = 6,12 \pm 5,16$) über dem präoperativen, der Median ist um 7 % höher. Der Effekt der Substitution ist also daran abzulesen, dass die F XIII-Konzentration postoperativ durchschnittlich nicht wie bei den Fällen ohne Substitution abgesunken, sondern deutlich angestiegen ist. Im Einzelfall ist sogar ein Anstieg von maximal 48 %, andererseits aber auch ein Abfall von bis zu 27 % zu verzeichnen.

Bei 44 Operationen wurde die F XIII-Aktivität nach Abschluss der Substitution erneut bestimmt. Die durchschnittliche F XIII-Konzentration beträgt hier 107,0 % ($s = 18,1$). Dieser weitere Anstieg gegenüber dem postoperativen F XIII-Mittelwert ist hochsignifikant ($p < 0,001$).

Literaturangaben: Der Effekt der F XIII-Substitution ist von einer Reihe weiterer Autoren untersucht worden.

- Gierhake et al. [53] injizierten in einem Doppelblindversuch 300 Patienten mit Abdominaloperationen entweder ein aus menschlicher Plazenta gewonnenes F XIII-Konzentrat, das nur die a_2 -Untereinheit enthielt [134], oder Humanalbumin. Die Applikation erfolgte in 4 Einzeldosen postoperativ am Op.-Tag und an den 3 folgenden Tagen. Zwei unterschiedliche Dosierungen kamen zum Einsatz (500 – 600 bzw. 750 – 900 Einheiten / Einzeldosis). Bei den 141 auszuwertenden Fällen der Verum-Gruppe fiel der F XIII-Mittelwert von präoperativ 88,7 % auf 81,8 % am 5. postoperativen Tag ab (Placebo: von 87,6 auf 62,3 %). Bei Aufteilung der Verum-Gruppe entsprechend den unterschiedlichen applizierten F XIII-Mengen lauten diese Zahlen für die niedrigere Dosierung, 79,5 zu 68,3 %, für die höhere 104,6 zu 104,9 %.

Fazit: In dieser Arbeit wurden am 5. postop. Tag um rund 11 % niedrigere F XIII-Konzentrationen als präoperativ gefunden, wobei nur die a_2 -Untereinheit substituiert wurde. Die vor enzymatischem Abbau schützende b_2 -Untereinheit fehlte also. Es ist anzunehmen, dass deshalb ein Teil der Substitutionsmenge bereits vorzeitig inaktiviert wurde, was den weiteren Abfall der F XIII-Aktivität erklärt, der bei uns nicht beobachtet wurde. Studien an Patienten mit hereditärem Mangel der b_2 -Untereinheit stützen diese Vermutung, da bei diesen die Halbwertszeit der a_2 -Untereinheit deutlich verkürzt gefunden wurde (3 Tage vs. 11 – 14 Tage des a_2/b_2 -Komplexes) [43]. Der Effekt der Substitution ist dennoch nachweisbar, da die Placebo-Gruppe einen durchschnittlichen F XIII-Abfall von 25 % aufweist. – Ein 2. Kollektiv in dieser Arbeit, bei dem um 50 % höhere F XIII-Mengen substituiert wurden, zeigte am 5. postoperativen Tag keinen Aktivitätsabfall gegenüber den präoperativen Werten, was den Effekt ebenfalls beweist.

- In einer einfachen Blindstudie [51] erhielten 44 Patienten mit einer Cholezystektomie entweder 500 Einheiten F XIII ($n = 25$) oder Humanalbumin ($n = 19$) präoperativ und an den 3 folgenden Tagen. In der Verum-Gruppe fiel der F XIII-Mittelwert von präoperativ 102,50 auf 101,25 % am 2. postop. Tag ab, in der Placebo-Gruppe von 100,00 auf 81,67 %. Weiter F XIII-Bestimmungen in der Verum- bzw. Placebo-Gruppe wurden am 4. (102,50 bzw. 94,44 %), 7. (103,33 bzw. 90,56 %) und 11. (111,50 bzw. 98,89 %) postop. Tag vorgenommen. – Als weiteres Kollektiv wurden in dieser Studie 62 Patienten mit Magenoperationen und einem abweichenden Substitutionsschema untersucht, indem hier F XIII bzw. Humanalbumin bei gleichen Einzeldosen (500 E.) nur präoperativ sowie am 2. und 4. Tag postop. appliziert wurden. Die F XIII-Mittelwerte lauten für die 43 Patienten der Verum-Gruppe (Kontrollgruppe): präoperativ: 100,24 % (84,50 %), 2. Tag postop.: 87,67 % (51,94 %), 4. Tag postop.: 90,00 % (55,88 %) und 7. postop. Tag 88,05 % (65,94 %). Die F XIII-Bestimmung erfolgte mit dem Serumhemmtest [17]. Welches F XIII-Präparat angewendet wurde, bleibt unklar.

Fazit: Die Ergebnisse dieser Arbeit decken sich weitgehend mit unseren, indem die am 2. postop. Tag bestimmten Werte praktisch identisch mit den präoperativen sind im Gegensatz zur Kontrollgruppe, die einen um 18 % niedrigeren Mittelwert aufweist. In dieser Untersuchung wurde einer anderen Patientengruppe eine um 25 % reduzierte Gesamtdosis ap-

pliziert. In dieser Gruppe ist der mittlere F XIII-Spiegel am 2. postop. Tag um 12,5 % abgefallen und erreicht auch bis zum 7. Tag nach Op. nicht den Ausgangswert.

- 95 Patienten mit abdominalen oder gefäßchirurgischen Eingriffen wurden randomisiert in 2 Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt eine F XIII-Substitution, wenn präoperativ oder innerhalb der ersten 5 Tage postoperativ der F XIII-Wert unter 87,5 % lag. Die Substitutionsmenge wurde nach einer in der Hämatologie gebräuchlichen Formel berechnet, die das Körpergewicht und das Ausmaß des F XIII-Mangels berücksichtigt. 15 Patienten zeigten weder prä- noch postoperativ einen F XIII-Abfall unter 87,5 %. Bei den restlichen 80 Personen erfolgte in 38 Fällen eine Substitution. In dieser Gruppe fiel die durchschnittliche F XIII-Aktivität zwar auch bis zum 4. postoperativen ab, jedoch nur geringfügig und um 15 – 20 % weniger als bei dem Kollektiv ohne Substitution. Die Zahlen sind aus einer graphischen Darstellung geschätzt [5].

Fazit: Die tatsächlichen Substitutionsmengen sind in dieser Arbeit nicht angegeben, so dass ihre Ergebnisse sich nicht mit anderen, also auch nicht mit den hierigen vergleichen lassen.

- Von 22 Patienten mit Eingriffen am offenen Herzen unter Einsatz einer Herzlungenmaschine wurden bei der Hälfte postoperativ einmalig 2500 E. Fibrogammin® HS substituiert. Der F XIII-Mittelwert fiel von präoperativ 96,1 % auf 55,7 % bei Op.-Ende ab und stieg nach der Substitution auf 103,1 % an (6 Stunden nach Op.). In der Kontrollgruppe lauten die entsprechenden Werte 88,7 %, 51,8 %, 53,7% [55].

Fazit: Mit der einmaligen postoperativen Gabe von 2500 E. Fibrogammin® HS konnte der mittlere postoperative F XIII-Abfall von rund 40 % innerhalb von 6 Stunden mehr als ausgeglichen werden (+7 %), während die Kontrollgruppe unverändert auf einem niedrigen Niveau verblieb. Die applizierte F XIII-Menge liegt also um 25 % über den hier verwendeten und wurde als Einmaldosis gegeben. Dieses Dosierungsschema erweist sich bzgl. der Mittelwerte als sehr effektiv. Allerdings sind zur Streuung der Messwerte keine Angaben gemacht.

- 45 von 90 Hochrisikopatienten erhielten am 2., 4. und 6. postoperativen Tag jeweils 1250 E. Fibrogammin® HS. Nach der 2. Gabe wurde durchschnittlich bereits wieder der präoperative Ausgangswert erreicht, nach der 3. Injektion um ca. 30 % überschritten. In der Kontrollgruppe wurde der Ausgangswert erst am 14. postop. Tag wieder erreicht [24].

Fazit: Unter der Substitution von 1250 E. Fibrogammin® HS am 2. postop Tag. stieg die F XIII-Aktivität nicht wieder auf den Ausgangswert an. Erst nach einer weiteren Dosis am 4. Tag wurde der präoperative Mittelwert wieder erreicht. Die zusätzliche Gabe von 1250 E. am 6. Tag bewirkte dann einen weiteren Anstieg um 30 %. In der Kontrollgruppe wurde der präoperative Wert erst nach 14 Tagen wieder erreicht. Dieser im Vergleich zu unseren Ergebnissen geringere Substitutionseffekt lässt sich auf die spätere Gabe der 1. Dosis zurückführen, so dass dieses Applikationsschema nicht empfehlenswert erscheint.

Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass mit der einmaligen perioperativen Gabe von 500 E. Fibrogammin® HS der übliche postoperative Aktivitätsabfall verhindert werden kann. Physiologische Konzentrationen werden bei erniedrigtem F XIII-Ausgangswert jedoch erst nach der zusätzlichen Gabe von mindestens 3 x 500 E. erreicht. Im Einzel-

fall sind hier sogar höhere Substitutionsmengen erforderlich, eventuell auch ein anderes zeitliches Substitutionsschema.

F XIII-Substitution und operative Ergebnisse

Innerhalb der substituierten Fälle liegt der F XIII-Mittelwert der komplikationslosen Fälle signifikant über dem der Komplikationen insgesamt ($p = 0,037$; $KI = 8,17 \pm 7,64$). Teilt man das Kollektiv auf nach dem Kriterium, ob am 1. postop. Tag die F XIII-Aktivität bereits die 90-%-Marke überschritten hat oder nicht, so sind die Unterschiede hinsichtlich der Komplikationsrate zwar knapp nicht signifikant ($p = 0,057$), das Konfidenzintervall ($70,11 \pm 27,66$) stützt jedoch die Annahme eines Zusammenhanges.

Bei den schwerwiegenden Komplikationen mit der Notwendigkeit eines Zweiteingriffes sind die Zusammenhänge weniger augenfällig ($p = 0,105$; $KI = 6,77 \pm 8,40$). Und obwohl bei den Fällen, bei denen der F XIII-Wert am 1. postop. Tag bereits über 90 % lag, überhaupt keine Reoperationen notwendig waren, ist dies statistisch ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,198$; $KI = 21,74 \pm 16,86$), was auf die geringe Fallzahl zurückzuführen ist.

Literaturangaben: Da in der vorliegenden Untersuchung eine eigenständige, vom Kontrollkollektiv unabhängige Auswertung vorgenommen wurde, eignen sich zum Literaturvergleich auch nur unkontrollierte Arbeiten. Davon gibt es mehrere, bei denen Faktor XIII nicht prophylaktisch, sondern therapeutisch bei bereits eingetretenen Wundheilungsstörungen systemisch oder lokal substituiert wurde.

- In den 3 Untersuchungen mit systemischer Substitution bei postoperativen Wundheilungsstörungen berichten alle Autoren von einem positiven Effekt, wobei es sich um subjektive Einschätzungen der Autoren handelt, da die Relation zur jeweiligen F XIII-Konzentration nicht geprüft wird [18, 72, 127].
- Eine Arbeit untersucht den Effekt einer lokalen Applikation von Fibrogammin® HS bei Ulcera crurium, die auf der Basis eines postthrombotischen Syndroms entstanden waren [153]. Die Auswertung erfolgte durch Patientenbefragung und eigene Einschätzung. Bei den 17 substituierten Patienten wurde eine tendenziell bessere Wundgranulation und verringerte Sekretmengen, verbunden mit geringeren Schmerzen gefunden.

Fazit: Diese Untersuchungen sind zwar vom Ansatz her interessant, aber für die vorliegende Arbeit nicht relevant.

2 Untersuchungen beschäftigt sich mit der prophylaktischen Substitution des F XIII, d.h. mit dem Thema, das auch Gegenstand dieser Untersuchung ist.

- Über 20 Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich erhielten perioperativ F XIII substituiert, bis eine F XIII-Aktivität von 100 % erreicht war. Die Untersucher führen ihre guten Wundheilungsergebnisse unter anderem auf diese Therapie zurück, ohne dass auf die Verläufe im einzelnen eingegangen wird. Auch Vergleiche mit einem Kontrollkollektiv wurden nicht angestellt [31].

Fazit: Da weder die „guten Ergebnisse“ zahlenmäßig aufgeschlüsselt werden noch dargelegt ist, wann und welche Mengen F XIII substituiert wurden, ist diese Arbeit nicht aussagekräftig.

- Im Rahmen einer Einzelfalldarstellung wird über einen querschnittgelähmten Patienten mit einem 5.-gradigen Druckgeschwür über dem Trochanter major berichtet, bei dem perioperativ F XIII substituiert wurde, nachdem 4 vorangegangene Versuche, den Dekubitus definitiv zu sanieren, fehlgeschlagen waren. Vom Tag vor der Op. bis zum 11. postoperativen Tag wurde täglich eine nicht genannte Menge Fibrogammin® HS gegeben, wodurch die F XIII-Aktivität von 78 % auf bis zu 142 % gesteigert werden konnte. Der zur Deckung benutzte Weichteillappen heilte problemlos ein. Ein seit 8 Monaten bestehender Dekubitus über dem anderen Trochanter heilte zeitgleich konservativ ab [12]. Auf dem 6. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung (13. und 14. Juni 2002 in Hamburg) hat dieser Autor über weitere, in gleicher Weise behandelte Problemfälle berichtet – mit ebenfalls guten Erfolgen.

Fazit: Diese Arbeit wäre eigentlich interessant, weil sie sich ebenfalls mit der operativen Behandlung von Druckgeschwüren befasst. Leider handelt es sich (bisher) nur um einen Einzelfallbericht.

4.1.4. Vergleich der Fälle mit und ohne F XIII-Substitution

Als Kontrollkollektiv für den Effekt der F XIII-Substitution dienen die im gleichen Zeitraum (Phase 2) erhobenen Daten der nicht substituierten Fälle.

4.1.4.1. Laborwerte

Beim Vergleich der F XIII-Aktivität des Verum- und Kontrollkollektivs müssen sich bei Betrachtung der Messwerte insgesamt zwangsläufig deutliche Unterschiede ergeben, bedingt durch die Substitutionskriterien ($p < 0,001$; $KI = 12,04 \pm 5,22$). Das gleiche gilt für die Fälle mit Primärheilung ($p = 0,018$; $KI = 9,79 \pm 6,26$). Eher überraschend kommt, dass auch bei den Fällen mit Wundheilungsstörungen signifikante Unterschiede bestehen ($p = 0,006$; $KI = 14,07 \pm 9,09$). Lediglich bei den Reoperationen sind diese nicht signifikant ($p = 0,076$; $KI = 12,04 \pm 13,09$).

Die Analyse der 44 nach Substitutionsende gewonnenen Messwerte zeigt ebenfalls signifikante Unterschiede bei der F XIII-Konzentration zwischen Primärheilung und Komplikationen ($p = 0,033$; $KI = 10,26 \pm 10,13$), allerdings nicht bei den Reoperationen ($p = 0,257$). Bei Aufteilung der Fälle am Cut-point (90 %) finden sich deutliche Unterschiede in der Komplikationsrate ($p = 0,005$; das KI ist aus mathematischen Gründen nicht bestimmbar) und Reoperationsrate ($p = 0,106$; $KI = 88,46 \pm 10,31$).

4.1.4.2. Fälle mit und ohne F XIII-Substitution: Operative Ergebnisse

Die Komplikationsrate bei den substituierten Fällen liegt mit 39,2 % deutlich über denen der Operationen ohne F XIII-Substitution (24,5 %). Diese Differenz ist signifikant ($p = 0,037$; $KI = 70,11 \pm 27,66$) und passt zu den signifikanten Unterschieden bei den F XIII-Mittelwerten. Bei der Reoperationsrate ist zwar auch ein prozentualer Unterschied zu verzeichnen, der allerdings nicht signifikant ist ($p = 0,198$; $KI = 21,74 \pm 16,86$).

Literaturangaben: Es werden nur kontrollierte Arbeiten zitiert. Zwei Studie beschäftigt sich mit der therapeutischen Wirkung einer F XIII-Substitution bei bereits manifesten Wundheilungsstörungen.

- In einer kontrollierten, randomisierten Untersuchung an ausschließlich abdominalchirurgischen Patienten mit therapierefraktären Wunden wurden 3 Gruppen gebildet: eine davon ohne F XIII-Substitution (n = 19) und zwei mit unterschiedlichen Substitutionsdosen: 3 x 750 E. (n = 21) bzw. 3 x 1500 E. Faktor XIII (n = 21). Die Auswertung ergab dosisabhängige, signifikant bessere Wundheilungsergebnisse bei den substituierten Fällen [99].
- In der 2. Untersuchung mit einem gleichartigen Untersuchungsgut (n = 297) bekam die Verum-Gruppe 1500 E. Faktor XIII an 5 aufeinander folgenden Tagen appliziert. Auch hieraus resultierten signifikant bessere Heilungsergebnisse [101].

Fazit: In beiden Arbeiten werden signifikante Behandlungserfolge bei therapieresistenten Wunden durch eine systemische F XIII-Substitution nachgewiesen.

Literaturangaben: 6 kontrollierte Untersuchungen befassen sich mit der perioperativen, prophylaktischen F XIII-Substitution.

- Die älteste Arbeit fällt in sofern aus dem Rahmen, als dass hier keine direkte F XIII-Substitution erfolgte, sondern definierte Risiko-Patienten Infusionen von Actihaemyl®, einem proteinfreien Hämodialysat aus Kälberblut, bekamen, wenn postoperativ bei engmaschigen Kontrollen (jeden 2. Tag) eine pathologische F XIII-Aktivität, ein erniedrigte Fibrinogenspiegel und eine erhöhte fibrinolytische Aktivität gefunden wurden. Diese Kriterien wurden festgelegt, weil sich diese Konstellation durch Untersuchungen an 180 überwiegend abdominalchirurgischen Patienten als besonders risikoträchtig für komplikative Verläufe (Wunddehiszenzen) erwies. Actihaemyl® wurde eingesetzt, weil die Autoren einen positiven Effekt dieser Substanz auf den F XIII-Spiegel (und andere Gerinnungsfaktoren) fanden und es darüber hinaus zum damaligen Zeitpunkt (1969) noch kein reines F XIII-Präparat auf dem Markt gab. Die 12 auf diese Weise behandelten Patienten zeigten sämtlich einen Anstieg sowohl der F XIII-Konzentration als auch des Fibrinogen. Wunddehiszenzen traten in dieser Gruppe im Gegensatz zu einem Kontrollkollektiv (n = 50) nicht auf. Auf eine statistische Auswertung dieser Ergebnisse wird mit Hinweis auf die geringe Fallzahl verzichtet. Auf welchem Wege Actihaemyl® eine Erhöhung von Gerinnungsfaktoren bewirkt, bleibt unbeantwortet [23].

Fazit: In dieser Arbeit werden zwar von der F XIII-Konzentration abhängige Unterschiede bei der Komplikationsrate beschrieben, sie sind aber weder statistisch aufgearbeitet noch wird Faktor XIII direkt substituiert. Insofern lässt sie sich als Vergleichsarbeit nicht heranziehen.

- 1974 wurde ein Doppelblindversuch an 300 Patienten mit Abdominaloperationen vorgenommen, von denen 276 ausgewertet werden konnten [53]. Die ersten 200 Patienten erhielten entweder 500-600 E. Faktor XIII (aus menschlichen Plazenten isoliert) am Op.-Tag und den 3 folgenden Tagen oder Albumin. Bei den letzten 100 Patienten wurde die Dosis auf jeweils 750-900 E. erhöht. Die Schwankungsbreite der verabreichten F XIII-Mengen ist durch das Herstellungsverfahren bedingt. Der postoperative F XIII-Abfall wurde durch die Substitution gemildert bzw. vollständig verhindert. In der Verum-Gruppe (n = 141) traten signifikant weniger Wundheilungsstörungen auf (7,8 % vs. 18,5 %; χ^2 -Test: $p < 0,01$). Die Autoren sehen hierin die Ergebnisse eigener Tierversuche bestätigt [14]. Eine Differenzierung nach den beiden unterschiedlichen, zum Einsatz gekommenen F XIII-Dosierungen wird nicht vorgenommen. Abschließend

wird ein Indikationskatalog für die F XIII-Substitution aufgestellt: Abdominaleingriffe mit einem Komplikationsrisiko > 10 %, bestimmte unfallchirurgische Operationen, Gelenkersatz sowie Operationen der plastischen Chirurgie, der Thorax- und Herzchirurgie mit extrakorporalem Kreislauf.

Fazit: Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, in der 276 Patienten (141 Verum) ausgewertet sind. Alle mussten sich Abdominaloperationen unterziehen, d.h. es handelt sich um ein relativ homogenes Krankengut. Allerdings bekamen nur rund 2 Drittel davon eine Dosierung, die der unseren entspricht. Das restliche Drittel erhielt eine um 50 % höhere Dosis. Leider sind beide Kollektive nur gemeinsam ausgewertet, so dass ein exakter Vergleich der Ergebnisse mit der vorliegenden Untersuchung nicht möglich ist. Zudem wurde nur die A₂-Untereinheit substituiert. Auf die sich hieraus ergebende Problematik wurde bereits hingewiesen. Die Untersucher berichten von signifikant weniger Wundheilungsstörungen in der substituierten Gruppe ($p < 0,01$) und halten daher die F XIII-Substitution in bestimmten Fällen für indiziert. Der Ausgangsmittelwert der F XIII-Aktivität liegt in dieser Studie um 17 % höher als in unserer, nach dem postoperativ eingetretenen Abfall immer noch um 4 %. Insgesamt liegt die Komplikationsrate deutlich unter der unsrigen (Verum: 7,8 %; Kontrollen: 18,5 %), was auf das andersartige Krankengut zurückzuführen sein dürfte. Daher ist ein direkter Vergleich mit den hiesigen Ergebnissen schwierig. Dennoch überraschen die eindeutigen Effekte der Substitution, ohne dass wesentlich höhere Dosierungen eingesetzt wurden. Es fehlen allerdings vergleichende Angaben zur F XIII-Konzentration der komplizierten Fälle.

- 44 Patienten mit einer Cholezystektomie (und 62 mit einer Magenresektion, s.u.) wurden in eine einfache Blindstudie aufgenommen. Im 1. Kollektiv mit Gallenoperationen erhielten 25 Patienten 500 E. eines F XIII-Konzentrates präoperativ und an den 3 folgenden Tagen. In der anderen Gruppe erhielten 43 von 62 Patienten mit Magenoperationen die gleiche Einzeldosis präoperativ sowie am 2. und 4. Tag nach Op., also eine Einzeldosis weniger. Alternativ wurde Humanalbumin gegeben. Bei der 1. Gruppe blieb der postoperative F XIII-Abfall in der Verum-Gruppe aus, in der Kontrollgruppe betrug er 18 %. In der 2. Gruppe zeigten auch die Verum-Fälle einen Abfall von 14 %, die Kontrollen allerdings von 33 %. In beiden Verum-Gruppen traten signifikant weniger Wundheilungsstörungen auf (χ^2 -Test: $p < 0,05$). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass niedrige F XIII-Konzentrationen eine Ursache für Wundheilungsstörungen nach abdominalchirurgischen Eingriffen sind und die Komplikationsrate durch F XIII-Substitution gesenkt werden kann [51].

Fazit: In dieser kontrollierten Studie werden 2 Kollektive getrennt voneinander untersucht. Sie unterscheiden sich hinsichtlich der Operationen und der Dosis der F XIII-Substitution. In der 1. Gruppe (Cholezystektomien) wurde das gleiche Dosierungsschema wie bei uns verwendet. Hierunter war am 2. postop. Tag und auch im weiteren Verlauf kein Absinken der F XIII-Aktivität zu verzeichnen (Kontrollgruppe: % 18 %). Dies deckt sich recht gut mit unseren Ergebnissen. Allerdings liegt der Ausgangsmittelwert des Verum-Kollektivs um 30 % höher als bei uns. Daher sind die Ergebnisse nicht vergleichbar. – In der 2. Gruppe (Magenoperationen) weisen Verum- und Kontrollgruppe um 16 % abweichende präoperative F XIII-Konzentrationen auf, postoperativ sogar um über 30 %. Hieraus erklären sich wahrscheinlich die signifikant unterschiedlichen Ergebnisse beider Gruppen. Die Verhältnisse kehren sich im Vergleich zur hiesigen Untersuchung um, da hier die F XIII-Aktivität der Kontrollgruppe um gut 35 % über der Verum-Gruppe liegt. Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse nicht vergleichbar.

- In einer weiteren Studie wurde ein gemischtes chirurgisches Patientengut randomisiert in 2 Gruppen aufgeteilt. Das eine Kollektiv erhielt quantitativ ein F XIII-Konzentrat, wenn der F XIII präoperativ oder in den ersten 5 Tagen postoperativ unter 87,5 % der Norm gesunken war, das andere Kollektiv blieb unbehandelt. Die substituierten Einheiten wurden nach der Formel berechnet: $E = \frac{1}{2} \times \text{Körpergew. (kg)} \times \text{F XIII-Mangel (\%)}$. Von den 95 untersuchten Patienten wiesen 15 zu keiner Zeit einen F XIII-Mangel auf. Bei den 38 Patienten der Verum-Gruppe wurden 10 Wundheilungsstörungen (26,3 %), bei den 42 nicht substituierten Patienten 19 Wundheilungsstörungen (45,2 %) beobachtet. Eine weitere statistische Auswertung der Ergebnisse fehlt. Eine Empfehlung zur F XIII-Substitution wird unter Hinweis auf die Kosten-Nutzen-Relation nur für große abdominelle Eingriffe ausgesprochen [5].

Fazit: Es wurde bei nachgewiesener Mangelsituation der Faktor XIII in einer individuell adaptierten Dosierung substituiert. Die tatsächlich gegebenen Mengen sind nicht angegeben. Die operativen Ergebnisse sind dann gegenübergestellt. Sie zeigen deutliche prozentuale Vorteile zugunsten der substituierten Fraktion. Aussagen zur Signifikanz fehlen. Die prä- und postoperativen F XIII-Konzentrationen sind leider nur grafisch dargestellt. Das Operationsgut ist sehr uneinheitlich und nur gemeinsam ausgewertet. Die Komplikationsrate ist zudem ungewöhnlich hoch. Aus den genannten Gründen lassen sich unsere Ergebnisse anhand dieser Arbeit nicht überprüfen.

- Bei 141 Patienten, die ein F XIII-Konzentrat erhielten, traten in 7,8 % Wundheilungsstörungen auf, bei 135 weiteren, die Placebo erhielten, waren es 18,5 %. Weitere Angaben zum Patientengut, den durchgeführten Operationen und der Substitutionsmenge fehlen ebenso wie eine statistische Aufarbeitung [131].

Fazit: Als Vergleichsarbeit ungeeignet, da weder F XIII-Konzentrationen noch Substitutionsmodalitäten genannt sind.

- Bei Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich wurde eine randomisierte Untersuchung durchgeführt. Die Hälfte der 100 Probanden bekam am 2., 4. und 6. postoperativen Tag jeweils 1250 E. Fibrogammin® HS, worunter die mittlere F XIII-Konzentration um etwa 30 % anstieg. Allerdings war dieser Anstieg wegen der starken Streuung der Messwerte nicht signifikant, wozu perioperativ verabreichte FFP-Konserven beigetragen haben könnten. – Von den 100 Patienten wurden über einen speziellen Risikoscore 37 Hochrisikopatienten (20 aus der Verum-Gruppe, 17 Kontrollen) als Stichprobe ausgewählt und die operativen Ergebnisse miteinander verglichen. In der Verum-Gruppe kam es bei 50 % zu einer Primärheilung, in der Kontrollgruppe nur bei 35,3 %. Ein Zusammenhang der Komplikationsrate mit dem F XIII-Ausgangswert wurde nicht gefunden, so dass dieser Parameter zur Risikoabschätzung als nicht geeignet angesehen wird. Eine weitere statistische Auswertung der Ergebnisse wurde nicht vorgenommen. Dennoch wird die F XIII-Substitution bei Hochrisikopatienten für indiziert gehalten [24].

Fazit: In dieser Studie wurden wesentlich höhere F XIII-Gesamtdosen als bei uns substituiert (3750 vs. 2000 E.). Daraus resultieren wesentlich höhere durchschnittliche F XIII-Konzentrationen als in der hier durchgeführten Untersuchung. Der Kreis der ausgewerteten Operationen wird dann durch einen Risiko-Score weiter eingeschränkt. Warum nicht alle Op. erfasst werden, bleibt unbegründet. Die hohen Komplikationsraten, die noch über unseren liegen, sind schließlich wiederum nur prozentual verglichen. Weitere statistische

Tests sind nicht aufgeführt. Daher liefert diese Arbeit keine Vergleichsmöglichkeiten mit den hiesigen Ergebnissen.

Zusammenfassend ist also festzuhalten, dass bei uns die substituierten Fälle eine signifikant höhere Komplikationsrate als die Kontrollfälle aufweisen bei etwa gleicher Reoperationsrate, dass sich aber – hierzu passend – die F XIII-Mittelwerte bei den Komplikationen ebenfalls signifikant zu ungunsten der Verum-Gruppe unterscheiden. Dies deutet nicht auf ein Versagen der Substitution hin, da ja innerhalb der Substitutionsgruppe sowohl am 1. postoperativen Tag als auch nach Abschluss der Substitution signifikante F XIII-abhängige Differenzen bei der Komplikationsrate und deutliche Unterschiede bei der Reoperationsrate zu finden sind. Es bedeutet letztlich nur, dass das von uns gewählte Dosierungsschema keinen ausreichenden Effekt hat, wenn die F XIII-Ausgangswerte bereits deutlich erniedrigt sind. Ferner sei nochmals darauf hingewiesen, dass der Substitutionseffekt im Einzelfall nicht sicher vorauszusehen ist.

Die zitierten Arbeiten haben entweder einen anderen Studienaufbau, ein anderes Krankengut oder deutlich abweichende F XIII-Ausgangswerte, so dass eine Überprüfung unserer Ergebnisse anhand dieser Arbeiten nicht möglich ist.

4.2. Störfaktoren

Zahlreiche Parameter sind hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Wundheilung untersucht worden, von denen einige auch hier berücksichtigt werden (Alter, Geschlecht, Hb-Konzentration und perioperativer Blutverlust). Die Beziehungen zum F XIII sind dagegen nur für verhältnismäßig wenige Parameter geprüft worden. Es handelt sich hierbei um einige Gerinnungsfaktoren [23, 115], Akute-Phase-Proteine [110], Hb- und CRP-Konzentration (s.u.).

Bei der Untersuchung möglicher Störfaktoren wird sich in der Regel hinsichtlich des Zusammenhanges von F XIII-Aktivität und operativen Ergebnissen auf die Auswertung der postoperativen F XIII-Werte beschränkt, da sie das entscheidende Kriterium darstellen und die präoperative F XIII-Konzentration nur indirekt von Bedeutung ist. Ferner werden die F XIII-Messwerte beider Untersuchungsphasen im Interesse einer größeren statistischen Aussagekraft einbezogen. Aus dem gleichen Grund sind dort, wo eine Verfälschung der Ergebnisse nicht in Betracht kommt, die Fälle mit F XIII-Substitution ebenfalls mit ausgewertet.

4.2.1. Patientenalter

Bei bzgl. des Alters fast gleichem Mittelwert (45,8 Jahre) und Median (45,1 Jahre) ist eine annähernde Normalverteilung mit einer leichte Linksverschiebung der Werte zu vermuten (s. Abb. 13). Sie entspricht natürlich nicht der typischen Alterspyramide der deutschen Bevölkerung, insbesondere bei den jüngeren Jahrgängen (bis 30 Jahre). Sie spiegelt aber in etwa die Altersgliederung der im QZ des BUKH im Erhebungszeitraum behandelten Querschnittgelähmten wieder. Das hat verschiedene Gründe. Zum einen stellt ein höheres Lebensalter ein größeres Risiko für die Entstehung eines Druckgeschwürs dar, zum anderen erleiden Kinder und Jugendliche viel seltener eine Querschnittlähmung als Folge eines Traumas, einer Entzündung, eines raumfordernden Prozesses oder einer neurologischen Grunderkrankung. Schließlich werden Kinder mit einer angeborenen oder erworbenen Querschnittlähmung in aller Regel in Kinderkrankenhäusern behandelt und mindestens bis zum 14. Lebensjahr betreut, so dass sie in der Regel erst danach Patienten des QZ werden.

Literaturangaben: Es existiert zu diesem Thema nur eine Untersuchung aus der Schweiz. Hier waren 25 % von 130 Querschnittgelähmten mit Druckgeschwüren zwischen 40 und 49 Jahre alt, was gut zum Durchschnittsalter unseres Patientengutes passt [88].

4.2.1.1. Alter und Faktor XIII

Die Zusammenhänge zwischen Patientenalter und F XIII-Aktivität werden anhand der linearen Regression für 2 Merkmale und mittels t-Test untersucht.

Für die präoperativen F XIII-Messwerte ergibt sich hierbei ein Regressionskoeffizient von -0,094, d.h. die Regressionsgerade fällt mit zunehmendem Alter leicht ab. Das Quadrat des Korrelationskoeffizienten (= Bestimmtheitsmaß) $R^2 = 0,019$ sagt aus, dass sich nur 2 % der Streuung der F XIII-Werte durch die lineare Abhängigkeit vom Alter erklären lassen. Teilt man das Patientengut altersentsprechend in 2 Hälften, so ergeben sich doch signifikante Unterschiede in der F XIII-Aktivität zugunsten der jüngeren Altersgruppe ($p = 0,030$). Vergleicht man das 1. – 3. Quartil mit dem 4. Quartil, zeigen sich noch deutlichere Differenzen ($p = 0,002$; KI = $10,10 \pm 5,87$).

Für die postoperativen F XIII-Messwerte, bei denen aus naheliegenden Gründen die substituierten Fälle unberücksichtigt sind, findet man eine noch geringere negative Steigung (-0,048) als bei den präoperativen. Entsprechend fällt auch das Bestimmtheitsmaß niedriger aus ($R^2 = 0,003$), so dass auch hier keine Korrelation zwischen den beiden Parametern vorliegt. Nimmt man auch hier eine altersentsprechende Halbierung des Untersuchungsgutes vor, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,161$; KI = $3,52 \pm 4,93$).

Literaturangaben: Hinweise darauf, dass die F XIII-Aktivität in höherem Lebensalter abnimmt, findet man weder in der Produktinformation des Berichrom® FXIII noch in einschlägigen Laborwerken oder anderen wissenschaftlichen Arbeiten.

Fazit: Zusammenfassend kann also folgendes festgestellt werden:

- Die Regressionsanalyse zeigt zwar keine lineare Korrelation zwischen den präoperativen F XIII-Werten und dem Alter der Patienten, allerdings gibt es signifikante Hinweise darauf, dass ab etwa dem 60. Lebensjahr die F XIII-Konzentration abnimmt.
- Weder die lineare Regression noch der t-Test zeigen einen Zusammenhang zwischen Alter und postoperativer F XIII-Konzentration auf, die sich in der hiesigen und anderen Untersuchungen als der für die Wundheilung wesentliche F XIII-Parameter herauskristallisiert hat.

4.2.1.2. Patientenalter und operative Ergebnisse

Statistisch signifikante altersabhängige Differenzen der F XIII-Konzentration zwischen den Fällen ohne und mit Komplikationen bzw. Reoperationen ($p = 0,067$ bzw. $0,647$) bestehen zwar nicht, bei den Komplikationen wird aber die Signifikanz nur knapp verfehlt. Das zugehörige KI ($3,54 \pm 3,69$) weist jedoch allenfalls geringe Unterschiede aus. Auch die Aufteilung der Fälle entlang des Durchschnittsalters (45,8 Jahre) ergibt für die beiden untersuchten Kriterien keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,202$ bzw. $0,555$).

