

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

„Evaluation des Faktor XIII als möglichen Prädiktor von chirurgischen Komplikationen
in der Leber- und Bauchspeicheldrüsenchirurgie“

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Beate Wiedemuth
aus Schwelm

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter: Privatdozent, Dr. med. Fabian Bartsch, MHBA

2. Gutachter: Privatdozent, Dr. med. Christian Labenz

Tag der Promotion: 12. März 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung.....	7
2. Literaturdiskussion.....	9
2.1 Leberchirurgie.....	9
2.1.1 Ausgedehnte Leberresektion	9
2.1.2 Hemihepatektomie rechts	11
2.1.3 Hemihepatektomie links	11
2.1.4 Zentrale Leberresektion	11
2.2 Pankreaschirurgie.....	12
2.2.1 Pankreasresektionsverfahren	12
2.2.2 Partielle Duodenopankreatektomie nach Whipple	12
2.2.3 Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion nach Traverso-Longmire	13
2.2.4 Distale Pankreatektomie mit Splenektomie	14
2.2.5 Totale Pankreatektomie	15
2.3 Komplikationen	15
2.3.1 Häufige Komplikationen der Leberchirurgie.....	15
2.3.2 Komplikationen der Pankreaschirurgie	18
2.3.3 Prädiktoren für Komplikationen nach Leber- und Pankreasoperationen und die Rolle von Faktor XIII.....	19
2.4 Faktor XIII	21
2.4.1 Physiologie des Faktor XIII	21
2.4.2 Einfluss des Faktor XIII auf die Hämostase	22
2.4.3 Einfluss des Faktor XIII auf die Wundheilung	24
2.4.4 Faktor XIII Mangel.....	26
3. Material und Methodik	28
3.1 Patientenkollektiv.....	28
3.2 Datenerhebung.....	29
3.2.1 Alter- und Geschlechtsverteilung	30
3.2.2 Komorbiditäten	30
3.2.3 Body-Mass-Index	30
3.2.4 Histologie	31
3.2.5 Operation	31
3.2.6 Komplikationen	31
3.2.7 Mortalität	32
3.3 Studienablauf.....	32
3.4 Statistische Auswertung	34
3.5 Ethik.....	36

4. Ergebnisse	37
4.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs.....	37
4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	37
4.1.2 Komorbiditäten	38
4.1.3 Operationen	38
4.2 Postoperative Morbidität.....	41
4.2.1. Übersicht Postoperative Morbidität	41
4.2.2 Detaillierte Aufteilung der postoperativen Morbidität mit besonderem Augenmerk auf den zuvor festgelegten Fokus	42
4.3 Postoperative Laborparameter	43
4.3.1 Leukozyten.....	43
4.3.2 Fibrinogen	44
4.3.3 CRP	45
4.3.5 Faktor XIII	48
4.4 Subgruppenanalyse.....	53
4.4.1 Revision	56
4.4.2 Dignität.....	57
4.4.3 Präalbumin	58
4.4.4 Clavien-Dindo Klassifikation in Korrelation mit dem Faktor XIII.....	59
4.4.5 Komorbiditäten vs. Clavien-Dindo klassiert nach Leber- und Pankreasresektionen	59
5. Diskussion	60
5.1 Diskussion der statistischen Methoden	61
5.2 Der postoperative Verlauf des CRP	62
5.3 Die Rolle der Leukozyten perioperativ.....	63
5.4 Die Rolle des Quick Wertes perioperativ.....	63
5.5 Vorkommen einer Galleleckage im Studienkollektiv.....	64
5.6 Zusammenhang von Präalbumin und Faktor XIII	64
5.7 Häufigkeit von erniedrigtem Faktor-XIII-Spiegel im perioperativen Verlauf bei Leber- und Pankreasoperationen	65
5.8 Zusammenhang zwischen präoperativ erniedrigtem Faktor-XIII-Spiegel und der Komplikationsrate nach Leber- oder Pankreasresektionen.....	66
5.9 Einfluss des Faktor XIII auf postoperative Komplikationen	68
5.10 Die Rolle der Dignität in Korrelation mit dem Faktor XIII	69
6. Fazit	69
7. Literaturverzeichnis	71
8. Danksagung	78
9. Tabellarischer Lebenslauf	79

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ANCOVA	Analysis of covariance
ANOVA	Analysis of Variance
AUC	Area under the Curve
AUROC	area under a receiver operating characteristic curve
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
CI	Konfidenzintervall
DGE	Delayed Gastric Emptying
DHC	Ductus Hepaticus Communis
ELISA	Enzymed Link Immunosorbent Assay
ERCP	Endoskopisch-retrograde Cholangio-Pankreatikographie
FSF	Fibrin stabilisierender Faktor
ICPM	International Classification of Procedures in Medicine
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
ISGPS	International Study Group for Pancreatic Surgery
Lig.	Ligamentum
NRI	Nutritional Risk Index
PAD	Perioperative Ableitungsdrainage
PD	Pankratikoduodenektomie
PF	Pankreasfistel

PG	Pankreatogastrostomie
PJ	Pankreatojejunostomie
PPPD	Pylorus preserving partial pancreaticoduodenectomy (Pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie)
ROC	receiver operating characteristic
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
V.	Vena

1. Einleitung

Trotz eindeutigem Rückgang der postoperativen Mortalität nach ausgedehnten Leber- und Pankreasoperationen in den letzten Jahrzehnten auf aktuell unter 5% zeigt sich, dass die Morbidität in der Regel unverändert hoch zwischen 30-60% zu verzeichnen ist. Dies ist vor allem durch die verbesserten Operationstechniken sowie die postoperative medizinische Versorgung seit 1970 zu erklären (1).

Aufgrund dieser dramatischen Verbesserungen der perioperativen Mortalität stellen Leber- und Pankreasresektionen heutzutage einen integralen Bestandteil in der Therapie hepato-pankreatiko-biliärer Tumorerkrankungen dar. Umso wichtiger ist es, die Morbidität dieser essenziellen, großen Baueingriffe zukünftig zu verringern.

Zu den häufigsten Komplikationen der Leberchirurgie zählt mit etwa 20% die Galleleckage. Die meistdokumentierte Komplikation der Pankreasresektion hingegen ist die Pankreasfistel (PF) mit ebenfalls 20%.

Diese Komplikationen treten trotz aller Sorgfalt im internationalen Vergleich gleich häufig auf und scheinen unabhängig von chirurgischen Techniken zu sein. Da deren Therapie oft langwierig ist und durch Beschädigung von umgebenden Gefäßen ungünstige Verläufe nehmen können, sollten sie unbedingt vermieden werden.

Über viele Jahre wurde der Faktor XIII in der medizinischen Forschung mit dem Ziel untersucht, seine Rolle in der Wundheilung im physiologischen Stoffwechsel zu ermitteln.

Der Faktor XIII ist aktiver Bestandteil der Blutgerinnung. Er unterstützt als Fibrin-stabilisierender Faktor die mechanische Thrombus-Stabilisierung durch Quervernetzung der Fibrinmoleküle, was eine wichtige Rolle in der Wundheilung spielt. Studien haben gezeigt, dass Patienten mit erniedrigten Faktor XIII eine relevante Störung der Wundheilung aufweisen können (2).

Noch spezifischer suggerieren einige Fallberichte, dass die Heilung von gastrointestinalen Anastomosen durch die Substitution von Faktor XIII beschleunigt werden kann (3).

Aufgrund fehlender prospektiver Untersuchungen ist derzeit unklar, wie häufig erniedrigte Faktor XIII-Spiegel im perioperativen Verlauf von Leber- und Pankreasoperationen sind und inwieweit ein Faktor XIII-Mangel zu einer erhöhten chirurgischen Komplikationsrate beitragen könnte. Da sowohl eine Leberresektion wie auch eine Pankreasresektion durch die Mobilisation der Leber oder des zu resezierenden Pankreasteils mit Lymphadenektomie eine große Wundfläche hinterlassen, könnte ein perioperativer Faktor XIII-Mangel zu der Morbidität der Leber- und Pankreaschirurgie beitragen.

Das primäre Ziel dieser Arbeit besteht darin, folgende Fragen zu beantworten:

- Wie häufig treten im perioperativen Verlauf von Leber- und Pankreasoperationen erniedrigte Faktor XIII-Spiegel auf?
- Sind präoperativ erniedrigte Faktor XIII-Spiegel mit einer erhöhten Komplikationsrate nach Leber- oder Pankreasresektionen assoziiert?

2. Literaturdiskussion

2.1 Leberchirurgie

2.1.1 Ausgedehnte Leberresektion

Die Leber ist ein lebenswichtiges Organ mit zentralen Aufgaben im Stoffwechsel, der Entgiftung und der Synthese essenzieller Proteine. Chronische Schädigungen können durch Infektionen, virale Hepatitiden, medikamentöse Toxizität, Drogen- oder Alkoholmissbrauch sowie Stoffwechselerkrankungen verursacht werden. Zusätzlich stellen primäre Lebertumoren und sekundäre Lebermetastasen bedeutende Ursachen für Lebererkrankungen dar.

Lebertumoren und Metastasen wachsen initial verdrängend und beeinträchtigen die Leberfunktion erst in fortgeschrittenen Stadien signifikant. Kleinere Metastasen können asymptomatisch sein, während größere Läsionen durch verdrängendes Wachstum die Leberfunktion einschränken können.

In fortgeschrittenen Stadien können Tumoren die Leberfunktion erheblich beeinträchtigen, insbesondere wenn sie kritische Strukturen wie die Pfortader, Lebervenen oder Gallengänge infiltrieren. Dies kann zu schwerwiegenden Komplikationen führen, die eine chirurgische Intervention erforderlich machen. Die chirurgische Resektion bleibt die wichtigste potenziell kurative Behandlung bei Patienten mit resektablen Lebermetastasen (4). Die Entscheidung für eine Operation hängt von Faktoren wie der Anzahl und Lage der Metastasen sowie dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten ab.

Eine frühzeitige Diagnose und ein individuell angepasstes therapeutisches Vorgehen sind entscheidend, um die bestmöglichen Behandlungsergebnisse zu erzielen (5).

Die klassische Indikation zur Leberresektion sind primäre Leberkarzinome wie das hepatozelluläre Karzinom, das Cholangiokarzinom oder Mischtypen sowie Lebermetastasen. Ebenfalls können symptomatische benigne Tumore z.B. das hepatozelluläre Adenom oder das Leberhämangiom eine chirurgische Intervention indizieren (6).

Der Beginn jeder Resektion ist prinzipiell gleich. Dies betrifft sowohl die speziellen anästhesiologischen Anforderungen, als auch Lagerung, Schnitfführung, Präparation

des Leberhilus und Darstellen der Leber versorgenden Gefäße. Grundsätzlich gilt, möglichst anatomische bestehende Resektionsgrenzen bedingt durch zu- und abführenden Blutgefäße, die zur Aufteilung in 8 Segmente führen, einzuhalten. Die Parenchydissektion entlang der Segmentgrenzen ist blutärmer und es können Nekrosen durch fehlende Blutversorgung bzw. Drainage vermieden werden. Bedeutend ist, dass mindestens 20%-30% gesundes Lebergewebe nach Resektion verbleibt, welches arteriell und portalvenös gut versorgt ist und einen intakten venösen Abfluss aufweist.

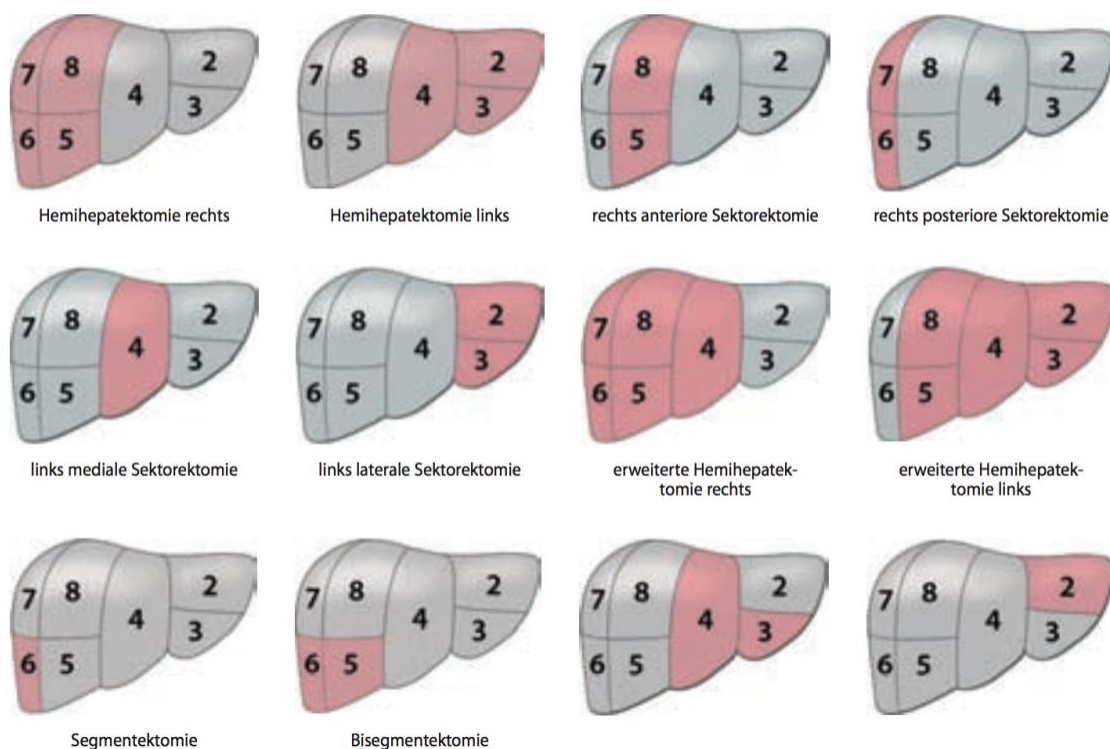


Abbildung 1: “ Schematische Darstellung der anatomischen Leberresektionen“ (7)

Neben Hemihepatektomien, Segmentresektionen, Keilresektionen und atypischen Resektionen ist prinzipiell jede Kombination der resezierenden Verfahren untereinander statthaft, wie auch die Kombination von Resektions- und Ablationsverfahren (8, 9). Die Cholezystektomie ist bei vielen ausgedehnten Leberresektionen obligat (8, 9).

2.1.2 Hemihepatektomie rechts

Die Hemihepatektomie rechts beinhaltet die Resektion der Segmente 5-8. Zunächst wird das rechte Ligamentum triangulare abgelöst und die rechte Lebervene dargestellt. In den folgenden Schritten werden die rechte Leberarterie, der Ductus hepaticus dexter sowie der rechte Pfortaderast abgesetzt. Anschließend erfolgt die Parenchymdurchtrennung vom Gallenblasenbett bis zum Lebervenenstern und die Durchtrennung der direkt in die V. Cava einmündenden Venenäste aus dem rechten Leberlappen. Als letzter Schritt erfolgt das Absetzen der rechten Lebervene (10).

Bei der erweiterten Hemihepatektomie rechts verläuft die Resektionslinie im Bereich des Lig. falciforme. Klassisch werden die Segmente 4-8 entfernt, welche auch als Trisektionektomie bezeichnet wird. Abhängig vom Tumorwachstum kann eine Resektion des Ductus hepaticus sinister notwendig sein, welches die Anlage einer biliodigestiven Anastomose auf eine Y-Roux-Schlinge notwendig macht (11, 12).

2.1.3 Hemihepatektomie links

In diesem Fall wird die ‚linke Leber‘, Segment 2-4 reseziert. Auch hier wird die Lebervene einmündung dargestellt, indem das Ligamentum triangulare abgelöst wird, jedoch entsprechend das linke. Im weiteren Verlauf wird der Ductus hepaticus sinister, die Arteria hepatica sinistra und der linke Pfortaderast abgesetzt. Abhängig von der Tumorausbreitung wird der Lobus caudatus (Segment 1) mitreseziert. Abschließend erfolgt das Absetzen der linken Lebervene.

Bei der erweiterten Hemihepatektomie links verlaufen die Arbeitsschritte wie oben beschrieben mit zusätzlicher Unterbindung der Vena hepatica media. Die Resektionslinie im Leberparenchym ist entsprechend der Segmentgrenzen verschoben und umfasst die Segmente 2-5 sowie 8 (6, 13).

2.1.4 Zentrale Leberresektion

Im Rahmen der zentralen Leberresektionverfahren werden die Segmente 4, 5 und 8 mit oder ohne Segment 1 reseziert. Hierbei steht die gezielte Ligatur der

Segmentgallengänge sowie der Arterien- und Pfortaderäste im Vordergrund. Abschließend wird nach erfolgter Parenchydissektion die V. hepatica media abgesetzt (14).

2.2 Pankreaschirurgie

2.2.1 Pankreasresektionsverfahren

Ziel jeglicher Resektionsverfahren ist es möglichst organerhaltend zu operieren, um möglichst viel funktionsfähiges Gewebe zu schonen und einen ausreichenden Sicherheitsabstand zu gewährleisten.

2.2.2 Partielle Duodenopankreatektomie nach Whipple

Die klassische Indikation zur partiellen Pankreatikoduodenektomie (PD) nach Whipple stellt das Pankreaskopfkarcinom dar (15). Bei diesem Eingriff werden der Pankreaskopf sowie je nach Tumorlokalisierung Anteile von Hals und Korpus der Drüse im Sinne einer En-bloc-Resektion entfernt. Reseziert werden ebenfalls das Duodenum mitsamt eines kurzen Abschnitts des proximalen Jejunums (5-15cm), die peripankreatischen Lymphknoten und die Lymphknoten des Ligamentum hepatoduodenale, die Gallenblase mitsamt des Ductus hepatocholedochus, sowie die distale Hälfte des Magens zusammen mit der rechten Hälfte des großen Netzes (14).

Der operative Eingriff gliedert sich in zwei Abschnitte, die Resektion und die Rekonstruktion. Die Darmpassage wird durch eine Jejunum-Schlinge wieder hergestellt. Zusätzlich wird eine Seit-zu-Seit-Anastomose des Jejunums (Braun'sche Fußpunktanastomose) geschaffen. Das restliche Pankreasparenchym wird End-zu-Seit an das Jejunum genäht, der Gallengang mittels einer biliodigestiven Anastomose End-zu-Seit mit derselben Jejunalschlinge verbunden (16, 17). Alternativ kann die Anastomose des Pankreas an die Magenhinterwand in Form einer Pankreatikogastrostomie erfolgen.

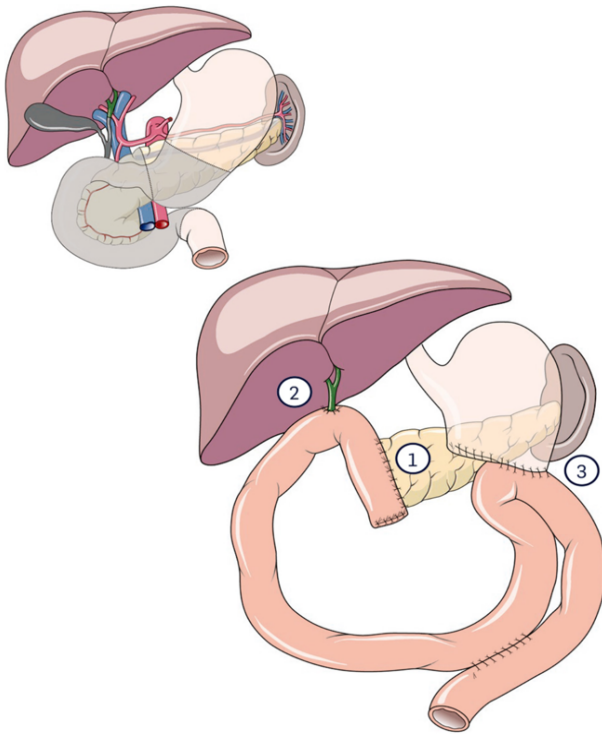


Abbildung 2: Partielle Duodenopancreatektomie nach Whipple (18)

2.2.3 Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion nach Traverso-Longmire

Bei chronisch entzündlichen Prozessen und lokal begrenzten Tumoren im Bereich des Pankreaskopfes kann außer einer klassischen Pankreaskopfresektion (nach Whipple) oder einer Pankreatektomie auch eine duodenerhaltende Pankreaskopfresektion (nach Traverso-Longmire) erfolgen. Indikationen hierfür sind kleine Pankreaskopfkarzinome, Tumore des distalen Gallengangs oder der Papille, Duodenal-, Pankreasgang- oder Choledochusstenosen mit Cholestase (a.e. nach Pankreatitis), ein chronisches Schmerzsyndrom und eine Einengung der retroperitonealen Blutgefäße (Pfortader). Dabei wird der Pankreaskopf subtotal zwischen duodener Pfortaderkante und dem intrapankreatisch gelegenen Choledochussegment reseziert. Anders als bei der Kausch-Whipple-Resektion erfolgt der Erhalt des distalen Magens sowie des Pylorus und statt einer Gastrojejunostomie durch erfolgt eine Rekonstruktion der Darmpassage mittels Duodenojejunostomie.

Zusätzlich erfolgt eine End-zu-Seit Anastomose des Ductus choledochus an das Jejunum sowie eine Pankreatikojejunostomie (19).

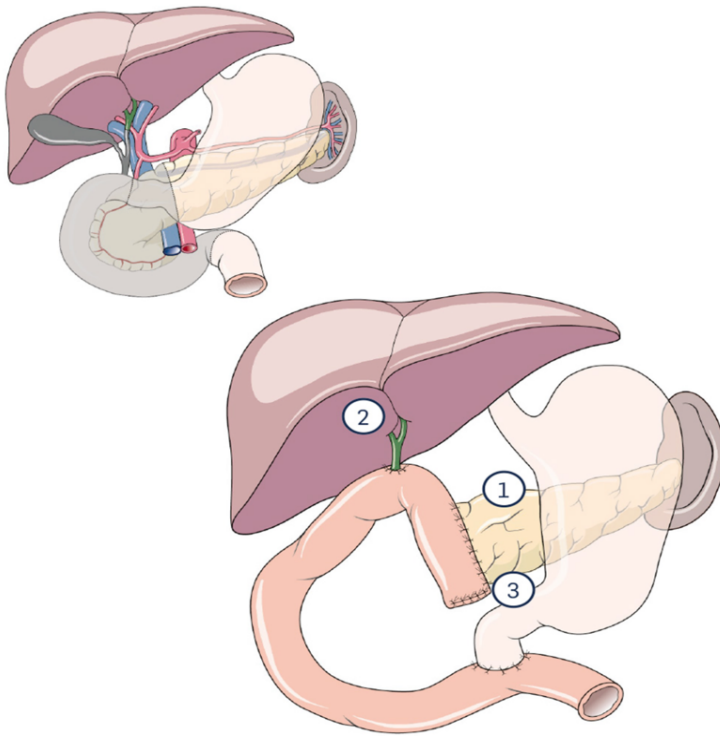


Abbildung 3: Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion nach Traverso-Longmire (20)

2.2.4 Distale Pankreatektomie mit Splenektomie

Die klassische Pankreaslinksresektion beinhaltet bei Vorliegen eines Malignoms die Entfernung des Pankreas corpus sowie des -schwanzes unter Mitnahme der Milz. Die anatomische Grenze stellt die Vena mesenterica superior dar (21). Die Pankreasabsetzung mitsamt des durchtrennten Ganges wird mit einem Stapler abgesetzt und/oder übernäht. In seltenen Fällen erfolgt der Verschluss über eine Anastomosierung an das Jejunum oder Versiegelung durch Fibrinkleber (15).

