

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

Virtuelle Lebervolumen- und Funktionsplanung vor  
onkologischer Leberteilresektion durch innovative 3D-CT-  
Planung in Kombination mit quantitativer  
Leberfunktionsmessung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Rhea Isabel Röhl  
aus Berlin

Gutachter:           1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Stockmann  
                          2. Prof. Dr. med. A. S. Petrides  
                          3. Priv.-Doz. Dr. med. C. Benckert

Datum der Promotion: 25.10.2013

# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>6</b>
<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>7</b>
<b>1.1. Hintergrund.....</b>	<b>7</b>
1.1.1. Die Bedeutung der Leber .....	7
1.1.1.1. Leberfunktion.....	7
1.1.2. Lebertumoren .....	8
1.1.2.1. Das Hepatocelluläre Carcinom (HCC).....	8
1.1.2.2. Das intrahepatische Cholangiocelluläre Carcinom (CCC).....	9
1.1.2.3. Colorectale Lebermetastasen (CRLM).....	9
1.1.3. Behandlungsverfahren bei Lebertumoren .....	9
1.1.4. Postoperatives Leberversagen .....	10
<b>1.2. Studienhintergrund.....</b>	<b>10</b>
1.2.1. Vorhersage von Leberfunktion und -versagen nach Leberteilresektion .....	10
1.2.1.1. Virtuelle Resektionsplanung .....	11
1.2.1.2. Laborparameter .....	13
1.2.1.3. Leberszintigraphie.....	13
1.2.1.4. Indocyaningrün-Test (ICG) .....	14
1.2.1.5. LiMAX-Leberfunktionstest.....	14
<b>2. FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>18</b>
<b>3. METHODEN .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1. Studiendesign.....</b>	<b>19</b>
3.1.1. Ethikvotum und Genehmigungen.....	19
3.1.2. Studienablauf.....	19
<b>3.2. Patientenkollektiv.....</b>	<b>20</b>
3.2.1. Einschlusskriterien .....	20
3.2.2. Ausschlusskriterien .....	20
<b>3.3. Die 3-Phasen-Kontrastmittel-Computertomographie.....</b>	<b>21</b>
<b>3.4. Die virtuelle 3-D Resektionsplanung.....</b>	<b>21</b>
3.4.1. Planung und Vorlage beim behandelnden Chirurgen .....	21
3.4.2. Rechnerische Verwendung der CT-Volumetrien.....	22
<b>3.5. Der LiMAX-Leberfunktionstest .....</b>	<b>23</b>

---

3.5.1.	Das Cytochrom p450 1A2.....	23
3.5.2.	<sup>13</sup> C-Methacetin .....	23
3.5.3.	Der LiMAX-Testablauf.....	24
<b>3.6.</b>	<b>Der Indocyaningrün-Test (ICG).....</b>	<b>26</b>
<b>3.7.</b>	<b>Labor .....</b>	<b>26</b>
<b>3.8.</b>	<b>Volumen-Funktions-Planung.....</b>	<b>27</b>
3.8.1.	Hintergrund .....	27
3.8.2.	Durchführung .....	27
<b>3.9.</b>	<b>Intraoperative Datenerfassung.....</b>	<b>27</b>
3.9.1.	Verdrängungsvolumetrie des Leberteilresektates.....	27
3.9.2.	Erfassung der hepatischen Ischämie-Dauer .....	28
3.9.3.	Intraoperative Substitution .....	28
<b>3.10.</b>	<b>Komplikationen .....</b>	<b>28</b>
<b>3.11.</b>	<b>Statistische Auswertung.....</b>	<b>29</b>
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>30</b>
<b>4.1.</b>	<b>Patientencharakteristika .....</b>	<b>30</b>
4.1.1.	Evaluierte Patienten.....	30
4.1.2.	Primär nicht eingeschlossene Patienten .....	30
4.1.3.	Eingeschlossene Patienten.....	31
4.1.3.1.	Sekundäre Ausschlüsse.....	31
4.1.3.2.	Ausgewertete Patienten .....	32
<b>4.2.</b>	<b>Ergebnisse der 3D-CT-Volumenplanung .....</b>	<b>36</b>
4.2.1.	Vergleich geplantes und tatsächliches Leberresidualvolumen im CT .....	36
4.2.2.	Vergleich geplantes und in der Verdrängungsvolumetrie gemessenes Resektatvolumen .....	41
<b>4.3.</b>	<b>Ergebnisse der Leberfunktionstests LiMAX und ICG .....</b>	<b>45</b>
4.3.1.	Perioperativer Verlauf der LiMAX-Werte.....	45
4.3.2.	Perioperativer Verlauf der ICG-Werte.....	48
<b>4.4.</b>	<b>Volumen-Funktionsplanung mittels LiMAX-Leberfunktionstest und Indocyaningrün-Test.....</b>	<b>49</b>
4.4.1.	Vergleich LiMAX <sub>geplant</sub> mit LiMAX <sub>6Stunden</sub> .....	49
4.4.2.	Vergleich ICG <sub>geplant</sub> mit ICG <sub>6Stunden</sub> .....	53
4.4.3.	Vergleich LiMAX <sub>geplant</sub> mit LiMAX <sub>Tag1</sub> .....	57