Literaturangaben: Mit dem Problem „Alter und Wundheilung“ beschäftigen sich eine Reihe von wissenschaftlichen Arbeiten:

- Eine retrospektive Untersuchung von über 27.000 laparotomierten Patienten ergab ein mehr als doppelt so hohes Risiko für eine postoperative Bauchwandruptur jenseits des 60. Lebensjahres [115].
- Die Wundheilungsdauer von flächigen Haut-/Weichteildefekten steigt mit zunehmendem Alter linear an [120].
- Ein wesentlicher Grund für die häufigeren Wundheilungsstörungen im Alter ist die Multimorbidität [147].

Fazit: Tendenzielle, allerdings nicht signifikante Zusammenhänge zwischen Patientenalter und Komplikationsrate finden sich auch bei unserem Untersuchungsgut. Dies passt zu entsprechenden Angaben in der Literatur. Möglicherweise sind sie unter anderem auf ein Absinken der F XIII-Aktivität mit zunehmendem Alter zurückzuführen. Allerdings ist dieser Zusammenhang nicht so ausgeprägt, dass er eine nennenswerte Störgröße für die vorliegende Untersuchung darstellen könnte.

4.2.2. Geschlecht der Patienten

4.2.2.1. Geschlecht und Faktor XIII

Bei den präoperativen F XIII-Mittelwerten gibt es zwischen männlichen und weiblichen Patienten (bei ungleichen Varianzen) keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,293$; heteroskedastisch), obwohl der F XIII-Mittelwert bei den Frauen um 4,7 % höher liegt.

Die postoperativen F XIII-Durchschnittswerte sind für beide Geschlechter praktisch identisch (89,5 vs. 89,8 %), so dass hier natürlich auch keine signifikanten Unterschiede bestehen ($p = 0,917$). Auch hinsichtlich der Fälle ohne und mit Komplikationen ergibt sich hierfür bei minimalen bis geringen Differenzen der Mittelwerte keine Signifikanz ($p = 0,888$ bzw. 0,668). Bei den Reoperationen ist der t-Test nicht anwendbar, da bei der Berechnung der Wahrscheinlichkeit der Divisor den Wert Null annimmt.

Literaturangaben: Entsprechende Untersuchungen sind bisher nicht durchgeführt worden.

Fazit: Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede der F XIII-Aktivität bestehen beim hiesigen Untersuchungsgut nicht. Sie sind auch in der Literatur nicht beschrieben.

4.2.2.2. Geschlecht der Patienten und operative Ergebnisse

Frauen weisen deutlich weniger Komplikationen (12,0 %; $p = 0,072$; KI = $18,78 \pm 13,12$) und Reoperationen (9,5 %; $p = 0,035$; KI = $13,19 \pm 7,02$) als Männer auf.

Bei den männlichen Patienten finden sich keine signifikanten Unterschiede der postoperativen F XIII-Werte zwischen den Fällen ohne und mit Komplikationen ($p = 0,143$; KI = $3,28 \pm 4,95$) bzw. Reoperationen ($p = 0,112$; KI = $5,20 \pm 6,51$). Bei der Aufteilung der Fälle am Cut-point werden die Differenzen sowohl bei den Komplikationen ($p = 0,025$; KI = $23,26 \pm 13,66$) als auch bei den Reoperationen ($p = 0,034$; KI = $13,54 \pm 10,40$) signifikant und, betrachtet man das KI, auch bedeutsam.

Bei den weiblichen Patienten ist der t-Test nur für die Komplikationen anwendbar (nur eine Reoperation!). Hier ergeben sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,231$). Auch bzgl. des Cut-point sind die Unterschiede bei den Komplikationen ($p = 0,450$) und Reoperationen ($p = 0,400$) nicht signifikant.

Literaturangaben: Bei der im vorigen Abschnitt schon zitierten Untersuchung wurde für männliche Patienten ein 2,5fach höheres Risiko für eine Bauchwandruptur gefunden [115].

Fazit: Zusammenfassend ist festzustellen, dass weibliche Patienten deutlich weniger leichte und schwere Wundheilungsstörungen aufweisen, ohne dass die F XIII-Mittelwerte der beiden Geschlechter wesentlich voneinander abweichen. Ferner findet man die in der gemeinsamen Auswertung der beiden Untersuchungsphasen festgestellten Zusammenhänge zwischen postoperativer F XIII-Aktivität und Komplikations- wie Reoperationsrate beim männlichen Kollektiv wieder, bei den Frauen allerdings nicht. Dies liegt vermutlich an den niedrigen Fallzahlen von weiblichen Patienten (235 : 50). Da bei den Männern die Komplikationsrate mit der F XIII-Aktivität korreliert, stellt das Geschlecht keine relevante Störgröße dar.

4.2.3. Lähmungshöhe

Es wird nur eine grobe Differenzierung der Lähmungshöhe in Tetraplegiker und Paraplegiker vorgenommen, d.h. es handelt sich um Halsmarkgelähmte oder Patienten mit einem Lähmungsniveau ab dem Segment Th 1 und tiefer. In beiden Gruppen sind Fälle mit kompletter und inkompletter Querschnittslähmungen enthalten, die nicht getrennt ausgewertet sind.

4.2.3.1. Lähmungshöhe und Faktor XIII

Bei den präoperativen mittleren F XIII-Werten gibt es zwischen Paraplegikern und Tetraplegikern überraschenderweise signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Das KI ($14,16 \pm 5,83$) unterstreicht dieses Ergebnis.

Der Vergleich der postoperativen F XIII-Mittelwerte zeigt ebenfalls signifikante Unterschiede ($p < 0,001$; KI = $12,16 \pm 5,29$). Hier liegen keine ungleichen Varianzen vor. Vergleicht man die Untergruppen miteinander, so ergibt sich für die Fälle mit primärer Wundheilung gleichfalls ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$, heteroskedastisch; KI = $12,86 \pm 5,56$), während bei den Komplikationen ($p = 0,093$; KI = $10,48 \pm 9,72$) und Reoperationen ($p = 0,538$; KI = $6,71 \pm 20,48$) keine signifikanten Differenzen bestehen.

Literaturangaben: Andere Untersuchungen mit dieser Fragestellung existieren offenbar nicht, zumindest gibt es keine Veröffentlichungen hierzu.

Fazit: Diese Ergebnisse sind wegen der vergleichsweise geringen Fallzahl der Tetraplegiker ($n = 64$) zurückhaltend zu bewerten. Die Unterschiede bei den F XIII-Mittelwerten betreffen offensichtlich fast ausschließlich die Fälle mit Primärheilung, d.h. den Bereich höherer F XIII-Aktivität. Im unteren F XIII-Bereich mit seiner allgemein höheren Komplikationsrate (s.o.) bestehen keine signifikanten Unterschiede mehr.

4.2.3.2. Lähmungshöhe und operative Ergebnisse

Hinsichtlich der Komplikations- und Reoperationsrate gibt es zwischen den beiden Lähmungstypen zwar geringe prozentuale Unterschiede von jeweils 4,6 % zugunsten der Tetraplegiker, die aber nicht signifikant sind ($p = 0,450$ bzw. $0,271$), was zu den ebenfalls nicht signifikanten Unterschieden bei den F XIII-Mittelwerten passt (s.o.).

Betrachtet man die Paraplegiker für sich, so ergibt sich bei den Komplikationen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,081$; $KI = 4,76 \pm 5,46$), hingegen sehr wohl bei den Reoperationen ($p = 0,018$; $KI = 10,01 \pm 7,38$). Dies bestätigt sich auch bei der Aufteilung der Fälle am Cut-point (90 %): Kpl.: $p = 0,094$, $KI = 17,31 \pm 14,22$; Re-Op.: $p = 0,010$, $KI = 16,26 \pm 10,73$. Allerdings ist auch bei den Komplikationen ein Trend zugunsten höherer F XIII-Aktivitäten erkennbar.

Bei den Tetraplegikern findet man diesbezüglich keine signifikanten F XIII-abhängigen Differenzen ($p = 0,314$ bzw. $0,304$). Dies gilt auch für die Fälle oberhalb und unterhalb des Cut-point ($p = 0,166$ bzw. $0,983$).

Literaturangaben: Der Einfluss der Lähmungshöhe auf die F XIII-Aktivität bzw. die Wundheilung ist offensichtlich noch nicht untersucht worden.

Fazit: Es ist festzustellen, dass es keine signifikanten Unterschiede bei der Komplikations- und Reoperationsrate zwischen Patienten mit Paraplegie und Tetraplegie gibt, dass aber bei den Paraplegikern teils signifikante, teils tendenzielle Unterschiede zwischen den 3 Kollektiven „Primärheilung“, „Komplikation“ und „Reoperation“ zugunsten höherer F XIII-Konzentrationen zu finden sind. Diese decken sich weitgehend mit denen der gemeinsamen Auswertung von Phase 1 & 2. Die abweichenden Ergebnisse bei den Tetraplegikern sind mit der geringen Fallzahl und der andersartigen Verteilung der F XIII-Werte hinreichend erklärt. Vor diesem Hintergrund kann der Lähmungshöhe kein störender Einfluss für die Untersuchung zugeschrieben werden.

4.2.4. Lokalisation der Druckgeschwüre

Die getrennte Untersuchung der 3 Dekubituslokalisationen erfolgt mit der Fragestellung, ob es Unterschiede in der Komplikationshäufigkeit gibt und ob diese dann ggf. mit abweichenden F XIII-Werten in Verbindung stehen.

4.2.4.1. Lokalisation und operative Ergebnisse

Die 3 untersuchten Druckgeschwürlokalisationen weisen bzgl. der Komplikationsrate nur unerhebliche, nicht signifikante Differenzen auf ($p = 0,927$). Die Reoperationsrate bei den präsakralen Dekubitus liegt prozentual 3-4 Prozentpunkte unter der von den beiden anderen Lokalisationen. Signifikante Unterschiede bestehen jedoch auch hier nicht ($p = 0,640$).

Literaturangaben: Vergleichbare Untersuchungen sind im nationalen wie internationalen Schrifttum nicht zu finden. Das gleiche gilt für die nachfolgende isolierte Auswertung der 3 Lokalisationen.

4.2.4.2. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Kreuzbein

Der t-Test ergibt trotz der prozentualen Unterschiede bei den F XIII-Mittelwerten keine signifikanten, von der postoperativen F XIII-Konzentration abhängigen Unterschiede in der Komplikationsrate ($p = 0,247$; $KI = 3,96 \pm 10,20$). Bei der Reoperationsrate wird das Signifikanzniveau eben nicht erreicht ($p = 0,070$; $KI = 15,96 \pm 20,37$).

Bei Aufteilung der Fälle an der 90-%-Marke bestehen für beide Kriterien deutliche prozentuale Unterschiede (11,6 bzw. 7,7 %) zugunsten der Patienten mit einer F XIII-Aktivität oberhalb dieses empirischen Cut-point. Diese sind für die Komplikationshäufigkeit nicht signifikant ($p = 0,240$; $KI = 16,96 \pm 17,97$). Bei den Reoperationen wird die Signifikanzgrenze ebenfalls nicht erreicht ($p = 0,137$), das KI ($10,00 \pm 9,01$) bestätigt jedoch einen wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen F XIII-Konzentration und schweren Komplikationen.

4.2.4.3. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Sitzbein

Der t-Test zeigt signifikante Unterschiede sowohl bei der Komplikations- ($p = 0,038$) als auch bei der Reoperationsrate ($p = 0,040$) in Abhängigkeit von der F XIII-Konzentration. Die zugehörigen KI ($7,19 \pm 6,37$ bzw. $10,08 \pm 8,34$) bestätigen dies, auch wenn im statistisch ungünstigsten Fall die Differenz nur bei 1-2 % liegt.

Bei der Aufteilung am Cut-point wird das Signifikanzniveau bei deutlichen prozentualen Unterschieden (14,0 bzw. 7,9 %) sowohl bei der Komplikationsrate insgesamt ($p = 0,073$; $KI = 24,14 \pm 14,50$) als auch bei den schwerwiegenden Komplikationen knapp verfehlt ($p = 0,068$; $KI = 14,59 \pm 11,09$). Man beachte allerdings die Konfidenzintervalle, die in jedem Fall positiv bleiben, so dass die Unterschiede statistisch gesichert sind.

4.2.4.4. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Trochanter

Bei den Dekubitus über dem Trochanter major ergibt der t-Test weder hinsichtlich der Komplikations- ($p = 0,248$; $KI = 4,34 \pm 10,51$) noch der Reoperationshäufigkeit ($p = 0,334$; $KI = 3,59 \pm 15,04$) signifikante Unterschiede in Relation zur F XIII-Aktivität.

Das gleiche gilt bei nur geringen prozentualen Unterschieden (3,9 bzw. 3,5 %) auch für den Cut-point von 90 % sowohl bei der Komplikationsrate ($p = 0,870$; $KI = 2,78 \pm 21,45$) als auch bei den Reoperationen ($p = 0,700$; $KI = 4,51 \pm 16,12$). Die vergleichsweise niedrigen Fallzahlen ($n = 63$) führen dazu, dass ein „Ausreißer“ (1 Reoperation mit postoperativem F XIII-Wert von 131 %!) statistisch außerordentlich ins Gewicht fällt. Dies hat z.B. zur Folge, dass der F XIII-Mittelwert bei den Komplikationen und Reoperationen über dem der komplikationsfreien Verläufe liegt. Klammert man diesen einen Wert aus, kehrt sich das Bild um und entspricht weitgehend dem Ergebnis der anderen beiden Lokalisationen.

Fazit: Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass die isolierte Auswertung der 3 in die Untersuchung aufgenommenen Druckgeschwürslokalisationen in 2 Fällen Ergebnisse erbrachte, die sich gut mit denen der allgemeinen Auswertung der Einflüsse des Faktor XIII auf die Wundheilung in Einklang bringen lassen und einen Zusammenhang zwischen F XIII-Aktivität und operativem Ergebnis wahrscheinlich machen. Warum der Trochanterbereich hier aus dem Rahmen fällt, wurde bereits dargelegt. Die Lokalisation der Druckgeschwüre ist also als Störgröße nicht von Bedeutung.

4.2.5. Dekubitusstadium

4.2.5.1. Dekubitusstadium und Faktor XIII

Der prä- und postoperative F XIII-Mittelwert liegt bei den 4.°igen Druckgeschwüren leicht über den 5.°igen. Diese Unterschiede sind aber nicht signifikant ($p = 0,266$ bzw. $0,182$) und weisen zudem ungleiche Varianzen auf. Dies liegt daran, dass bei den 4.°igen Druckgeschwüren 10 % der Messwerte oberhalb des Normbereiches liegen, bei den 5.°igen nur 2,5 %. Hierdurch sind auch die unterschiedlichen F XIII-Mittelwerte erklärt.

4.2.5.2. Dekubitusstadium und operative Ergebnisse

Die beiden, in der vorliegenden Untersuchung berücksichtigten Stadien weisen bzgl. der Komplikationsrate deutliche und statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der 5.°igen Druckgeschwüre auf ($p = 0,031$; $KI = 19,01 \pm 11,87$). Bei den Reoperationen finden sich dagegen nur geringe prozentuale Unterschiede, die statistisch nicht relevant sind ($p = 0,341$; $KI = 5,06 \pm 8,78$).

Untersucht man die Stadien getrennt, so ergeben sich für die 4.°igen Dekubitus tendenzielle F XIII-abhängige Unterschiede bei den Komplikationen ($p = 0,116$; $KI = 4,38 \pm 5,70$) und Reoperationen ($p = 0,061$; $KI = 8,47 \pm 8,33$). Bei Aufteilung der Werte an der 90-% Marke zeigen sich in beiden Fällen erhebliche prozentuale und signifikante Unterschiede. Kpl.: $p = 0,037$; $KI = 26,10 \pm 13,26$; Re-Op.: $p = 0,013$; $KI = 17,56 \pm 9,71$.

Bei den 5.°igen Druckgeschwüren bestätigen sich diese Ergebnisse nicht. Weder Komplikationsrate ($p = 0,216$; $KI = 4,02 \pm 8,90$) noch Reoperationsrate ($p = 0,291$; $KI = 3,77 \pm 11,78$) zeigen F XIII-abhängige Unterschiede. Am Cut-point sind die prozentualen Differenzen sehr gering und entsprechend ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,768$ bzw. $0,828$).

Literaturangaben: Der Zusammenhang zwischen Dekubitusstadium und Wundheilung ist bisher nicht untersucht worden.

Fazit: Diese hinsichtlich der Häufigkeit von Wundheilungsstörungen unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den beiden Stadien lassen sich aus chirurgischer Sicht nicht erklären. Klinische Studien über dieses Thema gibt es nicht. Beim hiesigen Untersuchungsgut stellt also das Dekubitusstadium 4.° ein signifikant erhöhtes Komplikationsrisiko dar. Innerhalb dieser Gruppe zeigen sich aber auch signifikante, von der postoperativen F XIII-Konzentration abhängige Unterschiede bei der Komplikationshäufigkeit, was dem F XIII eine vom Dekubitusstadium unabhängige Bedeutung für das Risiko von Wundheilungsstörungen zuweist.

4.2.6. Erst- / Rezidivoperationen

Die durch die Voroperation bedingten, veränderten anatomischen Verhältnisse bei einem Dekubitusrezidiv erschweren häufig die erneute Operation und könnten daher eine erhöhte Komplikationsrate zur Folge haben.

4.2.6.1. Erst- / Rezidivoperationen und Faktor XIII

Die prä- und postoperative F XIII-Aktivität liegt bei den Rezidivoperationen über der bei den Erstoperationen (3,9 bzw. 3,6 %). Diese Unterschiede sind allerdings nicht signifikant

($p = 0,220$; $KI = 3,83 \pm 6,61$ bzw. $p = 0,090$; $KI = 4,56 \pm 5,54$). Die Fälle mit Primärheilung weisen bei den postoperativen F XIII-Mittelwerten allerdings signifikante Unterschiede zugunsten der Rezidivoperationen auf ($p = 0,029$; $KI = 6,87 \pm 6,70$). Bei den Komplikationen ($p = 0,716$) und Reoperationen ($p = 0,416$) ist dies nicht der Fall.

4.2.6.2. Erst- / Rezidivoperationen und operative Ergebnisse

Die Komplikationsrate (um 3,7 % niedriger bei den Erst-Op.) und die Reoperationsrate (um 4,7 % niedriger bei den Rezidiv-Op.) weisen zwar geringe Unterschiede auf, diese sind aber nicht signifikant ($p = 0,495$ bzw. $0,304$).

Bei für beide Gruppen getrennter Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Komplikationshäufigkeit und postoperativer F XIII-Aktivität ergibt sich bei den Erstoperationen kein signifikanter Unterschied (Kpl.: $p = 0,386$; Re-Op.: $p = 0,226$). Bei der Aufteilung der F XIII-Werte am Cut-point sind zwar leichte prozentuale Differenzen zugunsten der Fälle oberhalb der 90-%-Marke vorhanden. Diese sind aber ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,388$ bzw. $0,395$).

Bei den Rezidivoperationen bestehen hingegen deutliche F XIII-abhängige Unterschiede, die bei der Komplikationsrate signifikant sind ($p = 0,019$; $KI = 9,61 \pm 7,45$), bei den Reoperationen das Signifikanzniveau knapp verfehlen ($p = 0,080$; $KI = 16,03 \pm 9,73$). In beiden Fällen liegen aber ungleiche Varianzen bei den Messwerten vor. Am Cut-point weisen die Ergebnisse für beide Untersuchungskriterien signifikante Unterschiede auf ($p = 0,036$; $KI = 36,63 \pm 18,70$ bzw. $p = 0,006$; $KI = 21,43 \pm 12,76$). Hier liegen keine ungleichen Varianzen vor.

Literaturangaben: Es gibt lediglich Untersuchungen zum Komplikationsrisiko bei Reoperationen, d.h. bei Zweiteingriffen nach aufgetretenen Wundheilungsstörungen.

Fazit: Es ist also nur bei den Rezidivoperationen ein signifikanter Zusammenhang der Komplikations- und Reoperationsrate mit der postoperativen F XIII-Konzentration zu konstatieren, bei den Erstoperationen bestehen nur leichte prozentuale Unterschiede. Dieses Phänomen lässt sich nicht erklären, zumal hierbei auch nicht auf andere Untersuchungen zurückgegriffen werden kann. Da andererseits zwischen beiden Kollektiven keine signifikanten Unterschiede in der Komplikations- wie Reoperationsrate bestehen, liegt hier keine Störgröße für die Untersuchung vor.

4.2.7. Operationsmethoden

Entsprechend der eingesetzten Operationsmethode lässt sich das Untersuchungsgut in 4 Gruppen aufteilen: Wunddébridement mit und ohne Knochenresektion, kombiniert mit einem Defektverschluss im direkten Nahtverfahren oder mittels Lappenplastik.

4.2.7.1. Operationsmethoden und Faktor XIII

1. Operationsschritt: Débridement

Bei den beiden unterschiedenen Methoden – ohne und mit Knochenresektion – gibt es weder bei der präoperativen ($p = 0,156$) noch bei der postoperativen ($p = 0,165$) F XIII-Aktivität signifikante Differenzen.

2. Operationsschritt: Wundverschluss

Die beiden grundsätzlich unterschiedlichen Methoden zum Wundverschluss (direktes Nahtverfahren oder Lappenplastik) zeigen überraschenderweise signifikante Unterschiede zugunsten des direkten Wundverschlusses in der prä- und postoperativen F XIII-Konzentration ($p = 0,008$ bzw. $p < 0,001$). Analysiert man diese Ergebnis genauer, stellt man fest, dass sich die Unterschiede fast ausschließlich auf die Fälle mit Primärheilung beschränken ($p < 0,001$). Bei den Komplikationen ($p = 0,232$) und Reoperationen ($p = 0,822$) bestehen keine wesentlichen Unterschiede. Einen kausalen Zusammenhang kann es zumindest für die präoperativen Messwerte nicht geben. Postoperativ kann durch die größeren Wundflächen bei den Lappenplastiken natürlich auch ein erhöhter F XIII-Verlust eintreten.

4.2.7.2. Operationsmethoden und operative Ergebnisse

Débridement

Bei den Operationen mit Knochenresektion besteht die gleiche Komplikations- und Reoperationsrate, unabhängig von der Methode des Wundverschlusses, mit der sie kombiniert werden ($p = 0,852$ bzw. $p = 0,905$).

Beim reinen Weichteildébridement bestehen deutlichere Unterschiede zugunsten des direkten Nahtverfahrens. Sie erreichen aber nicht das Signifikanzniveau ($p = 0,169$ bzw. $0,228$).

Wundverschluss

Lappenplastiken mit Knochenresektion haben weniger Komplikationen ($p = 0,199$), aber mehr Reoperationen ($p = 0,644$) als die Operationen ohne Knochenresektion.

Direkte Wundverschlüsse mit oder ohne Knochenresektion weisen nur unwesentlich abweichende Komplikationsraten auf ($p = 0,647$). Bei den Reoperationen gibt es allerdings signifikante Unterschiede zugunsten der Fälle mit Knochenresektion ($p = 0,049$). Dieses überraschende Ergebnis dürfte der niedrigen Fallzahl ($n = 49$) zuzuschreiben sein.

4.2.7.3. Operationsmethoden: Faktor XIII postoperativ und operative Ergebnisse

Weichteildébridement

Die Fälle mit Komplikationen ($p = 0,068$) und Reoperationen ($p = 0,117$) weisen eine deutlich, aber nicht signifikant niedrigere F XIII-Aktivität auf als die Fälle ohne Komplikationen. Dies zeigt sich auch bei der Aufteilung der Fälle am Cut-point ($p = 0,121$ bzw. $0,091$).

Knochenresektion

Hier sind die Unterschiede der postoperativen F XIII-Aktivität zwischen Primärheilung und Komplikationen bzw. Reoperationen weniger deutlich ($p = 0,250$ bzw. $0,148$). Das gleiche gilt für die Komplikationsrate ($p = 0,226$) und Reoperationsrate ($p = 0,105$) beiderseits des Cut-point.

Lappenplastiken

Bei den Lappenplastiken finden sich nur geringe Unterschiede der F XIII-Mittelwerte der 3 Kriterien (primär – Kpl.: $p = 0,424$; primär – Re-Op.: $p = 0,470$). Bei Aufteilung am Cut-point sind die Unterschiede bei der Komplikationsrate ($p = 0,242$) und Reoperationsrate ($p = 0,314$) etwas deutlicher. Hier ist anzumerken, dass der präoperative F XIII-Mittelwert in dieser Gruppe am niedrigsten ist.

Direkter Wundverschluss

Hier treten die größten Differenzen bei den F XIII-Mittelwerten zwischen Primärheilung und Komplikationen ($p = 0,093$) bzw. Reoperationen ($p = 0,025$) auf. Dies wird auch bei Aufteilung der Fälle am Cut-point deutlich ($p = 0,177$ bzw. $0,052$).

Literaturangaben: Es gibt zwar Hinweise in der Literatur auf ein unterschiedliches Komplikationsrisiko bei verschiedenen Operationsmethoden [88, 93]. Sie sind aber statistisch nicht aufgearbeitet.

Fazit: Zusammenfassend ist festzustellen, dass zwar in allen 4 Gruppierungen prozentuale Unterschiede in der Komplikations- und Reoperationsrate bestehen, dass diese Unterschiede aber mit einer Ausnahme nicht signifikant sind. Außer bei den Lappenplastiken besteht bei der Komplikations- und Reoperationsrate immer ein Bezug zur F XIII-Konzentration. Andererseits unterscheiden sich die Komplikationsraten der 4 Kollektive nur unwesentlich. Das bedeutet, keiner Methode ist ein wesentlich höheres Risiko für Wundheilungsstörungen anzulasten. Daher ist die Operationsmethode als Störfaktor weitgehend auszuschließen.

4.2.8. C-reaktives Protein (CRP)

In 320 Fällen wurde präoperativ das CRP bestimmt. Die Messwerte erstrecken sich von 0,0 bis 24,8 mg/dl bei einem Mittelwert von 3,2 mg/dl. Werte über 1,0 g/dl gelten im BUKH als erhöht.

4.2.8.1. CRP und Faktor XIII

Mögliche Zusammenhänge zwischen präoperativem CRP und F XIII-Konzentration werden anhand der linearen Regression für 2 Merkmale untersucht.

Weder der Regressionskoeffizient ($-0,099$) noch das Bestimmtheitsmaß ($R^2 = 0,010$) deuten auf eine Abhängigkeit der beiden Größen hin. Auch bei Aufteilung der CRP-Werte an einem empirischen Cut-point von 2,0 mg/dl bestehen keine signifikanten Unterschiede der F XIII-Aktivität der beiden Gruppen ($p = 0,082$; KI = $5,06 \pm 5,65$). Legt man die Grenze jedoch zwischen 1. und 2. Quartil, was in etwa dem Übergang von normalen zu leicht erhöhten Werten entspricht, stellt man signifikante Unterschiede fest ($p = 0,004$; KI = $9,27 \pm 6,97$).

Literaturangaben: Bei 67 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurde eine negative Korrelation zwischen F XIII- und CRP-Konzentration mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,57$ gefunden, d.h. ein Anstieg des CRP war mit einem Abfall des Faktor XIII verbunden [33]. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema gibt es nicht.

Fazit: Bei floriden entzündlichen Darmprozessen kommt es parallel zum Anstieg des CRP zu einem Absinken der F XIII-Aktivität. Dieses Phänomen ist auch bei chronischen Druckgeschwüren zu beobachten. Das Bestimmtheitsmaß spricht aber, anders als bei den Darmerkrankungen, gegen eine kausale Verknüpfung.

4.2.8.2. CRP und operative Ergebnisse

Signifikante Unterschiede in Abhängigkeit vom präoperativen CRP-Wert bestehen weder für die Komplikationsrate ($p = 0,133$; $KI = 0,76 \pm 1,05$) noch für die Reoperationsrate ($p = 0,389$; $KI = 0,20 \pm 1,33$). Bei Aufteilung der Werte am oben genannten Cut-point bestehen aber hochsignifikante Unterschiede bei den Komplikationsraten zugunsten niedrigerer CRP-Werte ($p = 0,005$; $KI = 27,99 \pm 12,58$). Bei den Reoperationsraten findet man allerdings keine signifikanten Differenzen ($p = 0,244$; $KI = 6,23 \pm 9,41$).

Literaturangaben: Direkte klinische Studien zu dieser Fragestellung gibt es nicht. Allerdings legen mehrere Untersuchungsergebnisse einen Zusammenhang nahe.

- Eine zum Operationszeitpunkt bestehende lokale Infektion, abzulesen an einem ansteigenden CRP, stellt ein erhöhtes Risiko für Wundheilungsstörungen dar [26].
- Das CRP spielt neben der Opsonierung von Bakterien und Pilzen auch eine wichtige Rolle in der katabolen Phase der Wundheilung, indem Zelltrümmer gebunden und über eine Stimulierung der Makrophagen beseitigt werden [66, 83].
- Eine Hemmung der Angiogenese durch CRP ist beschrieben [138], was ebenfalls eine Störung der Wundheilung nach sich ziehen müsste.

Fazit: Eine Erhöhung des CRP könnte also Zeichen dafür sein, dass die katabole Phase nicht abgeschlossen ist, was ja erklärtes Ziel der präoperativen Wundkonditionierung bei Druckgeschwüren ist. Die Folge wäre ein gesteigertes Komplikationsrisiko. Das CRP könnte also durchaus einen wesentlichen Störfaktor für die Untersuchung darstellen. Dagegen spricht, dass eine direkte Korrelation zwischen F XIII- und CRP-Konzentration mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen ist, so dass es sich um 2 unabhängige Risikofaktoren handelt. Dies ist auch daran abzulesen, dass bei den Komplikationen, die ein $CRP \leq 2,0$ mg/dl aufweisen, der Anteil der Fälle mit einer niedrigen F XIII-Konzentration (≤ 90 %) mit 77 % höher liegt als bei einem $CRP > 2,0$ mg/dl (65 %). Das lässt sich nur so interpretieren, dass das CRP zwar einen Einfluss auf die Wundheilung hat, der aber unabhängig von der F XIII-Konzentration ist, was umgekehrt genauso gilt.

4.2.9. Hämoglobin

4.2.9.1. Hämoglobin und Faktor XIII

Die präoperativen Hb-Werte ($n = 341$) reichen von 9,3 bis 18,0 g/dl. Der Mittelwert beträgt 13,2 g/dl, der Median 13,05 g/dl, was für eine Normalverteilung spricht. Höhere Hb-Werte sind auch mit höheren F XIII-Werten verbunden. Der Anstieg des F XIII ist nicht sehr ausgeprägt (Regressionskoeffizient = 0,178), teilt man die Werte aber am Median auf, ergeben sich signifikante Unterschiede (105,2 vs. 99,2 %; $p = 0,042$), wobei das KI ($5,72 \pm 5,52$) dieses Ergebnis nur bedingt stützt, indem die Differenz von der Größenordnung her auch unbedeutend sein könnte. Setzt man die F XIII-Mittelwerte in Relation zu den Hb-Quarti-

len, so scheint eher ein exponentieller als ein linearer Zusammenhang zu bestehen. Das Bestimmtheitsmaß ($R^2 = 0,016$) spricht allerdings gegen einen kausalen Zusammenhang.

Postoperativ werden nur 233 Fälle ausgewertet, da die Patienten mit EK-Transfusionen oder F XIII-Substitution die Ergebnisse verfälschen würden und daher unberücksichtigt bleiben. Die Hb-Werte bewegen sich zwischen 7,8 und 17,2 g/dl, die mittlere Hb-Konzentration und der Median betragen 12,2 g/dl. Auch hier ist also von einer Normalverteilung auszugehen. Die lineare Regression hinsichtlich der F XIII-Konzentration entspricht weitgehend der präoperativen, indem wiederum ein paralleler Anstieg beider Größen zu registrieren ist (Regressionskoeffizient = 0,211). Auch hier ist bei Aufteilung der Hb-Werte am Median ein signifikanter Unterschied der F XIII-Konzentrationen vorhanden ($p = 0,007$; $KI = 7,55 \pm 5,43$) und die F XIII-Mittelwerte zeigen einen annähernd linearen Anstieg in den Hb-Quartilen. Das Bestimmtheitsmaß ($R^2 = 0,041$) steht anscheinend wiederum im Widerspruch zu diesen Ergebnissen.

Literaturangaben:

- Bei 95 Patienten wurde nach abdominal- bzw. gefäßchirurgischen Eingriffen ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des postoperativen F XIII-Abfalls und dem intraoperativen Blutverlust bzw. Transfusionsbedarf gefunden [5].
- Bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa wurden im akuten Stadium mit klinisch relevanten Blutungen auch erniedrigte F XIII-Spiegel gefunden [86].
- Im Rahmen von Tumoresektionen im Kopf-Hals-Bereich wurde ein postoperatives F XIII-Defizit gefunden, dass mit dem intraoperativen Blutverlust in Verbindung gebracht wird [31].

Fazit: Blutungen stellen durch den damit verbundenen direkten Verlust und zudem erhöhten Umsatz eine wesentliche Ursache für das Absinken des Faktor XIII dar. Dieser Zusammenhang wird in der Literatur nur selten erwähnt. Eine direkte Abhängigkeit der beiden Substanzen voneinander ist eher unwahrscheinlich, zumindest bisher nicht nachgewiesen.

4.2.9.2. Hämoglobin postoperativ und operative Ergebnisse

Die Komplikationsrate liegt bei postoperativen Hb-Konzentrationen unter 12 g/dl deutlich niedriger als bei höheren Hb-Werten. Weniger deutlich gilt dies auch für die Reoperationsrate. Allerdings sind diese Unterschiede in beiden Fällen nicht signifikant ($p = 0,172$ bzw. $0,587$). Bei Aufteilung der Fälle am Mittelwert (12,2 g/dl) wird das Signifikanzniveau für die Komplikationen allerdings unterschritten ($p = 0,041$; $KI = 19,00 \pm 13,38$). Das Konfidenzintervall zeigt, dass diese Unterschiede klinisch durchaus relevant sein dürften. Die Reoperationsraten weisen prozentual nur geringe und nicht signifikante Unterschiede auf ($p = 0,369$).

Literaturangaben: Der Verlauf der Wundheilung ist u.a. abhängig von der Perfusion und Sauerstoffversorgung des Gewebes [58]. Bei der Untersuchung von 27.000 laparotomierten Patienten wurde die präoperative Hb-Konzentration in Relation zu den aufgetretenen Bauchwandrupturen gesetzt. Von normalen Hb-Werten ($> 12,0$ g/dl) bis zu deutlich erniedrigten Werten ($< 10,0$ g/dl) verdreifachte sich das Risiko [114].

Fazit: Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung stehen anscheinend im Widerspruch zu anderen Arbeiten. Offensichtlich ist bei plastischen Eingriffen wie der Deckung von Weichteildefekten eine ausreichende Gewebepерfusion die entscheidende Voraussetzung für eine ungestörte Wundheilung. Die rheologischen Eigenschaften des Blutes verbessern sich bekanntlich mit Abnahme der korpuskulären Bestandteile. Wir sehen daher eine Indikation für perioperative Bluttransfusionen erst ab einem Hb von unter 10 g/dl gegeben, sofern der klinische Befund dies zulässt. Als relevante Störgröße ist die Hb-Konzentration auf jeden Fall nicht anzusehen.

4.2.10. Prä- / postoperative Hb-Differenz

4.2.10.1. Prä- / postoperative Hb-Differenz und F XIII-Differenz

Bei den 233 Fällen ohne Bluttransfusionen und ohne F XIII-Substitution beträgt der durchschnittliche perioperative Hb-Abfall 1,4 g/dl. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$). Rund 8 % zeigen überhaupt keinen Abfall oder sogar einen Anstieg um bis zu 1,6 g/dl. Dies ist wahrscheinlich auf eine Erhöhung des Hämatokrit zurückzuführen, bedingt durch einen nicht ausgeglichenen perioperativen Flüssigkeitsverlust. Dies dürfte auch die Erklärung dafür sein, dass die F XIII-Aktivität in 3 % der Fälle einen postoperativen Anstieg um bis zu 10 % zeigt bei einem durchschnittlichen Abfall von 17,9 %. Da Verdünnungs- und Eindickungseffekte sich in etwa die Waage halten dürften, sind die Auswirkungen auf die statistischen Ergebnisse vermutlich zu vernachlässigen. Wollte man dies verifizieren, müsste man den Hb- und F XIII-Abfall in Relation zur perioperativen Hämatokrit-Differenz setzen. Diese wurde in der hiesigen Untersuchung nicht erfasst.