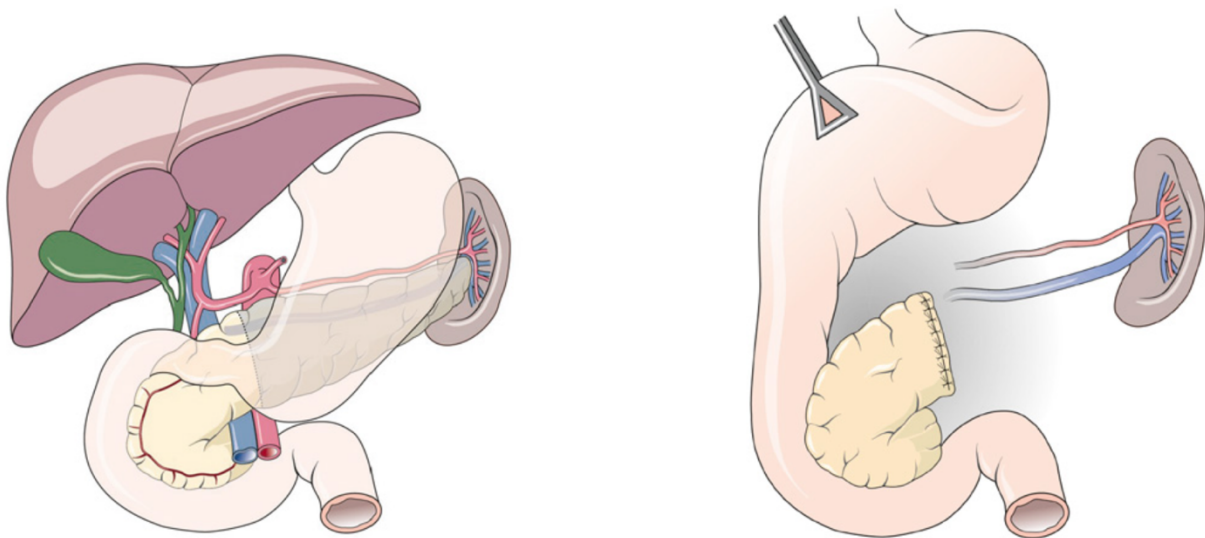


Abbildung 4: Pankreasschwanzresektion mit oder ohne Splenektomie; im Bild Milzerhaltend (22)

2.2.5 Totale Pankreatektomie

Bei diesem Eingriff handelt es sich um die komplette Resektion der Bauchspeicheldrüse, möglicherweise unter Erweiterung der Resektion um eine partielle Gastrektomie, Splenektomie, Cholezystektomie, Duodenektomie und Lymphknotendissektion. Die Anastomisierung erfolgt simultan zur klassischen Operation nach Whipple mit Ausnahme der Pankreasanastomose (23).

2.3 Komplikationen

2.3.1 Häufige Komplikationen der Leberchirurgie

Die häufigsten Komplikationen in der Leberchirurgie umfassen insbesondere die Gallenleckage, welche oft ursächlich für die Entstehung von Abszessen oder Biliomen ist. Darüber hinaus können auch intra- oder postoperative Blutungen, sowie symptomatische Pleuraergüsse auftreten. Eine seltene, jedoch potenziell letale Komplikation ist das Leberversagen, welches insbesondere nach erweiterten

Resektionen von signifikanter Bedeutung ist. Diese Risiken sind sowohl vom Resektionsausmaß als auch von individuellen Patientenfaktoren abhängig.

Stewart (2014) betont in einer Studie, dass biliäre Verletzungen, obwohl selten, schwerwiegende Folgen haben können, einschließlich der Notwendigkeit komplexer rekonstruktiver Eingriffe. Zudem können symptomatische Pleuraergüsse, insbesondere nach rechtsseitigen Hemihepatektomien, auftreten, was durch die Nähe der Leber zum Zwerchfell und zur Pleura bedingt ist. Das Risiko eines Leberversagens steigt mit dem Ausmaß der Resektion, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung (24).

Aufgrund der deutlichen Verbesserung der perioperativen Mortalität durch die fortschreitende Entwicklung der Viszeralchirurgie und vor allem auch der perioperativen Behandlung im Rahmen der Narkose, Intensivüberwachung und -therapie stellen Leber- und Pankreasresektionen heutzutage einen integralen Bestandteil in der Therapie hepato-pankreatiko-biliärer Tumorerkrankungen dar. Diese Eingriffe gehen allerdings auch weiterhin häufig mit Morbidität einher.

Eine Galleleckage aus zentralen Gallenwegen ist durch modernisierte Operationstechniken selten geworden. Periphere Galleleckagen sind häufiger zu beobachten und haben gelegentlich eine langwierige Therapie zur Folge. Eine Arrosion von umgebenden Blutgefäßen ist prinzipiell möglich, aber selten.

Die Inzidenz der Galleleckage wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Eine Analyse der Komplikationsrate nach Leberresektion weist eine Komplikationsrate von rund 50% auf. Von diesen hatten 25% eine Komplikation, welche eine Intensivüberwachung oder -therapie erforderlich machten (25).

Zur bestmöglichen Vermeidung von Komplikationen und weiteren Verbesserung der chirurgischen Qualität wurde Anfang der 90er Jahre ein Klassifikationssystem für Komplikationen in der Allgemeinchirurgie von Clavien et al (26) etabliert. Diese wurde 2004 von Dindo erweitert (26). Dies sollte langfristig zu einer besseren Qualität führen, indem standardisierte und reproduzierbare Daten erhoben werden konnten, welche auch zwischen verschiedenen Zentren objektiv vergleichbar sind (25-27).

Grad der Komplikation	Definition
Grad I	<p>Jegliche Abweichung von der normalen postoperativen Genesung</p> <p>Keine spezielle pharmakologische Therapie Keine chirurgische, endoskopische und radiologische Intervention</p> <p>Zugelassene therapeutische Strategien: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Dieser Grad beinhaltet ebenfalls die Eröffnung von Wundinfekten am Krankenbett</p>
Grad II	Medikamentöse Therapie mit anderen Substanzen als für Grad I Komplikationen
Grad III	Einsatz chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Interventionen
Grad IIIa	Eingriff ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Eingriff mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (inkl. ZNS-Komplikationen)* mit intensivstationärer Versorgung
Grad IVa	Einzelnes Organversagen (inkl. Dialyse)
Grad IVb	Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten
	*ZNS-Blutung, ischämischer Apoplex, Subarachnoidalblutung, exkl. Transitorische Attacken

Tabelle 1: Klassifikation postoperativer Morbidität, nach Dindo 2004 (26)

2.3.2 Komplikationen der Pankreaschirurgie

Auch die Mortalität bei resektionschirurgischen Eingriffen in Hinblick auf Pankreaschirurgie ist deutlich gesunken. So liegt diese heutzutage in Pankreaszentren bei unter 1% nach distaler Pankreatektomie und unter 3% nach partieller Pankreatikoduodenektomie (28-30). Ein großes Problem stellt jedoch die weiterhin hohe Morbidität dar. Diese beträgt nach Pankreasresektion 30 - 50% (29, 31). Ein häufiger Grund hierfür ist eine Insuffizienz der pankreato-enterischen Anastomose. Klinisch liegt eine Pankreasfistel vor, welche als schwerwiegende Komplikation eine postoperative Blutung zur Folge haben kann. Weitere Komplikationen sind das Delayed Gastric Emptying (DGE), intraabdominelle Abszesse und Wundinfekte.

Die Pankreasfistel ist aufgrund ihrer hohen Inzidenz und Folgekomplikationen eine gefürchtete Komplikation nach Resektionseingriffen. Ihre Inzidenz beträgt 10-15% nach PD (28, 30, 32-34), 10-13% nach DP (35-38) und etwa 20% nach einer Pankreassegmentresektion (39).

Die Blutung nach PD stellt eine lebensbedrohliche Komplikation dar (40). Die Blutungsinzidenz beläuft sich nach Literaturangaben auf 5-12% (41-43). Definiert werden kann die Blutung nach Zeitpunkt der Blutung, Lokalisation und Schweregrad nach der International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). Darauf ergeben sich die Grade A,B und C (42).

Die verzögerte Magenentleerung ist nach Pankreasresektion eine der häufigsten Komplikationen, führt in der Regel zu einem deutlich verlängerten stationären Aufenthalt und beläuft sich auf etwa 20-60 % (29, 43, 44).

Auch intraabdominelle Abszesse nach Pankreasresektion sind häufig. Die Inzidenz eines Abszesses nach Pankreasresektion variiert zwischen 1-12% (33, 45, 46) und ist meist die Konsequenz einer Anastomoseinsuffizienz der Pankreatikoenterostomie. Seltener sind Insuffizienzen der Hepatikojejunostomie, Gastrojejunostomie oder Duodenojejunostomie die Ursache.

2.3.3 Prädiktoren für Komplikationen nach Leber- und Pankreasoperationen und die Rolle von Faktor XIII

In der Leber- und Pankreaschirurgie sind postoperative Komplikationen häufig und können die Morbidität und Mortalität der Patienten signifikant beeinflussen. Zahlreiche prädiktive Faktoren wurden identifiziert, die eine Einschätzung des Risikos für Komplikationen ermöglichen sollen. Einer der gängigsten Prädiktoren ist der American Society of Anesthesiologists (ASA)-Score, der den allgemeinen Gesundheitszustand eines Patienten bewertet und als Indikator für das Risiko perioperativer Komplikationen dient. Studien haben gezeigt, dass ein höherer ASA-Score mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Komplikationen und längeren Krankenhausaufenthalten nach Pankreas- und Leberoperationen korreliert (47, 48).

Weitere wichtige Prädiktoren sind das Alter, der Body Mass Index (BMI) und das Vorhandensein von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, kardiovaskulären Erkrankungen und chronischen Lebererkrankungen. Ältere Patienten und solche mit einem hohen BMI oder signifikanten Vorerkrankungen haben ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen wie Wundinfektionen, respiratorische Ereignisse und Leberinsuffizienz (49, 50). Auch der Nutritional Risk Index (NRI) wird zunehmend als Prädiktor für postoperative Ergebnisse herangezogen, da ein schlechter Ernährungszustand das Risiko von Wundheilungsstörungen und anderen Komplikationen erhöhen kann (51, 52).

Labordiagnostische Parameter spielen ebenfalls eine entscheidende Rolle. Präoperative Messungen von Leukozyten, Albumin, Bilirubin und INR (International Normalized Ratio) geben Aufschluss über das Vorliegen einer systemischen Inflammation und die Gerinnungsfähigkeit des Patienten und wurden als prädiktive Marker für das postoperative Risiko von Morbidität nach Leber- und Pankreasoperationen identifiziert (53, 54).

Ein weiterer Faktor, der zunehmend als prädiktiv für postoperative Komplikationen diskutiert wird, ist der Faktor XIII. Faktor XIII ist ein Gerinnungsfaktor, der für die Stabilisierung des Fibrin-Gerinnsels verantwortlich ist und in der Leber synthetisiert wird. Frühere Studien haben gezeigt, dass eine verminderte Gerinnungsfunktion und erniedrigte Werte von Faktor XIII das Risiko von Nachblutungen und anderen

Komplikationen erhöhen können, da eine unzureichende Gerinnung die Wundheilung beeinträchtigt und das Risiko für Hämatome erhöht ist (55-57). Der Faktor XIII ist als Präparat zur Substitution verfügbar.

Während die Rolle von Faktoren wie dem ASA-Score, BMI, das Alter, weitere Komorbiditäten und anderen Blutparametern als Risikoprädiktoren gut dokumentiert sind, ist die spezifische Bedeutung von Faktor XIII im perioperativen Kontext von Leber- und Pankreasoperationen noch unzureichend untersucht. Die wenigen, bisher durchgeführten Studien zum Faktor XIII konzentrierten sich vorwiegend auf allgemeine chirurgische Patientengruppen oder spezifische Erkrankungen wie Blutgerinnungsstörungen. Eine gezielte Analyse bei Patienten nach Leber- und Pankreasresektionen ist bislang nicht durchgeführt worden.

In dieser Arbeit wird daher der Fokus auf die Untersuchung von Faktor XIII als möglichen prädiktiven Marker für postoperative Komplikationen nach Leber- und Pankreasoperationen gelegt. Diese Studie soll klären, ob der präoperative Faktor-XIII-Spiegel einen zusätzlichen Parameter zur bestehenden Risikoeinschätzung liefert und möglicherweise als prädiktives Instrument genutzt werden könnte. Der Untersuchungsbedarf ergibt sich aus der Tatsache, dass eine gezielte Risikoeinschätzung und Optimierung der perioperativen Gerinnungstherapie gerade bei Patienten mit erhöhtem Komplikationsrisiko aufgrund hepatobiliärer und Eingriffen am Pankreas eine Verbesserung der postoperativen Ergebnisse bewirken könnte. Die vorliegende Forschung soll diese Wissenslücke schließen und die Grundlage für zukünftige klinische Strategien schaffen, um das Risiko von Komplikationen besser zu kontrollieren und die Patientensicherheit zu erhöhen.

2.4 Faktor XIII

2.4.1 Physiologie des Faktor XIII

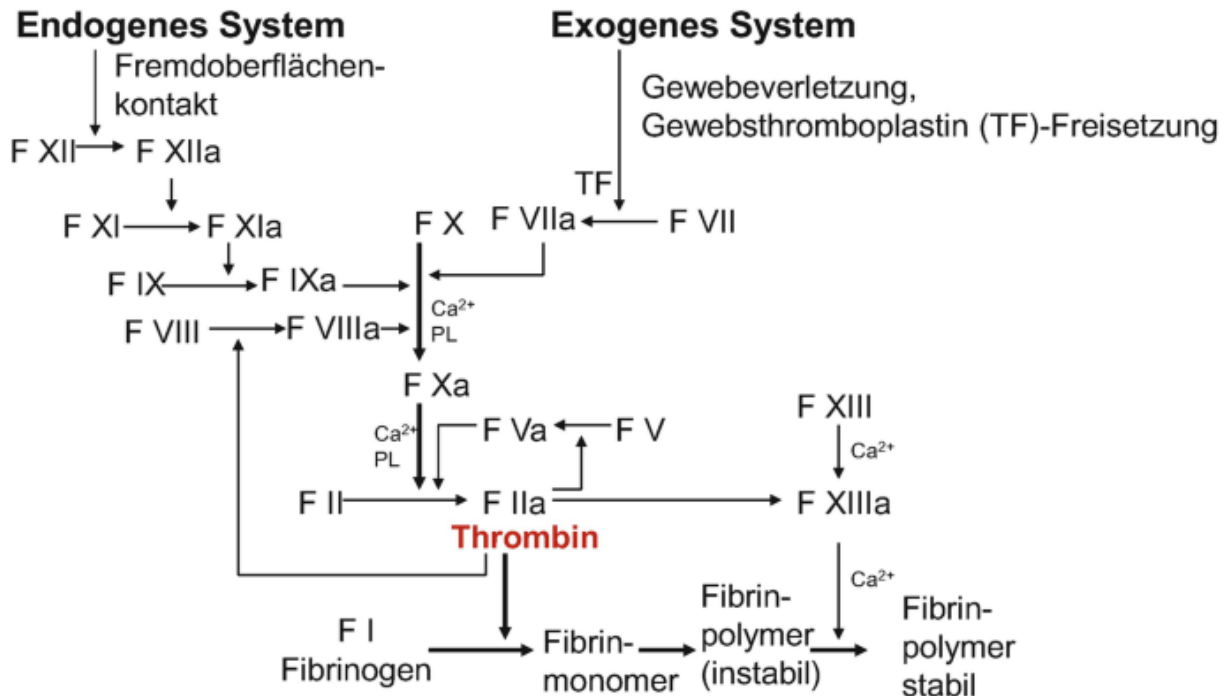


Abbildung 5: Gerinnungskaskade (58).

Faktor XIII ist ein aktiver Bestandteil der Blutgerinnungskaskade, indem es die Schlüsselrolle zur Bildung sowie Aufrechterhaltung eines stabilen Fibrin-Gerinnsels darstellt (59). Dabei handelt es sich um eine plasmatische Protransglutaminase, die inaktiviert als Heterotetramer zirkuliert. Bis 1963 war der Gerinnungsfaktor als ‚Fibrin stabilisierender Faktor‘ (FSF) bekannt und wurde in dem Jahr durch das internationale Komitee für Blutgerinnungsfaktoren zum gegenwertig bekannten Faktor XIII umbenannt (60).

Der Koagulationsfaktor zirkuliert im Plasma, bestehend aus zwei katalytischen A- sowie zwei trägervermittelnden B-Untereinheiten, welche nicht-kovalent miteinander verbunden sind (59). Die A-Untereinheit liegt als Dimer gebunden vor und wird im Knochenmark, genauer in den Makrophagen und Megakaryozyten synthetisiert. Hingegen ist die B-Untereinheit, welche in den Hepatozyten produziert wird, als Monomer dem Komplex angehängen (61-63). Die A-Untereinheit stellt den aktiven,

katalysierenden Teil des Enzyms dar und ist verantwortlich für die Vernetzung der Fibrinmoleküle (64). Als Trägerprotein sowie Stabilisator der A-Untereinheit, repräsentiert die B Untereinheit eine nicht zu unterschätzende Rolle. Zusätzlich verhindert sie eine frühzeitige Proteolyse und Aktivierung und ist wiederum verantwortlich für die Substratbindung und Aktivierung durch Thrombin (11, 65, 66).

Bereits in den 1950 und 1960er Jahren wurde unter anderem durch Loewys (67, 68) sowie Lorando L.'s (64, 69) wissenschaftliche Arbeiten die Funktion des Faktor XIII, damals noch bekannt als FSF, evaluiert. Aktiviert wird der Faktor XIIIa durch Thrombin (Faktor IIa) in Gegenwart von Ca^{2+} . Thrombin spaltet die Fibrinopeptide A und B vom Fibrinogen ab und legt dabei Stellen für die Fibrinpolymerisation frei, welche zur Bildung eines Gerinnsels führen. Der aktivierte Faktor XIII modifiziert die Struktur des Gerinnsels und stabilisiert dieses, indem es Fibrin über eine ϵ (γ -Glutamyl) Lysin-Bindung kovalent vernetzt. Ebenfalls vernetzt es weitere Proteine, einschließlich Fibronectin und Alpha-2-Plasmininhibitor (α -2PI), über die gleiche Verknüpfung in das Gerinnsel (67-70). Faktor XIII stabilisiert dieses Gerinnsel zusätzlich, indem er die Bildung von intermolekularen Querverbindungen im Fibrinnetzwerk katalysiert. Thrombin aktiviert das Faktor XIII a2-Dimer durch Spaltung des Faktor XIII-Aktivierungspeptidsegments an der Arg37-Gly38-Peptidbindung (71-73).

Es wird eine kovalente Verbindung zwischen der γ -carboxyamin Gruppe des Glutamins und der ϵ -amino Gruppe des Lysins hergestellt.

Seine Hauptrolle besteht also in der Quervernetzung des Fibrin-Netzes um die Bildung eines sekundären Gerinnungsthrombus im intrinsischen Weg der Gerinnung sicher zu stellen (74). Durch Faktor XIII modifizierte Gerinnsel sind physikalisch stärker und relativ widerstandsfähiger gegen eine Fibrinolyse (70).

2.4.2 Einfluss des Faktor XIII auf die Hämostase

Faktor XIII spielt eine wichtige Rolle für den suffizienten Ablauf der Hämostase. Er ist ein vielseitig wirkendes Enzym, welches am Ende der Gerinnungskaskade zu einer kovalenten Verknüpfung von Fibrinmonomeren führt und somit die Verankerung des Blutgerinnsels unter Einbeziehung von Thrombozyten am Endotheldefekt verstärkt, sodass ein mechanisch stabiles Gerinnsel entsteht (75, 76).

Durch die Interaktion verschiedener Komponenten wird die Hämostase ermöglicht. Dazu zählen sowohl Endothelzellen, Thrombozyten, plasmatische Gerinnungsfaktoren als auch Gerinnungsinhibitoren. Mittels Gefäßverletzung werden die Gerinnungsfaktoren in einem gestaffelten Ablauf aktiviert und setzen die Gerinnungskaskade in Gang. Gerinnungsfaktoren sind in der Regel Plasmaproteine, welche inaktiv im Blut zirkulieren. Durch proteolytische Spaltung werden sie in ihre aktive, sich selbst verstärkende, feinregulierte, gerinnungsfördernde Form umgewandelt. Diese Faktoren sind mit Römischen Ziffern benannt (I-XIII), wobei die Ergänzung durch ein „a“ die aktivierte Form darstellt (77).

Um Defekte von Gefäßen mit Beteiligung des Endothels zügig wieder verschließen zu können, bedarf es einer schnellen Abdeckung bzw. dem Verschluss dieser betroffenen Stelle. Die Hämostase dient der Abdichtung solcher Läsionen und kann in die primäre sowie sekundäre Hämostase eingeteilt werden.

Die primäre Hämostase läuft in drei Phasen ab. Vereinfacht kommt es zur Adhäsion der Thrombozyten, anschließend zur reversiblen Plättchenaggregation und letztlich zur Ausbildung eines irreversiblen Thrombozytenpropfes sowie der Aktivierung von Gerinnungsfaktoren (siehe Abbildung 6) (77).

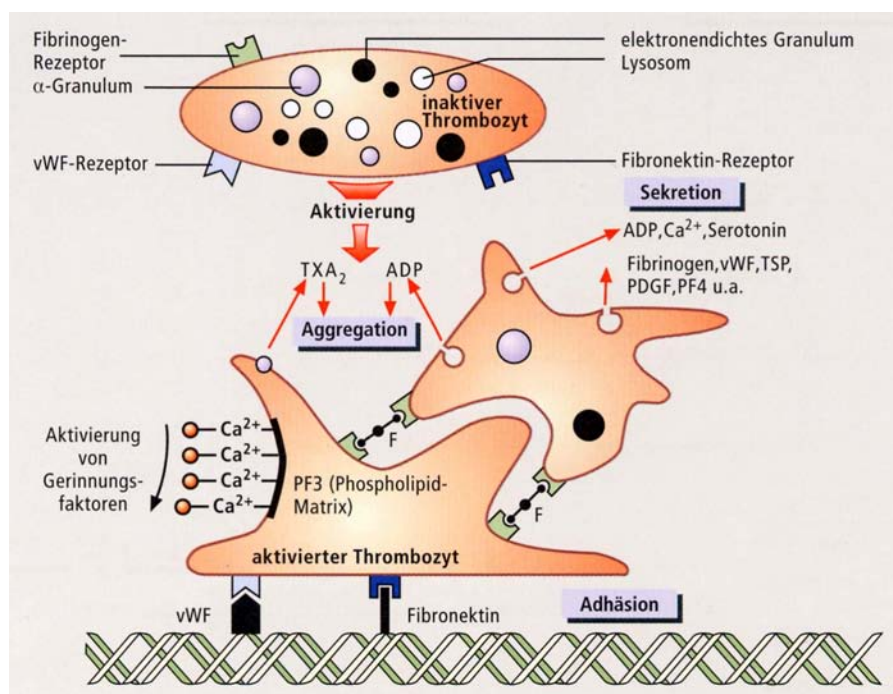


Abbildung 6: Funktion der Thrombozyten bei der Hämostase: Adhäsion an subendotheliale Strukturen, reversible Plättchenaggregation (Aneinanderlagerung von Plättchen), Ausbildung

eines irreversiblen Thrombozytenpfropfes und Aktivierung von Gerinnungsfaktoren nach Kontakt mit der Phospholipid-Matrix der Zellmembran (PF 3). vWF von Willberand-Faktor, F Fibrinogen, TXA₂ Thromboxan A₂, TSP Thrombospondin, PDGF Wachstumsfaktor aus Thrombozyten, PF 4 Plättchenfaktor 4, GP Glykoprotein, K Kollagen Typ III (78).