4.4.4.	Vergleich ICG <sub>geplant</sub> mit ICG <sub>Tag1</sub> .....	60
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>65</b>
<b>5.1.</b>	<b>Wozu benötigt man eine Volumen-Funktionsplanung? .....</b>	<b>65</b>
<b>5.2.</b>	<b>Stärken und Limitationen der Studie.....</b>	<b>65</b>
5.2.1.	Ein- und Ausschlusskriterien .....	66
5.2.2.	3D-CT-Planung .....	67
5.2.3.	Geplantes und tatsächliches Leberresidualvolumen im CT .....	68
5.2.4.	Geplantes und in der Verdrängungsvolumetrie gemessenes Resektatvolumen ...	70
5.2.5.	Volumen-Funktionsplanung .....	71
5.2.6.	LiMAx-Leberfunktionstest.....	72
5.2.6.1.	Perioperativer LiMAx-Verlauf und die Komplikationsrate.....	72
5.2.6.2.	Vergleich LiMAx <sub>geplant</sub> mit LiMAx <sub>6Stunden</sub> -und LiMAx <sub>Tag1</sub> .....	74
5.2.7.	Der Indocyaningrün-Test .....	75
5.2.7.1.	Perioperativer Verlauf der ICG-Werte .....	76
5.2.7.2.	Vergleich ICG <sub>geplant</sub> mit ICG <sub>6Stunden</sub> und ICG <sub>Tag1</sub> .....	77
5.2.8.	Vergleich der verschiedenen Methoden zur Volumen-Funktionsplanung.....	77
<b>5.3.</b>	<b>Fazit und Ausblick .....</b>	<b>79</b>
<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>80</b>
<b>6.1.</b>	<b>Hintergrund.....</b>	<b>80</b>
<b>6.2.</b>	<b>Methoden .....</b>	<b>80</b>
<b>6.3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>81</b>
<b>6.4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>81</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>89</b>
<b>9.</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>91</b>
<b>10.</b>	<b>KONGRESSBEITRÄGE .....</b>	<b>92</b>
<b>11.</b>	<b>PUBLIKATIONS LISTE .....</b>	<b>93</b>
<b>12.</b>	<b>ERKLÄRUNG.....</b>	<b>94</b>
<b>13.</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>95</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

3D	3-Dimensional
CA	Carcinom
CCC	Cholangiocelluläres Carcinom
CT	Computer Tomographie
CRLM	Colorectale Lebermetastasen
Erw.	Erweitert
FLV	Funktionelles Lebervolumen
FRLV	Funktionelles Residuales Lebervolumen
HCC	Hepatocelluläres Carcinom
Hemihep.	Hemihepatektomie
ICG	Indocyaningrün
klin.	klinisch
LF	Leberversagen
LF-RD	Tod durch Leberversagen
li.	links
LiMAx	maximale Leberfunktionskapazität (basierend auf <sup>13</sup> C-Methacetin Kinetik)
m	männlich
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
re.	rechts
RLF	Residuale Leberfunktion
RLV	Residuales Lebervolumen
RV	Resektatvolumen
RVV	Resektatvolumen durch Verdrängungsvolumetrie gemessen
w	weiblich
Z.n.	Zustand nach