Es gibt in der vorliegenden Untersuchung deutliche Hinweise darauf, dass der anscheinend unterschiedliche Effekt der Substitution wesentlich vom perioperativen Blutverlust abhängt. Bei den Fällen mit einem Anstieg der F XIII-Aktivität bereits am 1. postop. Tag beträgt der durchschnittliche Hb-Abfall nur 1,1 g/dl, bei den anderen Fällen ohne positiven Substitutionseffekt beträgt er 2,6 g/dl. Fälle mit EK-Transfusionen sind hierbei nicht berücksichtigt.

Literaturangaben: Die einschlägige Literatur wurde schon im vorausgegangenen Absatz behandelt. Dezierte Untersuchungen gibt es zu dieser Fragestellung nicht.

Fazit: Dieses gleichsinnige Verhalten der beiden Substanzen ist zu erwarten, da bei einer Blutung natürlich auch immer Plasmafaktoren verloren gehen. Die lineare Regressionsanalyse bestätigt dies (Regressionskoeffizient = 0,521; $R^2 = 0,257$) ebenso wie die Mittelwerte der F XIII-Differenz in den Quartilen, die einen linearen Anstieg zeigen.

4.2.10.2. Prä- / postoperative Hb-Differenz und operative Ergebnisse

Weder bei den Komplikationen ($p = 0,791$) noch bei den Reoperationen ($p = 0,368$) finden sich signifikante, von der Hb-Differenz abhängige Unterschiede. Das gleiche gilt für die Aufteilung der Fälle in Höhe der mittleren Hb-Differenz ($p = 0,759$ bzw. 0,889).

Literaturangaben: Das Risiko einer Bauchwandruptur steigt mit zunehmendem Blutverlust, festgemacht am Transfusionsbedarf, kontinuierlich an von ca. 1 % bei Fällen ohne Transfusion bis auf fast 15 % bei Transfusionsmengen von über 3000 ml [114].

Fazit: In unserer Untersuchung stellt ein größerer perioperativer Blutverlust für sich alleine also kein erhöhtes Risiko für Wundheilungsstörungen dar. Die abweichenden Ergebnisse anderer Autoren sind vermutlich damit zu erklären, dass bei Druckgeschwürsoperationen nur selten erhebliche Blutungen auftreten, so dass hier überhaupt nur 49mal, d.h. in 17,4 % der Fälle, EK transfundiert werden mussten. Als Störfaktor scheidet der perioperative Blutverlust aus.

4.3. Originalität der Arbeit

Das perioperative Verhalten der F XIII-Aktivität und ihr Einfluss auf die Wund- und Knochenheilung, auf Blutungskomplikationen und verschiedene andere Krankheitsbilder ist schon häufiger untersucht worden, allerdings vorwiegend an einem sehr heterogenen Patientengut und mit relativ geringen Fallzahlen.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des Faktor XIII auf die Ergebnisse von Druckgeschwürsoperationen untersucht, und dies an einem sehr speziellen Krankengut, nämlich Querschnittgelähmten. Dabei wurden teilweise die Befunde anderer Untersuchungen bestätigt, teilweise weichen sie aber auch ab oder waren bisher überhaupt nicht bekannt. Letzteres gilt insbesondere für die Untersuchung potentieller Störfaktoren.

4.3.1. Perioperatives Verhalten der F XIII-Konzentration

Es ist schon seit Anfang der 70er Jahre bekannt, dass die F XIII-Aktivität perioperativ typischen Änderungen unterliegt. Alle Arbeiten, die sich mit diesem Thema auseinandersetzen, beschreiben einen deutlichen Abfall der durchschnittlichen F XIII-Konzentration nach operativen Eingriffen. Beim hiesigen Untersuchungsgut fällt dieser mit rund 18 % noch relativ mild aus, ist aber hoch signifikant. In anderen Untersuchungen sind bis zu 50 % beschrieben. Ursächlich wird der F XIII-Abfall verschiedenen Faktoren zugeschrieben (Schwere und Dauer der Operation, Auswirkungen der Narkose auf die Syntheseleistung der Leber, erhöhter lokaler Umsatz des F XIII). Im QZ des BUKH hat sich der perioperative Blutverlust als bedeutende Ursache für das postoperative Absinken der F XIII-Aktivität herausgestellt. Dieser Zusammenhang wird in der Literatur nur in einer Arbeit direkt genannt, in einigen weiteren beiläufig erwähnt. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe des F XIII-Abfalls und der Häufigkeit von Wundheilungsstörungen zeigt sich in der hiesigen Untersuchung nicht. Im Schrifttum gibt es nur wenige und zudem uneinheitliche Angaben hierzu.

4.3.2. F XIII-Konzentration und Wundheilungsstörungen

Zum Zusammenhang der präoperativen F XIII-Aktivität mit der Wundheilung existieren nur wenige Untersuchungen, in denen mehrheitlich keine Korrelation gefunden wurde. Bei unserem Untersuchungsgut zeigt sich zwar eine solche Korrelation, sie ist allerdings nicht signifikant und eher indirekt als prognostisches Instrument zur Abschätzung der postoperativen F XIII-Konzentration von Bedeutung.

Mit den Auswirkungen der postoperativen F XIII-Aktivität auf die Wundheilung haben sich früher bereits 8 andere Untersucher befasst. 3 dieser Arbeiten sind wegen methodischer Mängel (keine quantitative F XIII-Bestimmung, unterschiedliche Bestimmungszeitpunkte des Faktor XIII, intraoperative FFP-Transfusionen), nicht aussagekräftig. In allen verbleibenden 5 Studien sind Auswirkungen der postoperativen F XIII-Konzentration auf die Komplikationsrate gefunden worden, die in 3 Arbeiten signifikant sind. Nur in zwei dieser Arbeiten (beide mit signifikanten Ergebnissen) wird dies ausschließlich der Höhe der F XIII-Konzentration zugeschrieben, in den restlichen 3 Studien ist ein zusätzliches Kriterium genannt, nämlich dass der übliche, spätestens gegen Ende der 1. postoperativen Woche einsetzende Wiederanstieg des Faktor XIII ausbleibt. Dieser Aspekt wurde hier nur bei den substituierten Fällen untersucht und teilweise bestätigt gefunden.

Bei den Fällen ohne F XIII-Substitution liegt der prä- und postoperative F XIII-Mittelwert der komplikationslosen Fälle über dem der Fälle mit Wundheilungsstörungen und dieser wiederum über dem der Fälle, bei denen das Ausmaß der Wundheilungsstörungen einen Zweiteingriff erforderlich machte. Die Unterschiede machen jedoch maximal 8 % aus und sind nicht signifikant.

Bei den hier durchgeführten Untersuchungen wurde ein empirischer Cut-point bei einer postoperativen F XIII-Aktivität von 90 % gefunden, auf den früher bereits eine andere Arbeitsgruppe gestoßen ist, ohne dem jedoch besondere Bedeutung beizumessen. Die Komplikations- und Reoperationsraten ober- und unterhalb dieses Grenzwertes unterscheiden sich deutlich und teilweise signifikant. Diese Ergebnisse werden durch die zugehörigen Konfidenzintervalle untermauert.

Insgesamt unterscheidet sich die vorliegende Untersuchung von den anderen durch die Kombination von großer Fallzahl und weitgehender Homogenität der Fälle, was keine der zitierten Arbeiten vorweisen kann. Die Tatsache, dass es sich ausschließlich um septische Operationen mit einer von Haus aus hohen Komplikationsrate handelt, bedeutet zudem, dass die statistischen Ergebnisse verlässlicher sind. Nachteil eines solchen Studiendesigns ist, dass die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf andersartige Kollektive übertragen werden können.

4.3.3. Effekte einer F XIII-Substitution

Dass man den üblichen postoperativen Abfall der F XIII-Aktivität durch Substitution dieses Faktors verhindern und diese bei ausreichender Dosierung auch anheben kann, haben schon andere Untersucher festgestellt. Verglichen werden aber mit einer Ausnahme nur die prä- und postoperativen Mittelwerte, ohne dass die individuellen Effekte einer näheren Betrachtung unterzogen werden. Bei der Ausnahme wurde zur Bestimmung der F XIII-Konzentration kein quantitativer Test benutzt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die Effektivität der F XIII-Substitution. Allerdings wurde auch festgestellt, dass der Effekt der F XIII-Substitution großen individuellen Schwankungen unterliegt, so dass im Einzelfall das Ziel der Substitution, den postoperativen F XIII-Abfall zu verhindern und im weiteren einen F XIII-Anstieg auf Werte über 90 % der Norm zu erreichen, verfehlt wurde. Es besteht hierbei eine Korrelation zum perioperativen Blutverlust.

Mit der Frage, ob durch eine F XIII-Substitution die postoperative Komplikationsrate beeinflusst werden kann, beschäftigen sich 5 kontrollierte Studien. Zweimal sind signifikante Unterschiede beschrieben, die übrigen 3 Arbeiten weisen nur prozentuale Differenzen aus. Hierunter befindet sich auch die einzige, die ebenfalls die Indikation zur Substitution an der F XIII-Konzentration festmacht. Bei den anderen Arbeiten wurden die Substitutionsfälle nach einem Zufallsprinzip ermittelt. Das hat zur Folge, dass die präoperativen F XIII-Mittelwerte dort stets und teilweise deutlich über den hiesigen liegen. Die F XIII-Konzentration wurde auch in keiner dieser Studien direkt mit der Komplikationsrate in Beziehung gesetzt.

Im BUKH wurde die Indikation zur F XIII-Substitution in allen Fällen von der F XIII-Konzentration abhängig gemacht, in den meisten Fällen von der präoperativen (85 %). Dies schien vertretbar, weil hier im Gegensatz zu einigen anderen Untersuchern deutliche, wenn auch nicht grundsätzlich signifikante Zusammenhänge zwischen diesem Parameter

und der Komplikations- wie Reoperationsrate gefunden wurden. Die operativen Ergebnisse wurden dann in Beziehung zur postoperativen F XIII-Aktivität gesetzt und festgestellt, dass der F XIII-Mittelwert bei den Fällen, die Wundheilungsstörung aufwiesen, signifikant niedriger ist. Außerdem weisen die Fälle, bei denen die Substitution nicht ausreichend effektiv, d.h. der F XIII nicht über 90 % der Norm angestiegen war, eine deutlich höhere Komplikationsrate auf. Letzteres ist zwar nicht signifikant, das Konfidenzintervall stützt aber die Hypothese eines Zusammenhanges eindeutig. Derartige Untersuchungen sind bisher nicht angestellt worden.

Die substituierten Fälle zeigen eine signifikant höhere Komplikationsrate als die Kontrollfälle. Dies von den meisten anderen Untersuchungen abweichende Ergebnis liegt an der durch das Studiendesign bedingten Negativ-Auslese der hiesigen Substitutionsfälle, weil das Kriterium ja eine erniedrigte präoperative F XIII-Konzentration war. Eine einzige Untersuchung ist ähnlich strukturiert. Hier wurde aber prä- und postoperativ so lange substituiert, bis normale F XIII-Plasmaspiegel erreicht waren. Letztendlich gilt es also, unser Dosierungsschema so zu modifizieren, dass mit hinreichender Sicherheit die ins Auge gefassete F XIII-Aktivität erzielt und auch gehalten wird.

4.3.4. Störfaktoren

Bei der Auswahl der untersuchten Störfaktoren wurde sich teilweise an bereits existierenden Untersuchungen (Alter und Geschlecht der Patienten, Hämoglobin, C-reaktives Protein, Operationsmethode) orientiert, teilweise beruht sie auf eigenen Überlegungen (Lähmungshöhe der Patienten, Lokalisation und Stadium der Druckgeschwüre, Rezidivoperationen).

Von den aus der Literatur übernommenen Kriterien gibt es mit Ausnahme des CRP bereits Untersuchungen hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Wundheilung. Bei Alter und Geschlecht wurden hier ähnliche Ergebnisse gefunden. – Niedrige Hämoglobinkonzentrationen weisen bei Dekubitusoperationen im BUKH eine geringere Komplikationsrate auf. Dies steht im Widerspruch zu Angaben in der Literatur. – Zu den verschiedenen Operationsverfahren gibt es in der Literatur die Aussage, dass bei Dekubitusoperationen der direkte Wundverschluss häufiger zu Wundheilungsstörungen führt als Lappenplastiken. Dies lässt sich anhand unserer operativen Ergebnisse nicht bestätigen. – Für das CRP gibt es solche Untersuchungen nicht, so dass der im hiesigen Untersuchungsgut nachweisbare signifikante Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP und erhöhter Komplikationsrate bisher nicht beschrieben ist.

Für Hämoglobin und CRP ist die Beziehung zum Faktor XIII untersucht worden. Erhöhte CRP-Werte gehen parallel mit einer erniedrigten F XIII-Aktivität. Dieses Verhalten ist auch von anderen Untersuchern beschrieben. Eine direkte Korrelation lässt sich aber statistisch nicht belegen. – Hämoglobin und Faktor XIII zeigen ein gleichsinniges Verhalten. Dies liegt zum einen sicherlich an einem erhöhten perioperativen Umsatz, zum anderen kommt dem Organismus zusammen mit dem Blutverlust direkt Faktor XIII abhanden. Dieser Aspekt wird in der Literatur wenig beachtet.

Bei einigen Störgrößen ist bisher weder der Einfluss auf die Wundheilung noch die Beziehung zum Faktor XIII untersucht worden. In der vorliegenden Untersuchung wurden hier einige auffällige und teils nur schwer zu interpretierende Ergebnisse gefunden.

4.4. Zusammenfassende Wertung der Ergebnisse

Die Untersuchung gliedert sich in 3 miteinander verzahnte Abschnitte, deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt und interpretiert werden.

4.4.1. Welche Bedeutung hat die F XIII-Konzentration für die Wundheilung?

Aus der hiesigen Untersuchung ergeben sich hierauf folgende Antworten und Aspekte:

- Die prä- und postoperative F XIII-Aktivität der leichteren und schwerwiegenderen, mit einem Zweiteingriff verbundenen Komplikationen unterscheiden sich nur wenig, so dass prognostische Aussagen an Hand der F XIII-Konzentration diesbezüglich nicht möglich sind. Es werden deshalb im folgenden auch nur die Gesamtkomplikationen in die Diskussion einbezogen.
- Die durchschnittliche präoperative und postoperative F XIII-Aktivität ist bei den komplikationslosen Fällen höher als bei den komplikativen Fällen. Dem präoperativen Wert kommt hierbei nur eine indirekte Bedeutung zu, da er Rückschlüsse auf die zu erwartende postoperative F XIII-Konzentration zulässt. Für beide Größen sind die Ergebnisse nicht signifikant ($p = 0,16$ bzw. $0,10$), was bei den komplexen Vorgängen der Wundheilung und den zahlreichen, an diesem Prozess beteiligten humoralen und zellulären Faktoren nicht überrascht. Die nicht nur hier festgestellte große Streuung der F XIII-Messwerte macht zudem noch umfangreichere Untersuchungen erforderlich, um zu einigermaßen verlässlichen statistischen Ergebnissen zu gelangen. Die Tatsache, dass in anderen Arbeiten sehr viel deutlichere Zusammenhänge zwischen F XIII-Aktivität und postoperativer Komplikationsrate beschrieben sind, mag daran liegen, dass in der vorliegenden Arbeit ein sehr spezielles Patientengut (Querschnittgelähmte) mit einem anderen Operationsspektrum (Druckgeschwüre, d.h. septische Eingriffe) untersucht wurde.
- Bei einer postoperativen F XIII-Aktivität von über 90 % der Norm treten prozentual deutlich seltener Komplikationen auf als bei niedrigeren F XIII-Konzentrationen. Die Ergebnisse sind knapp nicht signifikant ($p = 0,07$). Das Konfidenzintervall (16 ± 12 %) besagt, dass mindestens 4 %, maximal 28 % weniger Wundheilungsstörungen bei einer postoperativen F XIII-Aktivität von über 90 % zu erwarten sind. Auf die hiesigen Ergebnisse bezogen bedeutet dies, dass bis zu 13 von 45 Patienten Wundheilungsstörungen erspart geblieben wären, wenn die postoperative F XIII-Aktivität in jedem Fall über 90 % gelegen hätte. Wegen des großen Bereiches, den das Konfidenzintervall umfasst, sind auch hier umfangreichere Untersuchungen zu fordern, um zu eindeutigeren Aussagen zu kommen.

Fazit: Der von früheren Untersuchungen her bekannte Zusammenhang zwischen postoperativer F XIII-Aktivität und Wundheilungsstörungen findet sich hier bestätigt, auch wenn das festgesetzte Signifikanzniveau nicht ganz erreicht wird. Außerdem zeigen die Ergebnisse, dass höhere F XIII-Konzentrationen als bisher angenommen erforderlich sind, um die Komplikationsrate deutlich zu senken. Diese Ergebnisse sind zunächst nur für das hiesige Untersuchungsgut (septische Chirurgie bei Querschnittgelähmten) als repräsentativ anzusehen.

4.4.2. Welchen Einfluss hat eine F XIII-Substitution auf die F XIII-Aktivität und die Wundheilung?

- Der üblicherweise zu beobachtende postoperative F XIII-Abfall kann in der Mehrzahl der Fälle durch die einmalige Gabe von 500 E. Fibrogammin® HS verhindert werden. Knapp 15 % der Fälle zeigen sogar einen deutlichen Anstieg von über 10 %. Bei rund einem Drittel der Fälle ist der Faktor XIII jedoch trotz Substitution weiter abgefallen. Eine Rolle spielt hierbei der perioperative Blutverlust (s.u.). Dies bedeutet, dass der Substitutionseffekt im Einzelfall schwer vorhersehbar ist. Die Ergebnisse beruhen auf relativ geringen Fallzahlen, so dass weiterführende Untersuchungen erforderlich sind.
- Wie bei den nichtsubstituierten Fällen unterscheiden sich die F XIII-Mittelwerte der unkomplizierten Fälle deutlich von denen mit Komplikationen. Der Unterschied ist signifikant ($p = 0,045$), was durch die niedrige Fallzahl allerdings relativiert wird.
- Die Komplikationsrate bei den substituierten Fällen ist größer als bei den übrigen. Das ist nicht überraschend, weil es sich ja um „Problemfälle“ mit niedrigen F XIII-Ausgangswerten handelt. Bei erfolgreichem Substitutionseffekt ($F\ XIII > 90\ %$) treten wie bei den nicht substituierten Fällen deutlich weniger Wundheilungsstörungen auf. Die Unterschiede sind nicht signifikant ($p = 0,07$), werden aber eindrucksvoll durch das Konfidenzintervall ($63 \pm 28\ %$) untermauert. Die oben vorgenommenen hypothetischen Zahlenspiele verbieten sich hier angesichts der niedrigen Fallzahl. Die vorliegenden Ergebnisse müssen durch weitere Untersuchungen überprüft werden.
- Nach der Substitution von weiteren 3 x 500 E. Fibrogammin® HS wurde in den meisten Fällen eine F XIII-Aktivität von über 90 % erreicht, knapp 15 % blieben aber unter diesem Grenzwert. Bei diesem Kollektiv ist eine Komplikationsrate von 85 % zu verzeichnen, bei den anderen Fällen sind dies knapp 40 %. Diese Unterschiede sind signifikant ($p < 0,01$), was angesichts der niedrigen Fallzahl allerdings vorsichtig zu werten ist. Weitere Erhebungen sind erforderlich.

Fazit: Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass der erwünschte Effekt der Substitution, eine postoperative F XIII-Aktivität von 90 % zu erzielen und diesen Wert auch über den gesamten Zeitraum der Wundheilung zu halten, nur bei einem Teil der Patienten erreicht wurde. Da der F XIII-Wert bei den aufgetretenen Wundheilungsstörungen signifikant niedriger ist und unterhalb von 90 % F XIII-Aktivität deutlich häufiger Komplikationen auftreten, muss ein effektiveres Substitutionsschema gefunden werden, das sich dann aber vorwiegend (auch aus wirtschaftlichen Erwägungen) an der postoperativen F XIII-Konzentration orientieren muss. Herauszufinden ist, welche Substitutionsmenge bei der jeweiligen postoperativen F XIII-Aktivität erforderlich ist, um ausreichend hohe F XIII-Spiegel zu erreichen.

4.4.3. Welchen Einfluss haben die untersuchten Störfaktoren auf die Wundheilung und welche Beziehungen bestehen zwischen den Störfaktoren und dem Faktor XIII?

- Etwa ab dem 60. Lebensjahr zeigen die Patienten signifikant niedrigere präoperative F XIII-Konzentrationen ($p = 0,002$). Ein Zusammenhang zwischen Alter und F XIII-Aktivität ist bisher außer für Kleinkinder nicht beschrieben worden. Postoperativ werden diese Unterschiede weniger deutlich ($p = 0,12$). – Patienten mit Komplikationen sind durchschnittlich 3 ½ Jahre älter ($p = 0,07$). Oberhalb des Durchschnittsalters treten

6 % mehr Komplikationen auf ($p = 0,20$), oberhalb des 0,75-Quantil (58 Jahre) sind es 8 % ($p = 0,17$). Derartige Zusammenhänge zwischen Alter und Wundheilungsstörungen sind auch in der Literatur beschrieben. Da bei der für die Wundheilung wesentlichen postoperativen F XIII-Aktivität keine signifikanten altersabhängigen Unterschiede festzustellen sind, ist das Alter als Störgröße nicht von Bedeutung.

- Die durchschnittliche F XIII-Konzentration der weiblichen Patienten liegt präoperativ um knapp 5 % über jener der männlichen ($p = 0,29$), postoperativ besteht hier kein Unterschied. Frauen zeigen deutlich seltener Wundheilungsstörungen ($p = 0,07$; KI = 19 ± 13 %). Die Ursache für dieses, auch von anderen Autoren beschriebene Phänomen ist unklar. Zu den Ergebnissen ist einschränkend zu sagen, dass der Anteil der Frauen unter 20 % liegt. Bei einer größeren Fallzahl könnte sich möglicherweise anderes ergeben. Da außerdem bei den weiblichen Patienten kein Zusammenhang zwischen F XIII-Konzentration und Komplikationsrate besteht, ist das Geschlecht als Störfaktor auszuschließen.
- Untersuchungen zur Lähmungshöhe und F XIII-Aktivität gibt es bisher nicht. Überraschenderweise liegt sie bei den Paraplegikern im Mittel prä- wie postoperativ hochsignifikant über der bei den Tetraplegikern (jeweils $p < 0,001$). Funktionsstörungen der Leber oder hämatopoietischer Zellen als Synthesorte der F XIII-Untereinheiten sind für Tetraplegiker bisher nicht beschrieben, ebenso wenig ein erhöhter F XIII-Verbrauch. Trotz dieser prognostisch eher ungünstigen F XIII-Ausgangswerte ist bei ihnen die Komplikationsrate sogar etwas niedriger, aber nicht signifikant ($p = 0,45$). Insgesamt spielen Tetraplegiker nur eine untergeordnete Rolle ohne wesentlichen Einfluss auf die Gesamtergebnisse, da sie nur rund ein Viertel des Kollektivs ausmachen. Es dürfte aber interessant sein, diesem Phänomen weiter nachzugehen.
- Die prä- und postoperativen F XIII-Konzentrationen bei den 3 untersuchten Dekubituslokalisationen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Das gleiche gilt für die Komplikationsraten. Als Störfaktoren scheiden sie daher aus. Die Sitzbeindruckgeschwüre, mit über 50 % die größte Gruppe, zeigen auch die größte Korrelation zwischen dem Faktor XIII und Wundheilungsstörungen ($p = 0,04$) und die markantesten Unterschiede in der Komplikationshäufigkeit ober- und unterhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % ($p = 0,07$; KI = 24 ± 15 %).
- Dekubitus des Stadium 4 weisen eine um 3,3 % höhere postoperative F XIII-Konzentration auf als 5.°ige Druckgeschwüre ($p = 0,18$). Die 5.°igen Druckgeschwüre haben hingegen eine signifikant niedrigere Komplikationsrate ($p = 0,03$). Das größere Kollektiv der 4.°igen Fälle (rund $\frac{2}{3}$) zeigt engere Beziehungen zwischen F XIII-Aktivität und Wundheilungsstörungen ($p = 0,12$) als die 5.°igen ($p = 0,22$) sowie signifikante Unterschiede der Komplikationsraten beiderseits des Cut-point ($p = 0,04$; KI = 26 ± 13 %). Das Stadium 4 stellt also ein aus chirurgischer Sicht nicht zu erklärendes, erhöhtes Risiko für Wundheilungsstörungen dar. Als Störgröße kommt das Dekubitusstadium aber nicht in Frage, da das Kollektiv mit der höheren F XIII-Aktivität die größere Komplikationsrate aufweist.
- Erst- und Rezidivoperationen unterscheiden sich in der präoperativen F XIII-Konzentration nur wenig, in der postoperativen aber deutlicher ($p = 0,09$) zugunsten der Rezidive. Die Komplikationshäufigkeit ist jedoch fast gleich. Bei den Rezidivoperationen korrelieren Wundheilungsstörungen signifikant mit der postoperativen F XIII-Aktivität ($p = 0,02$). Ferner sind sie unterhalb der 90-%-Marke deutlich häufiger ($p = 0,04$; KI =

37 ± 19 %). Bei gleichen Komplikationsraten scheidet das Kriterium Erst-/Rezidivoperation als Störfaktor aus.

- Die Dekubitusoperationen lassen sich vom zeitlichen Ablauf her in 2 Abschnitte unterteilen: Das Débridement und den anschließenden Defektverschluss. Bei ersterem lassen sich grob 2 Methoden unterscheiden, nämlich ein reines Weichteildébridement oder eine zusätzliche Knochenresektion. Beide Verfahren zeigen keine signifikanten Unterschiede in der prä- bzw. postoperativen F XIII-Aktivität und in der Komplikationsrate. – Die Fälle ohne Knochenresektion lassen eher einen Zusammenhang zwischen postoperativer F XIII-Konzentration und Wundheilungsstörungen erkennen ($p = 0,07$) als diejenigen mit Knochenresektion ($p = 0,25$). Am Cut-point (90 %) aufgeteilt unterscheiden sich die Komplikationsraten in beiden Fällen nicht signifikant ($p = 0,12$ bzw. $0,23$).

Bei den beiden Verfahren zum Wundverschluss gibt es auffällige Unterschiede in der mittleren F XIII-Konzentration zugunsten des direkten Nahtverfahrens. Dies gilt sowohl für die präoperativen ($p = 0,02$) als auch für die postoperativen ($p < 0,001$) Werte. Bei letzterem kann man dies noch dem aufwändigeren Operationsverfahren der Lappenplastik anlasten, bei den präoperativen Unterschieden greift diese Erklärung natürlich nicht. Auch die Fallzahlen differieren nur wenig (163 zu 122). Als plausible Erklärung kommen nur Unterschiede in der Größe der Druckgeschwüre in Betracht. Große Dekubitus können einen erhöhten F XIII-Verlust bedingen und so zu einem erworbenen F XIII-Mangel führen. Hierzu passt, dass 4.°ige Druckgeschwüre eine höhere F XIII-Aktivität aufweisen als 5.°ige (s.o.) Wiederum machen im allgemeinen nur solche großflächigen und tiefen Weichteildefekte eine Lappenplastik erforderlich. – Signifikante Zusammenhänge zwischen F XIII-Konzentration und Wundheilungsstörungen gibt es bei beiden Op.-Methoden nicht, beim direkten Wundverschluss scheinen sie allerdings möglich ($p = 0,09$). Ober- und unterhalb der 90-%-Marke zeigen beide Verfahren keine relevanten Unterschiede in der Komplikationsrate.

Da weder die beiden unterschiedlichen Débridements noch die beiden Methoden der Defektdeckung wesentlich bei der Komplikationsrate voneinander abweichen, kommt die Operationsmethode als Störfaktor nicht in Betracht.

- Erhöhte CRP-Werte sind signifikant häufiger mit niedrigen F XIII-Konzentrationen verbunden. Eine direkte Korrelation zwischen den beiden Größen wurde in der hiesigen Untersuchung, anders als in der Literatur beschrieben, nicht gefunden. Die Literaturangabe bezieht sich allerdings auf die Verhältnisse bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. – Gefunden wurde hier ferner ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten CRP ($> 2,0$ mg/dl) und der Häufigkeit von Wundheilungsstörungen beiderseits dieses empirischen Cut-point ($p = 0,005$; $KI = 28 \pm 13$ %). Andere Untersuchungen mit dieser Fragestellung existieren trotz der riesigen Anzahl wissenschaftlicher Arbeiten über das CRP nicht. Ein erhöhtes CRP stellt also einen eigenständigen Risikofaktor für das Auftreten von Wundheilungsstörungen dar. Wegen der fehlenden statistischen Korrelation ist dies aber unabhängig vom Faktor XIII zu sehen.
- Niedrige präoperative Hb-Konzentrationen (< 13 g/dl) sind signifikant häufig mit niedrigen F XIII-Konzentrationen vergesellschaftet ($p = 0,03$). Andererseits gibt es keine bedeutende Korrelation zwischen den beiden Größen ($R^2 = 0,02$). Die Gründe für dieses gleichsinnige Verhalten müssen also woanders liegen. In erster Linie ist hier an langwährende entzündliche Prozesse zu denken, wie sie sich in Druckgeschwüren abspielen, die dann sowohl eine chronische Anämie als auch einen erworbenen F XIII-Mangel nach sich ziehen. – Postoperativ findet man die gleiche Konstellation: signifi-

kanter Zusammenhang der Konzentration beider Parameter ($p = 0,009$) ohne direkte Korrelation ($R^2 = 0,04$). Der Grund hierfür liegt zweifelsohne daran, dass mit dem perioperativen Blutverlust gleichzeitig auch Faktor XIII verloren geht. Wegen der unterschiedlichen Ausgangswerte kann jedoch keine Korrelation zwischen den absoluten Messwerten beider Größen bestehen. – Als Störgröße scheidet die Hb-Konzentration schon deshalb aus, weil bei niedrigen Hb-Werten ($< 12 \text{ g/dl}$) seltener Wundheilungsstörungen auftreten als bei höheren ($p = 0,07$). Die Ursache für dieses im Widerspruch zu anderen Angaben stehende Phänomen könnte sein, dass die bei niedrigen Hb-Werten besseren rheologischen Eigenschaften des Blutes einen Vorteil bei plastischen Operationen bedeuten.

- Ein bedeutender Teil des postoperativen F XIII-Abfalls ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf den perioperativen Blutverlust, festgemacht an der prä-/postoperativen Hb-Differenz, zurückzuführen. Ein überdurchschnittlicher Hb-Abfall ist hochsignifikant ($p < 0,001$) mit einem gleichsinnigen Verhalten der F XIII-Konzentration liiert. Dieser eigentlich naheliegende Zusammenhang wird nur in einer anderen Arbeit ausdrücklich hergestellt. Stattdessen werden lange Op.-Zeiten, Narkosedauer und deren Auswirkungen auf die Leberfunktion sowie ein erhöhter F XIII-Umsatz verantwortlich gemacht. – Ein hoher Hb-Abfall, also Blutverlust, bedingt bei unserem Untersuchungsgut kein größeres Risiko für den Eintritt von Wundheilungsstörungen, obwohl in anderen Untersuchungen ein solcher Zusammenhang gefunden wurde. Deshalb scheidet der perioperative Hb-Abfall als Störgröße aus.

Fazit: Zusammenfassend ist festzustellen, dass einige der untersuchten Störfaktoren eine eigenständige Bedeutung für die Wundheilung haben, die bisher teilweise nicht beschrieben ist. In einigen Fällen decken sich die Ergebnisse nicht mit denen anderer Untersucher. Für keinen der erfassten Faktoren konnte eine relevante Störung der Untersuchungsergebnisse wahrscheinlich gemacht werden. Schließlich wurden noch für mehrere der untersuchten Größen Zusammenhänge mit der F XIII-Konzentration gefunden, die teilweise bisher wenig Beachtung fanden, teilweise nicht bekannt waren. Hier bieten sich weitergehende Studien an.

5. Zusammenfassung

In einem ersten Untersuchungsabschnitt wurden über 18 Monate bei an Druckgeschwüren operierten Querschnittgelähmten die prä- und postoperative F XIII-Aktivität gemessen und in Relation zu den operativen Ergebnissen gesetzt ($n = 106$). Hierbei zeigten die präoperativen Messwerte keine Beziehung zur Komplikationsrate. Die Fälle mit schwerwiegenden Komplikationen, die einen Zweiteingriff erforderlich machten, wiesen hingegen deutlich niedrigere postoperative F XIII-Mittelwerte auf als diejenigen ohne Komplikationen ($p = 0,06$). Oberhalb einer F XIII-Aktivität von 90 % traten zudem deutlich weniger dieser Komplikationen auf als unterhalb davon (2,7 % vs. 16,0 %).

Es wurde daraufhin beschlossen, die Untersuchung fortzusetzen und gleichzeitig bei den Fällen, bei denen die präoperative F XIII-Aktivität bei 85 % der Norm oder darunter lag ($n = 51$), den Faktor XIII zu substituieren (je 500 E. Fibrogammin® HS intraoperativ und an den 3 folgenden Tagen). Als Kontrollgruppe dienten die im gleichen Zeitraum vorgenommenen Operationen ohne Substitution ($n = 220$).

In der Kontrollgruppe lagen die prä- wie postoperativen F XIII-Mittelwerte bei den komplikationslosen Fällen deutlich und teilweise signifikant über denen der Komplikationen ohne und mit Reoperation. Bei Aufteilung der Fälle an der postoperativen 90-%-Marke des Faktor XIII zeigte sich eine deutlich höhere Komplikationsrate ($p = 0,04$) und Reoperationsrate ($p = 0,10$) in der unteren Gruppe.

Der Substitutionseffekt in der Verum-Gruppe fiel sehr unterschiedlich aus. Die Fälle mit Komplikationen wiesen eine signifikant niedrigere F XIII-Konzentration auf als die komplikationslosen Fälle ($p = 0,04$). Bei erfolgreicher Substitution, d.h. Anstieg der F XIII-Aktivität über 90 %, war die Komplikationsrate deutlich niedriger ($p = 0,06$).

Die Verum-Gruppe wies bei signifikant niedrigeren F XIII-Werten ($p < 0,001$) eine signifikant höhere Komplikationsrate auf als die Kontrollgruppe ($p = 0,03$). Dies passt zu den übrigen Ergebnissen der Untersuchung, dass eine niedrige F XIII-Aktivität mit einem höheren Risiko für Wundheilungsstörungen verbunden ist. Ferner besagt es, dass unser Substitutionsschema nur in rund 20 % der Fälle den erhofften Erfolg brachte, nämlich einen Anstieg der postoperativen F XIII-Konzentration auf über 90 % der Norm.

Als Fazit kann also festgehalten werden, dass eine niedrige F XIII-Aktivität ein erhöhtes Risiko für Wundheilungsstörungen darstellt, wenn auch die Ergebnisse nicht so eindeutig sind wie in anderen Untersuchungen. – Darüber hinaus hat sich bei der vorliegenden Untersuchung gezeigt, dass eine deutlich höhere postoperative F XIII-Konzentration erforderlich ist, um das Komplikationsrisiko spürbar zu senken. – Schließlich konnte gezeigt werden, dass eine F XIII-Substitution geeignet ist, die Häufigkeit von Wundheilungsstörungen zu verringern. Allerdings muss das Dosierungsschema noch optimiert werden.