Gleichzeitig wird durch die Freisetzung von Gewebethromboplastin (tissue factor) aus verletzten Gewebszellen die plasmatische Gerinnung aktiviert. Dieser Vorgang wird auch als sekundäre Hämostase bezeichnet. Hier tritt das Gewebethromboplastin mit der extrazellulären Matrix in Kontakt und aktiviert wiederum den Faktor VII.

Die plasmatische Gerinnung dient insbesondere der Stabilisierung des durch die Thrombozyten zusammengehaltenen Propfes. Um eine stabile Quervernetzung der Fibrinstränge zu ermöglichen, kommt es zu kovalenten Quervernetzungen der γ - und α -Ketten der Fibrinstränge durch den aktivierten Faktor XIII. Frisch gebildetes Fibrin ist instabil, somit spielt der Faktor XIII eine Hauptrolle in der Stabilisierung und stellt somit den letzten Schritte der Hämostase dar (siehe Abbildung 6) (77).

Anstelle der extrinsischen Aktivierung (durch Gewebethromboplastin), kann die plasmatische Gerinnung durch Kontaktaktivierung von Faktor XII eingeleitet werden (intrinsische Aktivierung).

Ziel der plasmatischen Gerinnung ist weiterhin die Stabilisierung des Thrombozytenthrombus, indem ein Fibrinnetz ausgebildet wird. Thrombin katalysiert dabei die Fibrinbildung und Fibrin wird durch aktivierten Faktor XIII kovalent verknüpft. Faktor XIII bewirkt sowohl eine mechanische Stabilisierung des Gerinnsels als auch eine Verankerung des Fibringerinnsels mit der extrazellulären Matrix (79).

2.4.3 Einfluss des Faktor XIII auf die Wundheilung

Der Gerinnungsfaktor XIII ist nicht nur verantwortlich für die Vernetzung von Fibrin und somit ein essenzieller Bestandteil der Hämostase. Es gibt multiple Belege dafür, dass Faktor XIII eine breite Palette zusätzlicher Substrate anspricht, die in der physiologischen Gewebefunktion eine entscheidende Rolle spielen (80, 81). Dazu gehören antifibrinolytische Proteine, wobei die Vernetzung von α ₂-Antiplasmin mit Fibrin und möglicherweise Fibrinogen der Hauptmechanismus zu sein scheint, durch welchen der Plasmin-vermittelte Gerinnselabbau minimiert wird (82, 83). Faktor XIII wirkt auf VEGFR-2 und α v β 3-Integrin der Endothelzellen, was letztlich zu einer

Herunterregulierung des antiangiogenen Proteins Thrombospondin-1 führt und somit die Angiogenese und Neovaskularisierung fördert (84, 85).

Unter Infektionsbedingungen vernetzt Faktor XIII bakterielle Oberflächenproteine mit Fibrinogen, was zur Immobilisierung und Abtötung führt, während er bei der Wundheilung eine Vernetzung der provisorischen Matrix induziert (86). Der letztgenannte Prozess beeinflusst nachweislich die Interaktion von Leukozyten mit der provisorischen extrazellulären Matrix und fördert die Wundheilung. Durch diese Wirkungen gibt es gute Argumente, das therapeutische Potenzial von Faktor XIII bei Krankheiten oder Komplikationen zu erwarten, bei denen die Gewebereparatur dysreguliert oder gestört ist (81).

Angemessene Faktor XIII-Spiegel sind unter anderem bei Patienten erforderlich, die sich einer Operation unterziehen, um das Risiko perioperativer Blutungen zu reduzieren oder zu behandeln. Hierbei muss jedoch angemerkt werden, dass eine Spiegelbestimmung nicht routinemäßig erfolgt. Die Erhöhung des Faktor XIII-Spiegels bei Patienten mit bekannter Erniedrigung und perioperativen Blutungen bzw. bei denen ein entsprechendes Risiko besteht, könnte ebenfalls einen potenziellen klinischen Nutzen haben. Diesbezüglich gibt es präklinische und/oder klinische Daten, die den Einsatz von Faktor XIII in einer Reihe von Situationen bereits unterstützen, unter anderem die Studie von Walls und Losowsky (87). Hier wurden insgesamt etwa 175 ml normales Plasma bei Zustand nach Zahnextraktion mit anhaltender Blutung bei einem Patienten mit Faktor XIII Mangel substituiert und hierunter sistierte die Blutung (87).

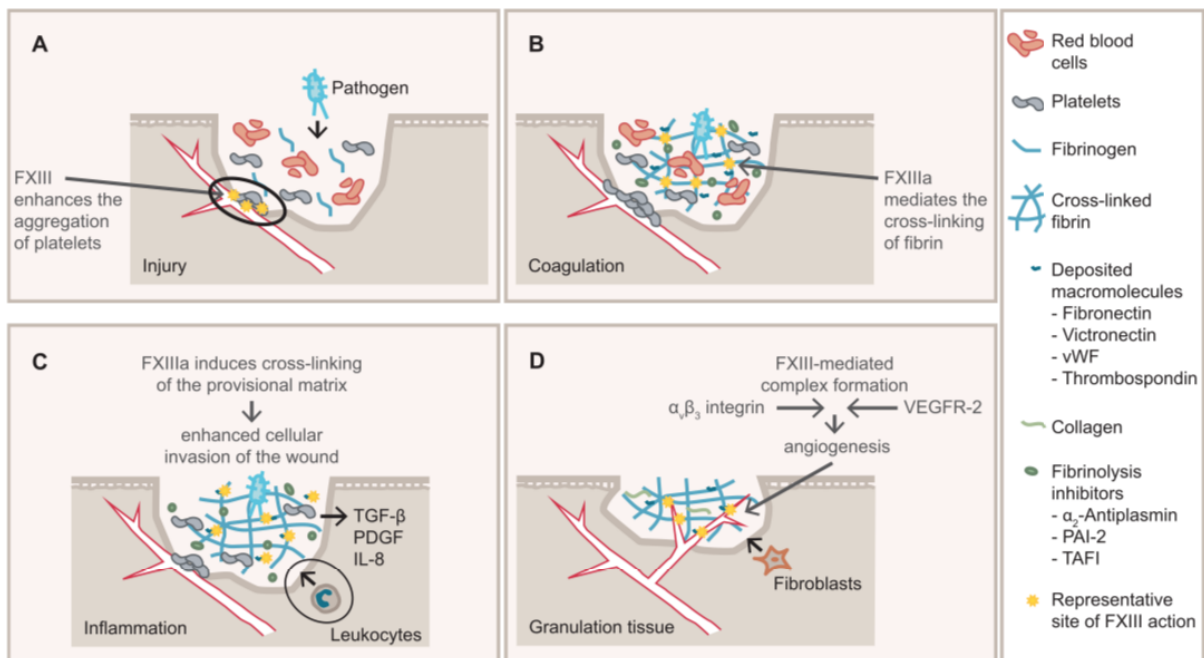


Abbildung 7: FXIII-abhängige Prozesse in der Wundheilung (88).

2.4.4 Faktor XIII Mangel

Ein Mangel an Gerinnungsfaktoren generell kann angeboren oder erworben auftreten. Erworbene Formen liegen bei Lebersynthesestörungen, Verbrauchskoagulopathie, Antiphospholipid-Antikörpern beziehungsweise Inhibitoren gegen entsprechende Gerinnungsfaktoren oder unter bestimmter Medikation vor (79).

Der kongenitale Faktor XIII Mangel hat eine schwere Blutungsdiathese zur Folge, welche unbehandelt ein sehr hohes Letalitätsrisiko birgt, insbesondere aufgrund von möglichen spontanen intrakraniellen Blutungen. Generell lässt sich ein charakteristisches Blutungsmuster bei bestehendem Faktor XIII Mangel beobachten. Am häufigsten sind postpartale Blutungen der Nabelschnur einige Tage nach Geburt zu verzeichnen, gefolgt von vermehrter Blutung nach chirurgischen Eingriffen, verlängerter Wundblutung, spontaner Gewebsblutung sowie zunehmender Blutungsneigung, typischerweise einige Tage nach Trauma Ereignissen (66, 70).

Zu berücksichtigen ist, dass die routinemäßig präoperativ erhobenen Gerinnungsparameter (Thromboplastinzeit bzw. Quick sowie die partielle Thromboplastinzeit) bei einem Faktor XIII Mangel im Normbereich liegen, sodass bei

regulären Laboruntersuchungen im Rahmen der präoperativen Vorbereitung die Erkennung eines Mangels erschwert bis unmöglich ist (70). Die Qualität des Gerinnsels ist mangelhaft und somit die Hämostase entsprechend gestört, sodass die Messung des Faktor XIII notwendig ist, um einen Mangel festzustellen (89, 90).

Der Faktor XIII wird autosomal rezessiv vererbt und in der Leber gebildet (91). Weltweit leidet etwa einer von drei bis fünf Millionen Menschen an einem angeborenen Faktor-XIII-Mangel (92). Die Mehrzahl der Patienten mit dem vererbten Defekt weisen keine XIII-Aktivität auf. Insbesondere fehlt das Protein der Untereinheit A im Plasma, in den Thrombozyten sowie Monozyten (91, 93-95). In einer Studie von Board et al. konnte festgestellt werden, dass es sich bei einem Defekt auf molekularer Ebene a.e. um eine einzelne Punktmutation handelt, die in jeder Generation in unterschiedlicher Ausprägung auftreten kann (70). Aufgrund der Schwere der Blutungsdiathese ist eine Prophylaxe notwendig und hat sich als sehr effektiv erwiesen, da die in vivo-Halbwertszeit von Plasma XIII etwa 11-14 Tage beträgt und nur eine geringgradige Erhöhung des Plasmaspiegel für eine adäquate Hämostase ausreichend sind (70). In weiteren Studien konnte 1988 die genaue genetische Lokalisation festgestellt werden. Das für den Faktor XIII-A kodierende Gen liegt auf Chromosom 6p24-25, während das Faktor XIII-B-Gen auf Chromosom 1 in der Position 1q31-32 liegt (96). In den meisten Fällen handelt es sich bei dem angeborenen Faktor XIII Mangel um einen Mangel der A-Untereinheit. Dies kommt im Vergleich deutlich häufiger als ein Mangel der B-Untereinheit vor, welche mit deutlich ausgeprägteren Blutungsereignissen und einem schwerwiegenden Verlauf einhergehen (63, 97, 98).

In multiplen Studien wurden bereits Patienten mit kongenitalen Faktor XIII Mangel mittels Fibrogammin P, Corifact rekombinanten Faktor XIII-A2 prophylaktisch behandelt, teilweise vor Interventionen (99, 100). Es konnten eine deutliche Reduktion der intra- sowie postoperativen Blutungen und ein allgemeiner Rückgang der Blutungszeit bei spontanen Wunden nachgewiesen werden.

Ein erworbener Faktor XIII Mangel ist bei einer Vielzahl von Krankheiten beschrieben worden und die Blutung wurde durch eine Substitution von Faktor XIII bei Erkrankungen wie rheumatoider Purpura (z.B. Purpura-Schönlein-Henoch),

verschiedenen Formen der Colitis, erosiven Gastritis und einigen Formen von Leukämien kontrolliert (80, 98). Eine hochdosierte Faktor XIII-Therapie wurde ebenfalls probatorisch eingesetzt, um die Wundheilung insbesondere nach Operationen und die Knochenheilung bei chronifizierten Frakturen zu fördern. Der Einsatz von Faktor XIII bleibt bisher jedoch aufgrund von unzureichenden Daten umstritten (98).

3. Material und Methodik

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine prospektive diagnostische Pilotstudie. Die Daten stammen aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz. Im Folgenden wird auf das Kollektiv, den Studienablauf, die Erhebung und Auswertung der gesammelten Daten näher eingegangen.

3.1 Patientenkollektiv

In das Patientenkollektiv wurden in dem Zeitraum vom 11.02.2014 bis einschließlich 14.12.2015 123 Patienten mit geplanter großer Leber- bzw. Pankreasresektion, eingeschlossen. Bei etwa der Hälfte der Patienten (n=62) handelte es sich um eine Leberresektion und bei weiteren 61 um einen Eingriff am Pankreas. Insgesamt wurden 55 weibliche und 68 männliche Patienten zwischen 22 und 86 Jahren erfasst. Davon konnte bei 104 (84,5%) Patienten eine Resektion durchgeführt werden. Bei 19 der eingeschlossenen Patienten konnte aufgrund des fortgeschrittenen Befalls keine Resektion durchgeführt werden. Besonderer Fokus wurde auf die Art der Operation und die damit einhergehenden Komplikationen gelegt.

Einschlusskriterien für die Faktor XIII Studie:

- Alter \geq 18 Jahre
- Schriftliche Einverständniserklärung

- Einer der folgenden Eingriffe:
 - Große Leberresektion: \geq Hemihepatektomie rechts (Segment V-VIII) \pm Segment I oder Hemihepatektomie links (Segment II-IV) \pm Segment I, Zentrale Leberresektion IV, V, VIII) \pm Segment I
 - Pankreasresektion mit Lymphadenektomie (onkologische Resektion): Pankreaskopfresektion, Pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion, Pankreasschwanzresektion mit Splenektomie, Totale Pankreatektomie

Ausschlusskriterien:

- Laparoskopische Eingriffe
- Bekannter kongenitaler Faktor XIII-Mangel
- Bekannte endogene plasmatische Gerinnungsstörung (z.B. von Willebrand-Syndrom, Faktor VII- oder VIII-Mangel)
- Psychiatrische Erkrankungen, die mit dem Einverständnis zur Studienteilnahme interferieren

3.2 Datenerhebung

Die Erhebung der Daten basiert auf Akteneinsicht im Datenblattarchiv der speziell für diese Studie erhobenen Werte sowie auf den routinemäßig erfassten Laborwerten und Arztbriefen der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz. Ebenfalls wurden die insgesamt 123 Patienten nach drei Monaten postoperativ telefonisch kontaktiert, um den Verlauf dokumentieren zu können.

Von Seiten des Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz erfolgte eine Fallzahlplanung und Powerberechnung.

Demographische Daten wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht und -größe wurden dokumentiert. Die Krankheitsgeschichte mit Grund-, Folgeerkrankung und Komplikationen während des Eingriffs wurden zusätzlich erfasst mit speziellem Fokus auf den Faktor XIII in Korrelation mit der Wundheilung. Gesondert betrachtet wurden Resektionstyp und die Histologie sowie die Medikamenteneinnahme und nicht-plasmatische Gerinnungsstörungen.

3.2.1 Alter- und Geschlechtsverteilung

Das Alter der Patient:innen wurde zum Zeitpunkt der Operation anhand des Geburtsdatums berechnet. Das Geschlecht wurde entweder durch den Vornamen oder durch die entsprechenden Aufnahmeunterlagen ermittelt.

3.2.2 Komorbiditäten

Als bedeutsame Vorerkrankungen im Hinblick auf postoperative Komplikationen nach Pankreas- und Leberchirurgie wurden anhand der wissenschaftlichen Literatur folgende eingeschlossen: Diabetes Mellitus Typ I und II, Arterielle Hypertonie, Gerinnungsstörung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Erkrankungen wie zum Beispiel Karzinome, welche nach Behandlung als geheilt galten, wurden nicht berücksichtigt. Ebenso wurden zurückliegende chirurgische Eingriffe ohne Folgeerkrankung wie z.B. eine Appendektomie oder Tonsillektomie nicht berücksichtigt. Diese Informationen wurden ebenfalls durch die Selbstauskunft der Patient:innen, aus dem aktuellen Medikamenteneinnahmeplan, durch ältere Arztbriefe sowie Konsile gewonnen. Darüber hinaus ermöglichte die detaillierte Erfassung im Anästhesieprotokoll wertvolle Rückschlüsse auf bestehende Vorerkrankungen.

3.2.3 Body-Mass-Index

Das aktuelle Gewicht und die Körpergröße wurden anhand der Selbstauskunft bei stationärer Aufnahme erfasst. Falls diese Angaben fehlten, wurden die Werte aus dem Anästhesieprotokoll entnommen. Der Body-Mass-Index ist ein einfacher Index um Untergewicht, Übergewicht oder Fettleibigkeit zu diagnostizieren.

3.2.4 Histologie

Die Diagnosestellung erfolgte überwiegend intraoperativ durch die histopathologische Aufarbeitung des Instituts für Allgemeine Pathologie der Universitätsmedizin Mainz. In einigen Fällen lagen bereits präoperative histologische Befunde vor, die z.B. im Rahmen einer ERCP erhoben worden waren.

3.2.5 Operation

Informationen zur durchgeführten Operation wurden aus dem jeweiligen Operationsbericht sowie der International Classification of Procedures in Medicine-Kodierung- (ICPM-Kodierung) gewonnen. Die folgenden Operationen wurden in die Analyse des Gesamtkollektivs einbezogen:

Leberresektion:

- Hemihepatektomie rechts
- Hemihepatektomie links
- Andere: Zentrale Leberresektion: Keilresektionen, zentrale Resektionen und atypische Resektionen

Pankreasresektion:

- Klassische Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple
- Pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie
- Totale Pankreatektomie mit Splenektomie
- Pankreasschwanzresektion

3.2.6 Komplikationen

Chirurgische Komplikationen werden mit Hilfe der Dindo/Clavien-Klassifikation eingeteilt. Diese Klassifikation definiert den Schweregrad einer Komplikation nach der notwendigen Therapie (siehe Kapitel 2.x) (26).

Jede Abweichung von einem unauffälligen postoperativen Verlauf wurde sorgfältig dokumentiert. Dadurch erhielten wir eine vollständige Übersicht über die Komplikationen. Dabei orientierten wir uns an der Klassifikation und Definition der Komplikationsgrade gemäß Dindo/Clavien, die nach Schweregrad und durchgeführter Therapie eingeteilt wird und ist die derzeit am häufigstem zitierte Komplikationsklassifikation in der Literatur (26). Dieses System unterscheidet zwischen milden Komplikationen (Grad I/II), die konservativ behandelt werden können, den postoperativen Verlauf kaum beeinflussen und die Verweildauer im Krankenhaus nicht erheblich verlängern. Schwerwiegendere Komplikationen (Grad III/IV und V) hingegen führen zu einer deutlichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten, erfordern eine interventionelle oder operative Therapie mit intensivmedizinischer Überwachung und können im schlimmsten Fall tödlich verlaufen (26).

Um die Komplikationen und ihre jeweilige Therapie umfassend zu erfassen, wurde beim Aktenstudium gezielt auf Hinweise oder direkte Erwähnungen von Komplikationen geachtet. Besonderes Augenmerk lag dabei auf folgenden Dokumenten: Pflegekurven, Laborbefunde, Interventionsberichte, Konsultationen, Verordnungen, Intensivstationsberichte, OP-Berichte und Entlassungsbriefe.

3.2.7 Mortalität

Die Mortalität entspricht der Anzahl der Komplikationen des Grades V und wird synonym genutzt. Nach Dindo/Clavien beschreibt dieser Grad den Tod eines Patienten infolge einer zuvor aufgetretenen postoperativen Komplikation (26). Berücksichtigt wurden dabei alle Patienten, die während ihres stationären Aufenthalts verstorben sind, auch wenn diese keine Resektion erhielten.

3.3 Studienablauf

Bei geeigneten Patienten werden zu folgenden Zeitpunkten

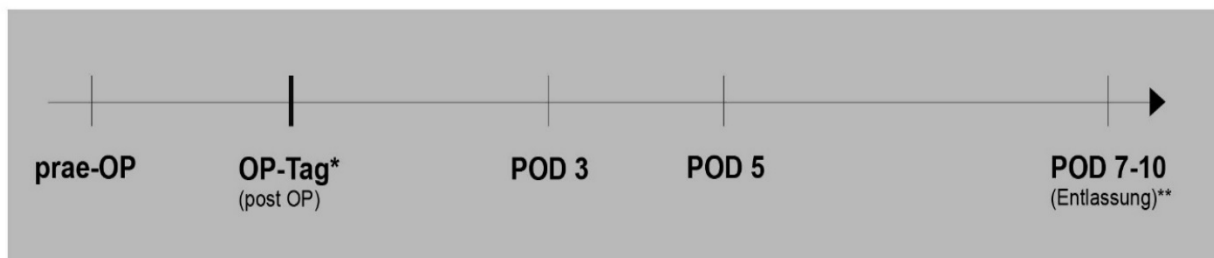
- Präoperativer Tag

- OP-Tag
- 3. postoperativer Tag
- 5. postoperativer Tag
- 7.-10. postoperativer Tag

im Rahmen routinemäßiger Blutentnahmen folgende Blutwerte zusätzlich zu den Routineparametern bestimmt:

- Faktor XIII
- Fibrinogen

Hierzu wurden jeweils ca. 5ml Blut zusätzlich abgenommen und im Labor der klinischen Chemie zentrifugiert und eingefroren.



*Am OP-Tag erfolgt die Blutentnahme am Abend nach der Operation (post-OP; z.B. Aufnahmelabor der Intensivstation/ Aufwachraum).

**Sollte die Entlassung vor dem 10. Tag, liegen, wird diese Blutentnahme mit der letzten Blutentnahme vor Entlassung durchgeführt (POD: post-OP-Tag).

Abbildung 8: Chronologische Abfolge der Laborentnahmen

Diese Parameter werden in der klinischen Routine nicht bestimmt, weshalb sie über studienspezifische Kostenstellen abgerechnet werden. Die Bestimmung der Fibrin-Monomere wird zudem nicht maschinell im Labor der klinischen Chemie angeboten

und erfolgte daher mittels ELISA (Enzymed Link Immunosorbent Assay), sodass die Bestimmung dieser Werte blockweise vorgenommen wurde.

Intraoperative Parameter wie der Operationstyp, die Operationsdauer, der Blutverlust sowie die Substitution von Blutprodukten wurden dokumentiert.

Die Patienten wurden zusätzlich drei Monate nach Entlassung kontaktiert. Auf diese Weise konnte der unmittelbare Verlauf vor, während und nach der Operation als auch nach Entlassung in den Alltag dokumentiert werden. Dies geschah telefonisch.

Parameter	prae-OP	OP-Tag	Tag 3	Tag 5	Tag 7-10	Entlassung	3 Monate
Ein-/ Ausschlußkriterien	X						
Pat-Charakteristika	X						
Nebendiagnosen	X ³						
Hausmedikation	X						
Vorbehandlung	X						
Routine-BE ¹	X	X	X	X	X		
Präalbumin	X						
Faktor XIII	X	X	X	X	X		
Fibrinogen	X	X	X	X	X		
Fibrin-Monomere	X	X	X	X	X		
Chirurgische Komplikationen ²			X	X	X	X	
Anruf an Patient							X

¹üblicherweise erfolgen diese kurz postoperativ täglich und beinhaltet: Gerinnungsanalyse /Quick, PTT), Elektrolyte, Glucose, Leberwerte, Hämatologie,

²gemäß Dindo/Clavien Klassifikation und Definition der ISGPF und ISGLS (s.o.)