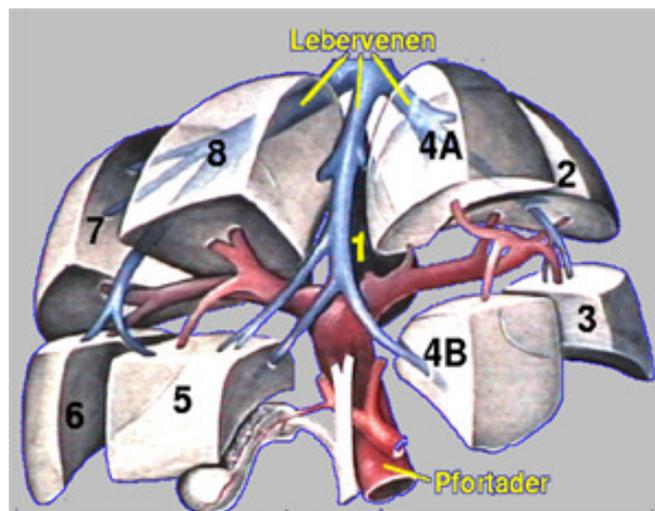
# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Hintergrund

### 1.1.1. Die Bedeutung der Leber

Die Leber ist eines der großen parenchymatösen Organe mit einer zentralen Rolle in vielen Stoffwechselfvorgängen des menschlichen Körpers. Das Wissen um ihre Bedeutung schlug sich schon im Altertum in Form der Leberinspektion von Opfertieren zur Zukunftsvorhersage und im Prometheus-Mythos nieder (1).

Bei einem erwachsenen Menschen wiegt die Leber 2,3-3% des Körpergewichtes, 1500-1800g bei Männern, 1300-1500g bei Frauen (2). Die häufigste Einteilung des Organs erfolgt nach dem Modell von Couinaud in 8 Segmente, die jeweils einem Pfortaderversorgungsgebiet zuzuordnen sind (3) (Abbildung 1).



**Abbildung 1: Lebersegmente nach Couinaud; entnommen aus (4)**

#### 1.1.1.1. Leberfunktion

Die Leber ist eines der bedeutendsten Stoffwechsel-Organen des Organismus. Sie ist für viele Syntheseleistungen, wie z. B. von Proteinen und Gerinnungsfaktoren, zuständig. Sie sorgt für die Exkretion von metabolischen Abfällen wie z.B. Bilirubin und baut zugeführte Noxen wie Medikamente und Gifte ab. Die Leber sorgt für eine Homöostase des Fett-, Glucose- und Proteinstoffwechsels und stellt somit eine unverzichtbare Weiche zwischen Organen und

Geweben dar. Sie speichert Fette, Glycogen und Vitamine und beteiligt sich an der Immunabwehr des Körpers.

Die Leber ist im Gegensatz zu den anderen Organen des Körpers bei Schädigung zu einer vollständigen Regeneration von Volumen und Funktion fähig. Der Regenerationsprozess ist hoch komplex und noch nicht vollständig erforscht. Nur durch die hohe Regenerationsfähigkeit sind Leberresektionen, wie sie heutzutage Standard sind, überhaupt möglich (5).

Seit langer Zeit wird nach Möglichkeiten zur Bestimmung der genauen Leberfunktion gesucht (6). Bei Lebergesunden kann von einer normalen Leberfunktion ausgegangen werden. Bei Patienten, die an einer Zirrhose oder Steatose leiden oder eine Chemotherapie hinter sich haben, ist von einer variablen Einschränkung der Leberfunktion auszugehen (7-9).

Statische Leberfunktionstests bestimmen über Laborparameter wie z.B. Bilirubin, AST oder Albumin die Cholestase, die Exkretion, den Zellschaden oder die Syntheseleistung der Leber. Score-Systeme wie der Child-Pugh- oder der MELD-Score setzen sich dann aus unterschiedlichen Laborwerten und klinischen Beobachtungen zusammen (10-12). Sie dienen zur Einschätzung des Leberschadens bei Zirrhose, geben aber keine direkte Auskunft über die verbleibende Funktion.

Dynamische Leberfunktionstests messen die Fähigkeit der Leber, spezifische Substanzen zu metabolisieren oder eliminieren. Hierzu gehören unter vielen anderen die Galactoseeliminationskapazität (13), der Monoethylglycinoxylidid Test (MEGX) (14) und der Indocyaningrün (ICG)-Test, der wohl bislang die weiteste Verbreitung erfahren hat (6, 15). Für den in dieser Studie verwendete LiMAX-Test, der die maximale Enzymkapazität von Cytochrom P450 1A2 bestimmt, konnten Anwendbarkeit und Nutzen in mehreren Studien nachgewiesen werden (16-18). Für Hepatologie, Chirurgie und Transplantationsmedizin wäre ein einfach durchzuführender, verlässlicher Leberfunktionstest von großem Nutzen. Dennoch konnte keiner der klinischen Leberfunktionstests bislang als Goldstandard etabliert werden.