Eine Reihe von potentiellen Störfaktoren wurde untersucht hinsichtlich möglicher Einflüsse auf die Ergebnisse der Arbeit. Ein solcher Einfluss konnte in keinem Fall nachgewiesen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Adány R (1996) Intracellular factor XIII: Cellular distribution of factor XIII subunit a in humans. *Sem Thromb Hemost* 22:399-408
2. Aeschlimann D, Paulsson M (1994) Transglutaminases: Protein cross-linking enzymes in tissues and body fluids. *Thromb Haemost* 71:402-415
3. Anderson T, Andberg M (1979) Psychosocial factors associated with pressure sores. *Arch Phys Med Rehabil* 60:341-346
4. Aventis Behring (2000) Fachinformation zu Fibrogammin® HS.
5. Baer U, Bauknecht J, Stangl T, Häring R (1980) Verminderung von Wundheilungsstörungen durch prä- und postoperative Faktor-XIII-Substitution. *Zentralbl Chir* 105:642-651
6. Barbenel J, Jordan M, Nicol SM (1977) Incidence of pressure sores in the greater Glasgow Health Board Area. *Lancet* ii:548-550
7. Barry E, Mosher D (1988) Factor XIII cross-linking of fibronectin at cellular matrix assembly sites. *J Biol Chem* 263:10464-10469
8. Barton A (1977) Prevention of pressure sores. *Nurs Times* 73:1593-1595
9. Barton A, Barton M (1981) Drug-based inhibition of pressure sores. *Care science and practice* 1:14-16
10. Beck E, Duckert F, Ernst M (1961) The influence of fibrin stabilizing factor on the growth of fibroblasts in vitro and wound healing. *Thromb Diath Haemorrh* 6:485-491
11. Becker F, Bundschu D (1997) Technik der Hämodialyse und Antikoagulation. In: Franz H, Hörl W (Hrsg) *Blutreinigungsverfahren*. Georg Thieme, Stuttgart New York, S 135
12. Becker S, Weidt F, Röhl K (2001) The role of plasma transglutaminase (F XIII) in wound healing of complicated pressure sores after spinal cord injury. *Spinal Cord* 39:114-117
13. Bennett L, Kavner D, Lee B, Trainor F (1979) Shear vs. pressure as causative factors in skin blood flow occlusion. *Arch Phys Med Rehabil* 60:309-314
14. Biel H, Bohn H, Ronneberger H, Zwisler O (1971) Beschleunigung der Wundheilung durch Faktor XIII der Blutgerinnung. *Arzneimittel Forsch* 21:1429
15. Blank I (1997) Postoperative Wundheilungsstörungen und Komplikationen. *Wund-Forum* 4/97:10-14
16. Board P, Losowsky M, Miloszewski K (1993) Factor XIII: Inherited and Acquired Deficiency. *Blood Rev* 7:229-242

17. Bohn H, Haupt H (1968) Eine quantitative Bestimmung von Faktor XIII mit Anti-Faktor XIII-Serum. *Thromb Diath Haemorrh* 19:309
18. Brockmeier SJ, Arnold W (1996) Erfahrungen mit Faktor XIII bei Wundheilungsstörungen von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. In: Egbring R, Seitz R, Wozniak G (Hrsg.) *Klinische Aspekte des Faktor-XIII-Mangels. Diagnostik, klinische Relevanz, klinische Forschung.* Karger, Basel, pp 147-154
19. Brown L, Lanir N, McDonagh J, Czarnecki K, Estrella P, Dvorak A, Dvorak H (1991) Fibroblast migration in fibrin gel matrices. *J Cell Biol* 346a
20. Brown-Séquard E (1853) *Experimental researches, applications to physiology and pathology.* Bailliere H, New York
21. Burghardt H, Zellner P, Möller I (1977) Faktor-XIII-Mangel bei Verbrennungen. *Chirurg* 48:520-523
22. Calatzis A, Mößmer G, Stemberger A, Lorenz R (1997) Increase of firmness of plasma clots depending on initial factor XIII activity by in vitro addition of factor XIII in 25 patients. *Ann Haematol* 74:143
23. Cassau D, Siewert R, Osten W (1969) Fibrinstabilisierung und Fibrinolyse bei der vollständigen Wunddehiszenz. *Chirurg* 40:76-80
24. Chaoui K, Ziemer S, Lammert H, Lammert I (1997) Faktor-XIII-Prophylaxe und deren Einfluss auf Wundheilungsstörungen nach Tumoresektionen im Kopf-Hals-Bereich. In: Egbring R, Seitz R, Wozniak G (Hrsg) *Klinische Aspekte des Faktor-XIII-Mangels. Diagnostik, klinische Relevanz, klinische Forschung.* Karger, Basel, pp 158-165
25. Ciano P, Colvin R, Dvorak A, Donagh J, Dvorak H (1986) Macrophage migration in fibrin gel matrices. *Lab Invest* 54:62-70
26. Coerper S, Gottwald T, Köveker G, Becker H (1995) Der Einfluss bakterieller Kontamination und Infektion auf die Heilung chronischer Wunden. *WundForum* 4/95:4-5
27. Copeland-Fields L, Hoshiko B (1989) Clinical validation of Braden and Bergstrom's conceptual schema of pressure sore risk factors. *Rehabil Nurs* 14:257-260
28. Dade Behring (1999) Berichrom® F XIII. Reagenzien zur photometrischen Bestimmung von Faktor XIII. Produktinformation
29. Daniel R, Hall E, MacLeod M (1979) Pressure sores – a reappraisal. *Ann Plast Surg* 3:53-63
30. Daniel R, Priest D, Wheatley D (1981) Etiologic factors in pressure sores: An experimental model. *Arch Phys Med Rehabil* 62:492-498

31. Davids H, Hodel D (1999) Faktor-XIII-Einsatz bei Wundheilungsstörungen nach ausgedehnten Tumorresektionen im Kopf-Hals-Bereich. In: Egbring R, Seitz R, Wozniak G (Hrsg) Klinische Aspekte des Faktor-XIII-Mangels. Diagnostik, klinische Relevanz, klinische Forschung. Karger, Basel, pp 155-157
32. Demoulière A, Redard M, Darby I, Gabbiani G (1995) Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *Am J Pathol* 146:56-66
33. Dempfle C, Magez J, Röckel A, Gladisch R, Harenberg J, Heene D (1991) Acquired factor XIII-deficiency and substitution of factor XIII in exacerbated ulcerative colitis and Crohn's disease. In: McDonagh J, Seitz R, Egbring R (Hrsg.) Second International Conference on Factor XIII. Schattauer, Stuttgart, pp 181-192
34. Dinsdale S (1973) Decubitus ulcers in swine: Light and electron microscopy study of pathogenesis. *Arch Phys Med Rehabil* 54:51-56
35. Dinsdale S (1974) Decubitus ulcers: Role of pressure and friction in causation. *Arch Phys Med Rehabil* 55:147-152
36. Dowling A (1970) Pressure sores – their cause, prevention, and treatment. *Md State Med J* 19:131-134
37. Downey G (1994) Mechanisms of leukocyte motility and chemotaxis. *Curr Opin Immunol* 6:113
38. Duckert F, Beck E (1968) Clinical disorders due to deficiency of Factor XIII (fibrin stabilizing factor). *Semin Haematol* 5:83-90
39. Duckert F, Jung E, Schmerling D (1960) A hitherto undescribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency. *Thromb Diath Haemorrh* 5: 179-186
40. Efron J, Frankel H, Lazarou S, Wasserkrug H, Barbul A (1990) Wound healing and T-Lymphocytes. *J Surg Res* 48:460
41. Egbring R, Schmidt W, Havemann K (1973) Die vereinfachte radiologische Faktor-XIII-Bestimmung und ihre klinische Anwendung bei kongenitalem Faktor-XIII-Mangel. *Blut* 37:6-19
42. Egbring R, Seitz R (1990) Improved prognosis of fulminant hepatic failure (FHF) after plasma derivative replacement therapy. Enhanced proteolysis of hemostatic proteins confirmed by proteinase-inhibitor complex determination. *Z Gastroenterol* 28:104-109
43. Fear J, Miloszewski K, Losowsky M (1983) The half-life of Factor XIII in the management of inherited deficiency. *Thromb Haemost* 49:102-105
44. Feng J, Hussain M, Constant J, Hunt T (1998) Angiogenesis in wound healing. *J Surg Pathol* 3:1

45. Ferguson-Pell M (1980) Design criteria for the measurement of pressure at body/support interfaces. *End Med* 9:209-214
46. Ferguson-Pell M, Wilkie I, Reswick J, Barbenel J (1980) Pressure sore prevention of the wheelchair-bound spinal injury patient. *Paraplegia* 18:42-51
47. Fickenscher K, Aab A, Stüber W (1991) A Photometric Assay for Blood Coagulation Factor XIII. *Thromb Haemostas* 65:535-540
48. Fisher S, Patterson P (1983) Long term pressure recordings under the ischial tuberosities of tetraplegics. *Paraplegia* 21:99-106
49. Francis W, Marder F, Marder V (1988) Increased resistance to plasminic degeneration of fibrin with highly cross-linked polymer chains formed at high factor XIII concentrations. *Blood* 71:1361-1365
50. Franke R (1995) Die extrazelluläre Matrix – Struktur und Funktion. *WundForum* 3/95:21-24
51. Fürstenberg HS, Schneider B (1975) Erworbener Faktor-XIII-Mangel und postoperative aseptische Wundheilungsstörungen. *Zbl Chir* 100:806-811
52. Gerngroß H, Steinmann R, Graf K (1987) Faktor XIII und Knochenheilung. *Med Welt* 38:1533-1538
53. Gierhake F, Papastavrou N, Zimmermann K, Bohn H, Schwick G (1974) Prophylaxe postoperativer Wundheilungsstörungen durch Faktor-XIII-Substitution. *Dtsch Med Wschr* 99:1004-1009
54. Gierhake F, Volkmann W, Becker W, Schwarz H, Schwick H (1970) Faktor-XIII-Konzentration und Wundheilung. *Dt Med Wschr* 95:1472-1475
55. Gödje O, Lamm P, Schütz A, Reichart B (1999) Rolle des Faktors XIII in der Herzchirurgie. In: Egbring R, Seitz R, Wozniak G (Hrsg) *Klinische Aspekte des Faktor-XIII-Mangels. Diagnostik, klinische Relevanz, klinische Forschung*. Karger, Basel, pp 63-72
56. Gosnell D (1973) An assessment tool to identify pressure sores. *Nurs Res* 22:55-59
57. Gosnell D (1987) Assessment and evaluation of pressure sores. *Nurs Clin N Am* 22:399-415
58. Gottrup F (1996) Die Bedeutung von Sauerstoff für die Wundheilung. *WundForum* 4/96:14-15
59. Grinnell F, Feld M, Minter D (1980) Fibroblast adhesion to fibrinogen and fibrin substrates: requirement for cold-insoluble globulin (plasma fibronectin). *Cell* 19:517-525
60. Groth K (1942) Klinische Beobachtungen und experimentelle Studien über die Entstehung des Dekubitus. *Acta Chir, Suppl* 76, I-VIII:1-2

61. Grundmann U, Amann E, Zettlmeissl G, Küpper H (1986) Characterization of a cDNA coding for human factor XIIIa. *Proc Natl Acad Sci USA* 83:8024-8028
62. Grundmann U, Nerlich C, Rein T, Zettlmeissl G (1990) Complete cDNA sequence encoding the B-subunit of human factor XIII. *Nucleic Acid Res* 18:2817-2818
63. Guttman L (1953) The treatment and rehabilitation of patients with injuries of the spinal cord. In: Cope Z (ed) *History of the Second World War, Vol: Surgery*. Her Majesty's Stationary Office, London, p 422
64. Guttman L (1956) The problem of treatment of pressure sores in spinal paraplegics. *Br J Plast Surg* 8:196-213
65. Hatz R, Ellermann K (1996) Immunbiologie der Wundheilung – die Schrittmacherfunktion der Makrophagen. *WundForum* 3/96:18-19
66. Hind C, Pepys M (1984) The role of serum CRP measurement in clinical practice. *Int Med Spec* 5:112-117
67. Hosenfeld D, Dünnweber E, Kaiser N (1969) Das Verhalten des Faktor XIII nach Operationen. II. Mitteilung. *Med Welt* 20:1170-1173
68. Hosenfeld D, Kaiser N (1969) Das Verhalten des Faktor XIII nach Operationen. I. Mitteilung. *Med Welt* 6:286-288
69. Ichinose A, Hendrickson L, Fujikawa K, Davie E (1986) Amino acid sequence of the a-subunit of human factor XIII. *Biochemistry* 25:6900-6909
70. Ichinose A, McMullen B, Fujikawa K, Davie E (1986) Amino acid sequence of the b-subunit of human factor XIII, a protein composed of ten repetitive segments. *Biochemistry* 25:4633-4638
71. Ikkala E, Myllyla G, Nevalinna H (1964) Transfusionstherapie in factor XIII (FSF) deficiency. *Scand J Haematol* 1:38
72. Jokiel G, Hesse T, Gründling M, Hachenberg T (1999) Unterstützende Behandlung großer Wundflächen mit Faktor XIII. In: Egbring R, Seitz R, Wozniak G (Hrsg) *Klinische Aspekte des Faktor-XIII-Mangels. Diagnostik, klinische Relevanz, klinische Forschung*. Karger, Basel, pp 143-146
73. Kluger P, Meister B (1988) Vorbeugung und Behandlung von Druckgeschwüren. In: Kramer G (Hrsg) *Weichteilschäden – Diagnostik und Therapie*. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, S 271-275
74. Koning W, Frowein R (1989) Incidence of spinal cord injury in the Federal Republic of Germany. *Neurosurg Rev* 12:562-566
75. Kosiak M (1961) Etiology of decubitus ulcers. *Arch Phys Med Rehabil* 42:19-21
76. Kosiak M, Kubicek W, Olson M (1958) Evaluation of pressure as a factor in the production of ischial ulcers. *Arch Phys Med Rehabil* 39:623-629

77. Kraus J (1975) Incidence of spinal cord lesion. *J Chron Dis* 28:471-492
78. Kröninger A, Egbring R (1983) Long term treatment (12 years) with factor XIII concentrate in a patient with factor XIII deficiency. In: Egbring R, Klingermann H (eds) *Factor XIII and fibronectin*. Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg pp 41-44
79. Kröninger A, Seitz R, Schwert W, Egbring R, Maasberg M (1993) Elastase induced factor XIII deficiency in Henoch-Schoenlein-Purpura: efficacy of F XIII substitution in intestinal bleeding (abstract). *Thromb Haemost* 68:877
80. Künzer W, Lütgemeier J (1965) Zur entwicklungsbedingten Abhängigkeit des Plasmagehaltes an Fibrin-stabilisierendem Faktor (FSF). *Ann Paediat* 204:232
81. Laki K, Lóránd L (1948) On the solubility of fibrin clots. *Science* 108:280
82. Lang F, Lippert H, Piatek S, Vanscheidt W, Winter H (1996) Häufige Probleme bei der Behandlung chronischer Wunden. *WundForum* 1/96:27
83. Laurell C (1985) Acute phase proteins: A group of protective proteins. *Recent Adv Clin Biochem* 3:103-111
84. Le K, Madsen B, Barth P, Ksander G, Angell J, Vistnes L (1984) An in-depth look at pressure sores using monolithic silicon pressure sores. *Plast Reconstr Surg* 74:745-754
85. Leibovich S, Ross R (1975) The role of the macrophage in wound repair. *Am J Pathol* 78:71
86. Lorenz R (1999) Faktor XIII bei Colitis ulcerosa – Pilotstudie zur Substitution mit Faktor-XIII-Konzentrat. In: Egbring R, Seitz R, Wozniak G (Hrsg) *Klinische Aspekte des Faktor-XIII-Mangels. Diagnostik, klinische Relevanz, klinische Forschung*. Karger, Basel, pp 194-201
87. Lorenz R, Clemens R, Karl M, Classen M (1989) Substitution von F XIII-Konzentrat bei Colitis ulcerosa. *Z Gastroenterol* 27:87-90
88. Lüscher N (1989) Dekubitalulzera der Beckenregion. Diagnostik und chirurgische Therapie. Hans Huber, Bern Stuttgart Toronto, S 13-64
89. Lüscher N, Zäch G, Mäder M, Urwyler A (1992) Dekubitusinzidenz bei frischer Querschnittlähmung. In: *Rehabilitation beginnt am Unfallort. Multidisziplinäre Betreuung Querschnittgelähmter in der Akutphase*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 175-181
90. Mast B, Schultz G (1997) Interaktionen von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Proteasen in akuten und chronischen Wunden. *WundForum* 3/97:17
91. Meinecke F (1963) Konservative und operative Behandlung von Druckgeschwüren im Rahmen der Rehabilitation Querschnittsgelähmter. *H Unfallheilk* 78:281-285

92. Meinecke F (1974) Die Verletzungen der Wirbelsäule mit Markschäden. In: Zenker R, Deucher F, Schink W (Hrsg) Chirurgie der Gegenwart. Bd 4: Unfallchirurgie, Urban & Schwarzenberg, München Berlin Wien, 16:38
93. Meinecke F (1980) Verletzungen der Wirbelsäule und des Rückenmarkes. In: Baumgartl F, Kremer K, Schreiber H (Hrsg) Spezielle Chirurgie für die Praxis. Bd III/2, Georg Thieme, Stuttgart, S 123-126
94. Meinecke F (1987) Gegenwärtige Situation der Akut- und Frühbehandlung Querschnittgelähmter in der Bundesrepublik Deutschland. Hefte zur Unfallheilkunde 189:629
95. Metzner H, Dickneite G, Diehl KH (1999) Faktor XIII und Wundheilung – präklinische Untersuchungen. In: Egbring R, Seitz R, Wozniak G (Hrsg) Klinische Aspekte des Faktor-XIII-Mangels. Diagnostik, klinische Relevanz, klinische Forschung. Karger, Basel, pp 111-118
96. Meyer LJM, Böhm SA, Schildberg FW (1999) Darstellung zur Muto-Studie zur Therapie manifester Wundheilungsstörungen mit Faktor XIII – eigene Fallbeobachtungen. In: Egbring R, Seitz R, Wozniak G (Hrsg) Klinische Aspekte des Faktor-XIII-Mangels. Diagnostik, klinische Relevanz, klinische Forschung. Karger, Basel, pp 135-142
97. Miloszewski K, Losowsky M (1975) Factor XIII concentrate in the long-term management of congenital factor XIII deficiency. Thromb Diath Haemorrh 34:323-324
98. Minns R, Sutton R (1982) Pressures under the ischium detected by a pedobarograph. End Med 11:111-115
99. Mishima Y, Nagao F, Ishibiki K, Matsuda M, Nakamura N (1984) Faktor XIII in der Behandlung postoperativer therapierefraktärer Wundheilungsstörungen. Chirurg 55:803-808
100. Moses M, Marikovsky M, Harper J, Vogt P (1996) Temporal study of the activity of matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors during wound healing. J Cell Biochem 60:379
101. Muto T, Nakamura N, Matsuda M, Shirai Y, Ogawa N (1997) Factor XIII Supplement Therapy – Effects on Disturbances of Wound Healing. Biomed Prog 10:16-19
102. Nagy J, Henricksson P, McDonagh J (1986) Biosynthesis of factor XIII B subunit by human hepatoma cell lines. Blood 68:1272-1279
103. Nisida Y, Ikematu S, Fukutake K, Fujimaki M, Kakishita E (1984) A new rapid and simple assay for factor XIII activity using dansylcadaverine incorporation and gel filtration. Thromb Res 36:123-131
104. Ostermann H (1999) Biochemie und Funktion des Faktor XIII. In: Egbring R, Seitz R, Wozniak G (Hrsg) Klinische Aspekte des Faktor-XIII-Mangels. Diagnostik, klinische Relevanz, klinische Forschung. Karger, Basel, pp 1-6

105. Payé M, Lapière C (1986) Wundheilung : Der Beitrag des Gerinnungsfaktors XIII. Gelbe Hefte XXVI/3:129-35
106. Petersen N, Bittmann S (1971) The epidemiology of pressure sores. Scand J Plast Reconstr Surg 5:62-66
107. Poon M, Russell J, Low S, Sinclair G, Jones A, Blashey W, Ruether B, Hoar D (1989) Hemopoietic origin of factor XIII A subunits in platelets, monocytes, and plasma. Evidence from bone marrow transplantation studies. J Clin Invest 84:787-792
108. Rasche H, Haghrou F, Gaus W, Dietrich M, Hoelzer D, Pleiter H, Kurrle E, Pindur G, Seifried E, Heimpel H (1982) Blutgerinnungsfaktor-XIII-Substitution bei akuter Leukämie. Dt Med Wschr 107:1882-1886
109. Röthel H, Vanscheidt W (1997) Basisinformationen zum Wundmanagement (I): Die Reinigung der Wunde. WundForum 1/97:24-26
110. Saito H, Fukushima R, Kobori O, Kawano N, Muto T, Morioka Y (1992) Marked and Prolonged Depression of Factor XIII after Oesophageal Resection. Japan J Surg 22:201-206
111. Sakata Y, Aoki N (1982) Significance of cross-linking of α_2 -plasmin inhibitor to fibrin in inhibition of fibrinolysis and hemostasis. J Clin Invest 69:536-542
112. Schäffer M, Becker H (2000) Immunregulation der Wundheilung. WundForum 1/2000:15-17
113. Schmidt J, Mizel S, Cohen D, Green I (1982) Interleukin 1, a potential regulator of fibroblast proliferation. J Immunol 128: 2177-82
114. Schmidtler F, Schildberg F, Schramm W, Gleisner C (1977) Zur Pathogenese der postoperativen Bauchwandruptur; Teil I: Klinische Untersuchungen zur Ermittlung gefährdeter Patientengruppen. Münch Med Wschr 119:684-689
115. Schramm W, Schaarschmidt K, Schmidtler F, Schildberg F (1977) Zur Pathogenese der postoperativen Bauchwandruptur; Teil II: Hämostaseologische Verlaufskontrollen bei ausgewählten Patientengruppen. Münch Med Wschr 119:690-694
116. Schwab R, Claes L, Gerngroß H (1999) Faktor XIII und Knochenbruchheilung – experimentelle und klinische Daten. In: Egbring R, Seitz R, Wozniak G (Hrsg) Klinische Aspekte des Faktor-XIII-Mangels. Diagnostik, klinische Relevanz, klinische Forschung. Karger, Basel, pp 166-172
117. Schwab R, Willy C, Pust R, Gerngroß H (1999) Postoperativer Faktor-XIII-Mangel – biochemisches Wundmonitoring nach großen Weichteileingriffen. In: Egbring R, Seitz R, Wozniak G (Hrsg) Klinische Aspekte des Faktor-XIII-Mangels. Diagnostik, klinische Relevanz, klinische Forschung. Karger, Basel, pp 129-134

118. Schwartz M, Pizzo S, Hill R, McKee P (1973) Human factor XIII from plasma and platelets. Molecular weights, subunit structure, proteolytic activation and cross-linking of fibrinogen and fibrin. *J Biol Chem* 248:1395-1407
119. Sedlarik K (1994) Die Prozesse der Wundheilung. *WundForum* 1/94:10-15
120. Sedlarik K (1995) Wundheilung im Alter. *WundForum* 2/95:21-23
121. Seiler W, Staehelin H (1979) Nach: Lüscher N (1989) Dekubitalulzera der Beckenregion. Diagnostik und chirurgische Therapie. Hans Huber, Bern Stuttgart Toronto, S 28
122. Seitz R (1999) Pathophysiologie, Diagnostik und klinische Relevanz des Faktor-XIII-Mangels. In: Egbring R, Seitz R, Wozniak G (Hrsg) Klinische Aspekte des Faktor-XIII-Mangels. Diagnostik, klinische Relevanz, klinische Forschung. Karger, Basel, pp 7-15
123. Seitz R, Egbring R, Havemann K (1989) The disturbance of hemostasis in septic shock: role of neutrophile elastase and thrombin effects of antithrombin III and plasma substitution. *Eur J Haematol* 43:22-28
124. Seitz R, Kehnen B, Küsters G, Egbring R (1991) Pathogenetic causes of acquired factor XIII deficiency. In: McDonagh J, Seitz R, Egbring R (Hrsg) Second International Conference on Factor XIII. Schattauer, Stuttgart, pp 172-175
125. Shainoff J, Estefanous F, Yared J, DiBello P, Kottke-Marchant K, Loop F (1994) Low factor XIIIa levels are associated with increased blood loss after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108:437-445
126. Shmerling D, Jung H, Duckert F (1960) Eine neue familiäre Koagulopathie infolge Mangels an fibrinstabilisierendem Faktor. *Helv paed Act* 5:471-478
127. Silberzahn J (1991) Factor XIII and impaired wound healing – possibilities of F XIII application in ENT. In: McDonagh J, Seitz R, Egbring R (Hrsg) Second International Conference on Factor XIII. Schattauer, Stuttgart, pp 266-270
128. Solleder E, Demuth D, Pfeiffer C, Bomhard M, Mayer J, Eller T, Brauer P, Keller F, Grün J, Fickenscher K, Wagner C (1992) Klinische Prüfung eines neuen photometrischen Tests zur Bestimmung der Faktor XIII-Aktivität im Plasma. *Lab Med* 16:48-53
129. Soria A, Soria C, Boulard C (1975) Fibrin stabilizing factor (F XIII) and collagen polymerization. *Experientia* 31:1355-1357
130. Thie A, Henze T, Degner D, Oberling M, Clemens R, Klein H, Lombard G, Muchnik P (1987) Factor XIII concentrate for prophylaxis of rebleeding in subarachnoid hemorrhage (SAH) – Results of a prospective multicenter pilot study. *Thromb Haemost* 58:513
131. Thies H, Richter U (1981) Erworbener Faktor XIII-Mangel und klinische Chirurgie. *Med Welt* 32:250

132. Thomas L (1995) Plasmaproteine und „passenger proteins“. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Die Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg, S 780-790
133. Thornton S, Por S, Walsh J, Penney R, Breit S (1990) Interaction of immune and connective tissue cells: I. The effect of lymphokines and monokines on fibroblast growth. *J Leuk Biol* 47:312
134. Trobisch H, Egbring R (1972) Substitution mit einem neuen Faktor XIII-Konzentrat bei kongenitalem Faktor XIII-Mangel. *Dtsch Med Wochenschr* 97:499-502
135. Ueyama M, Urayama T (1978) The role of factor XIII in fibroblast proliferation. *Jpn J Exp Med* 48:135-142
136. Van der Waerden, B (1957) Mathematische Statistik. Springer, Berlin, pp 340-342
137. Vanscheidt W (1992) Wundheilungsstörungen. *Der Hautarzt* 43/10:6-7
138. Verma S, Wang C, Li S (2002) A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein alters nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 106:913-919
139. Verschuysen M (1985) Pressure sores in elderly patients. *J Bone Joint Surg* 67:10-13
140. Vidal J, Sarrias M (1991) An analysis of the diverse factors concerned with the development of pressure sores in spinal cord injured patients. *Paraplegia* 29:261-267
141. Wahle H (1965) Das Schicksal des Querschnittgelähmten aus medizinischer und sozialer Indikation. *Acta Neurochir Suppl* 14:1-183
142. Wahle H (1984) Das Vorkommen von Druckgeschwüren nach der Krankenhausentlassung bei Patienten mit kompletter Paraplegie – Eine Langzeitbeobachtung. *Rehabilitation* 23:133-139
143. Walsh J (1987) Actuarial research into physical disablement. Report of research project 1:1-114
144. Wanner M, deRoche R, Lüscher N (1995) Chirurgische Therapie des Decubitus. In: Zäch GA (Hrsg) Querschnittlähmung – ganzheitliche Rehabilitation. Dr. Felix Wüst, Küsnacht, S 74-76
145. Werner S, Smola H, Liao X, Lonaker MT (1994) The function of KGF in morphogenesis of epithelium and re-epithelialization of wounds. *Science* 266:819
146. Whiteneck G, Charlifue S, Frankel H (1992) Mortality, morbidity, and psychosocial outcomes of persons spinal cord injured more than 20 years ago. *Paraplegia* 30:617-630
147. Wilde J, Wilde jun. J (2000) Einflüsse auf die Wundheilung – Störungen der Wundheilung. *WundForum* 3/2000:30-32
148. Williams A (1972) A study of factors to skin breakdown. *Nurs Res* 21:238-243

149. Wilms-Kretschmer K, Majno G (1969) Ischaemia of the skin. *Am J Pathol* 54:327-353
150. Woollard K, Phillips D, Griffiths H (2002) Direct modulatory effect of C-reactive protein on primary human monocyte adhesion to human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 130:256-262
151. Wozniak G, Dapper F, Alemany J (1996) Factor XIII in ulcerative leg disease: Background and preliminary results. *Sem Thromb Hemost* 22:445-450
152. Wozniak G, Noll T (2000) Faktor XIII und die Schrankenfunktion des Endothel. *Gelbe Hefte* 40/3:80-85
153. Wozniak G, Noll T, Dapper F, Piper H, Hehrlein F (1998) The Fibrin-Stabilizing Factor as a Topical Means for Leg Ulcer Healing: Biochemical and Experimental Properties and Clinical Results. *Int J Ang* 7:109-114
154. Wozniak G, Noll T, Hehrlein F (1999) Einfluss von Faktor XIII auf die endotheliale Barriere - Klinik und Experiment. In: Egbring R, Seitz R, Wozniak G (Hrsg) *Klinische Aspekte des Faktor-XIII-Mangels. Diagnostik, klinische Relevanz, klinische Forschung*. Karger, Basel, pp 16-25
155. Wozniak G, Noll T, Schleifer H, Schindler E, Bauer J, Dapper F, Hehrlein F (1997) Loss of endothelial barrier function during congenital heart surgery in children and new-borns: factors causing oedema formation. *Cardiovasc Surg* 5/1:48
156. Young J, Burns P (1981) Pressure sores and the Spinal cord injured: part II. Model systems. *SCI Digest* 3:11-26.
157. Zäch G, Koch H, Wolfensberger M, Michel D (1995) Demographie und Statistik der Querschnittlähmung. *Swiss Med* 6-S:17

7. Anhang

7.1. Verwendete Abkürzungen

Allgemeine Abkürzungen und Kürzel

BUKH	Berufsgenossenschaftliches Unfallkrankenhaus Hamburg-Bergedorf
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh frozen plasma
H₀	Nullhypothese eines statistischen Tests
H₁	Alternativhypothese eines statistischen Tests
KI	Konfidenzintervall
Kpl.	Fälle mit postoperativen lokalen Komplikationen
primär	Fälle ohne postoperative lokale Komplikationen (Primärheilung)
QSL	Querschnittlähmung
QZ	Querschnittgelähmtenzentrum
Re-Op.	Fälle mit schwerwiegenden postoperativen lokalen Komplikationen, die ein erneutes operatives Vorgehen erforderlich machten (Reoperationen)

Proteine / Enzyme

bFGF	basic Fibroblast Growth Factor
CRP	C-reaktives Protein
EGF	Epidermal Growth Factor
ELAM-1	Endothel-Leukozytenadhäsionsmolekül-1
F I ... F XIII	Gerinnungsfaktoren
GM-CSF	Granulozyte-/Monozyte-Colony Stimulating Factor
ICAM-1	Intercellular adhesive molecule-1
IFN-γ	Interferon- γ
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
IL-1	Interleukin-1
KGF	Keratinocyte growth factor
LFA-1	Lymphozytenfunktion assoziiertes Antigen-1
MCAF	Macrophage Chemoattractant and Activating Factor
MIP-1/-2	Macrophage inflammatory Protein-1/-2
MMP	Matrixmetalloproteinasen
PDGF	Platelet-derived growth factor
TGF-α/-β	Transforming growth factor- α /- β
TIMP	Tissue Inhibitor of Metalloproteinases
TNF-α/-β	Tumor necrosis factor- α /- β
VEGF	Vascular endothelial growth factor

7.2. Detaillierte Ergebnisse der Untersuchung

Hier wird die statistische Auswertung der Ergebnisse dieser Untersuchung ausführlich dargestellt, die im Hauptteil der Arbeit nur zusammenfassend wiedergegeben ist. Hinsichtlich der eingesetzten statistischen Methoden wird auf den Hauptteil (2.4.) verwiesen. Zur besseren Orientierung wird die Nummerierung des Hauptteils beibehalten.

3. Ergebnisse der Untersuchung

3.1. Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution

3.1.1. Phase 1

Zwischen dem 01.01.1996 und dem 30.06.1997 wurden im QZ insgesamt 106 Operationen durchgeführt, die den oben formulierten Einschlusskriterien entsprechen. Bei 65 Fällen wurden sowohl der prä- als auch der postoperative F XIII-Wert bestimmt, bei 19 nur der präoperative, bei 22 nur der postoperative. In die Auswertung sind jeweils alle Messwerte aufgenommen.

3.1.1.1. Faktor XIII präoperativ und operative Ergebnisse

Darstellung der operativen Ergebnisse, nach Quartilen aufgeteilt:

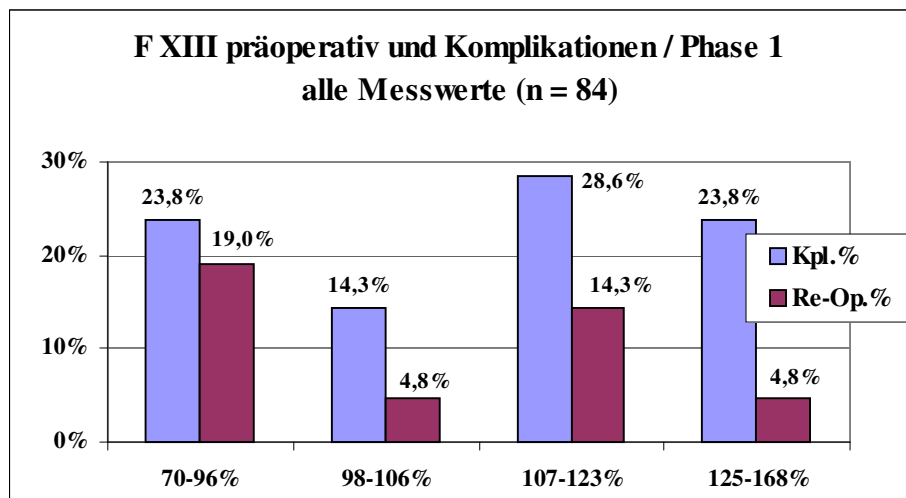


Abbildung 3: Faktor XIII präoperativ und operatives Ergebnis; Phase 1;
x-Achse: F XIII-Bereich der Quartile.

F XIII-Mittelwerte: Primär = 110,7 %; Kpl. = 114,7 %; Re-Op. = 107,0 %.

Prüfstatistik mittels t-Test; Null- (H_0) bzw. Alternativhypothese (H_1):

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit Komplikationen:

H_0 : F XIII präoperativ ohne Kpl. = F XIII präoperativ mit Kpl.

H_1 : F XIII präoperativ ohne Kpl. > F XIII präoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 0,701$; Quantil $t_{(82;0,95)} = 1,664$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden ($p = 0,240$).

Konfidenzintervall: $3,98 \pm 10,52$

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:**H₀:** F XIII präoperativ ohne Kpl. = F XIII präoperativ mit Re-Op.**H₁:** F XIII präoperativ ohne Kpl. > F XIII präoperativ mit Re-Op.Prüfgröße: $t = 0,513$; Quantil $t_{(72;0,95)} = 1,666$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,305**).Konfidenzintervall: $3,71 \pm 11,52$ **Vergleich der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:**

<u>F XIII präoperativ und Komplikationen</u>					
<u>Phase 1</u>					
F XIII	Op.	Kpl.		Re-Op.	
Cut-point	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=100	29	6	20,7%	4	13,8%
>100	55	13	23,6%	5	9,1%
Summe	84	19	22,6%	9	10,7%

Tabelle 12: F XIII präoperativ und operatives Ergebnis; Phase 1;
alle Messwerte; Cut-point: 100 %.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:**Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb eines Cut-point von 100 %:****H₀:** Kpl.-Rate bei F XIII präop. ≤ 100 % = Kpl.-Rate bei F XIII präop. > 100 %**H₁:** Kpl.-Rate bei F XIII präop. ≤ 100 % $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII präop. > 100 %Prüfgröße: $\chi^2 = 0,09$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,759**).Konfidenzintervall: $4,87 \pm 19,09$ **Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb eines Cut-point von 100 %:****H₀:** Re-Op.-Rate bei F XIII präop. ≤ 100 % = Re-Op.-Rate bei F XIII präop. > 100 %**H₁:** Re-Op.-Rate bei F XIII präop. ≤ 100 % $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII präop. > 100 %Prüfgröße: $\chi^2 = 0,28$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,597**).Konfidenzintervall: $5,49 \pm 15,38$

3.1.1.2. Faktor XIII postoperativ und operative Ergebnisse

Darstellung der operativen Ergebnisse, nach Quartilen aufgeteilt:

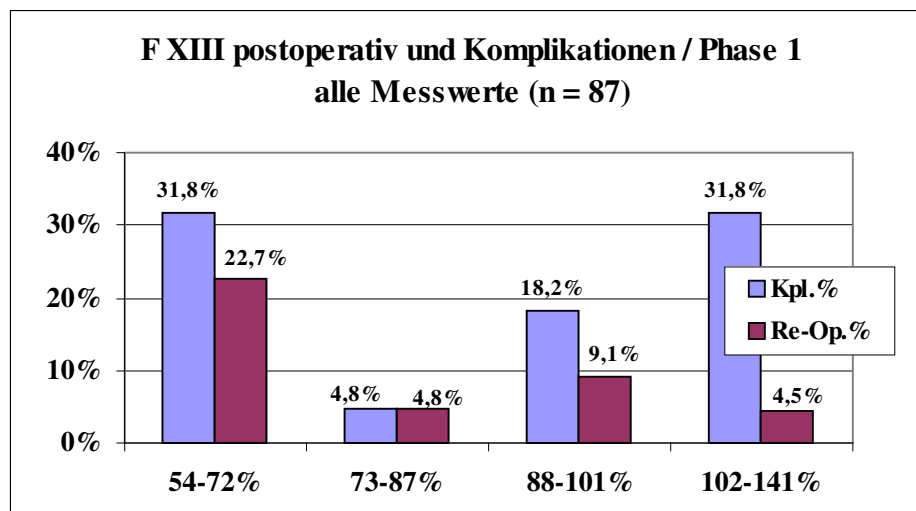


Abbildung 4: F XIII postoperativ und operatives Ergebnis; Phase 1;
x-Achse: F XIII-Bereich der Quartile.