³Erfassung aller nicht-plasmatischer Gerinnungsstörungen (z.B. Thrombozytenfunktionsstörung, Thrombocyteopenie, etc)

Abbildung 9: Studienablauf

3.4 Statistische Auswertung

Die Daten der Studienteilnehmer wurden pseudonymisiert erfasst, indem jedem Teilnehmer eine individuelle Patientenummer zugeordnet wurde. Die Datenerhebung und -speicherung erfolgte in einer Microsoft Excel-Datenbank, die statistische Analyse wurde anschließend mit Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics 28 (SPSS Inc., Chicago, IL) durchgeführt.

Zur Identifikation von Faktoren, die unabhängig mit dem Auftreten postoperativer Komplikationen assoziiert sind, wurden multivariable logistische Regressionsanalysen angewendet. Die Variablenauswahl erfolgte auf Grundlage vorher durchgeführter univariabler Analysen.

Die Diskriminationsfähigkeit verschiedener Parameter hinsichtlich der Entwicklung von Komplikationen wurde anhand der Fläche unter der „Receiver Operating Characteristic“ (ROC) Kurve und des entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalls (95 % CI, AUROC) untersucht. Alle Analysen wurden explorativ durchgeführt, ohne Adjustierung für multiples Testen. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde definiert, jedoch sollen alle p-Werte im Zusammenhang mit den Effektschätzern kritisch interpretiert werden.

Das primäre Untersuchungsziel war die Erstellung der Kinetik der Faktor-XIII-Konzentrationen und deren Korrelation mit der chirurgischen Komplikationsrate bei Leber- und Pankreasoperationen. Die Zusammenhänge zwischen den Variablen zu verschiedenen Zeitpunkten wurden mittels Student-t-Test analysiert, wobei ein p-Wert von $<0,05$ als signifikant galt. Der t-Test wurde verwendet, um Unterschiede der Mittelwerte zwischen zwei Gruppen zu prüfen.

Die untersuchten metrischen Variablen wurden deskriptiv durch Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum sowie unteres und oberes Quartil dargestellt. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests, wobei keine signifikanten Abweichungen von einer Normalverteilung festgestellt wurden, sodass parametrische Verfahren angewendet werden konnten.

Vergleiche im zeitlichen Verlauf wurden mit einer Varianzanalyse für Messwiederholungen durchgeführt. Für den Vergleich zweier unabhängiger Gruppen wurde der t-Test für unabhängige Beobachtungen genutzt, während mehrere unabhängige Gruppen mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse auf signifikante Unterschiede untersucht wurden. Korrelationen zwischen stetigen Variablen wurden durch eine Pearson-Korrelationsanalyse bewertet.

Qualitative Variablen wurden deskriptiv durch absolute und prozentuale Häufigkeiten beschrieben und, falls erforderlich, paarweise in Kontingenztafeln dargestellt.

Grafische Darstellungen, wie Balkendiagramme, wurden zur Visualisierung kategorialer Variablen verwendet.

Alle Tests wurden zweiseitig bei einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt. Eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen wurde nicht vorgenommen, da die Ergebnisse einen explorativen und beschreibenden Charakter haben.

Ergänzend erfolgte eine statistische Auswertung mittels Cohen's d. Dies ist ein Maß für die Effektstärke und wird verwendet, um die Größe des Unterschieds zwischen zwei Mittelwerten relativ zur Standardabweichung zu quantifizieren. Es wird insbesondere bei Mittelwertvergleichen (z. B. t-Test) angewandt, um die praktische Bedeutung eines statistisch signifikanten Ergebnisses zu bewerten.

Die Interpretation erfolgt in der Regel nach Cohen (1988):

- **|d| = 0,2**: kleiner Effekt
- **|d| = 0,5**: mittlerer Effekt
- **|d| = 0,8**: großer Effekt

Cohen's d ist unabhängig von der Stichprobengröße und ergänzt den p-Wert, indem es die praktische Relevanz eines Unterschieds darstellt (101).

3.5 Ethik

Im Rahmen dieser diagnostischen Studie wurde den Patientinnen/Patienten im Rahmen routinemäßiger Blutabnahmen zusätzliche zirka 5 Milliliter Blut (insgesamt 25 Milliliter innerhalb von 10 Tagen) entnommen. Die Menge ist als unbedenklich anzusehen. Eine zusätzliche Funktion erfolgte nicht. Somit entstanden den Patient:innen keine Nachteile aus der Studienteilnahme. Die für die klinische Fragestellung relevanten Blutwerte wurden aus technischen und finanziellen Gründen nicht unmittelbar durchgeführt. Mit diesem Vorgehen wurde zudem vermieden, eine Substitution von Faktor 13 bei asymptomatischen Patienten ohne wissenschaftliche Grundlage vornehmen zu müssen. Da diese Bestimmung in der klinischen Routine auch nicht erfolgte, entstand Patientinnen/Patienten hieraus kein Nachteil. Sollte durch diese Untersuchung jedoch einen Zusammenhang zwischen der chirurgischen

Komplikationsrate und perioperativen Faktor XIII aufgezeigt werden, würde die Studienteilnahme möglicherweise zur Verbesserung der Behandlung zukünftiger Patienten beitragen. Aus diesen Gründen halten wir die Durchführung dieser Studie für medizinisch als sinnvoll und ethisch vertretbar.

Die Studie wurde nach den Regeln der Good Clinical Practice und auf Basis der Deklaration von Helsinki (7. Revision) durchgeführt. Die Durchführung der vorliegenden Studie wurde durch ein positives Ethikvotum der Ethikkommission des Landes Rheinland-Pfalz genehmigt. Alle Vorgaben und Richtlinien zur Wahrung ethischer Standards in der medizinischen Forschung wurden eingehalten.

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs

4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Unter den 123 Patienten waren 67 (54,5%) Männer und 56 (45,5%) Frauen. Das Alter lag im Median bei 65 Jahren. Der jüngste Patient war 22 Jahre alt und der älteste 86 Jahre. Insgesamt erfolgten 105 Resektionen (85,4%), 88 (84,6%) aufgrund maligner Entitäten und 16 (13%) wegen benigner Prozesse. 18 (14,6%) Patienten erhielten keine Resektion aufgrund von Irresektabilität.

Descriptive Statistics

Organ	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Pankreas Alter (Jahre)	61	66,34	11,257	38	84	61,00	69,00	75,50
Größe (cm)	60	170,20	8,305	153	188	164,25	169,50	176,00
Gewicht (Kg)	60	75,267	16,3882	43,0	113,0	62,250	72,500	89,750
BMI (kg/m ²)	60	25,819	4,4984	16,7	36,5	23,234	25,611	28,848

Leber	Alter (Jahre)	62	60,87	14,260	22	90	52,50	61,00	71,25
	Größe (cm)	62	172,13	9,620	150	193	166,75	172,00	179,25
	Gewicht (Kg)	62	79,894	18,9323	53,0	150,0	66,000	78,500	87,750
	BMI (kg/m ²)	62	26,787	4,8456	19,4	43,8	23,361	26,140	29,382

Tabelle: 2 Übersicht der Leber- und Pankreaspatienten mit Alter, Größe, Gewicht, BMI

4.1.2 Komorbiditäten

Von den 123 eingeschlossenen Patienten, hatten über die Hälfte 74 (60,2%) chronische Komorbiditäten. Der Anteil der leberresezierten Patienten und pankreasresezierten Patienten war gleichverteilt mit 37.

4.1.3 Operationen

Den etwas größeren Anteil des resezierten Kollektivs bilden die Leberresektionen mit 54 (51,4%) im Vergleich zu den Pankreasresektionen 51 (48,6%). 35 (64,8%) der Leberresektionen waren rechtsseitige Hemihepatektomien, neun (16,7%) waren linksseitige Hemihepatektomien und zehn (18,5%) andere Leberresektionsverfahren, darunter fallen Keilresektionen, zentrale Resektionen und atypische Resektionen. Im Kollektiv der Pankreasresektionen war die klassische Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple mit 22 (44%) die am häufigsten durchgeführte Operation. Als zweit häufigstes Verfahren wurde die pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie (PPPD) mit 14 (28%) Eingriffen durchgeführt, gefolgt von 6 (12%) Patienten mit distaler Pankreatektomie gleichauf mit der totalen Pankreatektomie und 2 (4%) Pankreasschwanzresektionen. Insgesamt ist die Stichprobe damit in etwa ausgewogen.

51 PANKREASRESEKTIONEN

48,08%

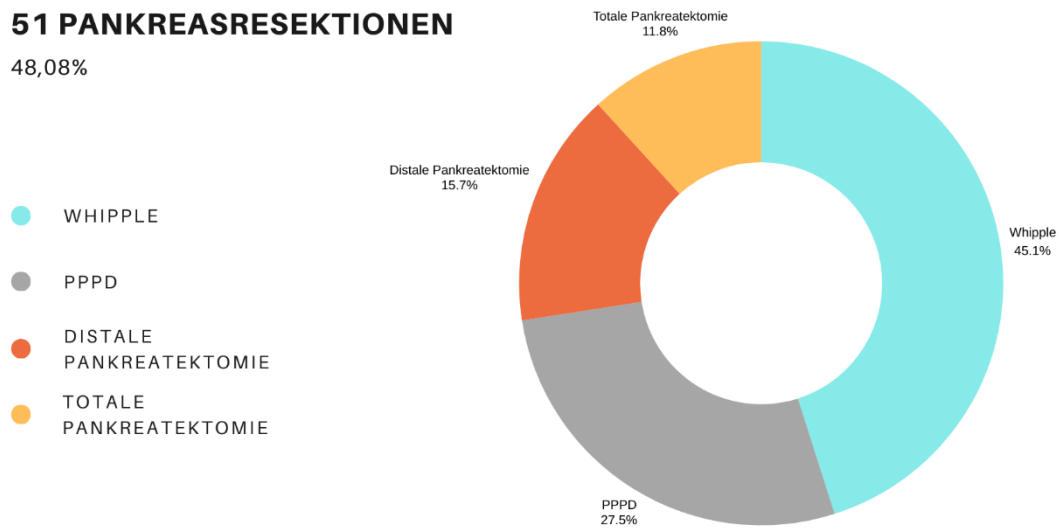


Abbildung 10: Pankreasresektionen

OP Typ Pankreas * Organ Crosstabulation

		Organ	
		Pankreas	
OP Typ Pankreas	Whipple	Count	23
		% within Organ	45,1%
	PPPD	Count	14
		% within Organ	27,5%
	Linksresektion	Count	8
		% within Organ	15,7%
	Pankreasschwanzresektion	Count	6
		% within Organ	11,8%
Total	Count	51	
	% within Organ	100,0%	

Tabelle 3: Pankreasresektionen tabellarisch aufgeführt

54 LEBERRESEKTIONEN

51,92%

- HEMIHEPATEKTONIEN RECHTS
- HEMIHEPATEKTONIEN LINKS
- ANDERE

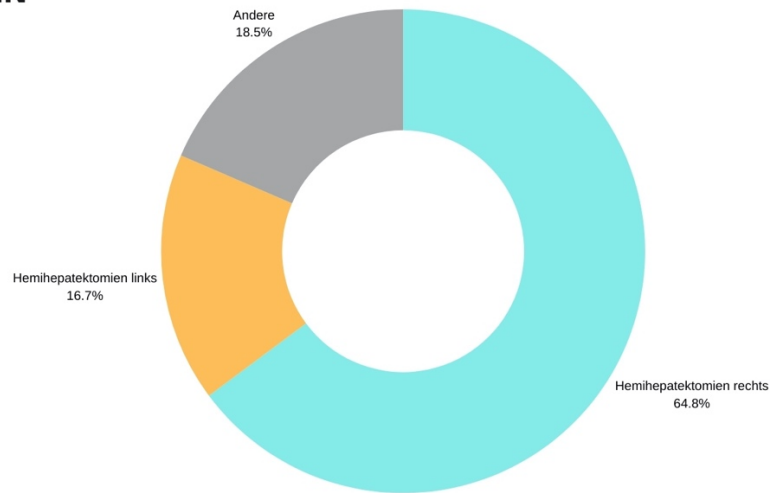


Abbildung 11: Leberresektionen

OP Typ Leber * Organ Crosstabulation

		Organ	
		Leber	
OP Typ Leber	Hemihepatektomie rechts	Count	35
		% within Organ	64,8%
	Hemihepatektomie links	Count	9
		% within Organ	16,7%
	Andere	Count	10
		% within Organ	18,5%
Total	Count	54	
	% within Organ	100,0%	

Tabelle 4: Leberresektionen tabellarisch aufgeführt

4.2 Postoperative Morbidität

4.2.1. Übersicht Postoperative Morbidität

Im gesamten Kollektiv traten bei 64 Patienten (52%) Komplikationen auf. Hiervon entfallen 26/62 (42%) auf Leber- und 39/61 (64%) auf Pankreasresektionen. Die genaue Verteilung der höchsten Komplikation pro Patient zeigt Abbildung 12.

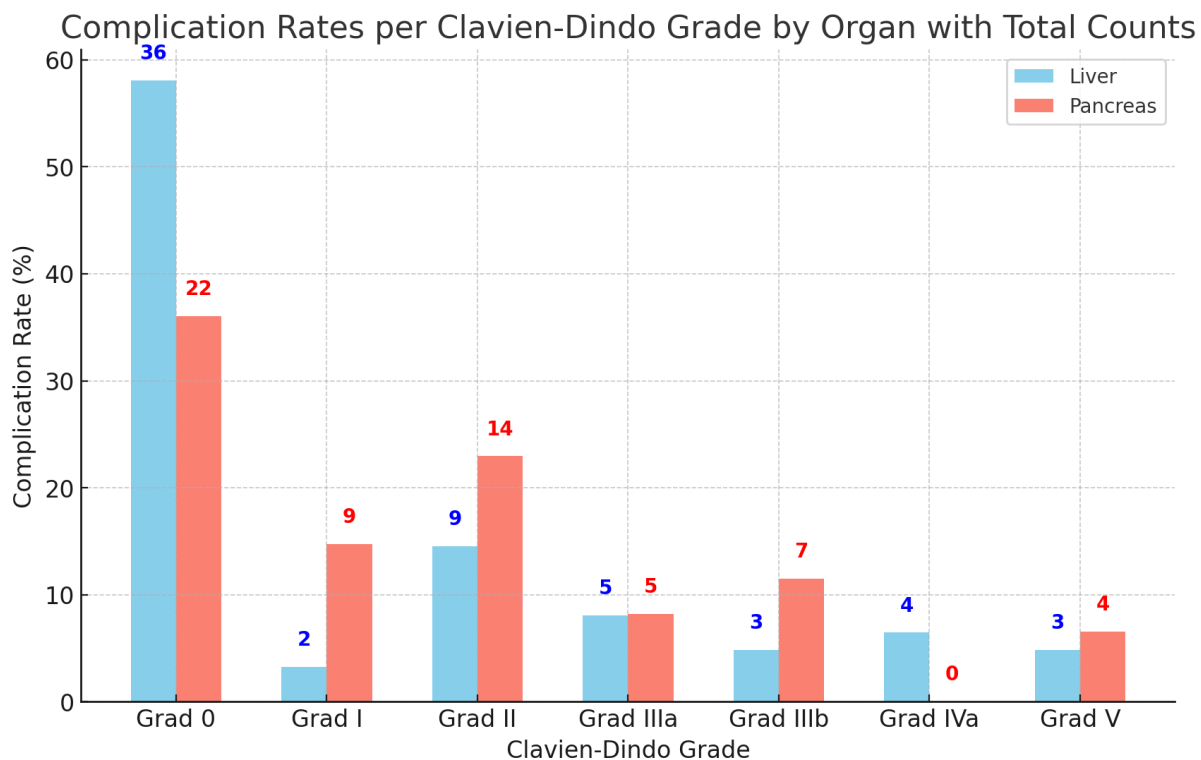


Abbildung 12: Postoperative Morbidität nach Clavien-Dindo

Legende:

Die Balkendiagramme zeigen die prozentuale Verteilung der höchsten Komplikationsgrade gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation für die Organe Leber (blau) und Pankreas (rot). Die Zahlen über den Balken geben die absolute Anzahl der Komplikationen an.

Wichtig: Es handelt sich hierbei nicht um die Gesamtzahl aller Komplikationen, sondern ausschließlich um den höchsten dokumentierten Komplikationsgrad pro Patient.

Insgesamt waren mehr Patienten nach Leberresektion komplikationsfrei im Vergleich zu Pankreasresektionen. Hierbei traten vor allem mehr leichtgradige Komplikationen nach Pankreasresektionen auf. Die Rate lebensbedrohlicher und tödlicher Komplikationen ist in beiden Gruppen vergleichbar.

4.2.2 Detaillierte Aufteilung der postoperativen Morbidität mit besonderem Augenmerk auf den zuvor festgelegten Fokus

In Ergänzung zur Komplikationseinteilung nach Clavien-Dindo wurde in dieser Studie ein besonderes Augenmerk auf spezifische postoperative Komplikationen gelegt. Dazu gehörten Pankreasfisteln, Gallenfisteln, kardiovaskuläre und respiratorische Ereignisse, Wundheilungsstörungen sowie die Notwendigkeit der Anlage perioperativer Ableitungsdrainagen. Diese spezifischen Komplikationen wurden umfassend dokumentiert.

Von den insgesamt 123 in die Studie aufgenommenen Patienten wurden 98 Patienten für diese detaillierte Komplikationsanalyse berücksichtigt. Acht Patienten, die im Verlauf verstorben sind, sowie 18 Patienten, die aus anderen Gründen aus der Studie ausgeschlossen wurden, blieben unberücksichtigt. Abbildung 13 zeigt die Verteilung der spezifischen Komplikationen.

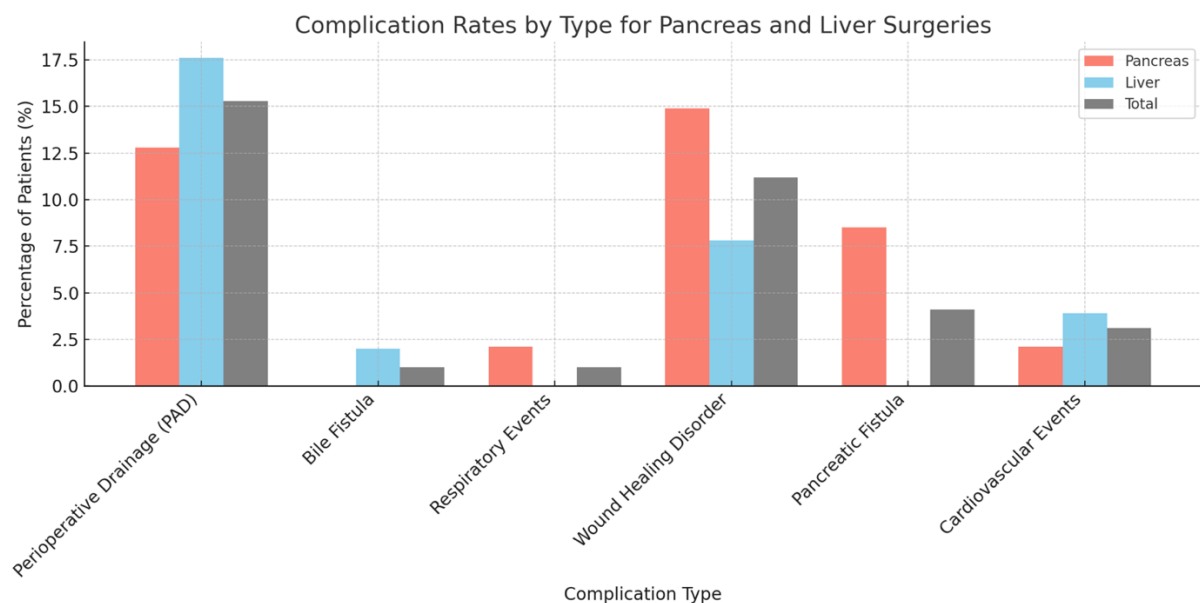


Abbildung 13: spezifische Komplikationen bei Leber- und Pankreaseingriffen. Das Diagramm zeigt die Komplikationsraten bei Bauchspeicheldrüsen- und Leberoperationen. Die roten Balken repräsentieren die Raten für Bauchspeicheldrüsenoperationen, die blauen Balken stehen für die Leberoperationen, und die grauen Balken geben die Gesamtkomplikationsraten über beide Operationsarten hinweg an. Auf der x-Achse sind die verschiedenen Komplikationstypen dargestellt, während die y-Achse den Prozentsatz der betroffenen Patienten angibt.

Die Notwendigkeit für eine radiologisch-interventionelle, postoperative Drainagenanlage war bei Leberpatienten mit 17,6 % höher als bei Pankreaspatienten mit 12,8 % und betraf insgesamt 15,3% der Patienten des Kollektivs.

Eine Gallenfistel wurde bei 2% der Leberpatienten beobachtet. Insgesamt ist diese Komplikation in unserer Studie selten (1%).

Respiratorische Komplikationen traten bei 2,1% der Pankreaspatienten und keine bei Leberpatienten auf, was eine Gesamtrate von 1% ergibt. Störungen in der Wundheilung waren bei Pankreaspatienten häufiger (14,9%) im Vergleich zu Leberpatienten (7,8%), insgesamt traten diese bei 11,2% der Patienten auf. Eine Pankreasfistel wurde bei 4 Pankreaspatienten (5%) verzeichnet. Kardiovaskuläre Komplikationen waren bei Leberpatienten häufiger (3,9%) als bei Pankreaspatienten (2,1%), mit einer Gesamthäufigkeit von 3,1%.

4.3 Postoperative Laborparameter

Die Messung des Faktor XIII im perioperativen Verlauf stellt den Fokus dieser Untersuchung dar und es soll ein möglicher Zusammenhang mit der Entstehung und dem Schweregrad von Komplikationen untersucht werden. Da jedoch auch andere Parameter einen möglichen Einfluss darstellen wurden folgende Laborparameter perioperativ gemessen und genauer betrachtet: Präalbumin, Faktor XIII, Leukozyten, CRP, Quick-Wert und Fibrinogen.

4.3.1 Leukozyten

Der präoperative Mittelwert der Leukozyten betrug $8,46 \times 10^9/l$, $8,4 \times 10^9/l$ für die Leber- und $8,5 \times 10^9/l$ für die Pankreasresektionen. Die Werte sind somit vergleichbar. Diese und die Werte des weiteren Verlaufs sind in Abbildung 14 dargestellt.

Bei den Pankreas-Eingriffen sind die Werte generell höher. Die hohen Standardabweichungen am OP-Tag lassen eine hohe Varianz der Reaktionen auf die OP vermuten. Die Leukozyten steigen in beiden Gruppen an Tag 7-10 wieder an, was

wahrscheinlich durch den Einfluss der Patienten mit (zum Teil schwerwiegenden) Komplikationen zu erklären ist.