F XIII-Mittelwerte: Primär = 88,9 %; Kpl. = 88,9 %; Re-Op. = 77,9 %.

Prüfstatistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 0,001$; Quantil $t_{(85;0,95)} = 1,663$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,500**).

Konfidenzintervall: $1,90 \pm 8,91$

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 1,598$; Quantil $t_{(75;0,95)} = 1,665$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,057**).

Konfidenzintervall: $7,44 \pm 11,83$

Vergleich der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen</u>					
<u>Phase 1</u>					
F XIII	Op.	Kpl.		Re-Op.	
Cut-point	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=90%	50	11	22,0%	8	16,0%
>90%	37	8	21,6%	1	2,7%
Summe	87	19	21,8%	9	10,3%

Tabelle 13: Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis;
Phase 1; alle Messwerte; Cut-point 90%.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- / unterhalb eines empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,01$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,966**).

Konfidenzintervall: $0,62 \pm 18,08$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- / unterhalb eines empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 3,32$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,068**).

Konfidenzintervall: $17,06 \pm 12,01$

3.1.2. Phase 2

Zwischen dem 01.07.1997 und dem 30.09.2001 wurden im QZ insgesamt 280 Operationen durchgeführt, bei denen sowohl der prä- als auch der postoperative F XIII-Wert bestimmt wurden und die den oben formulierten Einschlusskriterien entsprechen. In 26 weiteren Fällen wurde nur der prä- oder postoperative F XIII-Wert bestimmt; sie sind in den nachfolgenden Ergebnissen nicht enthalten. Bei 60 Fällen erfolgte eine F XIII-Substitution. 51 mal wurde die erste Dosis intraoperativ gegeben, 9 mal am Tag nach der Operation, wenn die postoperative F XIII-Konzentration unter 80 % gesunken war. Diese substituierten Fälle werden gesondert ausgewertet.

3.1.2.1. Faktor XIII präoperativ und operative Ergebnisse

Darstellung der operativen Ergebnisse, nach Quartilen aufgeteilt:

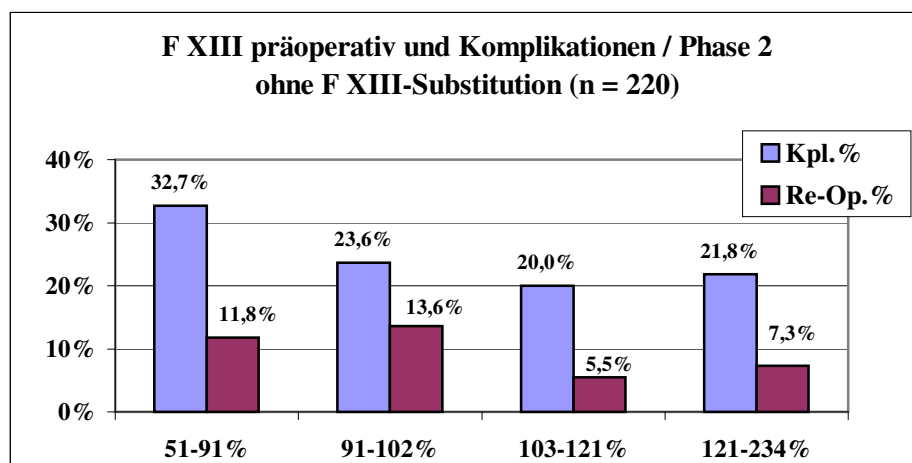


Abbildung 5: F XIII präoperativ und operatives Ergebnis; Phase 2 ohne F XIII-Substitution; x-Achse: F XIII-Bereich der Quartile.

F XIII-Mittelwerte: Primär = 108,7 %; Kpl. = 104,0 %; Re-Op. = 100,4 %.

Prüfstatistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII präoperativ ohne Kpl. = F XIII präoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII präoperativ ohne Kpl. > F XIII präoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 1,187$; Quantil $t_{(218;0,95)} = 1,652$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,118**).

Konfidenzintervall: $4,73 \pm 6,68$

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII präoperativ ohne Kpl. = F XIII präoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII präoperativ ohne Kpl. > F XIII präoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 1,443$; Quantil $t_{(185;0,95)} = 1,653$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,075**).

Konfidenzintervall: $8,30 \pm 8,31$

Vergleich der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII präoperativ und Komplikationen</u>					
<u>Phase 2</u>					
F XIII	Op.	Kpl.		Re-Op.	
Cut-point	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=100%	104	31	29,8%	14	13,5%
>100%	116	23	19,8%	7	6,0%
Summe	220	54	24,5%	21	9,5%

Tabelle 14: F XIII präoperativ und operatives Ergebnis;
Phase 2 ohne F XIII-Substitution; Cut-point: 100 %.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb eines Cut-point von 100 %:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII präop. $\leq 100\%$ = Kpl.-Rate bei F XIII präop. $> 100\%$

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII präop. $\leq 100\%$ $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII präop. $> 100\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 2,95$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,086**).

Konfidenzintervall: $17,73 \pm 12,03$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb eines Cut-point von 100 %:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII präop. $\leq 100\%$ = Re-Op.-Rate bei F XIII präop. $> 100\%$

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII präop. $\leq 100\%$ $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII präop. $> 100\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 3,86$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,050**).

Konfidenzintervall: $11,65 \pm 8,82$

3.1.2.2. Faktor XIII postoperativ und operative Ergebnisse

Darstellung der operativen Ergebnisse, nach Quartilen aufgeteilt:

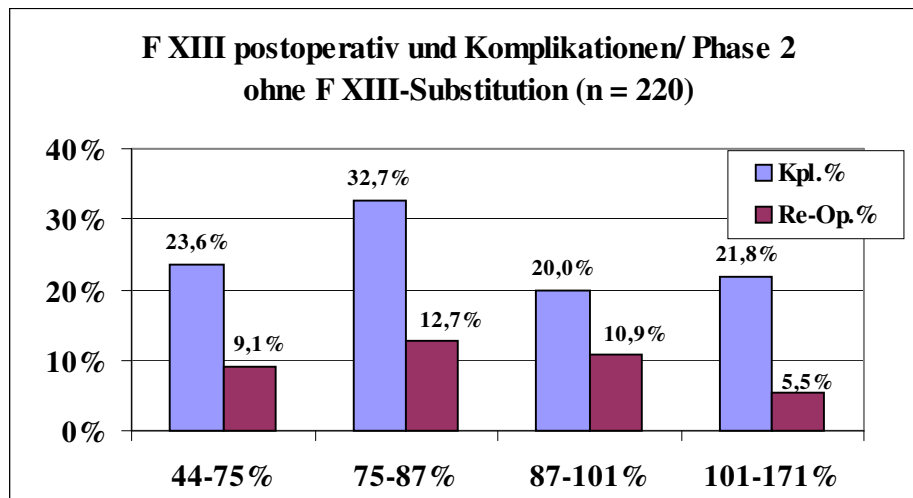


Abbildung 6: Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis; Phase 2;
x-Achse: F XIII-Bereich der Quartile.

F XIII-Mittelwerte: Primär = 90,8 %; Kpl. = 86,9 %; Re-Op. = 85,7 %.

Prüfst Statistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 1,163$; Quantil $t_{(218;0,95)} = 1,652$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,123**).

Konfidenzintervall: $3,89 \pm 5,25$

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 1,008$; Quantil $t_{(185;0,95)} = 1,653$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,157**).

Konfidenzintervall: $5,04 \pm 7,69$

Vergleich der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen</u>					
<u>Phase 2</u>					
F XIII	Op.	Kpl.		Re-Op.	
Cut-point	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=90%	124	37	29,8%	15	12,1%
>90%	96	17	17,7%	6	6,3%
Summe	220	54	24,5%	21	9,5%

Tabelle 15: Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis;
Phase 2 ohne F XIII-Substitution; Cut-point 90 %.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- / unterhalb eines empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 4,30$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße $>$ Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,038**).

Konfidenzintervall: $21,01 \pm 11,57$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- / unterhalb eines empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 2,72$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße $<$ Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,099**).

Konfidenzintervall: $9,65 \pm 8,27$

3.1.3. Vergleich der Ergebnisse von Phase 1 & 2

Die Ergebnisse von Phase 1 und 2 (ohne substituierte Fälle) sind hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen F XIII-Konzentration und Op.-Ergebnis dargestellt und statistisch ausgewertet. Die Daten sind hierbei entsprechend den oben eingeführten Cut-points aufgeteilt.

3.1.3.1. Faktor XIII präoperativ und operative Ergebnisse

Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Untersuchungsphasen:

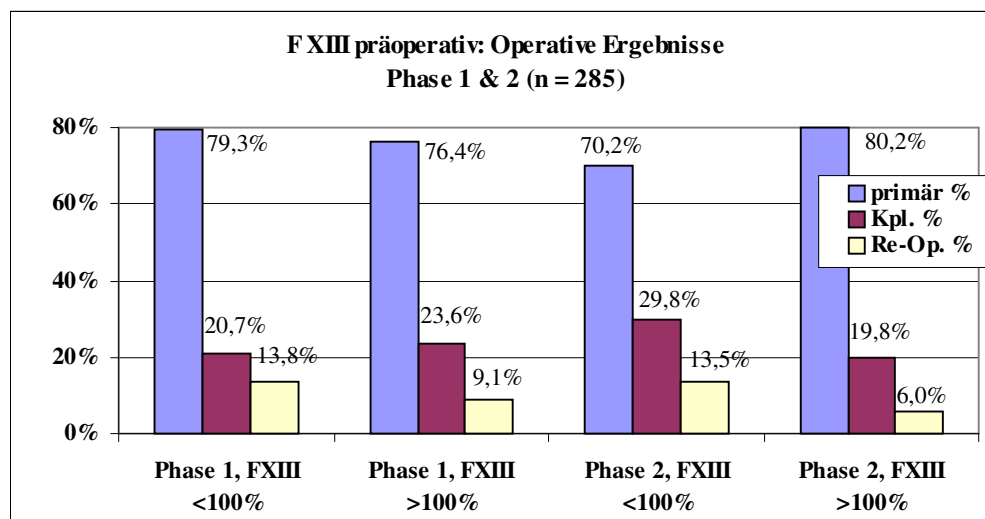


Abbildung 7: F XIII präoperativ und operatives Ergebnis; Vergleich von Phase 1&2 ohne substituierte Fälle.

Prüfstatistik mittels zweiseitigem t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität beider Phasen insgesamt:

H₀: F XIII präoperativ Phase 1 = F XIII präoperativ Phase 2

H₁: F XIII präoperativ Phase 1 $\neq$ F XIII präoperativ Phase 2

Prüfgröße: $t = 1,291$; Quantil $t_{(302;0,975)} = 1,968$

Ergebnis: Prüfgröße $<$ Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,099**).

Konfidenzintervall: $4,04 \pm 5,70$

Vergleich der F XIII-Aktivität beider Phasen / Fälle ohne Komplikationen:**H₀:** F XIII präoperativ Phase 1/primär = F XIII präoperativ Phase 2/primär**H₁:** F XIII präoperativ Phase 1/primär $\neq$ F XIII präoperativ Phase 2/primärPrüfgröße: $t = 0,563$; Quantil $t_{(229;0,975)} = 1,970$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,574**).Konfidenzintervall: $1,98 \pm 5,75$ **Vergleich der F XIII-Aktivität beider Phasen / Fälle mit Komplikationen:****H₀:** F XIII präoperativ Phase 1/Kpl. = F XIII präoperativ Phase 2/Kpl.**H₁:** F XIII präoperativ Phase 1/Kpl. $\neq$ F XIII präoperativ Phase 2/Kpl.Prüfgröße: $t = 1,563$; Quantil $t_{(71;0,975)} = 1,994$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,122**).Konfidenzintervall: $10,68 \pm 13,26$ **Vergleich der F XIII-Aktivität beider Phasen / Fälle mit schweren Komplikationen:****H₀:** F XIII präoperativ Phase 1/Re-Op. = F XIII präoperativ Phase 2/Re-Op.**H₁:** F XIII präoperativ Phase 1/Re-Op. $\neq$ F XIII präoperativ Phase 2/Re-Op.Prüfgröße: $t = 0,802$; Quantil $t_{(28;0,975)} = 2,048$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,429**).Konfidenzintervall: $6,57 \pm 16,00$ **Vergleich der Komplikations-/Reoperationsrate beider Phasen:**

<u>F XIII präoperativ und Komplikationen Phase 1 & 2</u>					
Phase	Anzahl	Kpl.		Re-Op.	
	Op.	Anzahl	%	Anzahl	%
I	84	19	22,6%	9	10,7%
II	220	54	24,5%	21	9,5%
Summe	304	73	24,0%	30	9,9%

Tabelle 16: F XIII präoperativ; Vergleich der Komplikations-/Reoperationsrate beider Phasen (ohne substituierte Fälle).Teststatistik mittels χ^2 -Test:**Vergleich der Kpl.-Rate beider Untersuchungsphasen:****H₀:** Kpl.-Rate in Phase 1 = Kpl.-Rate in Phase 2**H₁:** Kpl.-Rate in Phase 1 $\neq$ Kpl.-Rate in Phase 2Prüfgröße: $\chi^2 = 0,12$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,725**).Konfidenzintervall: $3,30 \pm 11,04$ **Vergleich der Re-Op.-Rate beider Phasen:****H₀:** Re-Op.-Rate in Phase 1 = Re-Op.-Rate in Phase 2**H₁:** Re-Op.-Rate in Phase 1 $\neq$ Re-Op.-Rate in Phase 2Prüfgröße: $\chi^2 = 0,05$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,831**).Konfidenzintervall: $1,20 \pm 8,23$

3.1.3.2. Faktor XIII postoperativ und operative Ergebnisse

Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Untersuchungsphasen:

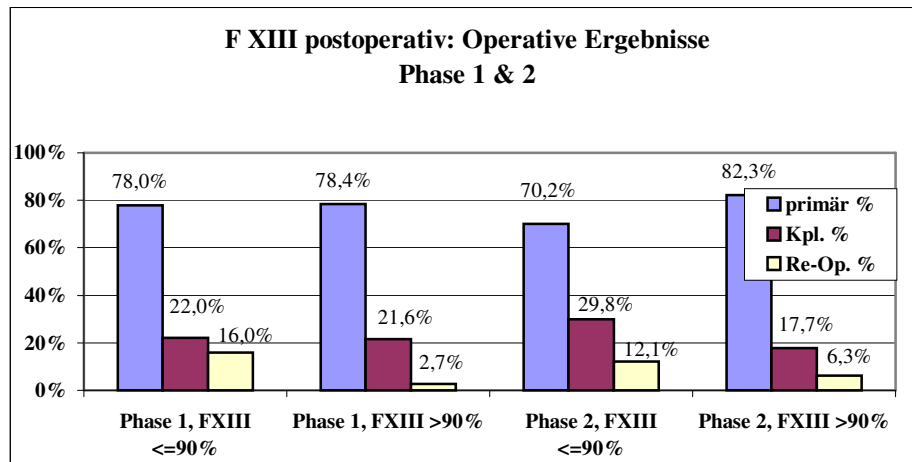


Abbildung 8: F XIII postoperativ und operatives Ergebnis; Vergleich von Phase 1&2 ohne substituierte Fälle; Cut-point: 90 %.

Prüfst Statistik mittels zweiseitigem t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität beider Phasen insgesamt:

H₀: F XIII postoperativ Phase 1 = F XIII postoperativ Phase 2

H₁: F XIII postoperativ Phase 1 ≠ F XIII postoperativ Phase 2

Prüfgröße: $t = 0,324$; Quantil $t_{(305;0.975)} = 1,968$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,746**).

Konfidenzintervall: $0,86 \pm 5,10$

Vergleich der F XIII-Aktivität beider Phasen / Fälle ohne Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ Phase 1/primär = F XIII postoperativ Phase 2/primär

H₁: F XIII postoperativ Phase 1/primär ≠ F XIII postoperativ Phase 2/primär

Prüfgröße: $t = 0,596$; Quantil $t_{(232;0.975)} = 1,970$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,552**).

Konfidenzintervall: $1,82 \pm 5,75$

Vergleich der F XIII-Aktivität beider Phasen / Fälle mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ Phase 1/Kpl. = F XIII postoperativ Phase 2/Kpl.

H₁: F XIII postoperativ Phase 1/Kpl. ≠ F XIII postoperativ Phase 2/Kpl.

Prüfgröße: $t = 0,381$; Quantil $t_{(71;0.975)} = 1,994$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,705**).

Konfidenzintervall: $2,08 \pm 9,63$

Vergleich der F XIII-Aktivität beider Phasen / Fälle mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ Phase 1/Re-Op. = F XIII postoperativ Phase 2/Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ Phase 1/Re-Op. ≠ F XIII postoperativ Phase 2/Re-Op.

Prüfgröße: $t = 1,010$; Quantil $t_{(28;0.975)} = 2,048$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,321**).

Konfidenzintervall: $7,83 \pm 15,39$

Vergleich der Komplikations- / Reoperationsrate beider Phasen:

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen Phase 1 & 2</u>					
Phase	Anzahl	Kpl.		Re-Op.	
	Op.	Anzahl	%	Anzahl	%
I	87	19	21,8%	9	10,3%
II	220	54	24,5%	21	9,5%
Summe	307	73	23,8%	30	9,8%

Tabelle 17: F XIII postoperativ; Vergleich der Komplikations-/Reoperationsrate beider Phasen (ohne substituierte Fälle).

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate beider Untersuchungsphasen:

H₀: Kpl.-Rate in Phase 1 = Kpl.-Rate in Phase 2

H₁: Kpl.-Rate in Phase 1 $\neq$ Kpl.-Rate in Phase 2

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,25$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,616**).

Konfidenzintervall: $4,59 \pm 10,77$

Vergleich der Re-Op.-Rate beider Untersuchungsphasen:

H₀: Re-Op.-Rate in Phase 1 = Re-Op.-Rate in Phase 2

H₁: Re-Op.-Rate in Phase 1 $\neq$ Re-Op.-Rate in Phase 2

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,01$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,915**).

Konfidenzintervall: $0,58 \pm 7,98$

3.2. Fälle mit F XIII-Substitution

In 51 studienkonformen Fällen erfolgte eine Substitution des Faktor XIII.

3.2.1. Isolierte Auswertung der substituierten Fälle

3.2.1.1. Faktor XIII präoperativ und operative Ergebnisse

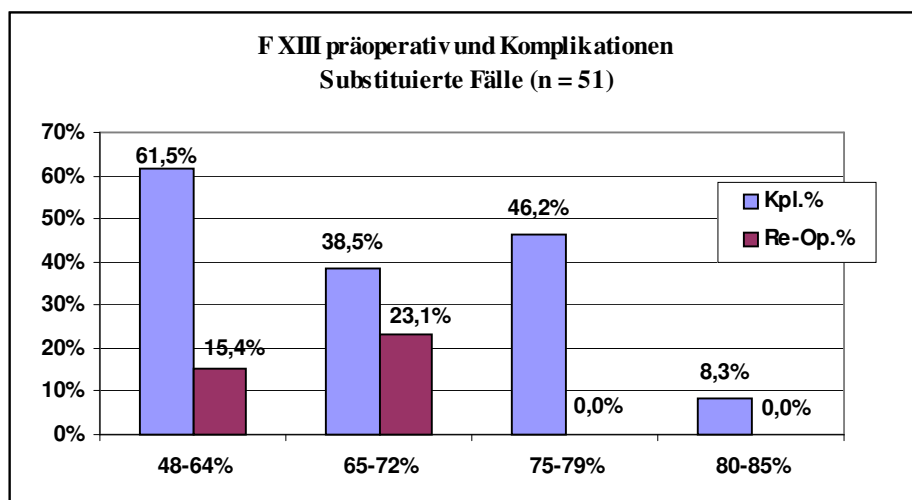


Abbildung 9: F XIII präoperativ und operatives Ergebnis; Fälle mit F XIII-Substitution; x-Achse: F XIII-Bereich der Quartile.

F XIII-Mittelwerte: Primär = 77,3 %; Kpl. = 70,9 %; Re-Op. = 67,0 %.

Prüfstatistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII präoperativ ohne Kpl. = F XIII präoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII präoperativ ohne Kpl. > F XIII präoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 2,342$; Quantil $t_{(49;0,95)} = 1,677$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,012**).

Konfidenzintervall: $6,16 \pm 4,43$

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII präoperativ ohne Kpl. = F XIII präoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII präoperativ ohne Kpl. > F XIII präoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 1,675$; Quantil $t_{(34;0,95)} = 1,691$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,052**).

Konfidenzintervall: $7,06 \pm 5,07$

3.2.1.2. F XIII 24 Stunden postoperativ und operative Ergebnisse

Prüfstatistik mittels 2-seitigem t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität prä- / postoperativ:

H₀: F XIII präoperativ = F XIII postoperativ

H₁: F XIII präoperativ $\neq$ F XIII postoperativ

Prüfgröße: $t = 2,352$; Quantil $t_{(100;0,975)} = 1,984$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,021**).

Konfidenzintervall: $6,12 \pm 5,16$

Darstellung der operativen Ergebnisse, nach Quartilen aufgeteilt:

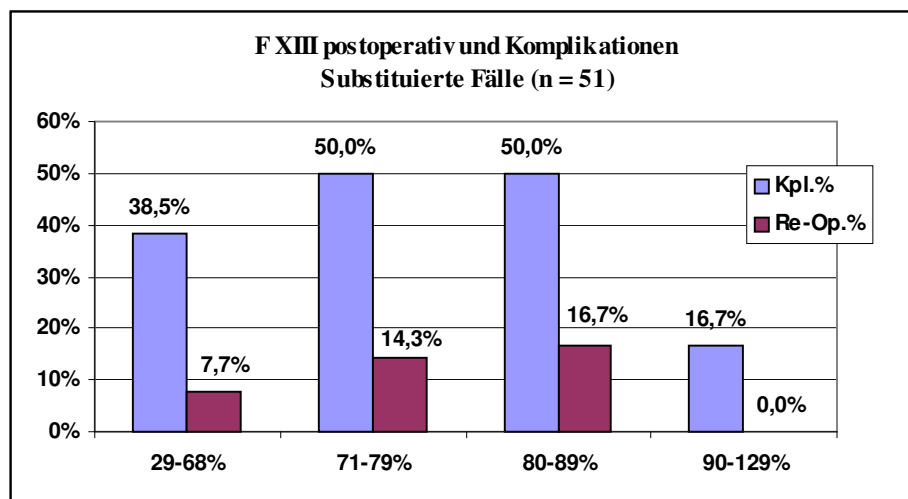


Abbildung 10: F XIII postoperativ und operatives Ergebnis; Fälle mit F XIII-Substitution;
x-Achse: F XIII-Bereich der Quartile.

F XIII-Mittelwerte: Primär = 79,1 %; Kpl. = 72,3 %; Re-Op. = 74,2 %.

Prüfstatistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 1,831$; Quantil $t_{(49;0.95)} = 1,677$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,037**).

Konfidenzintervall: $8,17 \pm 7,64$

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 1,659$; Quantil $t_{(34;0.95)} = 1,691$ (Ungleiche Varianzen!)

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,105**; heteroskedastisch).

Konfidenzintervall: $6,77 \pm 8,40$

Untersuchung der Komplikations- / Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

F XIII 24h postoperativ und Komplikationen					
substituierte Fälle					
F XIII	Op.	Kpl.		Re-Op.	
Cut-point	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=90%	42	19	45,2%	5	11,9%
>90%	9	1	11,1%	0	0,0%
Summe	51	20	39,2%	5	9,8%

Tabelle 18: Faktor XIII 24 Stunden postoperativ und operatives Ergebnis;
Fälle mit F XIII-Substitution; Cut-point 90 %.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- / unterhalb eines empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 3,62$; Quantil $\chi^2_{(1;0.95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,057**).

Konfidenzintervall: $70,11 \pm 27,66$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- / unterhalb eines empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 1,66$; Quantil $\chi^2_{(1;0.95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,198**).

Konfidenzintervall: $21,74 \pm 16,86$

3.2.1.3. Faktor XIII nach Substitutionsende und operative Ergebnisse

Nach Abschluss der F XIII-Substitution wurde bei 44 Fällen die F XIII-Aktivität erneut bestimmt: Mittelwert = 107,0; s = 18,1; Median = 110,0.

Prüfstatistik mittels 2-seitigem t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität 1. postop. Tag / Substitutionsende:

H₀: F XIII 24 Stunden postop. = F XIII nach Substitutionsende

H₁: F XIII 24 Stunden postop. $\neq$ F XIII nach Substitutionsende

Prüfgröße: $t = 8,147$; Quantil $t_{(86;0.975)} = 1,988$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p < 0,001**).

Konfidenzintervall: $29,48 \pm 7,19$

Vergleich der F XIII-Aktivität nach Subst.-Ende / Fälle ohne / mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 1,883$; Quantil $t_{(42;0.95)} = 1,682$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,033**).

Konfidenzintervall: $10,26 \pm 10,13$

Vergleich der F XIII-Aktivität nach Subst.-Ende / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 0,660$; Quantil $t_{(29;0.95)} = 1,699$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,257**).

Konfidenzintervall: $4,96 \pm 12,91$

Untersuchung der Komplikations- / Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII nach Substitutionsende und Komplikationen</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
F XIII	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
$\leq 90\%$	7	6	85,7%	1	14,3%
$> 90\%$	37	11	29,7%	3	8,1%
Summe	44	17	38,6%	4	9,1%

Tabelle 19: F XIII-Aktivität nach Substitutionsende; Komplikations- und Reoperationsrate beiderseits des empirischen Cut-point (90 %).

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- / unterhalb eines empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 7,78$; Quantil $\chi^2_{(1;0.95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,005**).

Konfidenzintervall: nicht bestimmbar

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- / unterhalb eines empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 2,62$; Quantil $\chi^2_{(1;0.95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,106**).

Konfidenzintervall: $88,46 \pm 10,31$

3.2.2. Vergleich der Fälle mit und ohne F XIII-Substitution

3.2.2.1. Faktor XIII postoperativ

<u>F XIII postoperativ ohne und mit Substitution / Phase 2</u>						
Kollektiv	ohne Substitution (n = 51)			mit Substitution (n = 220)		
	M.-Wert	St.-Abw.	Median	M.-Wert	St.-Abw.	Median
gesamt	89,8	21,4	87,0	77,8	15,9	79,0
primär	90,8	21,8	89,5	81,0	15,0	80,0
Kpl.	86,9	19,8	84,5	72,8	16,4	77,0
Re.-Op.	85,7	19,8	87,0	74,2	9,3	74,0

Tabelle 20: Faktor XIII postop.; statistischer Vergleich der Fälle ohne und mit F XIII-Substitution;
M.-Wert: Mittelwert; St.-Abw.: Standardabweichung.

Prüfstatistik mittels 2-seitigem t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität beider Kollektive insgesamt:

H₀: F XIII postoperativ ohne Substitution = F XIII postoperativ mit Substitution

H₁: F XIII postoperativ ohne Substitution $\neq$ F XIII postoperativ mit Substitution

Prüfgröße: $t = 3,788$; Quantil $t_{(269;0,975)} = 1,969$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p < 0,001**).

Konfidenzintervall: $12,04 \pm 5,22$

Vergleich der F XIII-Aktivität beider Kollektive / Fälle ohne Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Subst./primär = F XIII postoperativ mit Subst./primär

H₁: F XIII postoperativ ohne Subst./primär $\neq$ F XIII postoperativ mit Subst./primär

Prüfgröße: $t = 2,394$; Quantil $t_{(195;0,975)} = 1,972$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,018**).

Konfidenzintervall: $9,79 \pm 6,26$

Vergleich der F XIII-Aktivität beider Kollektive / Fälle mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Subst./Kpl. = F XIII postoperativ mit Subst./Kpl.

H₁: F XIII postoperativ ohne Subst./Kpl. $\neq$ F XIII postoperativ mit Subst./Kpl.

Prüfgröße: $t = 2,834$; Quantil $t_{(72;0,975)} = 1,993$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,006**).

Konfidenzintervall: $14,07 \pm 9,09$

Vergleich der F XIII-Aktivität beider Kollektive / Fälle mit Reoperationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Subst./Re-Op. = F XIII postoperativ mit Subst./Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ ohne Subst./Re-Op. $\neq$ F XIII postoperativ mit Subst./Re-Op.

Prüfgröße: $t = 1,219$; Quantil $t_{(24;0,975)} = 2,064$ (Ungleiche Varianzen!)

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,076**; heteroskedastisch).

Konfidenzintervall: $12,04 \pm 13,09$

3.2.2.2. Operative Ergebnisse

<u>Operative Ergebnisse mit und ohne F XIII-Substitution</u>					
Kollektiv	Op.	Kpl.		Re-Op.	
	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
mit Substitution	51	20	39,2%	5	9,8%
ohne Substitution	220	54	24,5%	21	9,5%
Summe	271	74	27,3%	26	9,6%

Tabelle 21: Vergleich der operativen Ergebnisse mit und ohne F XIII-Substitution.

Prüfstatistik mittel χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate mit und ohne Substitution:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII postop. ≤ 90 % = Kpl.-Rate bei F XIII postop. > 90 %

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII postop. ≤ 90 % $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. > 90 %

Prüfgröße: $\chi^2 = 4,49$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße $>$ Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,034**).

Konfidenzintervall: $29,63 \pm 14,42$

Vergleich der Re-Op.-Rate mit und ohne Substitution:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. ≤ 90 % = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. > 90 %

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. ≤ 90 % $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. > 90 %

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,21$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße $<$ Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,649**).

Konfidenzintervall: $0,86 \pm 10,17$

3.3. Phase 1 & 2: gemeinsame Auswertung

Die gemeinsame Auswertung beider Phasen erfolgt, da sie insgesamt für die Untersuchung der potentiellen Störfaktoren herangezogen werden. Fälle, bei denen nur die prä- oder postoperative F XIII-Aktivität gemessen wurde, bleiben dabei unberücksichtigt.

3.3.1. Faktor XIII präoperativ und operative Ergebnisse

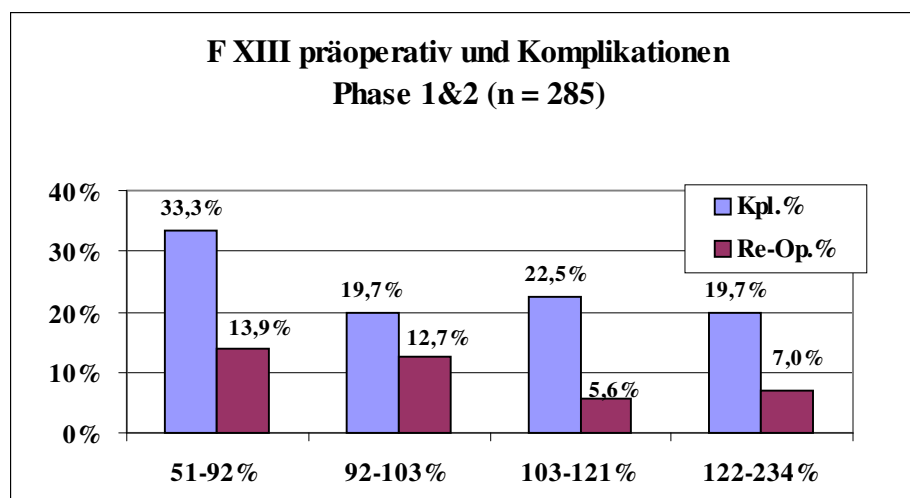


Abbildung 11: Faktor XIII präoperativ und operatives Ergebnis; Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution; x-Achse: F XIII-Bereich der Quartile.

F XIII-Mittelwerte: Primär = 109,0 %; Kpl. = 105,5 %; Re-Op. = 101,3 %.

Prüfstatistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII präoperativ ohne Kpl. = F XIII präoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII präoperativ ohne Kpl. > F XIII präoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 1,010$; Quantil $t_{(283;0,95)} = 1,650$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,157**).

Konfidenzintervall: $3,44 \pm 5,82$

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII präoperativ ohne Kpl. = F XIII präoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII präoperativ ohne Kpl. > F XIII präoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 1,623$; Quantil $t_{(243;0,95)} = 1,651$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,053**).

Konfidenzintervall: $7,72 \pm 6,71$

Vergleich der Komplikations- / Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII präoperativ und Komplikationen Phase 1 & 2</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
F XIII	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=100%	129	36	27,9%	17	13,2%
>100%	156	32	20,5%	11	7,1%
Summe	285	68	23,9%	28	9,8%

Tabelle 22: F III präoperativ und operatives Ergebnis; Phase 1 & 2
ohne F XIII-Substitution; Cut-point: 100%.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- / unterhalb eines Cut-point von 100 %:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII präop. ≤ 100 % = Kpl.-Rate bei F XIII präop. > 100 %

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII präop. ≤ 100 % ≠ Kpl.-Rate bei F XIII präop. > 100 %

Prüfgröße: $\chi^2 = 2,13$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,145**).

Konfidenzintervall: $12,90 \pm 10,53$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- / unterhalb eines Cut-point von 100 %:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII präop. ≤ 100 % = Re-Op.-Rate bei F XIII präop. > 100 %

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII präop. ≤ 100 % ≠ Re-Op.-Rate bei F XIII präop. > 100 %

Prüfgröße: $\chi^2 = 3,20$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,074**).

Konfidenzintervall: $9,41 \pm 7,82$

3.3.2. Faktor XIII postoperativ und operative Ergebnisse

Darstellung der operativen Ergebnisse, nach Quartilen aufgeteilt:

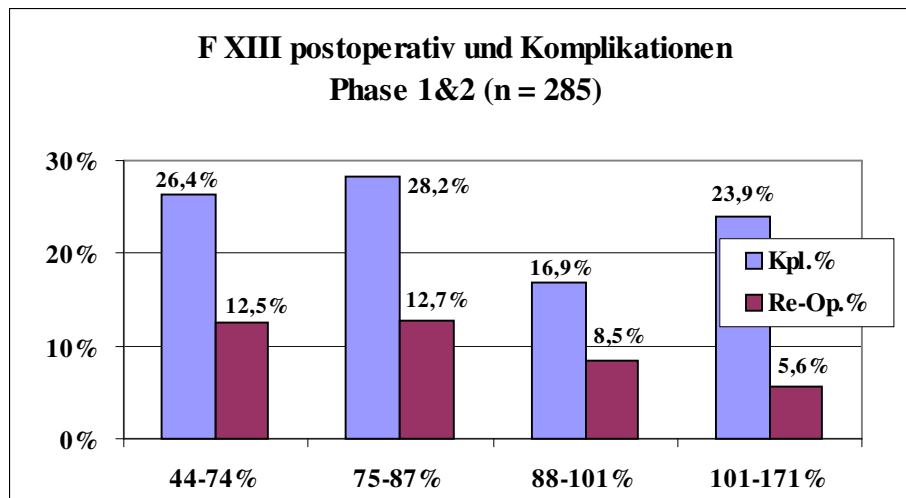


Abbildung 12: Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis; Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution; x-Achse: F XIII-Bereich der Quartile.

F XIII-Mittelwerte: Primär = 90,4 %; Kpl. = 86,7 %; Re-Op. = 83,7 %.

Prüfst Statistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 1,273$; Quantil $t_{(283;0,95)} = 1,650$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden ($p = 0,102$).

Konfidenzintervall: $3,74 \pm 4,70$

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 1,584$; Quantil $t_{(243;0,95)} = 1,651$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden ($p = 0,057$).

Konfidenzintervall: $6,77 \pm 6,68$

Vergleich der Komplikations- / Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen Phase 1 & 2</u>					
Cut-point	Anzahl	Kpl.		Re-Op.	
		Anzahl	%	Anzahl	%
F XIII	Op.				
<=90%	161	45	28,0%	21	13,0%
>90%	124	23	18,5%	7	5,6%
Summe	285	68	23,9%	28	9,8%

Tabelle 23: Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis; Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution; Cut-point 90 %.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- / unterhalb eines empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq$ 90 % = Kpl.-Rate bei F XIII postop. $>$ 90 %

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq$ 90 % $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. $>$ 90 %

Prüfgröße: $\chi^2 = 3,41$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße $<$ Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,065**).

Konfidenzintervall: $16,02 \pm 10,12$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- / unterhalb eines empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq$ 90 % = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $>$ 90 %

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq$ 90 % $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $>$ 90 %

Prüfgröße: $\chi^2 = 4,67$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße $>$ Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,031**).

Konfidenzintervall: $11,17 \pm 7,20$

3.3.3. Prä- / postoperative F XIII-Differenz und operative Ergebnisse

Mittelwerte (ohne Substitution): Primär = 18,5 %; Kpl. = 18,8 %; Re-Op. = 17,6 %

Prüfstatistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Differenz / Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII-Differenz ohne Kpl. = F XIII-Differenz mit Kpl.

H₁: F XIII-Differenz ohne Kpl. $\neq$ F XIII-Differenz mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 0,157$; Quantil $t_{(283;0,975)} = 1,968$

Ergebnis: Prüfgröße $<$ Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,875**).

Konfidenzintervall: $0,30 \pm 4,11$

Vergleich der F XIII-Differenz / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII-Differenz ohne Kpl. = F XIII-Differenz mit Re-Op.

H₁: F XIII-Differenz ohne Kpl. $\neq$ F XIII-Differenz mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 0,364$; Quantil $t_{(243;0,975)} = 1,970$

Ergebnis: Prüfgröße $<$ Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,716**).

Konfidenzintervall: $0,95 \pm 5,27$

Vergleich der Komplikations- / Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII-Differenz und Komplikationen Phase 1 & 2</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
F XIII	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
$\leq 17\%$	155	39	25,2%	17	11,0%
$> 17\%$	130	29	22,3%	11	8,5%
Summe	285	68	23,9%	28	9,8%

Tabelle 24: Prä-/postoperative F XIII-Differenz; operatives Ergebnis ober- und unterhalb des Median; Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- / unterhalb des Median (17 %):

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII-Differenz $\leq 17\%$ = Kpl.-Rate bei F XIII-Differenz $> 17\%$

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII-Differenz $\leq 17\%$ $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII-Differenz $> 17\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,32$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße $<$ Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,573**).

Konfidenzintervall: $4,91 \pm 10,34$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- / unterhalb des Median (17 %):

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII-Differenz $\leq 17\%$ = Re-Op.-Rate bei F XIII-Differenz $> 17\%$

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII-Differenz $\leq 17\%$ $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII-Differenz $> 17\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,53$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße $<$ Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,468**).

Konfidenzintervall: $3,76 \pm 7,43$

3.4. Untersuchung potentieller Störfaktoren

3.4.1. Alter der Patienten

3.4.1.1. Altersverteilung

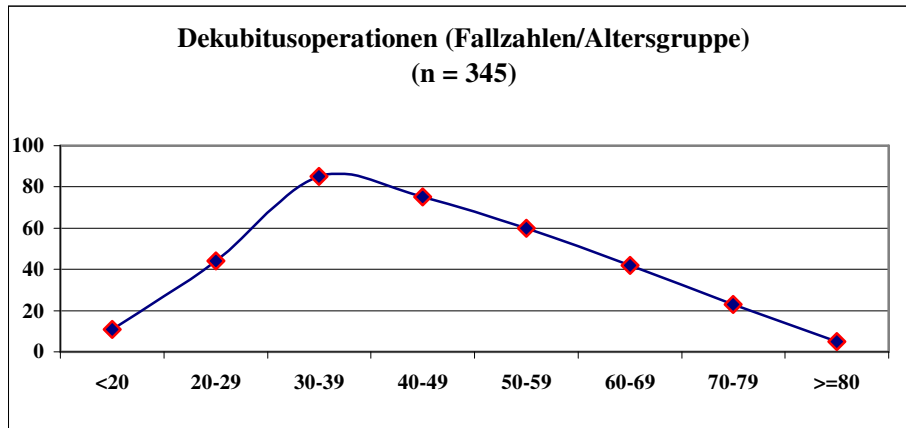


Abbildung 13: Dekubitusoperationen und Altersverteilung; Fallzahlen je Altersgruppe; komplette Datensätze incl. F XIII-Substitution; x-Achse: Alter (Jahre).

Mittelwert: 45,8 Jahre, Median: 45,1 Jahre.

3.4.1.2. Alter und Faktor XIII

F XIII präoperativ

Dargestellt ist die relative Veränderung der F XIII-Aktivität (absolut: 48 – 234 %) in Abhängigkeit vom relativen Alter (absolut: 12,4 – 90,0 Jahre).

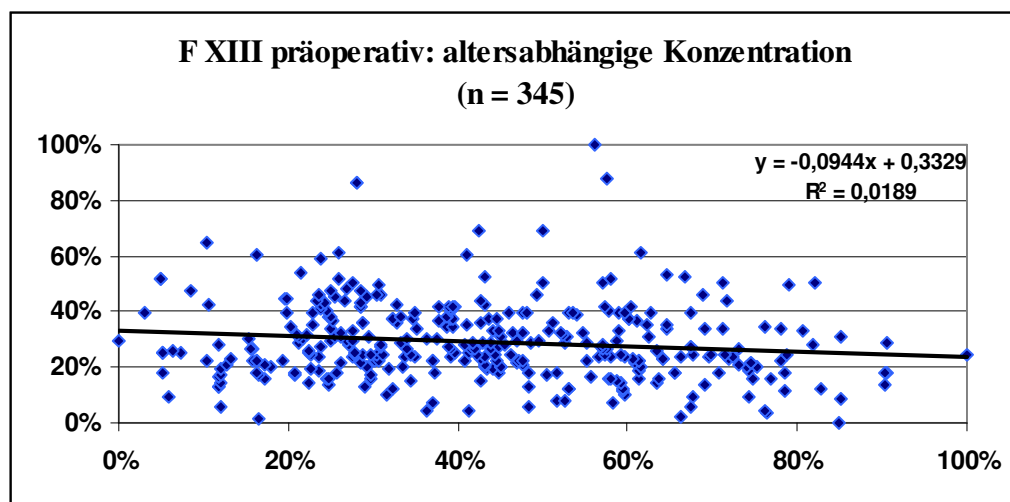


Abbildung 14: Altersabhängige F XIII-Konzentration präoperativ; komplette Datensätze incl. F XIII-Substitution; x-Achse: relatives Alter ; y-Achse: relative F XIII-Konzentration; lineare Trendlinie.

Regressionskoeffizient: - 0,094; Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,019$ (linear).

Prüfstatistik mittels zweiseitigem t-Test:

Vergleich der präoperativen F XIII-Aktivität ober- und unterhalb des Median:

H₀: F XIII präop. bei Alter $\leq 45,0$ Jahre = F XIII präop. bei Alter $> 45,0$ Jahre

H₁: F XIII präop. bei Alter $\leq 45,0$ Jahre $\neq$ F XIII präop. bei Alter $> 45,0$ Jahre

Prüfgröße: $t = 2,125$; Quantil $t_{(343;0.975)} = 1,967$

Ergebnis: Prüfgröße $>$ Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,030**).

Konfidenzintervall: $6,08 \pm 5,63$

Überprüfung des Ergebnisses mittels grafischer Darstellung der F XIII-Mittelwerte der Alters-Quartile.

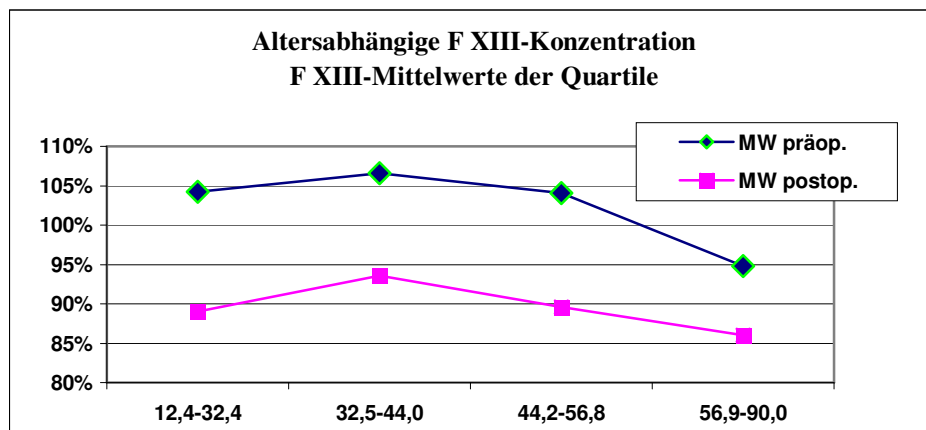


Abbildung 15: Prä- und postoperative F XIII-Mittelwerte der Alters-Quartile;
x-Achse: Altersbereich der Quartile; y-Achse: F XIII-Aktivität.

Ergebnis: Deutlicher Abfall der F XIII-Aktivität im 4. Quartil.

Prüfstatistik mittels zweiseitigem t-Test:

Vergleich der präoperativen F XIII-Aktivität der 1. – 3. Quartile mit dem 4. Quartil:

H₀: F XIII präop. bei Alter $\leq 58,0$ Jahre = F XIII präop. bei Alter $> 58,0$ Jahre

H₁: F XIII präop. bei Alter $\leq 58,0$ Jahre $\neq$ F XIII präop. bei Alter $> 58,0$ Jahre

Prüfgröße: $t = 3,160$; Quantil $t_{(343;0.975)} = 1,967$

Ergebnis: Prüfgröße $>$ Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,002**).

Konfidenzintervall: $10,10 \pm 5,87$

F XIII postoperativ

Dargestellt ist die relative Veränderung der F XIII-Aktivität (absolut: 44 – 171 %) in Abhängigkeit vom relativen Alter (absolut: 12,4 – 90,0 Jahre).

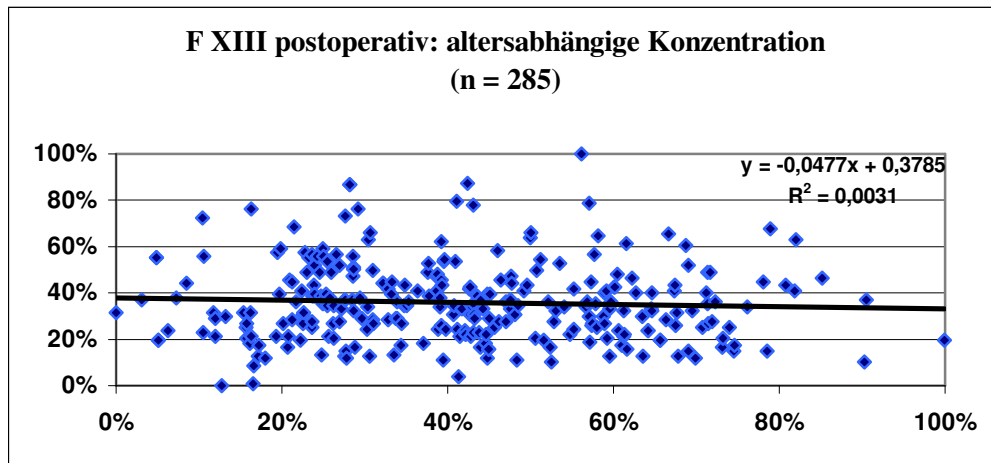


Abbildung 16: Altersabhängige F XIII-Konzentration postoperativ (ohne Substitution);
x-Achse: relatives Alter; y-Achse: relative F XIII-Konzentration; lineare Trendlinie.

Regressionskoeffizient: - 0,048; Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,003$ (linear).

Prüfstatistik mittels zweiseitigem t-Test:

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität ober- und unterhalb des Median.

H₀: F XIII postop. bei Alter $\leq 44,0$ Jahre = F XIII postop. bei Alter $> 44,0$ Jahre

H₁: F XIII postop. bei Alter $\leq 44,0$ Jahre $\neq$ F XIII postop. bei Alter $> 44,0$ Jahre

Prüfgröße: $t = 1,405$; Quantil $t_{(283;0,975)} = 1,968$

Ergebnis: Prüfgröße $<$ Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,161**).

Konfidenzintervall: $3,52 \pm 4,93$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität der 1. – 3. Quartile mit dem 4. Quartil:

H₀: F XIII postop. bei Alter $\leq 57,0$ Jahre = F XIII postop. bei Alter $> 57,0$ Jahre

H₁: F XIII postop. bei Alter $\leq 57,0$ Jahre $\neq$ F XIII postop. bei Alter $> 57,0$ Jahre

Prüfgröße: $t = 1,562$; Quantil $t_{(283;0,975)} = 1,968$

Ergebnis: Prüfgröße $<$ Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,119**).

Konfidenzintervall: $4,54 \pm 5,26$

Überprüfung der Ergebnisse mittels grafischer Darstellung der F XIII-Mittelwerte der Alters-Quartile (s. Abb. 15):

Ergebnis: Bestätigung des t-Testes.

3.4.1.3. Alter und operative Ergebnisse

Darstellung der operativen Ergebnisse, nach Quartilen aufgeteilt:

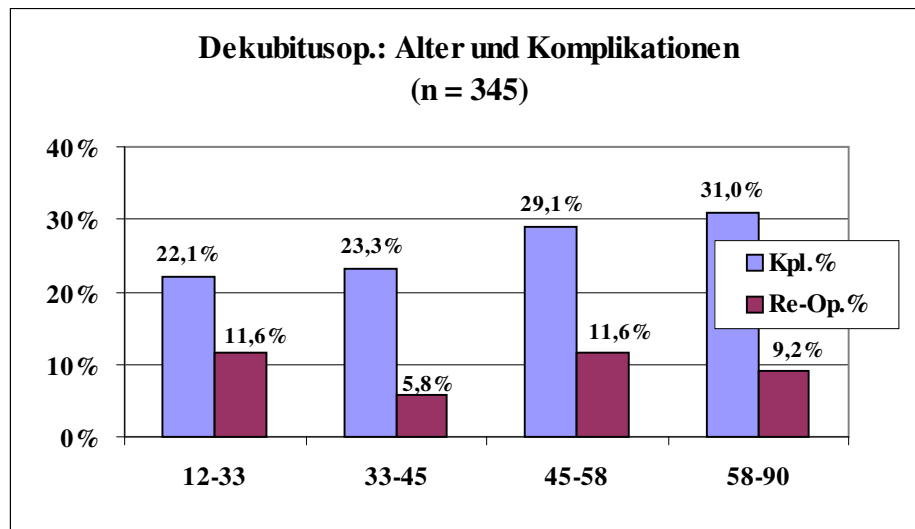


Abbildung 17: Altersabhängige Komplikationsrate bei Dekubitusoperationen; komplette Datensätze incl. F XIII-Substitution; x-Achse: Altersbereich der Quartile (Jahre).

F XIII-Mittelwerte: Primär = 44,9 J.; Kpl. = 48,4 J.; Re-Op. = 46,2 J.

Prüfstatistik mittels zweiseitigem t-Test:

Vergleich des Durchschnittsalters der Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: Durchschnittsalter / primär = Durchschnittsalter / Kpl.

H₁: Durchschnittsalter / primär ≠ Durchschnittsalter / Kpl.

Prüfgröße: $t = 1,858$; Quantil $t_{(343;0.975)} = 1,967$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,067**).

Konfidenzintervall: $3,54 \pm 3,69$

Vergleich des Durchschnittsalters der Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: Durchschnittsalter / primär = Durchschnittsalter / Re-Op.

H₁: Durchschnittsalter / primär ≠ Durchschnittsalter / Re-Op.

Prüfgröße: $t = 0,458$; Quantil $t_{(285;0.975)} = 1,968$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,647**).

Konfidenzintervall: $1,33 \pm 5,55$

Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>Patientenalter und Komplikationen</u>					
<u>Phase 1 & 2</u>					
Cut-point	Anzahl	Kpl.		Re-Op.	
Alter	Op.	Anzahl	%	Anzahl	%
<45,8 J.	179	42	23,5%	16	8,9%
>=45,8 J.	166	49	29,5%	17	10,2%
Summe	345	91	26,4%	33	9,6%

Tabelle 25: Patientenalter und Komplikationen; Phase 1 & 2 einschl. F XIII-Substitution; Cut-point: 45,8 Jahre (= Durchschnittsalter).

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des Durchschnittsalters:

H₀: Kpl.-Rate bei Alter < 45,8 Jahre = Kpl.-Rate bei Alter > 45,8 Jahre

H₁: Kpl.-Rate bei Alter < 45,8 Jahre $\neq$ Kpl.-Rate bei Alter > 45,8 Jahre

Prüfgröße: $\chi^2 = 1,63$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,202**).

Konfidenzintervall: $11,22 \pm 11,81$

Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des Durchschnittsalters:

H₀: Re-Op.-Rate bei Alter < 45,8 Jahre = Re-Op.-Rate bei Alter > 45,8 Jahre

H₁: Re-Op.-Rate bei Alter < 45,8 Jahre $\neq$ Re-Op.-Rate bei Alter > 45,8 Jahre

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,35$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,555**).

Konfidenzintervall: $2,85 \pm 8,35$

3.4.2. Geschlecht der Patienten

3.4.2.1. Faktor XIII prä- und postoperativ

Vergleich der F XIII-Mittelwerte beider Kollektive:

<u>F XIII-Mittelwerte und Geschlecht</u> <u>(ohne Substitution)</u>				
Operatives Ergebnis	Männer		Frauen	
	FXIII präop.	FXIII postop.	FXIII präop.	FXIII postop.
primär	108,4	90,3	111,4	90,9
Kpl.	104,3	87,1	115,9	83,6
Re-Op.	101,8	85,1	87,0	44,0
insgesamt	107,3	89,5	112,0	89,8

Tabelle 26: Durchschnittliche F XIII-Konzentration prä- und postoperativ, gegliedert nach Geschlecht (n = 285).

Prüfstatistik mittels zweiseitigem t-Test; Prüfkollektiv: Op. insgesamt.

Vergleich der präoperativen F XIII-Aktivität:

H₀: F XIII präop./Männer = F XIII präop./Frauen

H₁: F XIII präop./Männer $\neq$ F XIII präop./Frauen

Prüfgröße: $t = 1,235$; Quantil $t_{(283;0,975)} = 1,968$ (Ungleiche Varianzen!)

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,293**; heteroskedastisch).

Konfidenzintervall: $4,72 \pm 8,81$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität insgesamt:

H₀: F XIII postop./ Männer insgesamt = F XIII postop./ Frauen insgesamt

H₁: F XIII postop./ Männer insgesamt $\neq$ F XIII postop./ Frauen insgesamt

Prüfgröße: $t = 0,105$; Quantil $t_{(283;0,975)} = 1,968$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,917**).

Konfidenzintervall: $0,35 \pm 7,18$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität / Fälle ohne Komplikationen:**H₀:** F XIII postop./ Männer / primär = F XIII postop./ Frauen / primär**H₁:** F XIII postop./ Männer / primär ≠ F XIII postop./ Frauen / primärPrüfgröße: $t = 0,141$; Quantil $t_{(215;0.975)} = 1,971$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,888**).Konfidenzintervall: $0,52 \pm 7,87$ **Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität / Fälle mit Komplikationen:****H₀:** F XIII postop./ Männer / Kpl. = F XIII postop./ Frauen / Kpl.**H₁:** F XIII postop./ Männer / Kpl. ≠ F XIII postop./ Frauen / Kpl.Prüfgröße: $t = 0,431$; Quantil $t_{(66;0.975)} = 1,997$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,668**).Konfidenzintervall: $3,49 \pm 19,14$ **Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität / Fälle mit Reoperationen:****H₀:** F XIII postop./ Männer / Re-Op. = F XIII postop./ Frauen / Re-Op.**H₁:** F XIII postop./ Männer / Re-Op. ≠ F XIII postop./ Frauen / Re-Op.Prüfgröße: $t = 2,155$; Quantil $t_{(26;0.975)} = 2,056$ Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p: nicht berechenbar, da Divisor = Null**).

Konfidenzintervall: nicht berechenbar

3.4.2.2. Geschlecht und operative Ergebnisse**Vergleich der operativen Ergebnisse beider Kollektive:**

<u>Geschlecht und Komplikationen</u>					
Geschlecht	Op.	Kpl.		Re-Op.	
	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
männlich	235	61	26,0%	27	11,5%
weiblich	50	7	14,0%	1	2,0%
Summe	285	68	23,9%	28	9,8%

Tabelle 27: Operative Ergebnisse und Geschlecht;
Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:**Vergleich der Kpl.-Rate von Männern und Frauen:****H₀:** Kpl.-Rate bei Männern = Kpl.-Rate bei Frauen**H₁:** Kpl.-Rate bei Männern ≠ Kpl.-Rate bei FrauenPrüfgröße: $\chi^2 = 3,25$; Quantil $\chi^2_{(1;0.95)} = 3,84$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,072**).Konfidenzintervall: $18,78 \pm 13,12$ **Vergleich der Re-Op.-Rate von Männern und Frauen:****H₀:** Re-Op.-Rate bei Männern = Re-Op.-Rate bei Frauen**H₁:** Re-Op.-Rate bei Männern ≠ Re-Op.-Rate bei FrauenPrüfgröße: $\chi^2 = 4,44$; Quantil $\chi^2_{(1;0.95)} = 3,84$ Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,035**).Konfidenzintervall: $13,19 \pm 7,02$

3.4.2.3. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Männliche Patienten

F XIII-Mittelwerte: primär = 90,3%; Kpl. = 87,1%; Re-Op. = 85,1%

Prüfstatistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 1,071$; Quantil $t_{(233;0,95)} = 1,651$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,143**).

Konfidenzintervall: $3,28 \pm 4,95$

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 1,222$; Quantil $t_{(199;0,95)} = 1,653$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,112**).

Konfidenzintervall: $5,20 \pm 6,51$

Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen</u> <u>männliche Patienten</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
F XIII	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=90%	133	42	31,6%	20	15,0%
>90%	102	19	18,6%	9	8,8%
Summe	235	61	26,0%	29	12,3%

Tabelle 28: Faktor XIII postoperativ und Komplikationen;
männliche Patienten; Cut-point: 90 %.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:

H₀: Kpl. (%) bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Kpl. (%) bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Kpl. (%) bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Kpl. (%) bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 5,04$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,025**).

Konfidenzintervall: $23,26 \pm 13,66$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:

H₀: Re-Op. (%) bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Re-Op. (%) bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Re-Op. (%) bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Re-Op. (%) bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 4,48$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,034**).

Konfidenzintervall: $13,54 \pm 10,40$

3.4.2.4. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Weibliche Patienten

F XIII-Mittelwerte: primär = 90,9%; Kpl. = 83,6%; Re-Op. = 44,0% (n = 1!)

Prüfst Statistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 0,737$; Quantil $t_{(48;0,95)} = 1,677$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,231**).

Konfidenzintervall: $7,29 \pm 17,43$

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.

Ergebnis: t-Test nicht anwendbar, da bei der Varianzberechnung der Divisor den Wert Null annimmt (nur 1 Reoperation).

Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen</u> <u>weibliche Patienten</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
F XIII					
<=90%	28	3	10,7%	1	3,6%
>90%	22	4	18,2%	0	0,0%
Summe	50	7	14,0%	1	2,0%

Tabelle 29: Faktor XIII postoperativ und Komplikationen;
weibliche Patienten; Cut-point: 90 %.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,57$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,450**).

Konfidenzintervall: $10,22 \pm 23,05$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,71$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,400**).

Konfidenzintervall: $4,00 \pm 7,68$

3.4.3. Lähmungstyp

3.4.3.1. Faktor XIII prä- und postoperativ

Vergleich der F XIII-Mittelwerte beider Kollektive:

<u>F XIII-Mittelwerte und Lähmungstyp</u> <u>(ohne Substitution)</u>				
Operatives Ergebnis	Paraplegiker		Tetraplegiker	
	FXIII präop.	FXIII postop.	FXIII präop.	FXIII postop.
primär	112,2	93,5	98,5	80,6
Kpl.	108,7	88,7	91,9	78,2
Re-Op.	102,2	83,5	95,5	85,0
insgesamt	111,3	92,3	97,2	80,1

Tabelle 30: Durchschnittliche F XIII-Konzentration prä- und postoperativ, gegliedert nach Lähmungstyp (n = 285).

Prüfst Statistik mittels zweiseitigem t-Test; Prüfkollektiv: Op. insgesamt.

Vergleich der präoperativen F XIII-Aktivität von Para- und Tetraplegikern:

H₀: F XIII präop./Paraplegiker = F XIII präop./Tetraplegiker

H₁: F XIII präop./Paraplegiker $\neq$ F XIII präop./Tetraplegiker

Prüfgröße: $t = 4,102$; Quantil $t_{(283;0.975)} = 1,968$ (Ungleicher Varianzen!)

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p < 0,001**; heteroskedastisch).

Konfidenzintervall: $14,16 \pm 5,83$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität von Para- und Tetraplegikern:

H₀: F XIII postop./Paraplegiker insgesamt = F XIII postop./Tetraplegiker insgesamt

H₁: F XIII postop./Paraplegiker insgesamt $\neq$ F XIII postop./Tetraplegiker insgesamt

Prüfgröße: $t = 4,037$; Quantil $t_{(283;0.975)} = 1,968$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p < 0,001**).

Konfidenzintervall: $12,16 \pm 5,29$

Vergleich der Fälle mit Primärheilung:

H₀: F XIII postop./Paraplegiker/primär = F XIII postop./Tetraplegiker/primär

H₁: F XIII postop./Paraplegiker/primär $\neq$ F XIII postop./Tetraplegiker/primär

Prüfgröße: $t = 3,866$; Quantil $t_{(215;0.975)} = 1,971$ (Ungleiche Varianzen!)

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden; (**p < 0,001**; heteroskedastisch).

Konfidenzintervall: $12,86 \pm 5,56$

Vergleich der Fälle mit Komplikationen:

H₀: F XIII postop./Paraplegiker/Kpl. = F XIII postop./Tetraplegiker/Kpl.

H₁: F XIII postop./Paraplegiker/Kpl. $\neq$ F XIII postop./Tetraplegiker/Kpl.

Prüfgröße: $t = 1,703$; Quantil $t_{(66;0.975)} = 1,997$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,093**).

Konfidenzintervall: $10,48 \pm 9,72$

Vergleich der Fälle mit Reoperationen:**H₀:** F XIII postop./Paraplegiker/Re-Op. = F XIII postop./Tetraplegiker/Re-Op.**H₁:** F XIII postop./Paraplegiker/Re-Op. $\neq$ F XIII postop./Tetraplegiker/Re-Op.Prüfgröße: $t = 0,624$; Quantil $t_{(26;0,975)} = 2,056$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,538**).Konfidenzintervall: $6,71 \pm 20,48$ **3.4.3.2. Lähmungstyp und operative Ergebnisse****Vergleich der operativen Ergebnisse beider Kollektive:**

<u>Lähmungstyp und Komplikationen</u>					
Lähmungstyp	Op.	Kpl.		Re-Op.	
	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
Para	221	55	24,9%	24	10,9%
Tetra	64	13	20,3%	4	6,3%
Summe	285	68	23,9%	28	9,8%

Tabelle 31: Lähmungstyp und operative Ergebnisse;
Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:**Vergleich der Kpl.-Rate von Para- und Tetraplegikern:****H₀:** Kpl.-Rate bei Paraplegie = Kpl.-Rate bei Tetraplegie**H₁:** Kpl.-Rate bei Paraplegie $\neq$ Kpl.-Rate bei TetraplegiePrüfgröße: $\chi^2 = 0,57$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,450**).Konfidenzintervall: $7,64 \pm 13,94$ **Vergleich der Re-Op.-Rate von Para- und Tetraplegikern:****H₀:** Re-Op.-Rate bei Paraplegie = Re-Op.-Rate bei Tetraplegie**H₁:** Re-Op.-Rate bei Paraplegie $\neq$ Re-Op.-Rate bei TetraplegiePrüfgröße: $\chi^2 = 1,21$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,271**).Konfidenzintervall: $6,61 \pm 9,11$ **3.4.3.3. F XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Paraplegiker**

F XIII-Mittelwerte: primär = 93,5%; Kpl. = 87,7%; Re-Op. = 83,5%

Prüfstatistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit Komplikationen:**H₀:** F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.**H₁:** F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.Prüfgröße: $t = 1,405$; Quantil $t_{(219;0,95)} = 1,652$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,081**).Konfidenzintervall: $4,76 \pm 5,46$

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:**H₀:** F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.**H₁:** F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.Prüfgröße: $t = 2,103$; Quantil $t_{(188;0,95)} = 1,653$ Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,018**).Konfidenzintervall: $10,01 \pm 7,38$ **Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:**

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen</u>					
<u>Paraplegiker</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
F XIII	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=90%	111	33	29,7%	18	16,2%
>90%	110	22	20,0%	6	5,5%
Summe	221	55	24,9%	24	10,9%

Tabelle 32: Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis;
Paraplegiker; Cut-point: 90 %.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:**Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:****H₀:** Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$ **H₁:** Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$ Prüfgröße: $\chi^2 = 2,80$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,094**).Konfidenzintervall: $17,31 \pm 14,22$ **Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:****H₀:** Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$ **H₁:** Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$ Prüfgröße: $\chi^2 = 6,58$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$ Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,010**).Konfidenzintervall: $16,26 \pm 10,73$ **3.4.3.4. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Tetraplegiker**

F XIII-Mittelwerte: primär = 80,6%; Kpl. = 78,2%; Re-Op. = 85,0%

Prüfstatistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit Komplikationen:**H₀:** F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.**H₁:** F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.Prüfgröße: $t = 0,488$; Quantil $t_{(62;0,95)} = 1,670$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,314**).Konfidenzintervall: $2,38 \pm 7,55$

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:**H₀:** F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.**H₁:** F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.Prüfgröße: $t = 0,516$; Quantil $t_{(53;0,95)} = 1,674$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,304**).Konfidenzintervall: $4,39 \pm 18,40$ **Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:**

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen</u> <u>Tetraplegiker</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
F XIII	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=90%	50	12	24,0%	3	6,0%
>90%	14	1	7,1%	1	7,1%
Summe	64	13	20,3%	4	6,3%

Tabelle 33: Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis; Tetraplegiker; Cut-point: 90 %.Teststatistik mittels χ^2 -Test:**Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:****H₀:** Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$ **H₁:** Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$ Prüfgröße: $\chi^2 = 1,92$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,166**).Konfidenzintervall: $23,89 \pm 20,69$ **Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:****H₀:** Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$ **H₁:** Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$ Prüfgröße: $\chi^2 = 0,01$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,983**).Konfidenzintervall: $0,20 \pm 16,83$ **3.4.4. Lokalisation der Druckgeschwüre****3.4.4.1. Faktor XIII prä- und postoperativ****Vergleich der Mittelwerte der 3 Kollektive:**

<u>F XIII-Mittelwerte und Dekubituslokalisation (ohne Substitution)</u>						
Operatives Ergebnis	Kreuzbein		Sitzbein		Trochanter	
	FXIII präop.	FXIII postop.	FXIII präop.	FXIII postop.	FXIII präop.	FXIII postop.
primär	107,0	88,6	111,2	93,6	105,9	85,1
Kpl.	104,8	84,7	104,1	86,4	110,8	89,5
Re-Op.	82,3	72,7	99,1	83,6	114,9	88,7
insgesamt	106,6	87,9	109,3	91,7	106,9	86,0

Tabelle 34: Prä- und postoperative F XIII-Mittelwerte der 3 untersuchten Dekubituslokalisationen; Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution (n = 285).

Vergleich der F XIII-Mittelwerte mittels zweiseitigem t-Test:

Kreuzbein – Sitzbein präoperativ: kein signifikanter Unterschied ($p = 0,476$).

Kreuzbein – Sitzbein postoperativ: kein signifikanter Unterschied ($p = 0,232$).

Kreuzbein – Trochanter präoperativ: kein signifikanter Unterschied ($p = 0,937$).

Kreuzbein – Trochanter postoperativ: kein signifikanter Unterschied ($p = 0,580$).

Sitzbein – Trochanter präoperativ: kein signifikanter Unterschied ($p = 0,533$).

Sitzbein – Trochanter postoperativ: kein signifikanter Unterschied ($p = 0,086$).

3.4.4.2. Lokalisationen und operative Ergebnisse

Operative Ergebnisse, aufgeteilt nach der Lokalisation der Druckgeschwüre:

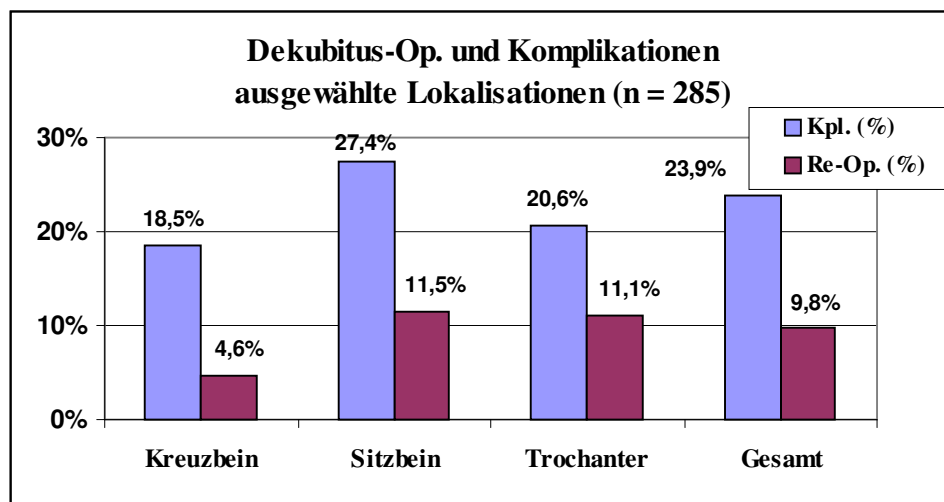


Abbildung 18: Operative Ergebnisse nach Dekubitusoperationen; verschiedene Lokalisationen; ohne F XIII-Substitution.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate:

H_0 : Gleiche Kpl.-Rate bei den 3 Lokalisationen

H_1 : Ungleiche Kpl.-Rate bei den 3 Lokalisationen

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,15$; Quantil $\chi^2_{(2;0.95)} = 5,99$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden ($p = 0,927$).

Vergleich der Re-Op.-Rate:

H_0 : Gleiche Re-Op.-Rate bei den 3 Lokalisationen

H_1 : Ungleiche Re-Op.-Rate bei den 3 Lokalisationen

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,89$; Quantil $\chi^2_{(2;0.95)} = 5,99$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden ($p = 0,640$).

3.4.4.3. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Kreuzbein

F XIII-Mittelwerte: Primär = 88,6 %; Kpl. = 84,7 %; Re-Op. = 72,7 %.

Prüfstatistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 0,683$; Quantil $t_{(63;0.95)} = 1,669$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,247**).

Konfidenzintervall: $3,96 \pm 10,20$

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen.:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 1,499$; Quantil $t_{(54;0.95)} = 1,674$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,070**).