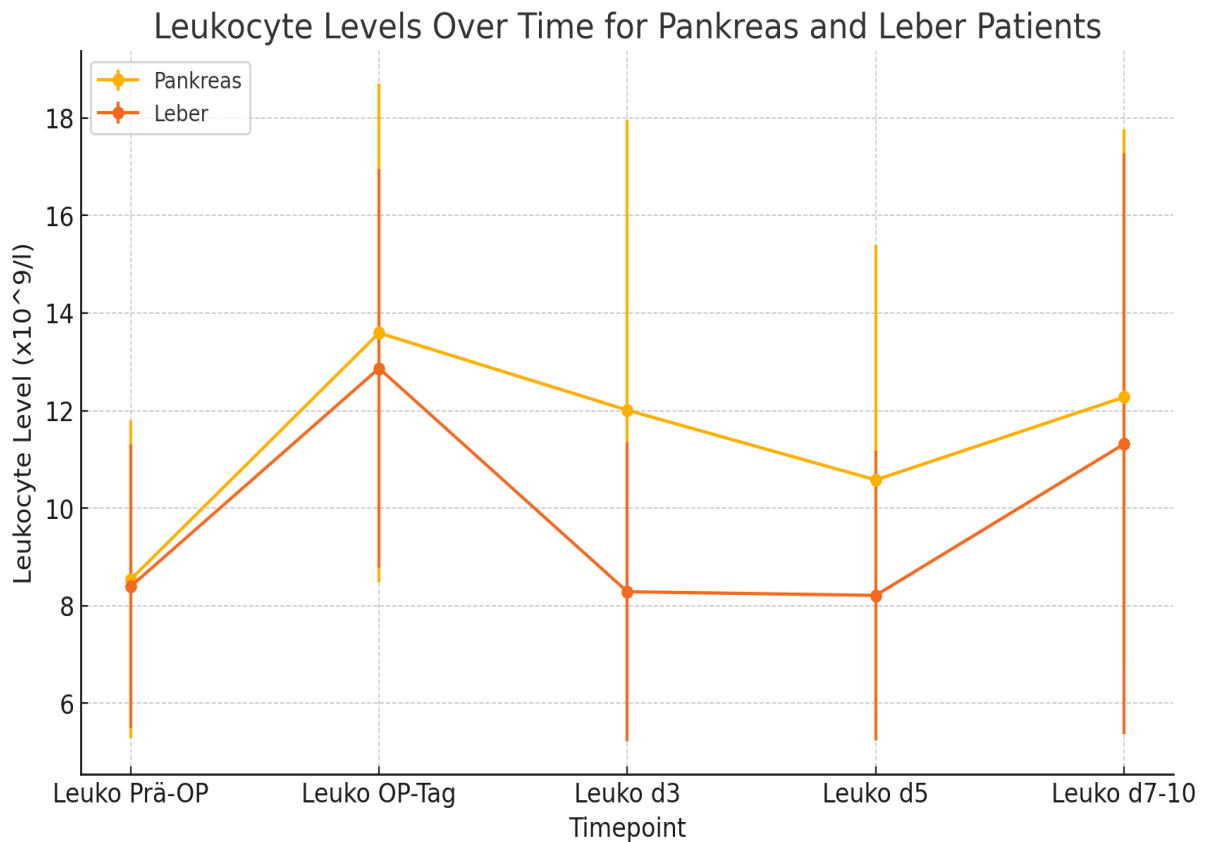


Abbildung 14: Leukozyten-Werte im Verlauf. Das Diagramm zeigt die Entwicklung der Leukozytenwerte ($\times 10^9/l$) an den jeweiligen Tagen bei Leber- und Pankreaspatienten an. Die gelbe Linie repräsentiert die Leukozytenwerte der Pankreaspatienten, während die orangene Linie die Werte der Leberpatienten darstellt. Die vertikalen Linien geben die Streuung der Werte an.

4.3.2 Fibrinogen

Der Fibrinogenwert ist zunächst bei beiden Patientengruppen gleich, nimmt dann am Tag der OP rapide ab, um dann an Tag drei recht stark zuzunehmen (siehe Tabelle 5). Zudem sinkt die Standardabweichung, was auf ein ähnliches und prädiktives Verhalten der Werte hinweist. An Tag fünf sind die Standardabweichungen hingegen wieder recht hoch, sodass es naheliegt, dass hier unterschiedliche Verlaufsdynamiken oder divergierende Entwicklungsmuster in der Patientengruppe auftreten könnten.

Organ		N	Mean	Std. Deviation
Pankreas	Fibrinogen Prä-OP (mg/dl)	59	428,56	137,162
	Fibrinogen OP-Tag (mg/dl)	53	318,02	100,428
	Fibrinogen d3 (mg/dl)	47	619,32	168,636
	Fibrinogen d5 (mg/dl)	44	606,75	183,964
	Fibrinogen d9 (mg/dl)	43	543,81	141,620
Leber	Fibrinogen Prä-OP (mg/dl)	58	430,26	152,332
	Fibrinogen OP-Tag (mg/dl)	49	294,92	97,604
	Fibrinogen d3 (mg/dl)	44	455,36	141,398
	Fibrinogen d5 (mg/dl)	41	473,00	160,679
	Fibrinogen d9 (mg/dl)	32	531,78	150,517

Tabelle 5: Fibrogen-Werte perioperativ

4.3.3 CRP

Beide Patientengruppen (Pankreas und Leber) zeigen einen signifikanten Anstieg des CRP-Wertes an Tag 3 nach der Operation.

Nach dem Höhepunkt an Tag 3 nimmt der CRP-Wert in beiden Gruppen wieder ab. Bei Pankreaspatienten fällt der Wert jedoch schneller ab als bei Leberpatienten, bei denen sich die CRP-Werte langsamer normalisieren.

Die Standardabweichungen sind relativ groß, was auf eine hohe individuelle Variabilität in der Entzündungsreaktion nach der Operation hindeutet.

Organ		N	Mean	Std. Deviation
Pankreas	CRP Prä-OP (mg/dl)	61	16,6108	31,94660
	CRP OP-Tag (mg/dl)	59	30,8753	37,21382
	CRP d3 (mg/dl)	56	186,2968	85,08060
	CRP d5 (mg/dl)	53	125,79	81,700
	CRP d7-10 (mg/dl)	53	94,558	72,3754
Leber	CRP Prä-OP (mg/dl)	59	18,2132	34,86244
	CRP OP-Tag (mg/dl)	56	23,6052	28,31674
	CRP d3 (mg/dl)	57	120,7895	67,90191
	CRP d5 (mg/dl)	53	98,09	59,176
	CRP d7-10 (mg/dl)	48	102,554	73,5846

Tabelle 6: Tabellarische Darstellung der CRP-Werte im Verlauf

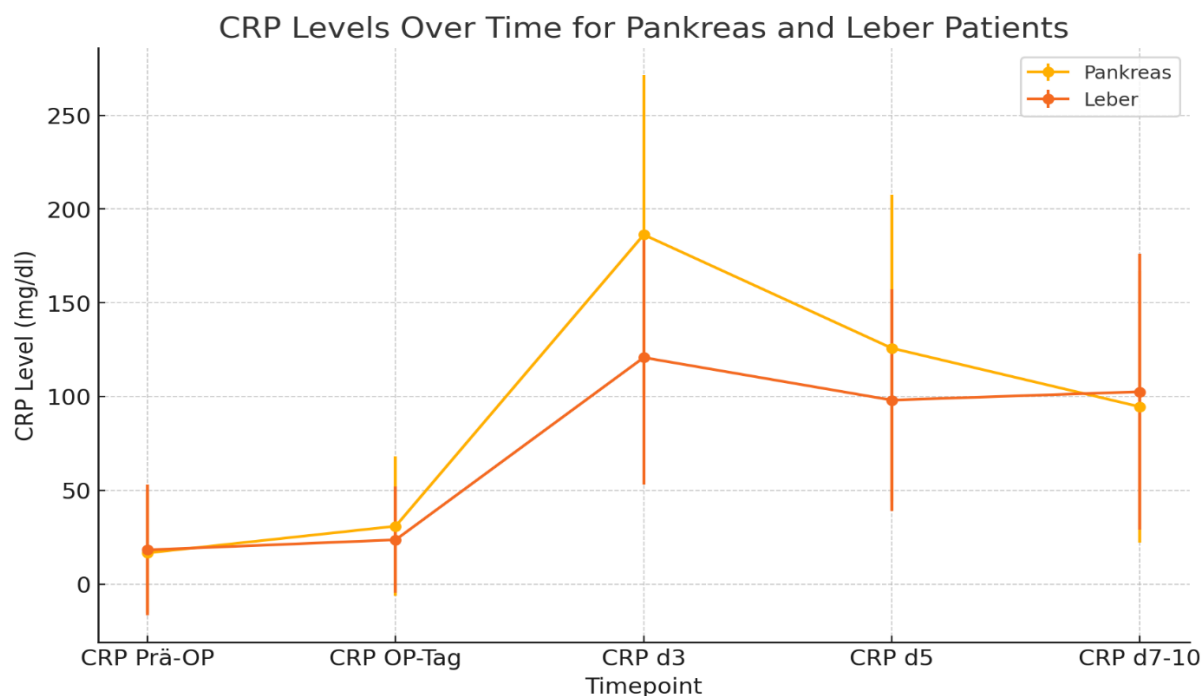


Abbildung 15: CRP-Werte im Verlauf bei Leber- und Pankreaspatienten. Das Diagramm zeigt die Entwicklung der CRP Werte (mg/dl) an den jeweiligen Tagen bei Leber- und Pankreaspatienten an. Die gelbe Linie repräsentiert die CRP-Werte der Pankreaspatienten, während die orangene Linie die Werte der Leberpatienten darstellt. Die vertikalen Linien geben die Streuung der Werte an.

4.3.4 Quick-Wert

Organ		N	Mean	Std. Deviation
Pankreas	Quick OP-Tag (%)	59	85,2078	19,14801
	Quick d3 (%)	51	90,61	22,860
	Quick d5 (%)	46	92,13	19,775
	Quick d7-10 (%)	47	90,53	20,089
Leber	Quick OP-Tag (%)	54	79,2222	16,12998
	Quick d3 (%)	49	75,94	20,127
	Quick d5 (%)	42	86,67	19,101
	Quick d7-10 (%)	38	94,29	20,071

Tabelle 7: Tabellarische Darstellung der Quick-Werte im Verlauf

Auch beim Quick kann erst eine Zunahme der Werte an Tag 3 verzeichnet werden. An Tag 5 wird der Höchstwert der Standardabweichung erreicht, was auf eine höhere Varianz der Werte hindeutet.

Die Zunahme der Quick-Werte an Tag 3 und die hohe Varianz an Tag 5 verdeutlichen, dass der Quick-Wert im frühen postoperativen Verlauf stark schwankt.

Die vorliegende Grafik und Tabelle geben Auskunft über den Verlauf des Quick-Werts in den ersten Tagen nach dem operativen Eingriff und dessen diagnostische Aussagekraft in Form der ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic).

Abbildung: ROC Quick

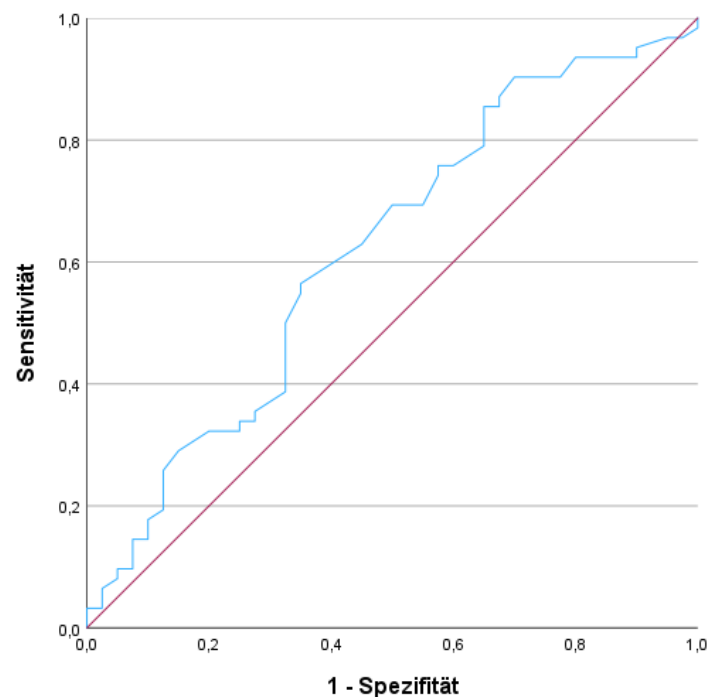


Abbildung 16: ROC Kurve für Prä-OP-Quick Wert. Das Diagramm zeigt eine ROC-Kurve, die die diagnostische Genauigkeit des präoperativen Quick-Wertes darstellt. Auf der x-Achse ist der Wert von 1-Spezifität angegeben, der die Rate falsch-positiver Ergebnisse darstellt. Die y-Achse zeigt die Sensitivität, also die Rate korrekt erkannter positiver Fälle. Die blaue Linie repräsentiert die Leistungsfähigkeit des präoperativen Quick-Wertes, während die diagonale rote Linie die Referenzlinie für eine zufällige Klassifikation darstellt.

Fläche	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,619	,058	,043	,506	,732

Tabelle 8: Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,619, was auf eine mäßige Trennfähigkeit hinweist. Das asymptotische 95%-Konfidenzintervall reicht von 0,506 bis 0,732, mit einer asymptotischen Signifikanz von $p = 0,043$, was die statistische Relevanz der Ergebnisse bestätigt.

Der Quick-Wert zeigt zunächst an Tag 3 postoperativ eine Zunahme. An Tag 5 erreicht die Standardabweichung ihren höchsten Wert, was eine größere Streuung und somit eine höhere Varianz der Quick-Werte unter den Patienten anzeigt. Die ROC-Kurve, dargestellt durch den Wert „Fläche unter der Kurve“ (AUC = Area Under the Curve), gibt die diagnostische Aussagekraft des präoperativen Quick-Werts für das Vorhersagen eines bestimmten Outcomes an, wie etwa Komplikationen oder eingeschränkte Gerinnungsfunktion. Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,619.

4.3.5 Faktor XIII

Die regelhafte Messung des Faktor XIII ist in Einzelfällen nicht vollständig erfolgt. Dies wird im Diskussionsteil weiter ausgeführt. Dies erklärt auch die relativ geringe Standardabweichung im Datensatz, die auf eine homogene Stichprobe hinweist.

Bei Leberpatienten zeigt sich eine verzögerte Erholung der Faktor-XIII-Werte. In den ersten postoperativen Tagen bleiben die Werte unter dem präoperativen Niveau. Selbst am 7. bis 10. postoperativen Tag erreichen die Werte nicht die präoperativen Ausgangswerte. Siehe Abbildung 17.

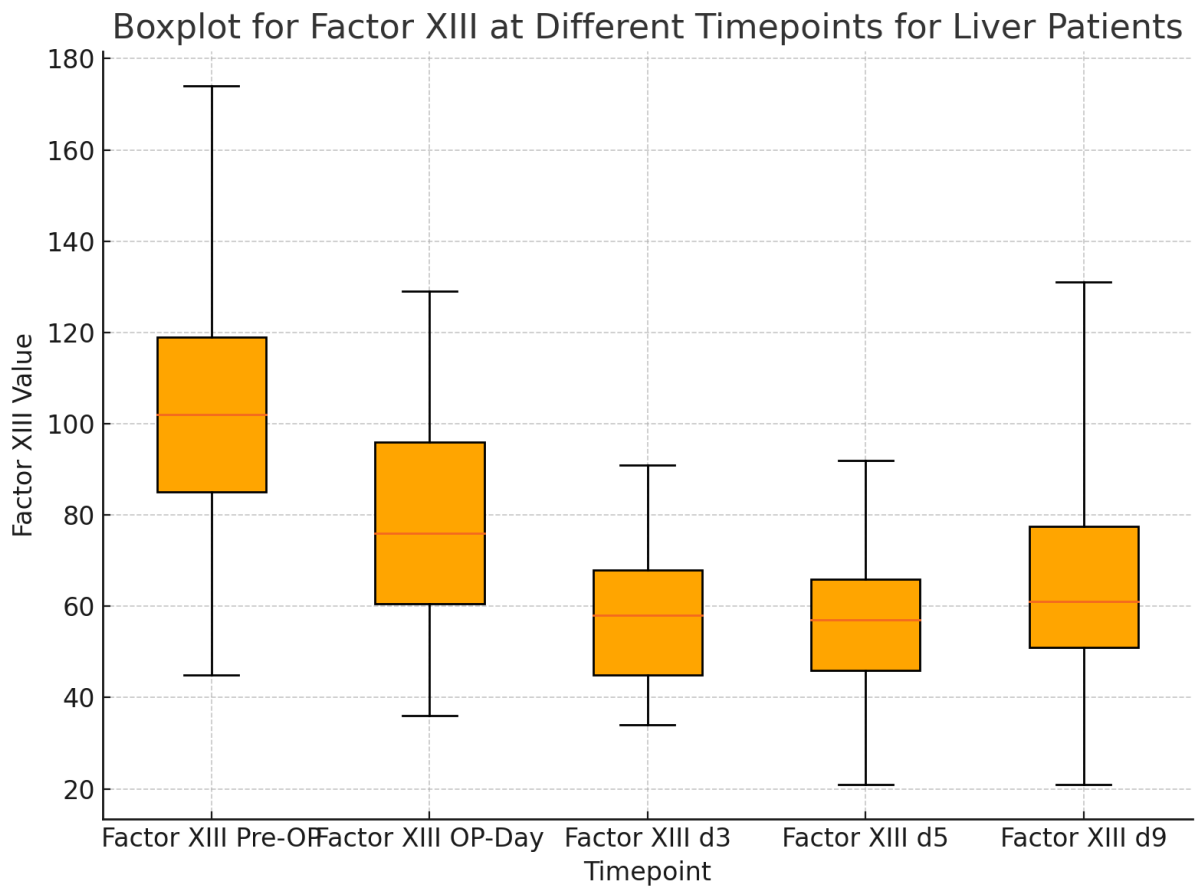


Abbildung 17: Boxplot-Graphik mit Darstellung der Faktor XIII Werte perioperativ bei Leberpatienten. Die x-Achse zeigt die Messzeitpunkte: präoperativ (Factor XIII Pre-OP), am Operationstag (Factor XIII OP-Day), sowie an den Tagen 3 (Factor XIII d3), 5 (Factor XIII d5) und 7-10 (Factor XIII d9) nach der Operation. Die y-Achse stellt die gemessenen Werte von Faktor XIII dar. Jeder Boxplot repräsentiert die Verteilung der Werte, wobei der mittlere Strich die Medianwerte angibt, die Box die Interquartilsabstände (25. bis 75. Perzentil) darstellt und die Linien (Whisker) die gesamte Spannweite der nicht-ausreißerischen Daten visualisieren.

Faktor XIII	Median
Faktor XIII Prä-OP	102
Faktor XIII OP-Tag	76
Faktor XIII d3	58
Faktor XIII d5	57
Faktor XIII d7-10	61

Tabelle 9: Medianwerte Faktor XIII perioperativ Leber

Im Gegensatz dazu beginnen die Faktor-XIII-Werte bei Pankreaspatienten bereits ab dem dritten postoperativen Tag langsam zu steigen an. Bis zum 7. bis 10. postoperativen Tag stabilisieren sie sich auf einem Niveau, welches sich früher dem Ausgangswert nähert. Auch diese Ergebnisse werden durch eine Boxplot-Grafik veranschaulicht.

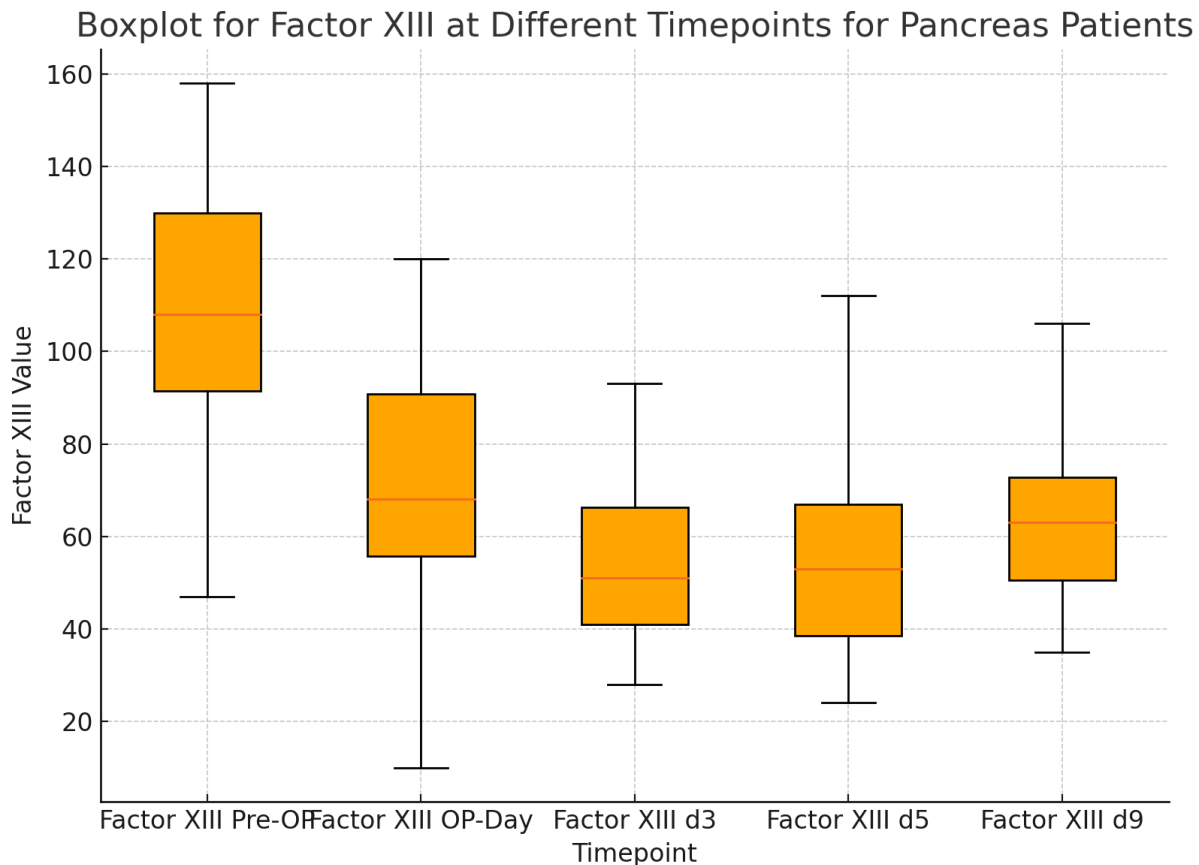


Abbildung 18: Boxplot-Graphik mit Darstellung der Faktor XIII Werte perioperativ bei Pankreaspatienten. Die x-Achse zeigt die Messzeitpunkte: präoperativ (Faktor XIII Prä-OP), am Operationstag (Faktor XIII OP-Day), sowie an den Tagen 3 (Faktor XIII d3), 5 (Faktor XIII d5) und 7-10 (Faktor XIII d9) nach der Operation. Die y-Achse stellt die gemessenen Werte von Faktor XIII dar. Jeder Boxplot repräsentiert die Verteilung der Werte, wobei der mittlere Strich die Medianwerte angibt, die Box die Interquartilsabstände (25. bis 75. Perzentil) darstellt und die Linien (Whisker) die gesamte Spannweite der nicht-ausreißerischen Daten visualisieren.

Faktor XIII	Median
Faktor XIII Prä-OP	108
Faktor XIII OP-Tag	68

Faktor XIII d3	51
Faktor XIII d5	53
Faktor XIII d7-10	63

Tabelle 10: Medianwerte Faktor XIII perioperativ Pankreas

Der Vergleich der Boxplot-Grafiken zeigt deutliche Unterschiede im postoperativen Verlauf der Faktor-XIII-Werte zwischen Leber- und Pankreaspatienten. Beide Gruppen beginnen präoperativ mit vergleichbaren Mittelwerten (Leber: 102,04; Pankreas: 107,60).

Am OP-Tag ist ein signifikanter Abfall der Faktor-XIII-Werte bei beiden Gruppen zu beobachten. Der Rückgang ist jedoch bei Leberpatienten weniger ausgeprägt, was auf eine erhaltene, wenn auch eingeschränkte Synthesekapazität des verbliebenen Lebergewebes hindeutet. Darauf wird im Diskussionsteil weiter eingegangen.

Pankreaspatienten zeigen eine schnellere Erholung. Ihre Werte stabilisieren sich bis Tag 7-10 auf einem Niveau, das näher am Ausgangswert liegt. Dies deutet darauf hin, dass die intakte Leber weiterhin ungehindert Faktor XIII produzieren kann.

Die Werte bei Leberpatienten bleiben dagegen bis Tag 7-10 unter dem präoperativen Niveau. Diese verzögerte Erholung reflektiert die eingeschränkte Syntheseleistung der Leber nach einer erfolgten Parenchymresektion.

Die größere Variabilität der Werte bei Leberpatienten, insbesondere am OP-Tag und an den Tagen 7-10, deutet auf individuelle Unterschiede in der Regenerationskapazität hin. Dies steht im Gegensatz zur homogeneren Erholung bei Pankreaspatienten.

Die Normalverteilung der Daten wurde durch den Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test überprüft. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Abweichungen von der Normalverteilung ($p \geq 0,05$). Daher war der Einsatz parametrischer Tests wie des T-Tests gerechtfertigt.

Die Ergebnisse der statistischen Tests, einschließlich des T-Tests und der Analyse der Kovarianz (ANCOVA) zeigten:

- Ein signifikanter Abfall der Faktor-XIII-Werte am OP-Tag ($p < 0,001$, insbesondere zwischen prä OP Tag und OP Tag).
- Unterschiede im Erholungsmuster zwischen den beiden Gruppen, mit signifikant höheren Werten bei Pankreaspatienten.

Die Tabellen 10 und 11 fassen die Ergebnisse der Normalitätstests und der deskriptiven Statistiken zusammen.

Die Tests wurden unabhängig von chronischen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, höhergradigen Morbiditäten und anderen chronischen Komorbidität durchgeführt. Es zeigte sich, dass der Faktor XIII signifikant vom prä-OP zum OP-Tag fällt.

Faktor XIII Werte

Organ		N	Mean	Std. Deviation
Pankreas	Faktor XIII Prä-OP	57	107,60	24,390
	Faktor XIII OP-Tag	46	71,30	24,222
	Faktor XIII d3	46	53,91	16,116
	Faktor XIII d5	45	55,00	20,057
	Faktor XIII d7-10	42	63,45	16,644
Leber	Faktor XIII Prä-OP	55	102,04	26,603
	Faktor XIII OP-Tag	49	77,84	21,552
	Faktor XIII d3	43	58,42	14,272
	Faktor XIII d5	43	56,67	14,666
	Faktor XIII d7-10	33	64,06	21,971

Tabelle 11: Deskriptive Statistik der Faktor-XIII-Werte bei Leber- und Pankreaspatienten

Der folgende Abschnitt präsentiert die Ergebnisse einer Analyse, die den Faktor XIII-Wert vor der Operation (prä OP) und am dritten Post-OP-Tag vergleicht. Die Daten werden graphisch als Fläche unter der Kurve dargestellt, um den Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten zu visualisieren. Die Tabelle zeigt die wichtigsten statistischen Kennwerte: Die Fläche der Kurve beträgt 0,637, mit einem Standardfehler von 0,055 und einer asymptotischen Signifikanz von 0,018. Das Konfidenzintervall für diese Fläche reicht von 0,528 bis 0,746.

Faktor XIII Delta prä OP- post OP Tag 3

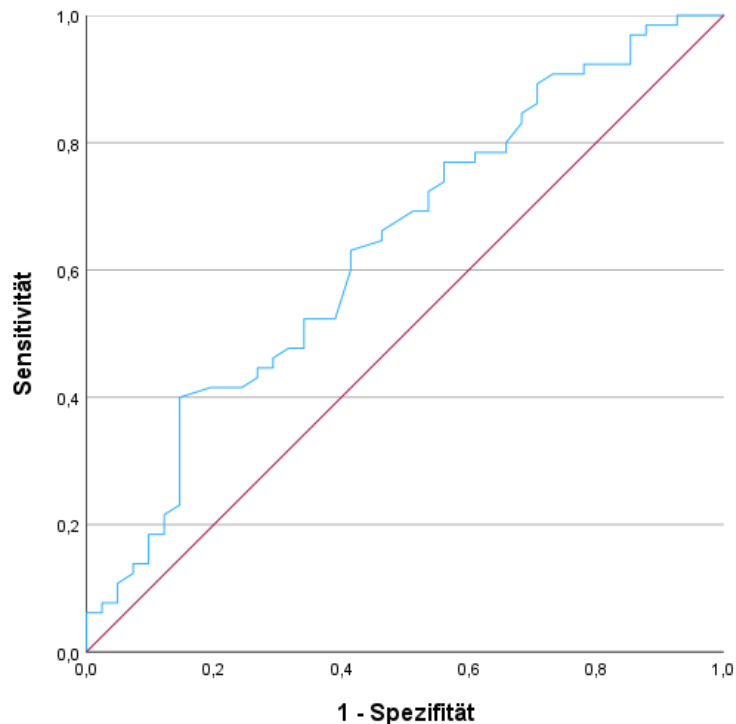


Abbildung 19: Variable(n) für Testergebnis Faktor XIII prä OP – post OP Tag 3

Die Variablen lassen sich graphisch als Fläche der Kurve darstellen. Dafür gelten folgende Ergebnisse:

Variable(n) für Testergebnis: XIII prä OP-post OP Tag 3

Fläche	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
0,637	0,055	0,018	0,528	0,746

Tabelle 12: Die Abbildung zeigt die Ergebnisse der ROC-Analyse für die Veränderung des Faktors XIII zwischen präoperative und dem 3. postoperativen Tag. Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,637, was auf eine moderate Trennfähigkeit des Faktor XIII zur Differenzierung der Ergebnisse hinweist. Der Standardfehler beträgt 0,055, was die Unsicherheit der AUC-Schätzung angibt. Die asymptotische Signifikanz von $p = 0,018$ weist auf eine statistisch signifikante Abweichung der AUC von 0,5 hin, was die Relevanz der Ergebnisse bestätigt. Das 95%-Konfidenzintervall reicht von 0,528 bis 0,746 und zeigt die Streuung der AUC-Schätzung.

4.4 Subgruppenanalyse

Ein statistischer Vergleich der Faktor-XIII-Produktion wurde unter Anwendung eines T-Tests durchgeführt. Dabei erfolgte eine Analyse sowohl zwischen malignen

Indikationen als auch zwischen Patientengruppen mit geringgradigen und höhergradigen Komplikationen.

Nun wurde ein Within-Subjects-Design-Test durchgeführt, der Aufschluss über die Veränderung der Faktor-XIII-Werte im postoperativen Verlauf geben sollte, wie in der Tabelle 13 gezeigt wird. Dabei wurde für jede Organgruppe einzeln getestet.

Organ			Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.		
Pankreas	Faktor XIII	Sphericity Assumed	69260,994	4	17315,248	87,403	<0.001		
		Greenhouse-Geisser	69260,994	2,629	26341,708	87,403	<0.001		
		Huynh-Feldt	69260,994	2,905	23842,783	87,403	<0.001		
		Lower-bound	69260,994	1,000	69260,994	87,403	<0.001		
	Error (Faktor1)	Sphericity Assumed	23773,006	120	198,108				
		Greenhouse-Geisser	23773,006	78,880	301,383				
		Huynh-Feldt	23773,006	87,147	272,792				
		Lower-bound	23773,006	30,000	792,434				
		Leber	Faktor XIII	Sphericity Assumed	41456,640	4	10364,160	39,973	<0.001
				Greenhouse-Geisser	41456,640	2,154	19249,971	39,973	<0.001
Huynh-Feldt	41456,640			2,438	17004,214	39,973	<0.001		
Lower-bound	41456,640			1,000	41456,640	39,973	<0.001		
Error (Faktor1)	Sphericity Assumed		19704,960	76	259,276				
	Greenhouse-Geisser		19704,960	40,918	481,568				
	Huynh-Feldt		19704,960	46,322	425,387				
	Lower-bound		19704,960	19,000	1037,103				

Tabelle 13: Within-Subjects-Design-Test

Wie anhand der Tabelle 12 gesehen werden kann, zeigt sich eine signifikante Veränderung im Verlauf der Faktor-XIII-Werte (ANOVA für Messwiederholungen, $p < 0,001$ in beiden Organgruppen).

Zusätzlich erfolgte ein Paarvergleich der Faktor XIII Werte an unterschiedlichen perioperativen Tagen für die jeweiligen Organgruppen. Sowohl bei Pankreas als auch bei Leberpatienten zeigen sich vergleichbare, signifikante Änderungen der Faktor XIII Werte im postoperativen Verlauf.

Pairwise Comparisons				
Organ	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^b	95% Confidence Interval for Difference ^b

						Lower Bound	Upper Bound
Pankreas	Faktor XIII Prä-OP	Faktor XIII OP-Tag	38.161*	4,374	<0.001	24,908	51,414
		Faktor XIII d3	58.548*	4,074	<0.001	46,205	70,892
		Faktor XIII d5	55.097*	4,362	<0.001	41,880	68,313
		Faktor XIII d7-10	47.677*	4,665	<0.001	33,544	61,811
	Faktor XIII OP-Tag	Faktor XIII Prä-OP	-38.161*	4,374	<0.001	-51,414	-24,908
		Faktor XIII d3	20.387*	3,335	<0.001	10,284	30,490
		Faktor XIII d5	16.935*	3,306	<0.001	6,918	26,953
		Faktor XIII d7-10	9,516	3,836	0,190	-2,107	21,140
	Faktor XIII d3	Faktor XIII Prä-OP	-58.548*	4,074	<0.001	-70,892	-46,205
		Faktor XIII OP-Tag	-20.387*	3,335	<0.001	-30,490	-10,284
		Faktor XIII d5	-3,452	1,670	0,475	-8,511	1,608
		Faktor XIII d7-10	-10.871*	2,236	<0.001	-17,647	-4,095
	Faktor XIII d5	Faktor XIII Prä-OP	-55.097*	4,362	<0.001	-68,313	-41,880
		Faktor XIII OP-Tag	-16.935*	3,306	<0.001	-26,953	-6,918
		Faktor XIII d3	3,452	1,670	0,475	-1,608	8,511
		Faktor XIII d7-10	-7,419	2,595	0,077	-15,281	0,442
	Faktor XIII d7-10	Faktor XIII Prä-OP	-47.677*	4,665	<0.001	-61,811	-33,544
		Faktor XIII OP-Tag	-9,516	3,836	0,190	-21,140	2,107
		Faktor XIII d3	10.871*	2,236	<0.001	4,095	17,647
		Faktor XIII d5	7,419	2,595	0,077	-0,442	15,281
Leber	Faktor XIII Prä-OP	Faktor XIII OP-Tag	30.950*	6,181	0,001	11,332	50,568
		Faktor XIII d3	52.550*	6,580	<0.001	31,665	73,435
		Faktor XIII d5	53.750*	6,408	<0.001	33,413	74,087
		Faktor XIII d7-10	49.050*	7,032	<0.001	26,733	71,367
	Faktor XIII OP-Tag	Faktor XIII Prä-OP	-30.950*	6,181	0,001	-50,568	-11,332
		Faktor XIII d3	21.600*	3,614	<0.001	10,131	33,069
		Faktor XIII d5	22.800*	3,629	<0.001	11,282	34,318
		Faktor XIII d7-10	18,100	5,828	0,058	-0,396	36,596
	Faktor XIII d3	Faktor XIII Prä-OP	-52.550*	6,580	<0.001	-73,435	-31,665
		Faktor XIII OP-Tag	-21.600*	3,614	<0.001	-33,069	-10,131
		Faktor XIII d5	1,200	2,035	1,000	-5,258	7,658
		Faktor XIII d7-10	-3,500	3,625	1,000	-15,004	8,004
	Faktor XIII d5	Faktor XIII Prä-OP	-53.750*	6,408	<0.001	-74,087	-33,413
		Faktor XIII OP-Tag	-22.800*	3,629	<0.001	-34,318	-11,282
		Faktor XIII d3	-1,200	2,035	1,000	-7,658	5,258
		Faktor XIII d7-10	-4,700	3,128	1,000	-14,628	5,228
	Faktor XIII d7-10	Faktor XIII Prä-OP	-49.050*	7,032	<0.001	-71,367	-26,733
		Faktor XIII OP-Tag	-18,100	5,828	0,058	-36,596	0,396
		Faktor XIII d3	3,500	3,625	1,000	-8,004	15,004
		Faktor XIII d5	4,700	3,128	1,000	-5,228	14,628

Based on estimated marginal means

*. The mean difference is significant at the .05 level.

b. Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.

Tabelle 14: Faktor XIII Werte perioperativ bei Leber- sowie Pankreaspatienten Post-Hoc-Paarvergleiche. p-Werte rot markiert bei signifikantem Unterschied, sonst grau

Der paarweise deskriptive Vergleich der Faktorengruppen zeigte, dass sich die Faktor-XIII-Werte signifikant unterscheiden. Nun wurde auf Komplikationen getestet. Bei einem Vergleich zwischen leichtgradigen und höhergradigen Komplikationen zeigte sich lediglich bei Leberpatienten am postoperativen Tag 9 ein signifikanter Wert von $p = 0.012$. Auf eine tabellarische Darstellung wurde verzichtet.

Die Analyse der Effektstärke wurde ergänzend zur Prüfung statistischer Signifikanz durchgeführt, um die praktische Relevanz der Unterschiede zwischen den unabhängig gemessenen Gruppen zu bewerten. Dabei wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewandt, und die Effektstärke mittels Cohen's d berechnet, dass die Größe des Unterschieds relativ zur Standardabweichung quantifiziert. Am Post-OP-Tag 9 ergab sich für die Pankreaspatienten ein moderater Effekt mit $|d| = 0,494$, während bei den Leberpatienten ein starker Effekt mit $|d| = 0,928$ festgestellt wurde.

4.4.1 Revision

Die Daten der Patienten mit Revision wurden ebenfalls analysiert, wobei ergänzend ein Effektstärkentest für unabhängige Stichproben durchgeführt wurde. Zunächst wurde mit dem Levene-Test die Gleichheit der Varianzen überprüft, um die Voraussetzungen für den t-Test zu prüfen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Varianzen der Faktor-XIII-Werte bei den Pankreaspatienten am Prä-OP-Tag mit einem p-Wert von 0,027 und bei den Leberpatienten am Post-OP-Tag 9 mit einem p-Wert von 0,02 signifikant unterschiedlich waren.

Dementsprechend wurde der t-Test unter Berücksichtigung ungleicher Varianzen durchgeführt, um Unterschiede in den Mittelwerten der Faktor-XIII-Werte zu analysieren. Die Ergebnisse des t-Tests und des Effektstärkentests (Cohen's d) bestätigen, dass insbesondere bei den Leberpatienten am Post-OP-Tag 7-10 signifikante Unterschiede in den Faktor-XIII-Werten vorliegen. Somit kann bei dieser Patientengruppe von einem relevanten Unterschied in der Faktor-XIII-Produktion ausgegangen werden.

Der Effektstärkentest, wie in Tabelle 16 im Anhang, zeigte nun auch signifikante Faktor XIII-Werte beim Cohen's d Test bei den Pankreaspatienten am Post-OP-Tag 5 mit $|d| = 0.364$ und am Post-OP-Tag 7-10 $|d| = 0.544$. Hingegen konnte bei den Leberpatienten bereits am Post-OP-Tag 3 eine Effektstärke von $|d| = 0.543$ und am Tag 5 $|d| = 0.522$ gemessen werden; an Tag 7-10 erreichte der Faktor XIII-Wert $|d| = 1.313$. Dementsprechend ist die Effektstärke bei den Leberpatienten am höchsten.

4.4.2 Dignität

In Korrelation mit der Dignität waren keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen, weder in der Leber- noch in der Pankreaskohorte. Auch zusätzliche t-tests wiesen keine Signifikanz auf.

Dignität

		Descriptive Statistics								
Organ	Dignität		N	Mean	Std. Deviation	Min	Max	Percentiles		
								25th	50th (Median)	75th
Pankreas	maligne	Faktor XIII Prä-OP	48	106,02	25,084	47	158	87,75	106,00	127,50
		Faktor XIII OP-Tag	38	71,97	23,794	21	120	55,75	67,00	90,75
		Faktor XIII d3	37	52,32	15,197	28	89	40,00	51,00	60,50
		Faktor XIII d5	35	52,89	18,998	24	105	37,00	48,00	66,00
		Faktor XIII d9	33	62,55	16,012	35	106	50,00	63,00	72,50
	benigne	Faktor XIII Prä-OP	9	116,00	19,313	84	142	99,00	114,00	131,00
		Faktor XIII OP-Tag	8	68,13	27,663	10	95	54,50	73,00	91,00
		Faktor XIII d3	9	60,44	19,027	39	93	41,00	64,00	74,50
		Faktor XIII d5	10	62,40	22,911	31	112	46,25	60,50	76,25
		Faktor XIII d9	9	66,78	19,454	39	103	50,50	67,00	77,50
Leber	maligne	Faktor XIII Prä-OP	42	103,29	26,734	45	174	90,50	105,00	119,75
		Faktor XIII OP-Tag	36	79,94	20,986	36	129	63,00	77,00	97,50
		Faktor XIII d3	33	59,06	13,449	34	84	46,00	62,00	68,50
		Faktor XIII d5	31	58,19	14,643	21	81	44,00	60,00	67,00
		Faktor XIII d9	23	64,22	18,281	33	107	50,00	65,00	78,00
	benigne	Faktor XIII Prä-OP	13	98,00	26,830	59	149	74,00	100,00	118,50
		Faktor XIII OP-Tag	13	72,00	22,873	41	110	54,50	67,00	96,50
		Faktor XIII d3	10	56,30	17,346	39	91	41,75	52,00	64,75
		Faktor XIII d5	12	52,75	14,598	37	92	46,25	48,50	57,50

Tabelle 15: Dignität in Korrelation mit dem Faktor XIII Werte bei Leber sowie Pankreaspatienten

Die Tabelle 14 zeigt, dass die Faktor-XIII-Werte bei Leberpatienten langsamer auf die präoperativen Werte zurückkehren als bei Pankreaspatienten.

4.4.3 Präalbumin

Die präoperativ bestimmten Präalbuminwerte zeigten einen Mittelwert von 0,207 g/L (Standardabweichung 0,076). Bei den Leberpatienten wurde ein Präalbumin-Mittelwert von 0,215 g/L (Standardabweichung 0,116) gemessen, bei Pankreaspatienten betrug der Mittelwert 0,208 g/L (Standardabweichung 0,076).

Die deskriptive Statistik ist in Tabelle 15 zu sehen. Es zeigt sich eine Korrelation zwischen Faktor-XIII-Werten und Präalbumin bei den Leberpatienten und den Pankreaspatienten. Es lässt sich erkennen, dass bei Pankreaspatienten am OP-Tag ein schwacher Zusammenhang mit $R = -0,21$ und bei Leberpatienten am Post-OP-Tag 3 ein ebenso schwacher Zusammenhang mit $R = -0,25$ vorliegt. Die Einflüsse bewegen sich dabei in einem schwankenden Bereich zwischen $-0,2$ und $0,2$, was auf eine insgesamt schwache und nicht gerichtete Korrelation hindeutet. Eine starke Korrelation oder statistische Signifikanz ist nicht erkennbar.

			Korrelationen				
Organ			Faktor XIII Prä-OP	Faktor XIII OP-Tag	Faktor XIII d3	Faktor XIII d5	Faktor XIII d7-10
Pankreas	Präalbumin Prä-OP (g/L)	Pearson	0,155	-0,209	-0,131	-0,123	-0,121
		Correlation	0,253	0,167	0,398	0,432	0,455
		Sig. (2-tailed)	56	45	44	43	40
Leber	Präalbumin Prä-OP (g/L)	Pearson	0,004	-0,128	-0,248	0,016	0,185
		Correlation	0,979	0,407	0,127	0,926	0,336
		Sig. (2-tailed)	52	44	39	38	29

Tabelle 16: Korrelation zwischen Faktor XIII und Präalbumin

4.4.4 Clavien-Dindo Klassifikation in Korrelation mit dem Faktor XIII

Erweiternd erfolgte eine Korrelation des Faktor XIII mit der Clavien-Dindo Klassifikation.

Die T-Tests erfolgten basierend auf der Gruppierung nach der Clavien-Dindo-Klassifikation und der Faktor XIII Werte: „keine oder milde Komplikationen“ (Clavien-Dindo \leq II) und „schwere Komplikationen“ (Clavien-Dindo $>$ II).

Für den Faktor XIII an Tag 3 in der Pankreas Kohorte ist der Unterschied signifikant ($p = 0,027$).

Für den Faktor XIII an Tag 7-10 in der Leber-Kohorte wird ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p = 0,022$) beobachtet. Für andere Zeitpunkte zeigen die Ergebnisse keine Signifikanz. Bei den Pankreaspatienten am Post-OP-Tag 3 sind hohe Effektstärken zu verzeichnen mit Cohen's d 0.735 und am Tag 7-10 0.468. Bei Leberpatienten waren die Effektstärken gering.

4.4.5 Komorbiditäten vs. Clavien-Dindo klassiert nach Leber- und Pankreasresektionen

Die Frage nach den niedrigen Faktor-XIII-Werten beim perioperativen Verlauf zeigte in Hinsicht auf die Komorbiditäten keine signifikanten Ergebnisse. Die Frage ist insofern relevant, da beim operativen Verlauf in der Regel Komplikationen auftreten können, die wiederum einen Einfluss auf die Faktor XIII Spiegel nehmen können. Dementsprechend wurde zuerst auf Diabetes mellitus getestet und eine Korrelation mit dem Auftreten von Komplikationen untersucht. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Einfluss ($p=0.263$).

Crosstab

		Diabetes Mellitus			Total
		nein	ja		
Clavien-Dindo > 2	nein	Count	50	8	58
		% within Diabetes Mellitus	49,5%	36,4%	47,2%
	ja	Count	51	14	65
		% within Diabetes Mellitus	50,5%	63,6%	52,8%

Total	Count	101	22	123
	% within Diabetes Mellitus	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 17: Korrelation einer höhergradigeren Clavien Dindo Klassifikation und dem Vorhandensein eines Diabetes Mellitus

Ferner wurde eine Korrelation zwischen chronischen Komorbiditäten und dem Auftreten von Komplikationen untersucht. Es ist keine signifikante Abhängigkeit zu verzeichnen ($p=0,071$).

5. Diskussion

Die Resektion maligner und benigner Tumoren der Bauchspeicheldrüse und der Leber stellt weiterhin eine erhebliche Herausforderung dar. Weltweit werden in diesem Bereich kontinuierlich Fortschritte erarbeitet, um die klinischen Ergebnisse für Patienten zu verbessern. In den letzten zwei Jahrzehnten konnte die Mortalität bei Eingriffen wie der Whipple-Operation auf unter 5 % gesenkt werden. Dieser Erfolg ist auf die Etablierung spezialisierter Zentren, eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit, chirurgische Expertise, optimiertes perioperatives Management, verbesserte Patientenselektion und die Identifikation von Risikofaktoren zurückzuführen. Dennoch bleibt die Rate postoperativer Komplikationen nach wie vor ein relevantes Problem (30, 102-106).