Konfidenzintervall: $15,96 \pm 20,37$

Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen</u>					
<u>Kreuzbeinbereich</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
F XIII	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=90%	39	9	23,1%	3	7,7%
>90%	26	3	11,5%	0	0,0%
Summe	65	12	18,5%	3	4,6%

Tabelle 35: F XIII postoperativ und operatives Ergebnis;
Sakralbereich; Cut-point: 90 %.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII postop. ≤ 90 % = Kpl.-Rate bei F XIII postop. > 90 %

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII postop. ≤ 90 % $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. > 90 %

Prüfgröße: $\chi^2 = 1,38$; Quantil $\chi^2_{(1;0.95)} = 3,84$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,240**).

Konfidenzintervall: $16,96 \pm 17,97$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. ≤ 90 % = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. > 90 %

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. ≤ 90 % $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. > 90 %

Prüfgröße: $\chi^2 = 2,21$; Quantil $\chi^2_{(1;0.95)} = 3,84$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,137**).

Konfidenzintervall: $10,00 \pm 9,01$

3.4.4.4. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Sitzbein

F XIII-Mittelwerte: Primär = 93,6 %; Kpl. = 86,4 %; Re-Op. = 83,6 %.

Prüfstatistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 1,792$; Quantil $t_{(155;0,95)} = 1,655$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,038**).

Konfidenzintervall: $7,19 \pm 6,37$

Vergleich der Fälle ohne und mit schweren Komplikationen bzgl. der postop. F XIII-Aktivität:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 1,765$; Quantil $t_{(130;0,95)} = 1,657$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,040**).

Konfidenzintervall: $10,08 \pm 8,34$

Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen</u>					
<u>Sitzbeinbereich</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
F XIII	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=90%	84	28	33,3%	13	15,5%
>90%	73	15	20,5%	5	6,8%
Summe	157	43	27,4%	18	11,5%

Tabelle 36: F XIII postoperativ und operatives Ergebnis;
Sitzbeinbereich; Cut-point: 90 %.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 3,21$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,073**).

Konfidenzintervall: $24,14 \pm 14,50$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 3,33$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,068**).

Konfidenzintervall: $14,59 \pm 11,08$

3.4.4.5. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Trochanter

F XIII-Mittelwerte: Primär = 85,1 %; Kpl. = 89,5 %; Re-Op. = 88,7 %.

Prüfst Statistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 0,684$; Quantil $t_{(61;0.95)} = 1,670$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,248**).

Konfidenzintervall: $4,34 \pm 10,51$

Vergleich der F XIII-Aktivität / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 0,431$; Quantil $t_{(55;0.95)} = 1,673$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,334**).

Konfidenzintervall: $3,59 \pm 15,04$

Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen</u> <u>Trochanterbereich</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
F XIII	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=90%	40	8	20,0%	5	12,5%
>90%	23	5	21,7%	2	8,7%
Summe	63	13	20,6%	7	11,1%

Tabelle 37: F XIII postoperativ und operatives Ergebnis;
Trochanterbereich; Cut-point: 90 %.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,03$; Quantil $\chi^2_{(1;0.95)} = 3,84$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,870**).

Konfidenzintervall: $2,78 \pm 21,45$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,15$; Quantil $\chi^2_{(1;0.95)} = 3,84$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,700**).

Konfidenzintervall: $4,51 \pm 16,12$

3.4.5. Dekubitusstadium

3.4.5.1. Faktor XIII prä- und postoperativ

Vergleich der F XIII-Mittelwerte beider Stadien:

<u>F XIII-Mittelwerte und Dekubitusstadium</u>				
Operatives Ergebnis	4.°		5.°	
	FXIII präop.	FXIII postop.	FXIII präop.	FXIII postop.
primär	110,4	91,9	106,6	88,0
Kpl.	106,1	87,5	103,6	84,0
Re-Op.	101,2	83,5	101,5	84,3
insgesamt	109,2	90,7	106,1	87,4

Tabelle 38: Dekubitusstadium und F XIII-Konzentration;
Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution (n = 285).

Prüfst Statistik mittels zweiseitigem t-Test; Prüfkollektiv: Operatives Ergebnis insgesamt.

Vergleich der präoperativen F XIII-Aktivität der Dekubitusstadien:

H₀: F XIII präop./Dekubitus 4.° = F XIII präop./Dekubitus 5.°

H₁: F XIII präop./Dekubitus 4.° ≠ F XIII präop./Dekubitus 5.°

Prüfgröße: $t = 1,005$; Quantil $t_{(283;0,975)} = 1,968$ (Ungleiche Varianzen!)

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,266**; heteroskedastisch).

Konfidenzintervall: $3,08 \pm 5,43$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität der Dekubitusstadien insgesamt:

H₀: F XIII postop./Dekubitus 4.° = F XIII postop./Dekubitus 5.°

H₁: F XIII postop./Dekubitus 4.° ≠ F XIII postop./Dekubitus 5.°

Prüfgröße: $t = 1,263$; Quantil $t_{(283;0,975)} = 1,968$ (Ungleiche Varianzen!)

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,182**; heteroskedastisch).

Konfidenzintervall: $3,33 \pm 4,90$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität / Fälle ohne Komplikationen:

H₀: F XIII postop./Dekubitus 4.° /primär = F XIII postop./Dekubitus 5.° /primär

H₁: F XIII postop./Dekubitus 4.° /primär ≠ F XIII postop./Dekubitus 5.° /primär

Prüfgröße: $t = 1,299$; Quantil $t_{(215;0,975)} = 1,971$ (Ungleiche Varianzen!)

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,171**; heteroskedastisch).

Konfidenzintervall: $3,89 \pm 5,59$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität / Fälle mit Komplikationen:

H₀: F XIII postop./Dekubitus 4.° /Kpl. = F XIII postop./Dekubitus 5.° /Kpl.

H₁: F XIII postop./Dekubitus 4.° /Kpl. ≠ F XIII postop./Dekubitus 5.° /Kpl.

Prüfgröße: $t = 0,610$; Quantil $t_{(66;0,975)} = 1,997$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,544**).

Konfidenzintervall: $3,54 \pm 11,47$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität / Fälle mit Reoperationen:**H₀:** F XIII postop./Dekubitus 4.° /Re-Op. = F XIII postop./Dekubitus 5.° /Re-Op.**H₁:** F XIII postop./Dekubitus 4.° /Re-Op. $\neq$ F XIII postop./Dekubitus 5.° /Re-Op.Prüfgröße: $t = 0,094$; Quantil $t_{(26;0,975)} = 2,056$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,926**).Konfidenzintervall: $0,80 \pm 16,97$ **3.4.5.2. Dekubitusstadium und operative Ergebnisse****Vergleich der operativen Ergebnisse beider Stadien:**

Dekubitusstadium und Komplikationen					
Dekubitus	Op.	Kpl.		Re-Op.	
Grad	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
4°	187	52	27,8%	20	10,7%
5°	98	16	16,3%	8	8,2%
Summe	285	68	23,9%	28	9,8%

Tabelle 39: Dekubitusstadium (nach Daniel) und Op.-Ergebnisse;
Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:**Vergleich der Kpl.-Rate der beiden Dekubitusstadien:****H₀:** Kpl.-Rate / 4.° = Kpl.-Rate / 5.°**H₁:** Kpl.-Rate / 4.° $\neq$ Kpl.-Rate / 5.°Prüfgröße: $\chi^2 = 4,66$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,031**).Konfidenzintervall: $19,01 \pm 11,87$ **Vergleich der Re-Op.-Rate der beiden Dekubitusstadien:****H₀:** Re-Op.-Rate / 4.° = Re-Op.-Rate / 5.°**H₁:** Re-Op.-Rate / 4.° $\neq$ Re-Op.-Rate / 5.°Prüfgröße: $\chi^2 = 0,91$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,341**).Konfidenzintervall: $5,06 \pm 8,78$ **3.4.5.3. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Druckgeschwüre 4.°**

F XIII-Mittelwerte: Primär = 91,9 %; Kpl. = 87,5 %; Re-Op. = 83,5 %.

Prüfstatistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität der Fälle ohne und mit Komplikationen:**H₀:** F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.**H₁:** F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.Prüfgröße: $t = 1,201$; Quantil: $t_{(185;0,95)} = 1,653$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,116**).Konfidenzintervall: $4,38 \pm 5,70$

Vergleich der F XIII-Aktivität der Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:**H₀:** F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.**H₁:** F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.Prüfgröße: $t = 1,552$; Quantil: $t_{(153;0,95)} = 1,655$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,061**).Konfidenzintervall: $8,47 \pm 8,33$ **Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:**

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen</u>					
<u>Dekubitus 4.°</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
F XIII	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=90%	103	35	34,0%	16	15,5%
>90%	84	17	20,2%	9	10,7%
Summe	187	52	27,8%	25	13,4%

Tabelle 40: Druckgeschwüre 4.°: Faktor XIII postoperativ und Op.-Ergebnisse;
Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution; Cut-point: 90%.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:**Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:****H₀:** Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$ **H₁:** Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$ Prüfgröße: $\chi^2 = 4,35$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,037**).Konfidenzintervall: $26,10 \pm 13,26$ **Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:****H₀:** Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$ **H₁:** Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$ Prüfgröße: $\chi^2 = 6,16$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,013**).Konfidenzintervall: $17,56 \pm 9,71$ **3.4.5.4. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Druckgeschwüre 5.°**

F XIII-Mittelwerte: Primär = 88,0 %; Kpl. = 84,0 %; Re-Op. = 84,3 %.

Prüfstatistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität der Fälle ohne und mit Komplikationen:**H₀:** F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.**H₁:** F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.Prüfgröße: $t = 0,790$; Quantil: $t_{(96;0,95)} = 1,661$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,216**).Konfidenzintervall: $4,02 \pm 8,90$

Vergleich der F XIII-Aktivität der Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:**H₀:** F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.**H₁:** F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.Prüfgröße: $t = 0,552$; Quantil: $t_{(88;0,95)} = 1,662$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,291**).Konfidenzintervall: $3,77 \pm 11,78$ **Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:**

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen</u>					
<u>Dekubitus 5.°</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
F XIII	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=90	58	10	17,2%	5	8,6%
>90	40	6	15,0%	3	7,5%
Summe	98	16	16,3%	8	8,2%

Tabelle 41: Druckgeschwüre 5.°: Faktor XIII postoperativ und Op.-Ergebnisse; Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution; Cut-point: 90%.Teststatistik mittels χ^2 -Test:**Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:****H₀:** Kpl.-Rate bei F XIII postop. ≤ 90 % = Kpl.-Rate bei F XIII postop. > 90 %**H₁:** Kpl.-Rate bei F XIII postop. ≤ 90 % ≠ Kpl.-Rate bei F XIII postop. > 90 %Prüfgröße: $\chi^2 = 0,09$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,768**).Konfidenzintervall: $3,19 \pm 14,44$ **Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:****H₀:** Re-Op.-Rate bei F XIII postop. ≤ 90 % = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. > 90 %**H₁:** Re-Op.-Rate bei F XIII postop. ≤ 90 % ≠ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. > 90 %Prüfgröße: $\chi^2 = 0,05$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,828**).Konfidenzintervall: $1,59 \pm 10,80$ **3.4.6. Erst- / Rezidivoperation****3.4.6.1. Faktor XIII prä- und postoperativ****Vergleich der F XIII-Mittelwerte der beiden Kollektive**

<u>F XIII-Mittelwerte und Op.-Art (n = 285)</u>				
Operatives Ergebnis	Erst-Op.		Rezidiv-Op.	
	FXIII präop.	FXIII postop.	FXIII präop.	FXIII postop.
primär	107,5	88,3	112,4	95,2
Kpl.	105,1	87,3	106,3	85,6
Re-Op.	102,9	84,9	95,2	79,2
insgesamt	106,9	88,1	110,8	92,7

Tabelle 42: F XIII-Mittelwerte und Operationsarten; Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution.

Prüfstatistik mittels zweiseitigem t-Test; Prüfkollektiv: Operatives Ergebnis insgesamt.

Vergleich der präoperativen F XIII-Aktivität der beiden Kollektive:

H₀: F XIII präop./Erst-Op. = F XIII präop./Rezidiv-Op.

H₁: F XIII präop./Erst-Op. $\neq$ F XIII präop./Rezidiv-Op.

Prüfgröße: $t = 1,230$; Quantil $t_{(283;0.975)} = 1,968$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,220**).

Konfidenzintervall: $3,83 \pm 6,61$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität der beiden Kollektive insgesamt:

H₀: F XIII postop./Erst-Op. = F XIII postop./Rezidiv-Op.

H₁: F XIII postop./Erst-Op. $\neq$ F XIII postop./Rezidiv-Op.

Prüfgröße: $t = 1,701$; Quantil $t_{(283;0.975)} = 1,968$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,090**).

Konfidenzintervall: $4,56 \pm 5,59$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität / Fälle ohne Komplikationen:

H₀: F XIII postop./Erst-Op. /primär = F XIII postop./Rezidiv-Op. /primär

H₁: F XIII postop./Erst-Op. /primär $\neq$ F XIII postop./Rezidiv-Op. /primär

Prüfgröße: $t = 2,199$; Quantil $t_{(215;0.975)} = 1,971$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,029**).

Konfidenzintervall: $6,87 \pm 6,70$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität / Fälle mit Komplikationen:

H₀: F XIII postop./Erst-Op. /Kpl. = F XIII postop./Rezidiv-Op. /Kpl.

H₁: F XIII postop./Erst-Op. /Kpl. $\neq$ F XIII postop./Rezidiv-Op. /Kpl.

Prüfgröße: $t = 0,336$; Quantil $t_{(66;0.975)} = 1,997$ (Ungleiche Varianzen!)

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,716**; heteroskedastisch).

Konfidenzintervall: $1,73 \pm 9,48$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität / Fälle mit Reoperationen:

H₀: F XIII postop./Erst-Op. /Re-Op. = F XIII postop./Rezidiv-Op. /Re-Op.

H₁: F XIII postop./Erst-Op. /Re-Op. $\neq$ F XIII postop./Rezidiv-Op. /Re-Op.

Prüfgröße: $t = 0,617$; Quantil $t_{(26;0.975)} = 2,056$ (Ungleiche Varianzen!)

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,416**; heteroskedastisch).

Konfidenzintervall: $5,74 \pm 14,09$

3.4.6.2. Erst- / Rezidivoperation und operative Ergebnisse

Vergleich der operativen Ergebnisse beider Op.-Arten:

<u>Erst-/Rezidivoperation und Komplikationen</u>					
Operationsart	Op.	Kpl.		Re-Op.	
	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
Erst-Op.	194	44	22,7%	22	11,3%
Rezidiv-Op.	91	24	26,4%	6	6,6%
Summe	285	68	23,9%	28	9,8%

Tabelle 43: Operationsart und Op.-Ergebnisse; Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate beider Kollektive:

H₀: Kpl.-Rate / Erst-Op. = Kpl.-Rate / Rezidiv-Op.

H₁: Kpl.-Rate / Erst-Op. $\neq$ Kpl.-Rate / Rezidiv-Op.

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,47$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,495**).

Konfidenzintervall: $6,49 \pm 13,60$

Vergleich der Re-Op.-Rate beider Kollektive:

H₀: Re-Op.-Rate / Erst-Op. = Re-Op.-Rate / Rezidiv-Op.

H₁: Re-Op.-Rate / Erst-Op. $\neq$ Re-Op.-Rate / Rezidiv-Op.

Prüfgröße: $\chi^2 = 1,06$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,304**).

Konfidenzintervall: $5,71 \pm 8,88$

3.4.6.3. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Erstoperationen

F XIII-Mittelwerte: Primär = 88,3 %; Kpl. = 87,3 %; Re-Op. = 84,9 %.

Prüfst Statistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität der Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 0,291$; Quantil: $t_{(192;0,95)} = 1,653$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,386**).

Konfidenzintervall: $1,01 \pm 6,10$

Vergleich der F XIII-Aktivität der Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 0,753$; Quantil: $t_{(170;0,95)} = 1,654$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,226**).

Konfidenzintervall: $3,42 \pm 8,07$

Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen</u>					
<u>Erstoperationen</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
F XIII	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=90%	117	29	24,8%	15	12,8%
>90%	77	15	19,5%	7	9,1%
Summe	194	44	22,7%	22	11,3%

Tabelle 44: Erstoperationen: F XIII postoperativ und Op.-Ergebnisse;
Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution; Cut-point: 90%.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,75$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße $<$ Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,388**).

Konfidenzintervall: $8,76 \pm 12,17$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb des Cut-point:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,72$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße $<$ Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,395**).

Konfidenzintervall: $5,76 \pm 9,34$

3.4.6.4. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Rezidive

F XIII-Mittelwerte: Primär = 95,2 %; Kpl. = 85,6 %; Re-Op. = 79,2 %.

Prüfstatistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität der Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. $>$ F XIII postoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 1,777$; Quantil: $t_{(89;0,95)} = 1,662$ (Ungleiche Varianzen!)

Ergebnis: Prüfgröße $>$ Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,019**; heteroskedastisch).

Konfidenzintervall: $9,61 \pm 7,45$

Vergleich der F XIII-Aktivität der Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. $>$ F XIII postoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 1,575$; Quantil: $t_{(71;0,95)} = 1,667$ (Ungleiche Varianzen!)

Ergebnis: Prüfgröße $<$ Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,080**; heteroskedastisch).

Konfidenzintervall: $16,03 \pm 9,73$

Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen</u>					
<u>Rezidiv-Op.</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
F XIII	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
$\leq 90\%$	44	16	36,4%	6	13,6%
$> 90\%$	47	8	17,0%	0	0,0%
Summe	91	24	26,4%	6	6,6%

Tabelle 45: Rezidivoperationen: F XIII postoperativ und Op.-Ergebnisse;
Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution; Cut-point: 90%.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq$ 90 % = Kpl.-Rate bei F XIII postop. $>$ 90 %

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq$ 90 % $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. $>$ 90 %

Prüfgröße: $\chi^2 = 4,38$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße $>$ Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,036**).

Konfidenzintervall: $36,63 \pm 18,70$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb des empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq$ 90 % = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $>$ 90 %

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq$ 90 % $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $>$ 90 %

Prüfgröße: $\chi^2 = 7,50$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße $>$ Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,006**).

Konfidenzintervall: $21,43 \pm 12,76$

3.4.7. Operationsmethoden

3.4.7.1. Débridement

Faktor XIII prä- und postoperativ

Vergleich der F XIII-Mittelwerte der beiden Op.-Methoden:

F XIII-Mittelwerte und Débridement (n = 285)				
Operatives Ergebnis	ohne Knochenresektion		mit Knochenresektion	
	FXIII präop.	FXIII postop.	FXIII präop.	FXIII postop.
primär	112,6	94,4	107,7	89,0
Kpl.	108,5	86,7	104,3	86,7
Re-Op.	103,7	77,3	101,0	84,4
insgesamt	111,5	92,4	106,9	88,5

Tabelle 46: Prä- und postoperative F XIII-Mittelwerte abhängig von der Art des intraoperativen Débridements; Phase 1 & 2 ohne Substitution.

Prüfst Statistik mittels zweiseitigem t-Test; Prüfkollektiv: Operatives Ergebnis insgesamt.

Vergleich der präoperativen F XIII-Aktivität der beiden Kollektive:

H₀: F XIII präop. ohne Knochenresektion = F XIII präop. mit Knochenresektion

H₁: F XIII präop. ohne Knochenresektion $\neq$ F XIII präop. mit Knochenresektion

Prüfgröße: $t = 1,422$; Quantil $t_{(283;0,975)} = 1,968$

Ergebnis: Prüfgröße $<$ Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,156**).

Konfidenzintervall: $4,63 \pm 7,10$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität der beiden Kollektive:

H₀: F XIII postop. ohne Knochenresektion = F XIII postop. mit Knochenresektion

H₁: F XIII postop. ohne Knochenresektion $\neq$ F XIII postop. mit Knochenresektion

Prüfgröße: $t = 1,394$; Quantil $t_{(283;0,975)} = 1,968$

Ergebnis: Prüfgröße $<$ Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,165**).

Konfidenzintervall: $3,91 \pm 5,81$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität / Fälle ohne Komplikationen:**H₀:** F XIII postop./ohne Kn.-Res. /primär = F XIII postop./mit Kn.-Res. /primär**H₁:** F XIII postop./ ohne Kn.-Res. /primär $\neq$ F XIII postop./ mit Kn.-Res. /primärPrüfgröße: $t = 1,638$; Quantil $t_{(215;0,975)} = 1,971$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,103**).Konfidenzintervall: $5,37 \pm 7,00$ **Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität / Fälle mit Komplikationen:****H₀:** F XIII postop./ ohne Kn.-Res. /Kpl. = F XIII postop./ mit Kn.-Res. /Kpl.**H₁:** F XIII postop./ ohne Kn.-Res. /Kpl. $\neq$ F XIII postop./ mit Kn.-Res. /Kpl.Prüfgröße: $t = 0,015$; Quantil $t_{(66;0,975)} = 1,997$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,988**).Konfidenzintervall: $0,08 \pm 10,06$ **Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität / Fälle mit Reoperationen:****H₀:** F XIII postop./ ohne Kn.-Res. /Re-Op. = F XIII postop./ mit Kn.-Res. /Re-Op.**H₁:** F XIII postop./ ohne Kn.-Res. /Re-Op. $\neq$ F XIII postop./ mit Kn.-Res. /Re-Op.Prüfgröße: $t = 0,575$; Quantil $t_{(26;0,975)} = 2,056$ Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,570**).Konfidenzintervall: $7,11 \pm 22,53$ **Knochenresektion und Art des Wundverschlusses: Operative Ergebnisse****Vergleich der operativen Ergebnisse der beiden Op.-Methoden:**

<u>Knochenresektion und Komplikationen</u>					
Op.-Methode	Op.	Kpl.		Re-Op.	
	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
Lappen	93	21	22,6%	11	11,8%
direkt	114	27	23,7%	14	12,3%
Summe	207	48	23,2%	25	12,1%

Tabelle 47: Knochenresektion mit Lappenplastik oder direktem Wundverschluss;
Op.-Ergebnisse; Phase 1 & 2.Teststatistik mittels χ^2 -Test:**Vergleich der Kpl.-Rate der beiden Kollektive:****H₀:** Kpl.-Rate bei Lappenplastik = Kpl.-Rate bei direktem Wundverschluss**H₁:** Kpl.-Rate bei Lappenplastik $\neq$ Kpl.-Rate bei direktem WundverschlussPrüfgröße: $\chi^2 = 0,01$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,852**).Konfidenzintervall: $1,87 \pm 14,31$ **Vergleich der Re-Op.-Rate der beiden Kollektive:****H₀:** Re-Op.-Rate bei Lappenplastik = Re-Op.-Rate bei direktem Wundverschluss**H₁:** Re-Op.-Rate bei Lappenplastik $\neq$ Re-Op.-Rate bei direktem WundverschlussPrüfgröße: $\chi^2 = 0,01$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,905**).Konfidenzintervall: $0,81 \pm 11,34$

Weichteilresektion und Art des Wundverschlusses: Operative Ergebnisse

Vergleich der operativen Ergebnisse der beiden Op.-Methoden:

<u>Nur Weichteilresektion und Komplikationen</u>					
Op.-Methode	Op.	Kpl.		Re-Op.	
	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
Lappen direkt	29	10	34,5%	2	6,9%
	49	10	20,4%	1	2,0%
Summe	78	20	25,6%	3	3,8%

Tabelle 48: Weichteilresektion ohne Knochenresektion mit Lappenplastik oder direktem Wundverschluss; Op.-Ergebnisse; Phase 1 & 2.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate der beiden Kollektive:

H₀: Kpl.-Rate bei Lappenplastik = Kpl.-Rate bei direktem Wundverschluss

H₁: Kpl.-Rate bei Lappenplastik $\neq$ Kpl.-Rate bei direktem Wundverschluss

Prüfgröße: $\chi^2 = 1,89$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,169**).

Konfidenzintervall: $26,99 \pm 26,30$

Vergleich der Re-Op.-Rate der beiden Kollektive:

H₀: Re-Op.-Rate bei Lappenplastik = Re-Op.-Rate bei direktem Wundverschluss

H₁: Re-Op.-Rate bei Lappenplastik $\neq$ Re-Op.-Rate bei direktem Wundverschluss

Prüfgröße: $\chi^2 = 1,45$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,228**).

Konfidenzintervall: $7,96 \pm 14,66$

3.4.7.2. Wundverschluss

Faktor XIII prä- und postoperativ

Vergleich der F XIII-Mittelwerte der beiden Op.-Methoden:

<u>F XIII-Mittelwerte und Wundverschluss (n = 285)</u>				
Operatives Ergebnis	direkter Verschluss		Lappenplastik	
	FXIII präop.	FXIII postop.	FXIII präop.	FXIII postop.
primär	112,5	95,0	104,0	84,2
Kpl.	107,8	89,4	102,9	83,5
Re-Op.	98,4	82,9	104,5	84,6
insgesamt	111,5	93,7	103,7	84,0

Tabelle 49: Prä- und postoperative F XIII-Aktivität abhängig von der Art des Wundverschlusses; Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution.

Prüfstatistik mittels zweiseitigem t-Test; Prüfkollektiv: Operatives Ergebnis insgesamt.

Vergleich der präoperativen F XIII-Aktivität der beiden Kollektive:

H₀: F XIII präop. /direkter Wundverschluss = F XIII präop. /Lappenplastik

H₁: F XIII präop. /direkter Wundverschluss $\neq$ F XIII präop. /Lappenplastik

Prüfgröße: $t = 2,659$; Quantil $t_{(283;0.975)} = 1,968$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,008**).

Konfidenzintervall: $7,73 \pm 5,48$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität der beiden Kollektive:

H₀: F XIII postop. /direkter Wundverschluss = F XIII postop. /Lappenplastik

H₁: F XIII postop. /direkter Wundverschluss $\neq$ F XIII postop. /Lappenplastik

Prüfgröße: $t = 3,908$; Quantil $t_{(283;0.975)} = 1,968$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p < 0,001**).

Konfidenzintervall: $9,67 \pm 4,73$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität / Fälle ohne Komplikationen:

H₀: F XIII postop./Erst-Op. /primär = F XIII postop./Rezidiv-Op. /primär

H₁: F XIII postop./Erst-Op. /primär $\neq$ F XIII postop./Rezidiv-Op. /primär

Prüfgröße: $t = 3,462$; Quantil $t_{(215;0.975)} = 1,971$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p < 0,001**).

Konfidenzintervall: $10,74 \pm 6,08$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität / Fälle mit Komplikationen:

H₀: F XIII postop./Erst-Op. /Kpl. = F XIII postop./Rezidiv-Op. /Kpl.

H₁: F XIII postop./Erst-Op. /Kpl. $\neq$ F XIII postop./Rezidiv-Op. /Kpl.

Prüfgröße: $t = 1,164$; Quantil $t_{(66;0.975)} = 1,997$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,232**).

Konfidenzintervall: $5,92 \pm 10,22$

Vergleich der postoperativen F XIII-Aktivität / Fälle mit Reoperationen:

H₀: F XIII postop./Erst-Op. /Re-Op. = F XIII postop./Rezidiv-Op. /Re-Op.

H₁: F XIII postop./Erst-Op. /Re-Op. $\neq$ F XIII postop./Rezidiv-Op. /Re-Op.

Prüfgröße: $t = 0,227$; Quantil $t_{(26;0.975)} = 2,056$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,822**).

Konfidenzintervall: $1,75 \pm 16,05$

Lappenplastiken und Art des Débridements: Operative Ergebnisse

Vergleich der operativen Ergebnisse der beiden Op.-Methoden:

<u>Lappenplastiken und Komplikationen</u>					
Knochen- resektion	Op.	Kpl.		Re-Op.	
	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
mit	93	21	22,6%	11	11,8%
ohne	29	10	34,5%	2	6,9%
Summe	122	31	25,4%	13	10,7%

Tabelle 50: Lappenplastiken mit oder ohne Knochenresektion; Op.-Ergebnisse; Phase 1 & 2.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate der beiden Kollektive:

H₀: Kpl.-Rate / Op. mit Knochenresektion = Kpl.-Rate / Op. ohne Knochenresektion

H₁: Kpl.-Rate / Op. mit Knochenresektion $\neq$ Kpl.-Rate / Op. ohne Knochenresektion

Prüfgröße: $\chi^2 = 1,65$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,199**).

Konfidenzintervall: $23,46 \pm 24,79$

Vergleich der Re-Op.-Rate der beiden Kollektive:

H₀: Re-Op.-Rate/Op. mit Knochenresektion = Re-Op.-Rate/Op. ohne Knochenresektion

H₁: Re-Op.-Rate/Op. mit Knochenresektion $\neq$ Re-Op.-Rate/Op. ohne Knochenresektion

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,21$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,644**).

Konfidenzintervall: $4,75 \pm 16,11$

Direkter Wundverschluss und Art des Débridements: Operative Ergebnisse

Vergleich der operativen Ergebnisse der beiden Op.-Methoden:

<u>Direkter Wundverschluss und Komplikationen</u>					
Knochen- resektion	Op.	Kpl.		Re-Op.	
	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
mit	114	27	23,7%	14	12,3%
ohne	49	10	20,4%	1	2,0%
Summe	163	37	22,7%	15	9,2%

Tabelle 51: Direkter Wundverschluss mit oder ohne Knochenresektion:
Op.-Ergebnisse; Phase 1 & 2.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate der beiden Kollektive:

H₀: Kpl.-Rate / Op. mit Knochenresektion = Kpl.-Rate / Op. ohne Knochenresektion

H₁: Kpl.-Rate / Op. mit Knochenresektion $\neq$ Kpl.-Rate / Op. ohne Knochenresektion

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,21$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,647**).

Konfidenzintervall: $5,39 \pm 16,80$

Vergleich der Re-Op.-Rate der beiden Kollektive:

H₀: Re-Op.-Rate/Op. mit Knochenresektion = Re-Op.-Rate/Op. ohne Knochenresektion

H₁: Re-Op.-Rate/Op. mit Knochenresektion $\neq$ Re-Op.-Rate/Op. ohne Knochenresektion

Prüfgröße: $\chi^2 = 3,89$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,049**).

Konfidenzintervall: $13,53 \pm 9,18$

3.4.7.3. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Weichteilresektion

Mittelwerte: primär: 94,4 %; Kpl.: 86,7 %; Re-Op.: 77,3 %.

Prüfstatistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 1,312$; Quantil: $t_{(76;0,95)} = 1,665$ (ungleiche Varianzen!)

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,068**; heteroskedastisch).

Konfidenzintervall: $7,73 \pm 8,41$

Vergleich der F XIII-Aktivität ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 1,204$; Quantil: $t_{(59;0,95)} = 1,671$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,117**).

Konfidenzintervall: $17,05 \pm 17,60$

Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII postoperativ und Ergebnisse</u> <u>Op. ohne Knochenresektion</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
F XIII	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=90%	43	14	32,6%	3	7,0%
>90%	35	6	17,1%	0	0,0%
Summe	78	20	25,6%	3	3,8%

Tabelle 52: F XIII postoperativ und Op.-Ergebnisse; Op. ohne Knochenresektion;
Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution; Cut-point: 90 %.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 2,41$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,121**).

Konfidenzintervall: $27,59 \pm 19,65$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb des empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 2,86$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,091**).

Konfidenzintervall: $10,34 \pm 9,30$

3.4.7.4. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Knochenresektion

Mittelwerte: primär: 89,0 %; Kpl.: 86,7 %; Re-Op.: 84,4 %.

Prüfstatistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 0,676$; Quantil: $t_{(205;0,95)} = 1,652$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,250**).

Konfidenzintervall: $2,28 \pm 5,72$

Vergleich der F XIII-Aktivität ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 1,047$; Quantil: $t_{(182;0,95)} = 1,653$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,148**).

Konfidenzintervall: $4,57 \pm 7,25$

Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen</u> <u>Op. mit Knochenresektion</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
F XIII	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=90%	118	31	26,3%	18	15,3%
>90%	89	17	19,1%	7	7,9%
Summe	207	48	23,2%	25	12,1%

Tabelle 53: F XIII postoperativ und Op.-Ergebnisse; Op. mit Knochenresektion; Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution; Cut-point: 90 %.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 1,46$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,226**).

Konfidenzintervall: $12,02 \pm 11,80$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb des empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 2,63$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,105**).

Konfidenzintervall: $10,97 \pm 9,17$

3.4.7.5. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Lappenplastiken

Mittelwerte: primär: 84,2 %; Kpl.: 83,5 %; Re-Op.: 84,6 %.

Prüfstatistik mittels t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 0,191$; Quantil: $t_{(120;0,95)} = 1,658$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,424**).

Konfidenzintervall: $0,72 \pm 6,69$

Vergleich der F XIII-Aktivität ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 0,075$; Quantil: $t_{(102;0,95)} = 1,660$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,470**).

Konfidenzintervall: $0,41 \pm 10,62$

Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen</u> <u>Lappenplastiken</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
F XIII	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=90%	80	23	28,8%	10	12,5%
>90%	42	8	19,0%	3	7,1%
Summe	122	31	25,4%	13	10,7%

Tabelle 54: F XIII postoperativ und Op.-Ergebnisse; Lappenplastiken;
Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution; Cut-point: 90 %.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Kpl.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 1,37$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,242**).

Konfidenzintervall: $16,28 \pm 16,04$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb des empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $\leq 90\%$ $\neq$ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. $> 90\%$

Prüfgröße: $\chi^2 = 1,01$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,314**).

Konfidenzintervall: $8,72 \pm 11,52$

3.4.7.6. Faktor XIII postoperativ und operatives Ergebnis: Direkter Wundverschluss

Mittelwerte: primär: 95,0 %; Kpl.: 89,4 %; Re-Op.: 82,9 %.

Prüfstatistik mittels zweiseitigem t-Test:

Vergleich der F XIII-Aktivität ohne und mit Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Kpl.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Kpl.

Prüfgröße: $t = 1,331$; Quantil: $t_{(161;0,95)} = 1,654$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,093**).

Konfidenzintervall: $5,55 \pm 6,42$

Vergleich der F XIII-Aktivität ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: F XIII postoperativ ohne Kpl. = F XIII postoperativ mit Re-Op.

H₁: F XIII postoperativ ohne Kpl. > F XIII postoperativ mit Re-Op.

Prüfgröße: $t = 1,969$; Quantil: $t_{(139;0,95)} = 1,656$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,025**).

Konfidenzintervall: $12,09 \pm 8,62$

Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>F XIII postoperativ und Komplikationen</u> <u>direkter Wundverschluss</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
F XIII	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
<=90%	81	22	27,2%	11	13,6%
>90%	82	15	18,3%	4	4,9%
Summe	163	37	22,7%	15	9,2%

Tabelle 55: F XIII postoperativ und Op.-Ergebnisse; direkter Wundverschluss;
Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution; Cut-point: 90 %.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Kpl.-Rate bei F XIII postop. ≤ 90 % = Kpl.-Rate bei F XIII postop. > 90 %

H₁: Kpl.-Rate bei F XIII postop. ≤ 90 % ≠ Kpl.-Rate bei F XIII postop. > 90 %

Prüfgröße: $\chi^2 = 1,83$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,177**).

Konfidenzintervall: $14,90 \pm 13,32$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb des empirischen Cut-point von 90 %:

H₀: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. ≤ 90 % = Re-Op.-Rate bei F XIII postop. > 90 %

H₁: Re-Op.-Rate bei F XIII postop. ≤ 90 % ≠ Re-Op.-Rate bei F XIII postop. > 90 %

Prüfgröße: $\chi^2 = 3,77$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,052**).

Konfidenzintervall: $12,67 \pm 9,60$

3.4.8. C-reaktives Protein (CRP)

3.4.8.1. CRP und F XIII präoperativ

Korrelation zwischen CRP und F XIII-Aktivität präoperativ:

Dargestellt ist die relative Veränderung der F XIII-Aktivität (absolut: 48 – 211 %) in Abhängigkeit von der relativen Veränderung der CRP-Werte (absolut: 0,0 – 24,8 mg/dl).