Der zentrale Untersuchungsgegenstand ist die potenzielle Rolle der Faktor-XIII-Werte als Prädiktor für chirurgische Komplikationen in der Leber- und Pankreaschirurgie. Dazu wurde eine Patientenkohorte bestehend aus Leber- und Pankreaspatienten prospektiv untersucht, um mögliche Unterschiede in der diagnostischen Bedeutung der Faktor-XIII-Werte zwischen beiden Gruppen zu ermitteln. Bei einer Stichprobengröße von insgesamt 123 Patienten wurden statistische Analysen mittels t-Tests durchgeführt, um auch mit dieser begrenzten Anzahl besonders in den Subgruppenanalysen aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Von den 123 Patienten

wurden 19 nach zunächst erfolgtem Studieneinschluss wieder ausgeschlossen, da aufgrund onkologischer Gründe keine Resektion erfolgte oder andere Ausschlussgründe identifiziert wurden (siehe Abschnitt 3.1). Die regelhafte Messung des Faktor XIII ist in Einzelfällen nicht vollständig zu jedem geplanten Messzeitpunkt erfolgt. Dies ist in komplexen innerklinischen Abläufen, individuellen Entscheidungen bezüglich Blutentnahmen und Versorgung der Patienten auf unterschiedlichen Stationen und Versorgungseinheiten (Intensivstation, 24h-Aufwachraum, etc.) begründet. Von 58 Patienten konnte alle Werte erhoben werden. Bei 46 Patienten fehlen einzelne Werte z.B. der Faktor XIII von Tag 3, 5 oder 7-10 postoperativ. Alle vorhandenen Werte wurden in die statistische Auswertung mit einbezogen. Dennoch handelt es sich hierbei um eine gewisse Limitation mit Senkung der Validität.

5.1 Diskussion der statistischen Methoden

Diese Studie basiert auf einer prospektiven Datenerfassung, welche klar im Studienprotokoll definiert war. Von Seiten des Instituts für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz erfolgte eine Fallzahlplanung und Powerberechnung. Die Fallzahl wurde mit 104 eingeschlossenen Patienten erreicht. Wie zuvor bereits erwähnt wurden aus unterschiedlichen Gründen nicht alle Werte entsprechend dem Studienprotokoll gemessen und erfasst. Hierbei handelt es sich um einzelne Messwerte, welche im Rahmen der Routinelaborentnahmen nicht mit abgenommen wurden. Teilweise wurde zum Beispiel die Studienteilnahme nach Verlegung der Patienten von einer Station auf eine andere zu spät kommuniziert. Die Validität der Ergebnisse ist hierdurch in gewissem Maß eingeschränkt, wie es zum Beispiel in den STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) Richtlinien beschrieben wird (107). Da jedoch lediglich vereinzelte Messerwerte pro Patient fehlen (zum Beispiel ein Faktor XIII Wert an Tag 3), sollte die Aussagekraft gegeben und der Vergleich der Mittelwerte dennoch valide sein.

In dieser Studie wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt, um zu prüfen, ob die beobachtete Verteilung der Daten einer theoretischen Verteilung entspricht. Der Test

erlaubt den Vergleich von erwarteten und tatsächlich beobachteten Häufigkeiten und ist somit ein nützliches Instrument zur Analyse kategorialer Daten. Jedoch ist der Chi-Quadrat-Test an bestimmte Voraussetzungen gebunden und weist insbesondere bei kleinen Stichproben methodische Grenzen auf, da bei diesen Verzerrungen auftreten können. Systematische Muster und Zusammenhänge werden erst bei größeren Stichproben klarer sichtbar („Gesetz der großen Zahlen“), was die Aussagekraft von Analysen bei kleineren Stichproben, wie in dieser Studie mit 123 Patienten, begrenzt (108).

Aufgrund der Stichprobengröße wurden zusätzlich statistische Analysen mittels t-Tests durchgeführt, um auch mit dieser begrenzten Anzahl aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Der t-Test ermöglicht es selbst bei kleineren Stichproben Unterschiede zwischen Gruppen zu identifizieren, was den Ergebnissen in dieser Arbeit zusätzliche Aussagekraft verleiht.

Darüber hinaus birgt jede statistische Signifikanzprüfung die Gefahr eines Alpha-Fehlers, also der Möglichkeit, die Nullhypothese fälschlicherweise zurückzuweisen. Selbst beim Nachweis einer Signifikanz besteht keine absolute Sicherheit in der Generalisierbarkeit der Ergebnisse, da eine gewisse Fehlermarge verbleibt. Die in dieser Arbeit ermittelten Signifikanztests dienen daher als Hinweise und sollten insbesondere bei kleineren Stichproben vorsichtig interpretiert werden (109).

Die Ergebnisse dieser Arbeit können somit lediglich bekannte Hypothesen stützen oder als Grundlage für weiterführende Untersuchungen dienen. Für zukünftige Studien wäre es sinnvoll die Fallzahl zu steigern und hierdurch eine breite Basis der Datengrundlage zu liefern. Ein prospektives Design ermöglicht eine gezielte und strukturierte Datenerhebung, die eine valide Interpretation der Zusammenhänge unterstützt (110).

5.2 Der postoperative Verlauf des CRP

Beide Patientengruppen (Pankreas und Leber) zeigen einen signifikanten Anstieg des CRP-Wertes an Tag 3 nach der Operation, was eine normale inflammatorische Reaktion auf den chirurgischen Eingriff widerspiegelt.

Der Anstieg ist bei den Pankreaspatienten stärker ausgeprägt, was möglicherweise auf eine stärkere inflammatorische Belastung durch die Pankreaschirurgie hindeutet. Die ist möglicherweise durch eine größere Wundfläche und auf ein insgesamt erhöhtes operatives Trauma zurückzuführen. Das Eiweiß CRP wird allerdings auch in der Leber selbst synthetisiert. Es ist durchaus denkbar, dass die Leber nach Resektion in ihrer Synthesefähigkeit das CRP limitiert ist.

5.3 Die Rolle der Leukozyten perioperativ

Die Leukozytenzahl steigt am Tag des Eingriffs aufgrund der physiologischen Immunantwort des Körpers nach operativen Eingriffen zur Stärkung der Wundheilung. Das Immunsystem mobilisiert neutrophile Granulozyten und Monozyten, um auf die Gewebsschädigung zu reagieren. Dabei spielen spezielle Botenstoffe, wie HMGB1 (High-Mobility-Group-Protein B1), eine zentrale Rolle. In der Folge werden entzündungsfördernde Zytokine wie $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ und IL-6 freigesetzt. Diese Mediatoren koordinieren die Prozesse der Wundheilung und unterstützen die Wiederherstellung des Gewebes (84). Ein unmittelbarer Anstieg nach erfolgter Operation ist somit zu erwarten und physiologisch. Besonders bei regelrechten postoperativen Verläufen ohne Komplikationen fällt die Leukozytenzahl schnell in den Normbereich ab. Diese Normalisierung tritt oft bereits am dritten, manchmal erst am fünften postoperativen Tag ein.

5.4 Die Rolle des Quick Wertes perioperativ

Der Quick-Wert zeigt an Tag drei postoperativ eine Zunahme, was auf eine regulatorische Reaktion des Organismus auf das erfolgte Trauma zu interpretieren ist. Aufgrund des Verbrauchs der Gerinnungsfaktoren im Rahmen der Wundheilung kommt es zu einer vermehrten und zum Teil überschießenden Nachproduktion, was auf eine Steigerung der Gerinnungsfähigkeit hindeutet. Die Hämostase und somit die Funktionalität des ganzen Organismus wird hierdurch stabilisiert.

Der präoperative Quick-Wert zeigt einen signifikanten Einfluss auf das postoperative Auftreten von Komplikationen ($p=0.043$). Die Fläche unter der Kurve (AUC) zeigt einen

Wert von 0,619, was auf die durchaus vorhandene, aber eingeschränkte Fähigkeit der Vorhersage hinweist.

Die Zunahme der Quick-Werte an Tag 3 und die hohe Varianz an Tag 5 verdeutlichen, dass der Quick-Wert im frühen postoperativen Verlauf stark schwankt. Möglicherweise ist dies abhängig von individuellen Unterschieden in der Gerinnungsanpassung und der Regeneration nach den verschiedenen Eingriffen. Der Prä-OP-Quick-Wert weist eine moderate Vorhersagekraft auf, die in Kombination mit anderen Faktoren möglicherweise wertvolle Informationen zur Risikoeinschätzung liefern könnte.

5.5 Vorkommen einer Galleleckage im Studienkollektiv

Insgesamt ist die Galleleckage in unserer Studie mit 1% selten. Im Vergleich zu gegenwärtigen Studien zeigten sich in der Literaturrecherche verschiedene Angaben zum Auftreten von Galleleckage, insbesondere in Abhängigkeit vom Resektionsverfahren. In einer Studie von 2016 sowie 2015 wird nach Leberresektion eine Häufigkeit des Auftretens einer Galleleckage von etwa 4,5 - 18 % angegeben (111, 112). Diese Zahlen beziehen sich allerdings ausschließlich auf Leberresektionen. Der niedrige Wert von 1% ist somit sicher auch aus dem Grund vergleichsweise niedrig, da in der untersuchten Kohorte unter anderem Patienten eingeschlossen wurden, welche ausschließlich einer Pankreasresektion unterzogen wurden. Darüber hinaus waren die eingeschlossenen Leberresektionen in der Regel Hemihepatektomien, welcher insgesamt ein geringeres Risiko von Galleleckagen aufweisen.

5.6 Zusammenhang von Präalbumin und Faktor XIII

Da der Präalbuminwert als ein Parameter für den Ernährungszustand des Patienten gilt, könnte dies indirekt auch Einfluss auf den Faktor-XIII-Wert haben. Man kann vermuten, dass ein präoperativ normwertiger Präalbuminwert mit einem ebenfalls normwertigen Faktor-XIII-Wert einher gehen könnte oder sollte. In den vorliegenden Daten zeigt sich keine signifikante und wenig ausgeprägte Korrelation des Präalbuminwertes auf den präoperativen Faktor XIII-Wert. Auch im postoperativen Verlauf kommt keine signifikante Korrelation zur Darstellung.

In der Literatur findet man keine Untersuchungen, welche explizit den Zusammenhang zwischen dem Faktor XIII und Präalbumin untersuchen, sondern allenfalls den Einfluss der Präalbumins auf den Wundheilungsprozess. In einer Studie im Zeitraum von 2016 bis 2022 von Tang et al. wurde das besondere Augenmerk auf die Wundheilung nach totaler Laryngektomie und die Assoziation zum Präalbumin gelegt. Darin zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zu niedrigen Präalbuminwerten und daraus resultierenden Wundheilungsstörungen (113).

5.7 Häufigkeit von erniedrigtem Faktor-XIII-Spiegel im perioperativen Verlauf bei Leber- und Pankreasoperationen

Die Hypothese dieser Arbeit geht davon aus, dass die Faktor-XIII-Spiegel im postoperativen Verlauf bei Leber- und Pankreasresektionen absinken und eine eingeschränkte Regenerationsfähigkeit möglicherweise mit dem Auftreten von Komplikationen einhergeht. Dies wurde durch wiederholte Messungen des Faktor-XIII-Spiegels über einen Zeitraum von zehn Tagen postoperativ analysiert.

Die deskriptiven Analysen zeigten eine Abnahme des Faktor-XIII-Spiegels bei beiden Patientengruppen (Leber- und Pankreasresektionen), die sich erst gegen Tag 7-10 wieder erholt, allerdings mit zunehmenden Standardabweichungen, was möglicherweise auf individuelle Unterschiede in den Heilungsverläufen hinweist. Der Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test ergaben, dass die Faktor-XIII-Spiegel bei Pankreaspatienten höher sind als bei Leberpatienten. Dennoch führt die Operation bei beiden Gruppen zu einem signifikanten Absinken des Wertes, was darauf hinweist, dass der Faktor-XIII-Spiegel ein relevanter diagnostischer Marker im perioperativen Verlauf sein könnte und auch eine Substitution eine potenzielle Vorbeugung oder Therapie darstellt. Insgesamt waren die Mittelwerte der Faktor XIII Spiegel bei Pankreaspatienten in ihrer Tendenz höher. Das signifikante Absinken des Faktor XIII postoperativ ist aufgrund des Verbrauchs im Rahmen der Wundheilung zu erklären, wie es auch in Arbeiten von Alshehri et al. sowie Dardik et al. gezeigt wurde (84, 114). Die Unterschiede im Verlauf der Faktor-XIII-Werte unterstreichen die zentrale Rolle der Leber in der Synthese von Gerinnungsfaktoren. Die verzögerte Erholung bei Leberpatienten zeigt die initial eingeschränkte Synthese des Faktor XIII, welche

unmittelbar mit dem Parenchymverlust zusammenhängen könnte. Dies führt zur Überlegung einer in dieser Arbeit nicht untersuchten Fragestellung mit weitreichender klinischer Bedeutung. Könnte der Faktor XIII als Marker für die postoperative Erholung der Leber dienen? Dies könnte ein Ansatz für weiterführende Studien darstellen.

Die Subgruppenanalyse weiterer Einflussfaktoren wie Dignität und Komplikationen ergab jedoch keine signifikanten Unterschiede im Faktor-XIII-Verlauf. Dies lässt vermuten, dass erniedrigte Faktor-XIII-Spiegel vor allem im direkten Zusammenhang mit dem Eingriff selbst stehen und nicht maßgeblich durch andere Faktoren beeinflusst werden. Damit könnte der Faktor XIII als diagnostische Unterstützung für den peri- und postoperativen Verlauf dienen, da die Werte weitgehend unabhängig von bestehenden Komorbiditäten stabil blieben.

Die kleine Stichprobengröße stellt jedoch eine Einschränkung der Repräsentativität der Ergebnisse dar, und geringfügige Unterschiede in den Messwerten erfordern weiterführende Untersuchungen.

5.8 Zusammenhang zwischen präoperativ erniedrigtem Faktor-XIII-Spiegel und der Komplikationsrate nach Leber- oder Pankreasresektionen

Ein weiteres Ziel der Arbeit war es zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen präoperativ erniedrigten Faktor-XIII-Spiegeln und einer erhöhten Komplikationsrate besteht. Die Ergebnisse zeigen, dass präoperativ erniedrigte Faktor-XIII-Werte nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate korrelieren. Dies unterstützt die Annahme, dass ein niedriger präoperativer Faktor-XIII-Spiegel nicht notwendigerweise als Prädiktor für postoperative Komplikationen bei Leber- oder Pankreasoperationen herangezogen werden kann. Auch bei diesem Ergebnis ist die kleine Kohorte zu berücksichtigen.

Dennoch zeigte sich im Verlauf, dass Pankreaspatienten tendenziell eine schnellere Erholung aufwiesen als Leberpatienten, was sich in einer rascheren Wiederherstellung des Faktor-XIII-Spiegels widerspiegelt. Dieser Unterschied könnte darauf hinweisen, dass der Faktor-XIII-Spiegel in der Leber langsamer regeneriert wird, was

möglicherweise eine spezifische Herausforderung für die postoperative Überwachung und Versorgung von Leberpatienten darstellt.

Diese Annahme bestärkt sich dadurch, dass die Synthese des Gerinnungsfaktor XIII hauptsächlich in der Leber erfolgt, wobei Hepatozyten als primäre Produktionsorte gelten (84). Die postoperative Erholung des Faktor XIII Spiegels nach Eingriffen an der Leber ist im Vergleich zu Operationen am Pankreas verzögert. Diese Beobachtung lässt sich auf zwei Hauptfaktoren zurückführen: die Rolle der Leber in der Faktor-XIII-Synthese und die höhere iatrogene Belastung des Lebergewebes bei Resektionen, die die Regenerationsfähigkeit der Hepatozyten beeinträchtigen kann (115).

Nach Leberresektionen kommt es durch die Entfernung von funktionellem Lebergewebe zu einer vorübergehenden Einschränkung der Synthesefunktion, was eine verzögerte Erholung des Faktor-XIII-Spiegels zur Folge haben kann. Hepatozyten sind wesentlich für die Bildung von Gerinnungsfaktoren und weisen eine hohe regenerative Kapazität auf. Doch nach einer Leberoperation wird diese Kapazität durch den chirurgisch bedingten Gewebeerlust und die damit verbundene erhöhte Belastung des verbleibenden Lebergewebes signifikant beeinträchtigt (50). Die iatrogene Schädigung des Lebergewebes führt zu einer gesteigerten Apoptose und Nekrose von Hepatozyten, was die Synthesefunktion weiter einschränkt und die Erholung von Gerinnungsfaktoren wie Faktor XIII verlangsamt (116).

Im Vergleich dazu sind Pankreasresektionen zwar ebenfalls anspruchsvolle Eingriffe, doch beeinträchtigen sie die Leberfunktion nicht unmittelbar. Der Faktor XIII wird in diesen Fällen weiterhin von den Hepatozyten produziert, die bei pankreatischen Eingriffen intakt bleiben. Die Erholung des Faktor XIII ist daher nach Operationen am Pankreas meist schneller und weniger eingeschränkt als nach Leberresektionen, da die Leberfunktion nicht direkt betroffen ist (117). Dies wird auch durch eine Studie gestützt, welche zeigt, dass bei Leberpatienten postoperative Faktor-XIII-Werte signifikant länger auf einem niedrigen Niveau verbleiben (118).

Zudem zeigt sich in der Literatur, dass die Leber für die Wiederherstellung der homöostatischen Gerinnungsbalance entscheidend ist, da sie nicht nur Faktor XIII, sondern auch weitere Gerinnungsfaktoren und Fibrin-stabilisierende Substanzen synthetisiert. Bei Leberresektionen werden daher auch die Kapazitäten zur Wiederherstellung des gesamten Gerinnungssystems beeinträchtigt, was in einer

verlängerten Heilungszeit und einer verzögerten Normalisierung der Gerinnungsparameter resultiert (119). Diese Prozesse können möglicherweise durch eine gezielte postoperative Versorgung und Überwachung der Gerinnungswerte optimiert werden.

5.9 Einfluss des Faktor XIII auf postoperative Komplikationen

Die Mittelwerte des Faktor XIII variieren in Abhängigkeit vom Schweregrad der Komplikationen gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation. Patienten ohne oder mit leichtgradigen Komplikationen (keine oder Clavien-Dindo I/II) zeigen im Vergleich höhere Faktor-XIII-Werte, insbesondere präoperativ. Im Gegensatz dazu korrelieren schwerere Komplikationen (Clavien-Dindo \geq III, z. B. IIIa, IIIb, oder V) mit niedrigeren Faktor-XIII-Werten zu späteren Zeitpunkten (z. B. d3, d5, d7-10). Besonders auffällig ist, dass bei Clavien-Dindo IIIb und höher die Werte an d3 und d5 reduziert sind, während bei Clavien-Dindo V (tödliche Komplikationen) drastisch niedrige Werte von 35–38 beobachtet wurden.

Patienten ohne schwere Komplikationen (Clavien-Dindo \leq II) zeigen insgesamt höhere Faktor-XIII-Werte und geringere Schwankungen über alle Zeitpunkte hinweg. Patienten mit schweren Komplikationen (Clavien-Dindo $>$ II) weisen dagegen zwar vergleichbare Pree-OP-Werte auf, zeigen jedoch eine deutliche Reduktion der Werte an den Tagen 3 und 5 nach der Operation. Dies deutet darauf hin, dass niedrige Faktor-XIII-Werte mit ungünstigeren postoperativen Verläufen assoziiert sind.

Die T-Test-Analyse ergab für Pankreaspatienten einen signifikanten Unterschied bei Faktor XIII an d3 ($p = 0,027$), wobei höhere Werte mit besseren postoperativen Verläufen korrelierten. Ein ähnlicher, wenn auch nicht signifikanter Trend zeigte sich bei Tag 7-10 ($p = 0,169$). Für die Leber konnte ein signifikanter Unterschied an Tag 7-10 festgestellt werden ($p = 0,022$), wobei höhere Werte ebenfalls mit besseren Verläufen assoziiert waren. An anderen Zeitpunkten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Klinisch lässt sich schlussfolgern, dass niedrige Faktor-XIII-Werte an den Tagen 3 und 5 (d3, d5) potenziell prädiktiv für schwerere postoperative Komplikationen (Clavien-Dindo $>$ II) sind. Ein Anstieg oder die Erholung der Faktor-XIII-Werte bis Tag 7-10

könnte hingegen als Indikator für eine günstigere Prognose dienen. Organspezifische Unterschiede zeigen, dass bei Patienten nach Pankreasresektionen frühere Zeitpunkte (Tag 3) eine größere Rolle spielen, während in der Leber spätere Zeitpunkte Tag 7-10 mit einer längeren Rehabilitationsphase assoziiert sein könnten. Fraglich bleibt, ob eine Substitution von Faktor XIII einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung bzw. Vermeidung von Komplikationen hätte.

5.10 Die Rolle der Dignität in Korrelation mit dem Faktor XIII

In unserer Studie konnte zwischen benignen und malignen Erkrankungen keine signifikanten Unterschiede in den Faktor-XIII-Werten zu den verschiedenen Zeitpunkten beobachtet werden, weder nach Pankreas- noch nach Leberresektionen. Dies deutet darauf hin, dass die Erholungszeit und die Variabilität der Faktor-XIII-Werte eher von der Art des Eingriffs (Leber vs. Pankreas) als von der Dignität des Tumors abhängen. Die verzögerte Regeneration beeinträchtigt somit die postoperativen Gerinnungswerte stärker als bei Pankreasoperationen, bei denen die Leber nicht direkt betroffen ist.

Nach eingehender Recherche in der wissenschaftlichen Literatur finden sich keine spezifischen Studien, die einen direkten Zusammenhang zwischen der Dignität von Tumoren und der Produktion oder dem Spiegel von Faktor XIII untersuchen. Die meisten verfügbaren Arbeiten konzentrieren sich auf die allgemeine Funktion von Faktor XIII in der Hämostase und seine Rolle bei verschiedenen Erkrankungen, ohne jedoch explizit die Tumordignität als Einflussfaktor zu betrachten.

6. Fazit

Das Ziel dieser Arbeit war es, den diagnostischen Wert von Faktor XIII als potenziellen Prädiktor für chirurgische Komplikationen in der Leber- und Pankreaschirurgie zu bewerten. Es wurde dabei untersucht, ob verschiedene Einflussfaktoren die Messergebnisse beeinflussen, darunter Komorbiditäten und Dignität, sowie weitere perioperative Parameter wie Präalbumin, Leukozytenzahl, CRP, Quick-Wert und Fibrinogen. Der durchgeführte t-Test und weitere statistische Analysen zeigten, dass

der Faktor XIII prädiktiv eingesetzt werden könnte, um den peri- und postoperativen Verlauf zu überwachen und potenzielle Komplikationen frühzeitig zu erkennen.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass sich die Faktor-XIII-Werte zwischen Patienten nach Leber- und Pankreasresektionen signifikant unterscheiden und besonders nach Lebereingriffen möglicherweise eine spezifische Relevanz haben. Der Vergleich der Komplikationsraten zeigte nach Leberresektionen eine signifikante Korrelation zwischen Faktor-XIII-Werten und dem Auftreten von Komplikationen, während dieser Zusammenhang nach Pankreasresektionen nicht signifikant war.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Faktor XIII im perioperativen Verlauf insbesondere für Leberresektionen diagnostisch relevant sein könnte. Weitere Studien mit größeren Stichproben sind für eine repräsentative Hypothese erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen und die Anwendung von Faktor XIII als diagnostisches und gegebenenfalls auch therapeutisches Instrument in der klinischen Praxis zu etablieren.

7. Literaturverzeichnis

1. Coutsoftides T, Macdonald J, Shibata HR. Carcinoma of the pancreas and periampullary region: a 41 year experience. *Ann Surg.* 1977;186(6):730-3.
2. Vanscheidt W, Hasler K, Wokalek H, Niedner R, Schöpf E. Factor XIII-deficiency in the blood of venous leg ulcer patients. *Acta Derm Venereol.* 1991;71(1):55-7.
3. Alshehri FSM, Whyte CS, Mutch NJ. Factor XIII-A: An Indispensable "Factor" in Haemostasis and Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 17;22(6):3055. doi: 10.3390/ijms22063055. PMID: 33802692; PMCID: PMC8002558.
4. Ozair A, Collings A, Adams AM, Dirks R, Kushner BS, Sucandy I, et al. Minimally invasive versus open hepatectomy for the resection of colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2022;36(11):7915-37.
5. Neeff HP, Drognitz O, Klock A, Illerhaus G, Opitz OG, Hopt UT, et al. Impact of preoperative targeted therapy on postoperative complications after resection of colorectal liver metastases. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(5):635-45.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. In: Krebsgesellschaft D, editor. 2017.
7. Birth, M., Ittel, T. H., & Pereira, P. L. (2010). Hepatobiliäre und Pankreastumoren: Interdisziplinäres Vorgehen (Vol. 1): Springer-Verlag Berlin Heidelberg
8. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(4):347-53.
9. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(31):4976-82.
10. Expertise Allgemein- und Viszeralchirurgie Leber und Gallenwege Wolf Otto Bechstein, Andreas A. Schnitzbauer (Herausgeber) 2018 | 1. Auflage
224 Seiten
Thieme (Verlag)
978-3-13-200881-6 (ISBN)
11. Karimi M, Bereczky Z, Cohan N, Muszbek L. Factor XIII Deficiency. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(4):426-38.
12. Sayrafi F, Ardelt M, Settmacher U. [Textbook outcome after open right hemihepatectomy]. *Chirurgie (Heidelb).* 2023;94(12):1036.
13. Cai JP, Chen W, Chen LH, Wan XY, Lai JM, Yin XY. Comparison between robotic-assisted and laparoscopic left hemi-hepatectomy. *Asian J Surg.* 2022;45(1):265-8.
14. Schwarz NT. Allgemein- und Viszeralchirurgie Essentials: Thieme Verlag; 2017.
15. Gnant M SP. Chirurgische Onkologie: Strategien und Standards für die Praxis. Wien: Springer Verlag; 2008.
16. WHIPPLE AO. Observations on radical surgery for lesions of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet.* 1946;82:623-31.

17. Büchler MW, Dralle H, Lerch M, Malfertheiner P, Mössner J, et al. Erkrankung des Pankreas: Evidenz in Diagnostik, Therapie und Langzeitverlauf: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013.
18. <http://www.pankreaszentrum.de/images/klassischerwhipple.jpg>
19. Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy a follow-up evaluation. *Ann Surg.* 1980;192(3):306-10.
20. <http://www.pankreaszentrum.de/therapien.html>
21. Shoup M, Brennan MF, McWhite K, Leung DH, Klimstra D, Conlon KC. The value of splenic preservation with distal pancreatectomy. *Arch Surg.* 2002;137(2):164-8.
22. <https://www.kantonsspitalbaden.ch/Schwerpunkte/Viszeralonkologisches-Zentrum/Pankreaszentrum/Therapie-Pankreaszentrum/index.html>
23. Müller MW, Friess H, Kleeff J, Dahmen R, Wagner M, Hinz U, et al. Is there still a role for total pancreatectomy? *Ann Surg.* 2007;246(6):966-74; discussion 74-5.
24. Stewart L. Iatrogenic biliary injuries: identification, classification, and management. *Surg Clin North Am.* 2014;94(2):297-310.
25. Breitenstein S, DeOliveira ML, Raptis DA, Slankamenac K, Kambakamba P, Nerl J, et al. Novel and simple preoperative score predicting complications after liver resection in noncirrhotic patients. *Ann Surg.* 2010;252(5):726-34.
26. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13.
27. Veen EJ, Steenbruggen J, Roukema JA. Classifying surgical complications: a critical appraisal. *Arch Surg.* 2005;140(11):1078-83.
28. Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann Surg.* 2006;244(1):10-5.
29. Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, et al. Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes. *Ann Surg.* 1997;226(3):248-57; discussion 57-60.
30. Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, de Haan RJ, de Wit LT, Busch OR, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg.* 2000;232(6):786-95.
31. Muscari F, Suc B, Kirzin S, Hay JM, Fournier G, Fingerhut A, et al. Risk factors for mortality and intra-abdominal complications after pancreatoduodenectomy: multivariate analysis in 300 patients. *Surgery.* 2006;139(5):591-8.
32. DeOliveira ML, Winter JM, Schafer M, Cunningham SC, Cameron JL, Yeo CJ, et al. Assessment of complications after pancreatic surgery: A novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg.* 2006;244(6):931-7; discussion 7-9.
33. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg.* 1990;211(4):447-58.
34. Assifi MM, Lindenmeyer J, Leiby BE, Grunwald Z, Rosato EL, Kennedy EP, et al. Surgical Apgar score predicts perioperative morbidity in patients undergoing pancreaticoduodenectomy at a high-volume center. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(2):275-81.
35. Tseng WH, Canter RJ, Bold RJ. Perioperative outcomes for open distal pancreatectomy: current benchmarks for comparison. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(11):2053-8.

36. Pannegeon V, Pessaux P, Sauvanet A, Vullierme MP, Kianmanesh R, Belghiti J. Pancreatic fistula after distal pancreatectomy: predictive risk factors and value of conservative treatment. *Arch Surg.* 2006;141(11):1071-6; discussion 6.
37. Fahy BN, Frey CF, Ho HS, Beckett L, Bold RJ. Morbidity, mortality, and technical factors of distal pancreatectomy. *Am J Surg.* 2002;183(3):237-41.
38. Kleeff J, Diener MK, Z'graggen K, Hinz U, Wagner M, Bachmann J, et al. Distal pancreatectomy: risk factors for surgical failure in 302 consecutive cases. *Ann Surg.* 2007;245(4):573-82.
39. Bassi C. Middle segment pancreatectomy: a useful tool in the management of pancreatic neoplasms. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(6):726-9.
40. Fuks D, Piessen G, Huet E, Tavernier M, Zerbib P, Michot F, et al. Life-threatening postoperative pancreatic fistula (grade C) after pancreaticoduodenectomy: incidence, prognosis, and risk factors. *Am J Surg.* 2009;197(6):702-9.
41. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138(1):8-13.
42. Wente MN, Veit JA, Bassi C, Dervenis C, Fingerhut A, Gouma DJ, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH): an International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery.* 2007;142(1):20-5.
43. Miedema BW, Sarr MG, van Heerden JA, Nagorney DM, McIlrath DC, Ilstrup D. Complications following pancreaticoduodenectomy. Current management. *Arch Surg.* 1992;127(8):945-9; discussion 9-50.
44. Park JS, Hwang HK, Kim JK, Cho SI, Yoon DS, Lee WJ, et al. Clinical validation and risk factors for delayed gastric emptying based on the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) Classification. *Surgery.* 2009;146(5):882-7.
45. Hackert T, Werner J, Büchler MW. Postoperative pancreatic fistula. *Surgeon.* 2011;9(4):211-7.
46. Büchler MW, Friess H, Wagner M, Kulli C, Wagener V, Z'Graggen K. Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg.* 2000;87(7):883-9.
47. Johnson Sea. The ASA Score as a Predictor of Surgical Outcomes in Pancreatic Surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery* , 23(5). 2019:1234-42.
48. Lee Wea. Predictors of Postoperative Complications in Liver Surgery: The Role of ASA and BMI. *Hepatology Research* , 50(3). 2020:432-9.
49. Schindl Mea. Morbidity and mortality following hepatic resection for liver tumours. *British Journal of Surgery* , 92(4). 2005:471-7.
50. Clavien PA, Petrowsky, H., DeOliveira, M. L., & Graf, R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *New England Journal of Medicine* , 356 (15). 2007:1545–59.
51. Buzby GP, Williford WO, Peterson OL, Crosby LO, Page CP, Reinhardt GF, et al. A randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients: the rationale and impact of previous clinical trials and pilot study on protocol design. *Am J Clin Nutr.* 1988;47(2 Suppl):357-65.
52. Ecker BL, Bott, M. J., Patel, K. A., et al. Predicting postoperative complications following major abdominal surgery: The role of nutritional assessment. *American Journal of Surgery* , 213(2) 2017:269-75.
53. van Noord BA, Gonsorcikova, L., Bruynzeel, A. M., et al. Perioperative complications and outcomes in liver surgery: Evaluation of inflammatory and

- coagulation markers as predictors. . *Liver International* , 30(6) DOI: 101111/j1478-3231201002241x 2010:847-56.
54. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Hospital volume and failure to rescue with high-risk surgery. *Med Care*. 2011;49(12):1076-81.
 55. Hoppe B. Fibrinogen and factor XIII at the intersection of coagulation, fibrinolysis and inflammation. *Thromb Haemost*. 2014;112(4):649-58.
 56. Tanaka Hea. The importance of coagulation factor XIII for wound healing in surgical patients. . *Surgery Today* , 44(9). 2014:1630-8
 57. Bauer Eea. The role of factor XIII in postoperative wound healing in liver and pancreatic resections. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* , 13(4). 2015:567-74
 58. Klamroth, R. H, U. W, N. C, M. L, B. F. Physiologie des Gerinnungssystems. Berlin, Heidelberg: Springer Referenz Medizin; 25 May 2022.
 59. Lorand L. Factor XIII: structure, activation, and interactions with fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;936:291-311.
 60. SIGG PE, DUCKERT F. [A NEW TEST FOR THE DETERMINATION OF THE FIBRIN STABILIZING FACTOR (FSF)]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1963;93:1455-6.
 61. Board PG. Genetic polymorphism of the B subunit of human coagulation factor XIII. *Am J Hum Genet*. 1980;32(3):348-53.
 62. Board PG. Genetic polymorphism of the A subunit of human coagulation factor XIII. *Am J Hum Genet*. 1979;31(2):116-24.
 63. Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, Ariens RA, Muszbek L, ISTH Factor XAFSSOT. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost*. 2011;9(7):1404-6.
 64. LORAND L. Fibrin clots. *Nature*. 1950;166(4225):694-5.
 65. Mary A, Achyuthan KE, Greenberg CS. b-chains prevent the proteolytic inactivation of the a-chains of plasma factor XIII. *Biochim Biophys Acta*. 1988;966(3):328-35.
 66. Lorand L, Losowsky MS, Miloszewski KJ. Human factor XIII: fibrin-stabilizing factor. *Prog Hemost Thromb*. 1980;5:245-90.
 67. Matačić S, Loewy AG. The identification of isopeptide crosslinks in insoluble fibrin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1968;30(4):356-62.
 68. Matačić S, Loewy AG. Transglutaminase activity of the fibrin crosslinking enzyme. *Biochem Biophys Res Commun*. 1966;24(6):858-66.
 69. LORAND L, JACOBSEN A. SPECIFIC INHIBITORS AND THE CHEMISTRY OF FIBRIN POLYMERIZATION, *Biochemistry*. 1964;3:1939-43.
 70. Board PG, Losowsky MS, Miloszewski KJ. Factor XIII: inherited and acquired deficiency. *Blood Rev*. 1993;7(4):229-42.
 71. Greenberg CS, Miraglia CC, Rickles FR, Shuman MA. Cleavage of blood coagulation factor XIII and fibrinogen by thrombin during in vitro clotting. *J Clin Invest*. 1985;75(5):1463-70.
 72. Lewis SD, Janus TJ, Lorand L, Shafer JA. Regulation of formation of factor XIIIa by its fibrin substrates. *Biochemistry*. 1985;24(24):6772-7.
 73. Hornyak TJ, Shafer JA. Interactions of factor XIII with fibrin as substrate and cofactor. *Biochemistry*. 1992;31(2):423-9.
 74. Folk JE, Finlayson JS. The epsilon-(gamma-glutamyl)lysine crosslink and the catalytic role of transglutaminases. *Adv Protein Chem*. 1977;31:1-133.

75. MACFARLANE RG. AN ENZYME CASCADE IN THE BLOOD CLOTTING MECHANISM, AND ITS FUNCTION AS A BIOCHEMICAL AMPLIFIER. *Nature*. 1964;202:498-9.
76. Kisiel W, Fujikawa K. Enzymological aspects of blood coagulation. *Behring Inst Mitt*. 1983(73):29-42.
77. Mutschler, Ernst. *Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen*.
78. Thews G, Mutschler E, Vaupel P. *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. Stuttgart: WVG; 2007.
79. Mutschler E, Schaible H-G, Vaupel P. *Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen Deutschland: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart*; 01.05.2007. 986 p.
80. Muszbek L, Berczky Z, Bagoly Z, Komáromi I, Katona É. Factor XIII: a coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiol Rev*. 2011;91(3):931-72.
81. DUCKERT F, JUNG E, SHMERLING DH. A hitherto undescribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency. *Thromb Diath Haemorrh*. 1960;5:179-86.
82. Mosesson MW, Siebenlist KR, Hernandez I, Lee KN, Christiansen VJ, McKee PA. Evidence that alpha2-antiplasmin becomes covalently ligated to plasma fibrinogen in the circulation: a new role for plasma factor XIII in fibrinolysis regulation. *J Thromb Haemost*. 2008;6(9):1565-70.
83. Richardson VR, Cordell P, Standeven KF, Carter AM. Substrates of Factor XIII-A: roles in thrombosis and wound healing. *Clin Sci (Lond)*. 2013;124(3):123-37.
84. Dardik R, Loscalzo J, Inbal A. Factor XIII (FXIII) and angiogenesis. *J Thromb Haemost*. 2006;4(1):19-25.
85. Dardik R, Loscalzo J, Eskaraev R, Inbal A. Molecular mechanisms underlying the proangiogenic effect of factor XIII. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(3):526-32.
86. Loof TG, Mörgelin M, Johansson L, Oehmcke S, Olin AI, Dickneite G, et al. Coagulation, an ancestral serine protease cascade, exerts a novel function in early immune defense. *Blood*. 2011;118(9):2589-98.
87. Walls WD, Losowsky MS. Plasma fibrin-stabilizing factor activity in acquired disease. *Br J Haematol*. 1968;15(3):327.
88. Soendergaard C, Kvist PH, Seidelin JB, Nielsen OH. Tissue-regenerating functions of coagulation factor XIII. *J Thromb Haemost*. 2013;11(5):806-16.
89. Sheltawy MJ, Miloszewski K, Losowsky MS. Factors affecting factor XIII assay by dansyl cadaverine incorporation. *Thromb Diath Haemorrh*. 1972;28(3):483-8.
90. Ragaz S, Kemp G, Furlan M, Beck EA. Bleeding disorder with abnormal wound healing, acid-soluble clots and normal factor XIII. *Thromb Haemost*. 1976;36(3):537-41.
91. Lorand L, Urayama T, Atencio AC, Hsia DY. Inheritance of deficiency of fibrin-stabilizing factor (factor 13). *Am J Hum Genet*. 1970;22(1):89-95.
92. Fadoo Z, Merchant Q, Rehman KA. New developments in the management of congenital Factor XIII deficiency. *J Blood Med*. 2013;4:65-73.
93. McDonagh J, McDonagh RP, Myllylä G, Ikkala E. Factor XIII deficiency: a genetic study of two affected kindreds in Finland. *Blood*. 1974;43(3):327-32.

94. Hamer JW, Rae BA. A clinical and family study of factor XIII deficiency in a New Zealand family. *Aust N Z J Med.* 1971;1(2):174-7.
95. Barbui T, Rodeghiero F, Dini E, Mariani G, Paa ML, De Biasi R, et al. Subunits A and S inheritance in four families with congenital factor XIII deficiency. *Br J Haematol.* 1978;38(2):267-71.
96. Board PG, Webb GC, McKee J, Ichinose A. Localization of the coagulation factor XIII A subunit gene (F13A) to chromosome bands 6p24---p25. *Cytogenet Cell Genet.* 1988;48(1):25-7.
97. Song JW, Choi JR, Song KS, Rhee JH. Plasma factor XIII activity in patients with disseminated intravascular coagulation. *Yonsei Med J.* 2006;47(2):196-200.
98. Muszbek L, Bagoly Z, Cairo A, Peyvandi F. Novel aspects of factor XIII deficiency. *Curr Opin Hematol.* 2011;18(5):366-72.
99. Carcao M, Altisent C, Castaman G, Fukutake K, Kerlin BA, Kessler C, et al. Recombinant FXIII (rFXIII-A2) Prophylaxis Prevents Bleeding and Allows for Surgery in Patients with Congenital FXIII A-Subunit Deficiency. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):451-60.
100. Janbain M, Nugent DJ, Powell JS, St-Louis J, Frame VB, Leissinger CA. Use of Factor XIII (FXIII) concentrate in patients with congenital FXIII deficiency undergoing surgical procedures. *Transfusion.* 2015;55(1):45-50.
101. **Cohen J.** *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* . 2nd Edition ed: Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates. ; 1988.
102. Cassese G, Han HS, Lee E, Lee B, Lee HW, Cho JY, et al. Laparoscopic versus open liver resection for multiple hepatocellular carcinoma within and beyond the Milan criteria: An Eastern-Western propensity score-matched analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2024;31(1):2-11.
103. Ballarin R, Esposito G, Guerrini GP, Magistri P, Catellani B, Guidetti C, et al. Minimally Invasive Pancreaticoduodenectomy in Elderly versus Younger Patients: A Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2024;16(2).
104. Moosburner S, Dahlke PM, Neudecker J, Hillebrandt KH, Koch PF, Knitter S, et al. From morbidity reduction to cost-effectiveness: Enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations in minimal invasive liver surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2024;409(1):137.
105. Saito R, Kawaida H, Amemiya H, Nakata Y, Izumo W, Furuya M, et al. Clinical significance of postoperative complications after pancreatic surgery in time-to-complication and length of postoperative hospital stay: a retrospective study. *Langenbecks Arch Surg.* 2024;409(1):173.
106. Visser A, Geboers B, Gouma DJ, Goslings JC, Ubbink DT. Predictors of surgical complications: A systematic review. *Surgery.* 2015;158(1):58-65.
107. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology.* 2007;18(6):805-35.
108. McHugh ML. The chi-square test of independence. *Biochem Med (Zagreb).* 2013;23(2):143-9.
109. Goodman SN. Toward evidence-based medical statistics. 1: The P value fallacy. *Ann Intern Med.* 1999;130(12):995-1004.
110. Grimes DA, Schulz KF. Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet.* 2002;359(9301):145-9.

111. Sakamoto K, Tamesa T, Yukio T, Tokuhisa Y, Maeda Y, Oka M. Risk Factors and Managements of Bile Leakage After Hepatectomy. *World J Surg.* 2016;40(1):182-9.
112. Menclová K, Bělina F, Pudil J, Langer D, Ryska M. [Bile leakage after liver resection: A retrospective cohort study]. *Rozhl Chir.* 2015;94(12):516-21.
113. Tang A, Dang S, Lao I, Pandya S, Solari MG, Maxwell J, et al. Association of prealbumin with complications after total laryngectomy with free flap reconstruction. *Am J Otolaryngol.* 2024;45(6):104451.
114. Alshehri FSM, Whyte CS, Mutch NJ. Factor XIII-A: An Indispensable "Factor" in Haemostasis and Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6).
115. Bauer E, Zierler, K., & Buchmann, A. Liver regeneration and coagulation factors: Role of factor XIII in liver repair. . *Journal of Hepatology* , 56(3). 2012:502–11
116. Tanaka H, & Matsumoto, K. Hepatocyte apoptosis and liver regeneration. *Liver International* , 31 (5). 2011:635–46.
117. Shanbhag V, & Roberts, L. N. The role of coagulation in pancreatic surgery. *Pancreatology* , 15 (5), 409–417. 2015:409–17.
118. Mokhtari M, Simpson, R. J., & Wong, J. S. Postoperative recovery of coagulation factors following liver resection. . *Hepatology International* , 8 (4), 423–431. 2014:423–31.
119. Zhou W, Zhang, L., & Chen, L. The relationship between liver surgery and postoperative coagulopathy. . *World Journal of Gastroenterology* , 25 (15). 2019:1792–801. .

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank den Personen aussprechen, die maßgeblich dazu beigetragen haben, dass diese Promotionsschrift entstehen konnte.

Zunächst danke ich herzlich meinem Doktorvater, Fabian Bartsch, für seine engagierte Betreuung, seine stets freundliche Unterstützung und seine inspirierende Ideengebung. Durch seinen kritischen Blick und seine Anregungen konnte ich eine tiefgehende Auseinandersetzung mit diesem Thema entwickeln. Unsere Gespräche waren für mich eine konstante Quelle von Motivation und Ermutigung.

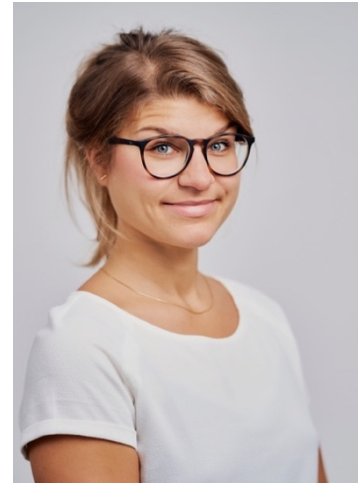
Mein tief empfundener Dank gilt außerdem meinem Ehemann Lennart Wiedemuth. Sein unermüdliches Verständnis und seine geduldige Unterstützung in dieser herausfordernden Zeit haben diese Arbeit erst möglich gemacht. Sein moralischer Rückhalt und seine liebevolle Art haben mir die Kraft gegeben, diese Dissertation zu vollenden.

Besonders möchte ich meinen Eltern, Jolanthe und Marian Lau, danken. Sie haben mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht und mich stets unterstützt. Diese Arbeit widme ich ihnen aus tiefstem Herzen.

9. Tabellarischer Lebenslauf

**BEATE
WIEDEMUTH**
GEB. LAU

Geboren am 25.03.1989 in Schwelm



Beruflicher Werdegang

02 / 2018 – Assistenzärztin in Weiterbildung in der Inneren Medizin im
Aktuell Common Trunk im Marienhausklinikum Mainz
(Lehrkrankenhaus der Johannes Gutenberg
Universitätsmedizin Mainz)

Studium

2010 - 2017 Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz Studium der
Humanmedizin

02 / 2013 1. Staatsexamen

04 / 2016 2. Staatsexamen

05 / 2017 3. Staatsexamen

Praktische Tätigkeiten

2012 – 2018 Werksstudentin und Leitung der Werksstudenten in der
Gemeinschaftspraxis für Radiologie und Nuklearmedizin
Radiomed in Wiesbaden

2009 - 2010 Pflegepraktikum an der Medizinischen Hochschule Hannover

2006 – 2008 Betreuung von jugendlichen Diabetes-Patient:innen in der
diabetologischen Praxis von Dr. Hasbach in Hagen.

Auslandsaufenthalte

- 2008 – 2009** Educational Care Program in Chicago an der University of Illinois at Chicago
- 2006** Sprachreise nach Washington DC, USA

Schulbildung

- 2001 – 2008** Reichenbachgymnasium, Ennepetal
- 2008** Abitur

Sprachkenntnisse

- Muttersprache** Deutsch
- Muttersprache** Polnisch
- Fließend** Englisch
- Gute Kenntnisse** Französisch
- Grundkenntnisse** Spanisch