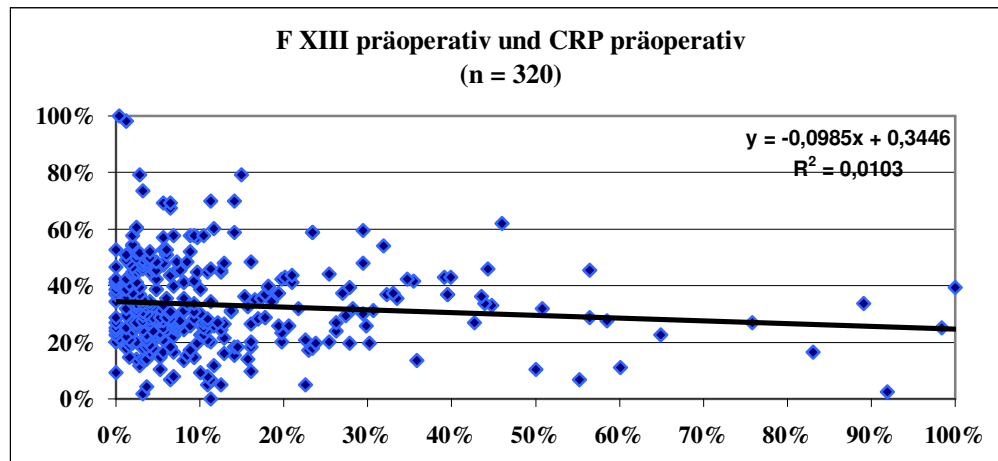


Abbildung 19: CRP-abhängige F XIII-Konzentration präoperativ; alle Messwerte; lineare Trendlinie; x-Achse: CRP; y-Achse: F XIII.

Regressionskoeffizient: - 0,099; Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,010$.

Prüfstatistik mittels zweiseitigem t-Test:

Vergleich der präoperativen F XIII-Aktivität ober- und unterhalb eines empirischen Cut-point des präoperativen CRP von 2,0 mg/dl.

H₀: F XIII bei $CRP \leq 2,0$ mg/dl = F XIII bei $CRP > 2,0$ mg/dl.

H₁: F XIII bei $CRP \leq 2,0$ mg/dl $\neq$ F XIII bei $CRP > 2,0$ mg/dl.

Prüfgröße: $t = 1,746$; Quantil $t_{(318;0,975)} = 1,967$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,082**).

Konfidenzintervall: $5,06 \pm 5,65$

Überprüfung des Ergebnisses mittels grafischer Darstellung der F XIII-Mittelwerte der 12,5%-Quantile des CRP.

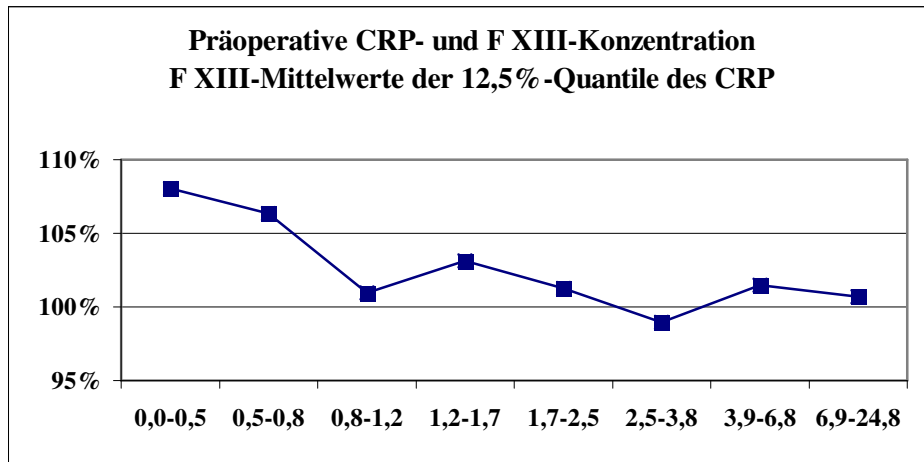


Abbildung 20: Präoperative F XIII-Mittelwerte der 1/8-Quantile des CRP;
x-Achse: CRP-Bereich (mg/dl); y-Achse: F XIII-Aktivität.

Ergebnis: höhere F XIII-Aktivität im 1. Quartil. Prüfstatistik mittels 2-seitigem t-Test:

Vergleich der F XIII-Mittelwerte des 1. und 2.-4. Quartil:

H_0 : F XIII / 1. Quartil = F XIII / 2.-4. Quartil.

H_1 : F XIII / 1. Quartil $\neq$ F XIII / 2.-4. Quartil.

Prüfgröße: $t = 2,895$; Quantil $t_{(318;0.975)} = 1,967$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden ($p = 0,004$).

Konfidenzintervall: $9,27 \pm 6,97$

3.4.8.2. CRP präoperativ und operative Ergebnisse

Darstellung der operativen Ergebnisse, nach Quartilen aufgeteilt:

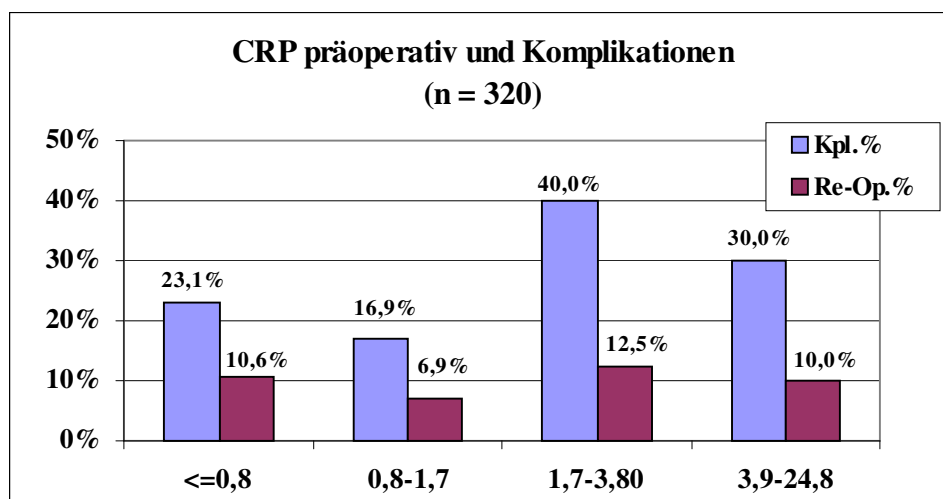


Abbildung 21: CRP-abhängige Komplikationsrate bei Dekubitusoperationen (Quartile);
x-Achse: CRP-Bereich der Quartile (mg/dl).

CRP-Mittelwerte: Primär = 2,9 mg/dl; Kpl. = 3,7 mg/dl; Re-Op. = 3,1 mg/dl.

Prüfstatistik mittels zweiseitigem t-Test:

Vergleich des präop. CRP / Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: CRP / primär = CRP / Kpl.

H₁: CRP / primär $\neq$ CRP / Kpl.

Prüfgröße: $t = 1,507$; Quantil $t_{(318;0.975)} = 1,967$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,133**).

Konfidenzintervall: $0,76 \pm 1,05$

Vergleich des präop. CRP / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: CRP / primär = CRP / Re-Op.

H₁: CRP / primär $\neq$ CRP / Re-Op.

Prüfgröße: $t = 0,282$; Quantil $t_{(262;0.975)} = 1,969$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,389**).

Konfidenzintervall: $0,20 \pm 1,33$

Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>CRP präoperativ und Komplikationen</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
CRP	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
$\leq 2,0 \text{ mg/dl}$	179	38	21,2%	16	8,9%
$> 2,0 \text{ mg/dl}$	141	50	35,5%	16	11,3%
Summe	320	88	27,5%	32	10,0%

Tabelle 56: CRP präoperativ und Op.-Ergebnisse; Phase 1 & 2; Cut-point: 2,0.

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb eines CRP von 2,0 mg/dl:

H₀: Kpl.-Rate bei $\text{CRP} \leq 2,0 = \text{Kpl.-Rate bei } \text{CRP} > 2,0$

H₁: Kpl.-Rate bei $\text{CRP} \leq 2,0 \neq \text{Kpl.-Rate bei } \text{CRP} > 2,0$

Prüfgröße: $\chi^2 = 8,01$; Quantil $\chi^2_{(1;0.95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,005**).

Konfidenzintervall: $27,99 \pm 12,58$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb eines CRP von 2,0 mg/dl:

H₀: Re-Op.-Rate bei $\text{CRP} \leq 2,0 = \text{Re-Op.-Rate bei } \text{CRP} > 2,0$

H₁: Re-Op.-Rate bei $\text{CRP} \leq 2,0 \neq \text{Re-Op.-Rate bei } \text{CRP} > 2,0$

Prüfgröße: $\chi^2 = 1,36$; Quantil $\chi^2_{(1;0.95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,244**).

Konfidenzintervall: $6,23 \pm 9,41$

3.4.9. Hämoglobin

3.4.9.1. Hämoglobin und Faktor XIII

Präoperativ

Korrelation zwischen präoperativer Hb- und F XIII-Konzentration:

Dargestellt ist die relative Veränderung der F XIII-Aktivität (absolut: 48 – 234 %) in Abhängigkeit von der relativen Veränderung der Hb-Werte (absolut: 9,3 – 18,0 g/dl).

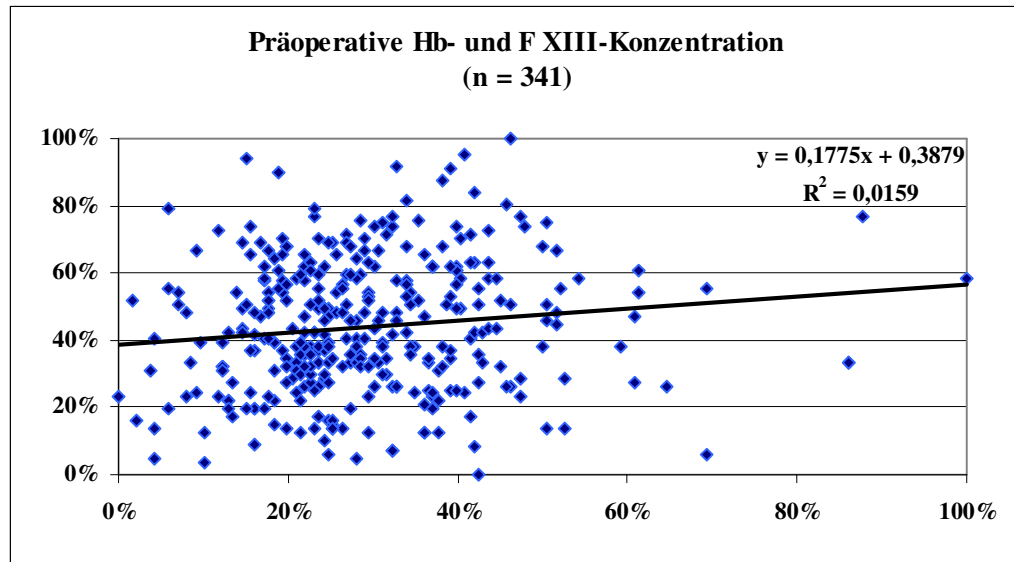


Abbildung 22: Präoperative Hb-abhängige F XIII-Konzentration; Phase 1 & 2; alle Messwerte; lineare Trendlinie; x-Achse: F XIII; y-Achse: Hb.

Regressionskoeffizient: 0,178; Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,016$.

Prüfstatistik mittels zweiseitigem t-Test:

Vergleich der präop. F XIII-Aktivität ober- und unterhalb des Median (13,0 g/dl).

H₀: F XIII bei Hb < 13,0 g/dl = F XIII bei Hb ≥ 13,0 g/dl.

H₁: F XIII bei Hb < 13,0 g/dl ≠ F XIII bei Hb ≥ 13,0 g/dl.

Prüfgröße: $t = 2,038$; Quantil $t_{(339;0.975)} = 1,967$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,042**).

Konfidenzintervall: $5,72 \pm 5,52$

Überprüfung des Ergebnisses mittels grafischer Darstellung der F XIII-Mittelwerte der Hb-Quartile.

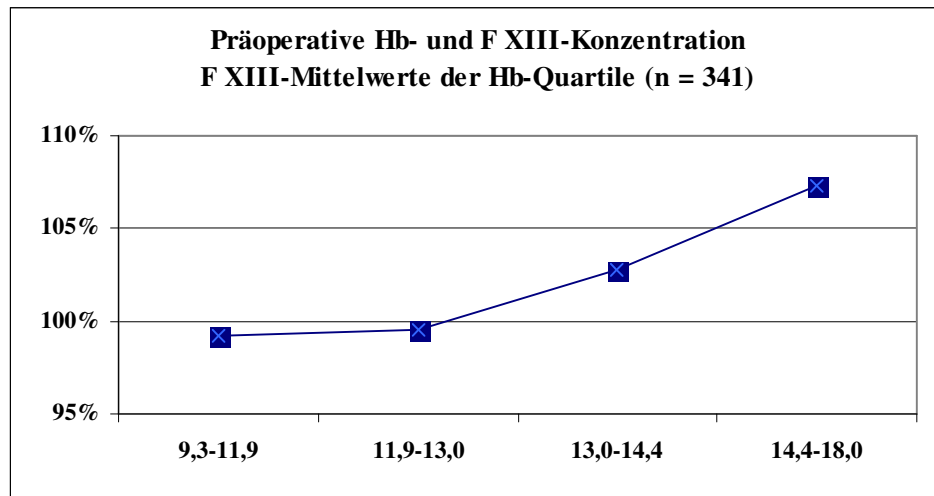


Abbildung 23: Präoperative F XIII-Mittelwerte der Quartile des präoperativen Hb; x-Achse: Hb-Bereich der Quartile (g/dl); y-Achse: F XIII-Aktivität.

Ergebnis: Linearer bis exponentieller Anstieg der F XIII-Mittelwerte um insgesamt 8,0 %. Bestätigung vom Ergebnis des t-Testes.

Postoperativ

Korrelation zwischen postoperativer Hb- und F XIII-Konzentration:

Dargestellt ist die relative Veränderung der F XIII-Aktivität (absolut: 44 – 171 %) in Abhängigkeit von der relativen Veränderung der Hb-Werte (absolut: 7,8 – 17,2 g/dl).

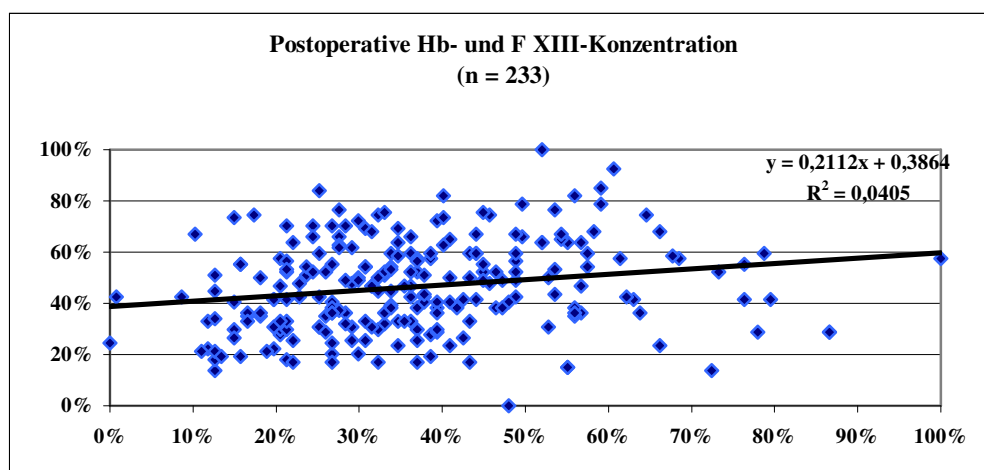


Abbildung 24: Präoperative Hb-abhängige F XIII-Konzentration; Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution und ohne Transfusion; lineare Trendlinie; x-Achse: F XIII; y-Achse: Hb.

Regressionskoeffizient: 0,211; Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,041$.

Prüfstatistik mittels zweiseitigem t-Test:

Vergleich der postop. F XIII-Aktivität ober- und unterhalb des Median (12,2 g/dl).

H₀: F XIII bei Hb ≤ 12,2 g/dl = F XIII bei Hb > 12,2 g/dl.

H₁: F XIII bei Hb ≤ 12,2 g/dl ≠ F XIII bei Hb > 12,2 g/dl.

Prüfgröße: $t = 2,739$; Quantil $t_{(231;0.975)} = 1,970$

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,007**).

Konfidenzintervall: $7,55 \pm 5,43$

Überprüfung des Ergebnisses mittels grafischer Darstellung der F XIII-Mittelwerte der Hb-Quartile.

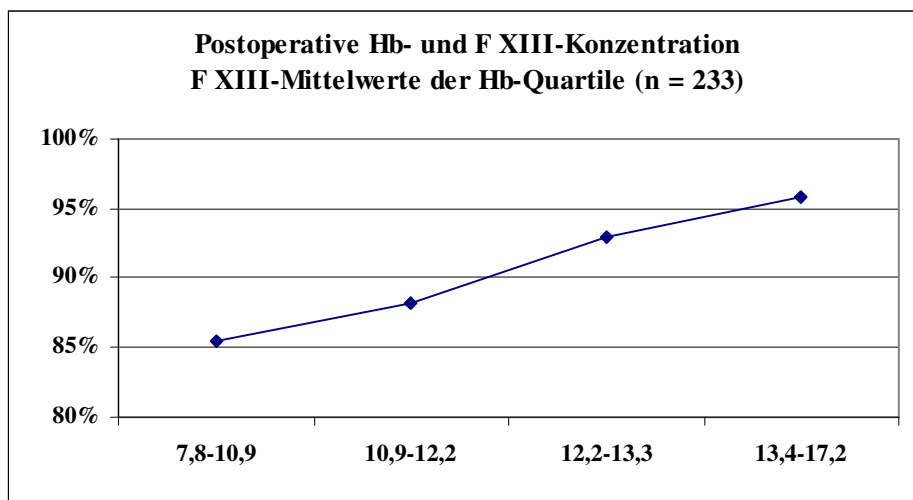


Abbildung 25: Postoperative F XIII-Mittelwerte der Quartile des postoperativen Hb;
x-Achse: Hb-Bereich der Quartile (g/dl); y-Achse: F XIII-Aktivität.

Ergebnis: Nahezu linearer Anstieg der F XIII-Mittelwerte um insgesamt 10,5 %. Bestätigung des t-Test.

3.4.9.2. Hämoglobin postoperativ und operative Ergebnisse

Darstellung der operativen Ergebnisse, nach Quartilen aufgeteilt:

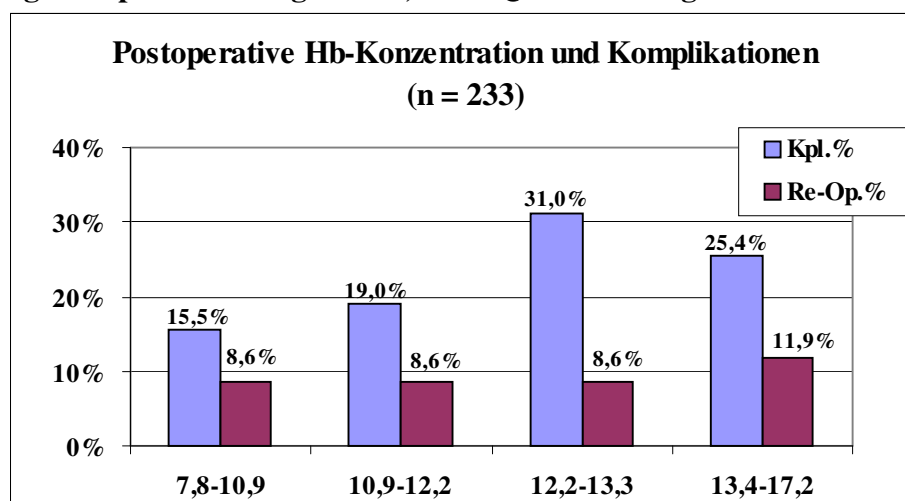


Abbildung 26: Postoperative Hb-Konzentration und Op.-Ergebnisse; Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution und ohne Bluttransfusionen; x-Achse: Hb-Bereich der Quartile (g/dl).

Hb-Mittelwerte: Primär = 12,1 g/dl; Kpl. = 12,4 g/dl; Re-Op. = 12,3 g/dl.

Prüfstatistik mittels zweiseitigem t-Test:

Vergleich der postop. Hb-Mittelwerte / Fälle ohne und mit Komplikationen:

H₀: Hb postop. / primär = Hb postop. / Kpl.

H₁: Hb postop. / primär $\neq$ Hb postop. / Kpl.

Prüfgröße: $t = 1,209$; Quantil $t_{(231;0.975)} = 1,970$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,172**).

Konfidenzintervall: $0,31 \pm 0,44$

Vergleich der postop. Hb-Mittelwerte / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: Hb postop. / primär = Hb postop. / Re-Op.

H₁: Hb postop. / primär $\neq$ Hb postop. / Re-Op.

Prüfgröße: $t = 0,487$; Quantil $t_{(200;0.975)} = 1,972$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,587**).

Konfidenzintervall: $0,19 \pm 0,67$

Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>Hb postoperativ und Komplikationen</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
Hb	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
$\leq 12,2 \text{ g/dl}$	121	21	17,4%	10	8,3%
$> 12,2 \text{ g/dl}$	112	32	28,6%	12	10,7%
Summe	233	53	22,7%	22	9,4%

Tabelle 57: Postoperative Hb-Konzentration und Op.-Ergebnisse; Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution und ohne Transfusion; Cut-point: 12,2 g/dl (Mittelwert).

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- und unterhalb des Hb-Median (12,2 g/dl):

H₀: Kpl.-Rate bei postop. Hb $\leq 12,2$ = Kpl.-Rate bei postop. Hb $> 12,2$

H₁: Kpl.-Rate bei postop. Hb $\leq 12,2 \neq$ Kpl.-Rate bei postop. Hb $> 12,2$

Prüfgröße: $\chi^2 = 4,16$; Quantil $\chi^2_{(1;0.95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße > Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden (**p = 0,041**).

Konfidenzintervall: $19,00 \pm 13,38$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- und unterhalb des Hb-Median (12,2 g/dl):

H₀: Re-Op.-Rate bei postop. Hb $\leq 12,2$ = Re-Op.-Rate bei postop. Hb $> 12,2$

H₁: Re-Op.-Rate bei postop. Hb $\leq 12,2 \neq$ Re-Op.-Rate bei postop. Hb $> 12,2$

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,81$; Quantil $\chi^2_{(1;0.95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,369**).

Konfidenzintervall: $5,00 \pm 9,79$

3.4.10. Prä- / postoperative Hb-Differenz

3.4.10.1. Prä- / postoperative Hb-Differenz und F XIII-Differenz

Korrelation zwischen prä-/postoperativer Hb-Differenz und F XIII-Differenz:

Dargestellt ist die relative prä-/postoperative der F XIII-Differenz (absolut: -10 – 68 %) in Abhängigkeit von der relativen prä-/postoperative Hb-Differenz (absolut: -1,6 – 4,5 g/dl).

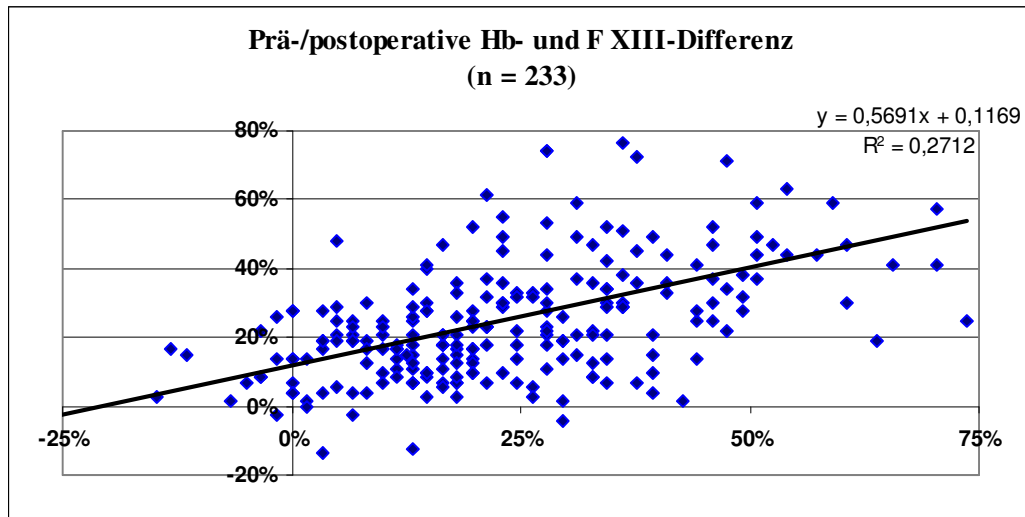


Abbildung 27: Prä-/postoperative Hb- und F XIII-Differenz; Phase 1&2 ohne F XIII-Substitution und ohne Bluttransfusionen; lineare Trendlinie; x-Achse: Hb-Differenz; y-Achse: F XIII-Differenz.

Regressionskoeffizient: 0,569; Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,271$.

Prüfstatistik mittels zweiseitigem t-Test:

Vergleich der prä-/postoperativen F XIII-Differenz ober- und unterhalb des Mittelwertes der prä-/postoperativen Hb-Differenz (1,4 g/dl).

H₀: F XIII-Diff. bei Hb-Diff. $\leq 1,4$ g/dl = F XIII-Diff. bei Hb-Diff. $> 1,4$ g/dl.

H₁: F XIII-Diff. bei Hb-Diff. $\leq 1,4$ g/dl $\neq$ F XIII-Diff. bei Hb-Diff. $> 1,4$ g/dl.

Prüfgröße: $t = 6,447$; Quantil $t_{(231;975)} = 1,970$ (Ungleiche Varianzen!)

Ergebnis: Prüfgröße $>$ Quantil: Nullhypothese muss verworfen werden ($p < 0,001$; heteroskedastisch).

Konfidenzintervall: $10,80 \pm 3,47$

Überprüfung des Ergebnisses mittels grafischer Darstellung der mittleren prä-/postoperativen F XIII-Differenz in den Quartilen der prä-/postoperativen Hb-Differenz.

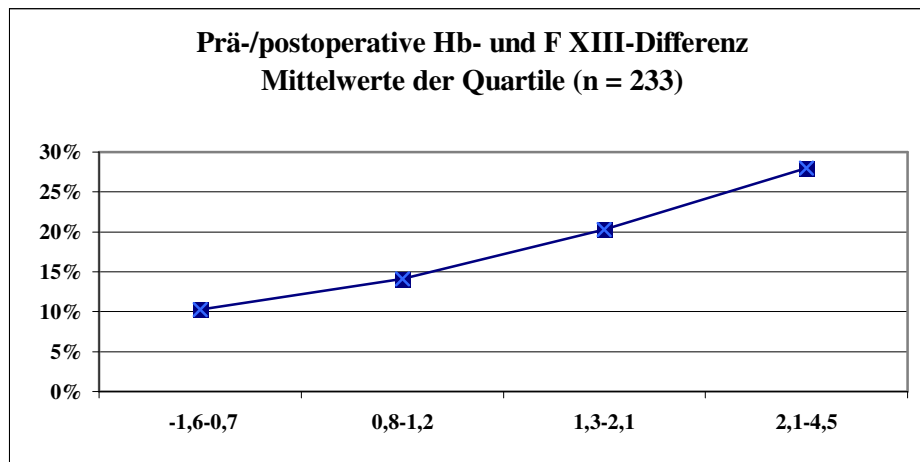


Abbildung 28: Mittlere F XIII-Differenz, abhängig von den Quartilen der Hb-Differenz;
x-Achse: Hb-Werte der Quartile; y-Achse: F XIII-Differenz.

Ergebnis: Nahezu linearer Anstieg der mittleren F XIII-Differenz um insgesamt 17,2 %.
Bestätigung des t-Test.

3.4.10.2. Prä- / postoperative Hb-Differenz und operative Ergebnisse

Darstellung der operativen Ergebnisse, nach Quartilen aufgeteilt:

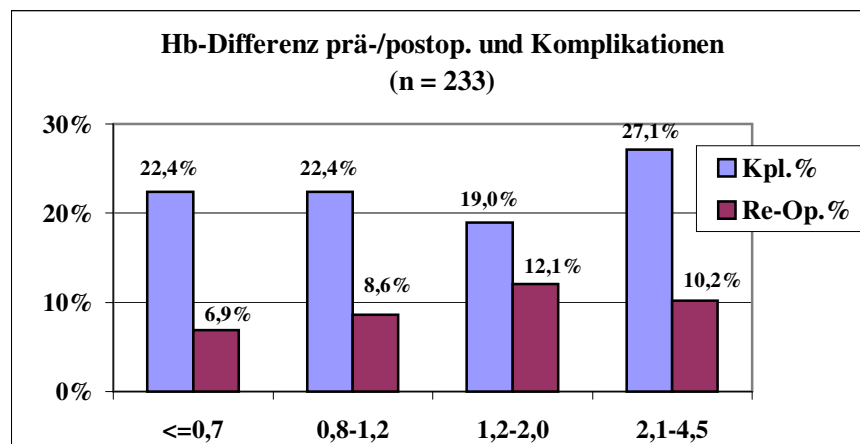


Abbildung 29: Prä-/postoperative Hb-Differenz und operatives Ergebnis;
x-Achse: Hb-Differenzbereich der Quartile (g/dl).

Hb-Differenz-Mittelwerte: Primär = 1,4 g/dl; Kpl. = 1,5 g/dl; Re-Op. = 1,5 g/dl.

Prüfst Statistik mittels zweiseitigem t-Test:

Vergleich der prä-/postop. Hb-Differenz / Fälle ohne und mit Komplikationen:

H_0 : Hb-Differenz / primär = Hb-Differenz / Kpl.

H_1 : Hb-Differenz / primär $\neq$ Hb-Differenz / Kpl.

Prüfgröße: $t = 0,265$; Quantil $t_{(231;0,975)} = 1,970$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden ($p = 0,791$).

Konfidenzintervall: $0,04 \pm 0,31$

Vergleich der prä-/postop. Hb-Differenz / Fälle ohne und mit schweren Komplikationen:

H₀: Hb-Differenz / primär = Hb-Differenz / Re-Op.

H₁: Hb-Differenz / primär $\neq$ Hb-Differenz / Re-Op.

Prüfgröße: $t = 0,337$; Quantil $t_{(200;0,975)} = 1,972$

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,368**).

Konfidenzintervall: $0,08 \pm 0,41$

Untersuchung der Komplikations-/Reoperationsrate beiderseits des Cut-point:

<u>Hb-Differenz prä-/postoperativ und Komplikationen</u>					
Cut-point	Op.	Kpl.		Re-Op.	
Hb-Diff.	Anzahl	Anzahl	%	Anzahl	%
$\leq 1,4$ g/dl	132	31	23,5%	12	9,1%
$> 1,4$ g/dl	101	22	21,8%	10	9,9%
Summe	233	53	22,7%	22	9,4%

Tabelle 58: Prä-/postoperative Hb-Differenz und Op.-Ergebnisse; Phase 1 & 2 ohne F XIII-Substitution und ohne Transfusionen; Cut-point: 1,4 g/dl (= Mittelwert).

Teststatistik mittels χ^2 -Test:

Vergleich der Kpl.-Rate ober- / unterhalb der mittleren Hb-Differenz von 1,4 g/dl:

H₀: Kpl.-Rate bei Hb-Diff. $\leq 1,4$ g/dl = Kpl.-Rate bei Hb-Diff. $> 1,4$ g/dl

H₁: Kpl.-Rate bei Hb-Diff. $\leq 1,4$ g/dl $\neq$ Kpl.-Rate bei Hb-Diff. $> 1,4$ g/dl

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,09$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,759**).

Konfidenzintervall: $2,84 \pm 13,36$

Vergleich der Re-Op.-Rate ober- / unterhalb der mittleren Hb-Differenz von 1,4 g/dl:

H₀: Re-Op.-Rate bei Hb-Diff. $\leq 1,4$ g/dl = Re-Op.-Rate bei Hb-Diff. $> 1,4$ g/dl

H₁: Re-Op.-Rate bei Hb-Diff. $\leq 1,4$ g/dl $\neq$ Re-Op.-Rate bei Hb-Diff. $> 1,4$ g/dl

Prüfgröße: $\chi^2 = 0,02$; Quantil $\chi^2_{(1;0,95)} = 3,84$.

Ergebnis: Prüfgröße < Quantil: Nullhypothese kann nicht verworfen werden (**p = 0,889**).

Konfidenzintervall: $0,78 \pm 9,67$

7.3. Im QZ des BUKH verwendete Lappenplastiken

Dekubitus 4.° über dem Kreuzbein, präoperativ.



Dekubitus 4.° über dem Kreuzbein, postoperativ; fasziokutane Lappenplastik.



Dekubitus 4.° über dem Kreuzbein, präoperativ.



Dekubitus über dem Kreuzbein, postoperativ; muskulokutane Lappenplastik.



Dekubitus 4.° über dem Sitzbein, präoperativ.



Dekubitus 4.° über dem Sitzbein, postoperativ; fasziokutane Lappenplastik.



Dekubitus 4.° über dem Trochanter, präoperativ.



Dekubitus 4.° über dem Trochanter, postoperativ; muskulokutane Lappenplastik.



8. Danksagung

Zunächst möchte ich mich beim Chefarzt des Querschnittgelähmtenzentrums des BUKH und damit meinem direkten Vorgesetzten und Freund, Herrn Dr. med. G. Exner bedanken dafür, dass er mir überhaupt gestattet hat, Untersuchungen zur Bedeutung des Faktor XIII bei der Wundheilung anzustellen, mich dann gedrängt hat, die Ergebnisse meiner Untersuchungen zu veröffentlichen, und mir schließlich auch die hierfür erforderlichen Freiräume geschaffen hat. Meinen Kolleginnen und Kollegen, die ohne zu klagen die dadurch anfallende Mehrarbeit auf sich nahmen, verspreche ich hiermit Wiedergutmachung. Mein Dank gilt ferner dem ärztlichen Direktor des BUKH, Herrn Priv. Doz. Dr. med. Chr. Jürgens, der sofort bereit war, die wissenschaftliche Betreuung meiner Arbeit zu übernehmen, und Herrn Prof. Dr. med. vet. J. Berger, Direktor der Abteilung für Informatik und Datenverarbeitung in der Medizin des UKE, der mir die richtigen Wege zur statistischen Auswertung meiner Untersuchung zeigte und jederzeit ein offenes Ohr für mich hatte. Zu guter Letzt danke ich meinen beiden Söhnen für ihr Verständnis, dass ich weniger Zeit für sie hatte, und ganz besonders herzlich meiner Ehefrau, die mich ermutigt hat, diese Arbeit zu schreiben, die mir den Rücken im Haushalt und hinsichtlich der Kinder freigehalten hat und die Zeiten, zu denen ich physisch und geistig abwesend war, geduldig und ohne zu murren ertrug.

9. Lebenslauf

Ich heiße Gerd Bomnüter und wurde am 23.05.1946 in Bad Pyrmont geboren. Mein Vater war Lehrer, meine Mutter MTA. Nach 4 Jahren an der Volksschule in Groß-Berkel, Kreis Hameln-Pyrmont, besuchte ich ab Frühjahr 1956 das Schiller-Gymnasium in Hameln, wo ich im Februar 1965 das Abitur bestand. Es folgten 2 Jahre als Sanitätsunteroffizier der Bundeswehr.

Im Sommersemester 1967 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg. Dort bestand ich Januar 1974 die ärztliche Prüfung und erlangte nach Beendigung der Medizinalassistentenzeit in Hamburg (UKE: Pharmakologie), Bückeburg (Chirurgie) und Dannenberg (Innere Medizin) am 29.09.1975 die Approbation als Arzt.

Es folgte die chirurgische Facharztweiterbildung im Hafenkrankenhaus/Hamburg, AK Rissen/Hamburg, Altonaer Kinderkrankenhaus/Hamburg und DRK-Krankenanstalten Wesermünde/Bremerhaven. Am 01.10.1983 erhielt ich dort die Anerkennung als Chirurg von der Ärztekammer Bremen. Es schlossen sich chirurgische Auslandstätigkeiten in Saudi Arabien und Nicaragua an. Seit dem 01.05.1986 bin ich im Querschnittgelähmtenzentrum des Berufsgenossenschaftlichen Unfallkrankenhauses Hamburg-Bergedorf beschäftigt, zunächst als Assistenzarzt, seit 1989 als Oberarzt der Abteilung. Seit April 1997 darf ich die Zusatzbezeichnung „Rehabilitationswesen“ führen.

Ich bin zum 2. Mal verheiratet und habe aus dieser Ehe zwei Söhne, die beide noch zur Schule gehen.

Gerd Bomnüter