### 1.1.2. **Lebertumoren**

Lebertumoren können sowohl primär, also mit Ursprung aus einer der Leber eigenen Zellart, als auch sekundär, als Metastasen leberfremder Tumoren auftreten.

#### 1.1.2.1. *Das Hepatocelluläre Carcinom (HCC)*

Das Hepatocelluläre Carcinom tritt in der westlichen Welt mit einer Inzidenz von <3/100.000 auf. In Teilen Asiens und Afrikas werden Inzidenzen von bis zu 25-100/ 100.000 erreicht. Es ist

für 70-90% aller primären Lebertumoren verantwortlich und stellt die fünft bzw. acht häufigste Krebsursache bei Männern bzw. Frauen dar. Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt in den meisten Ländern ca. 5%. In Europa und den USA ist das HCC eine Erkrankung des älteren Menschen, sie erreicht ihre höchste Inzidenz bei Personen zwischen 65-79 Jahren (19). Mehr als 80% aller HCC-Patienten leiden an einer Leberzirrhose die der größte Risikofaktor für dessen Entwicklung ist. Da die von einer Zirrhose betroffenen Patienten häufig nicht mehr über ihre volle Leberfunktion verfügen, kompliziert dies eine Behandlung nachhaltig. Die Hauptgründe für eine Leberzirrhose sind Infektionen wie chronische Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV) sowie Alkoholabusus (20).

#### *1.1.2.2. Das intrahepatische Cholangiocelluläre Carcinom (CCC)*

Das intrahepatische Cholangiocelluläre Carcinom geht von den Gallengangsepithelien aus. Weltweit stellt es 10-20% der primären Lebertumoren. Die Inzidenz schwankt zwischen 0,85/100.000 in den USA und 96/100.000 im Nordosten Thailands. In der westlichen Welt ist das CCC eine Erkrankung der über 50jährigen. Bei Patienten mit Primärer Sklerosierender Cholangitis (PSC) oder mit Leberegel-Infektionen (*Opisthorcis viverrini*) tritt es bereits früher auf. Die 1-jahres Überlebensrate liegt bei 27,6%, die 5-Jahres Überlebensrate unter 5% (21).

#### *1.1.2.3. Colorectale Lebermetastasen (CRLM)*

Tumoren des Colons und des Rectums haben eine hohe Wahrscheinlichkeit hepatische Filiae zu verursachen. So kommt es bei ca. 14,5 % aller Patienten mit colorectalen Tumoren zu synchronen Lebermetastasen und innerhalb der ersten 5 Jahre nach Operation des Primarius bei ca. 12,8 % zu metachronen Lebermetastasen. Die allgemeine Inzidenz beträgt bei Männern 7,6/100.000 und bei Frauen 3,7/100.000 (22). Da die Leber durch ihre Kapillargefäße ein blutfilterndes Organ ist, wird sie häufig auch von anderen Metastasen extrahepatischer Ursprungsorte befallen. 30-35% aller malignen Tumoren und 45-50% aller gastrointestinalen Tumoren bilden hepatische Filiae (23).

#### **1.1.3. Behandlungsverfahren bei Lebertumoren**

Die einzige kurative Behandlungsform aller maligner Lebertumoren ist die operative in sano Entfernung des Tumors (24). Zurzeit erhalten in Deutschland ca. 20% aller Patienten mit einem malignen Lebertumor (ca.15.000 Patienten im Jahr) diese Behandlung (22, 25). Die anderen 80% werden mit palliativen Methoden wie der Radio-/Chemotherapie behandelt. Es besteht eine Tendenz auch Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren und Komorbiditäten zu operieren (26, 27). Das Ziel einer jeden onkologischen Leberteilesektion ist die radikale Entfernung des

Tumors mit einem möglichst großen Sicherheitsabstand unter maximaler Erhaltung funktionellen Lebergewebes. Dabei soll der vaskuläre Ein- und Ausfluss der Restleber erhalten bleiben. Ein Mindestresiduallebertvolumen von 25% bei gesunden und von 50% bei vorgeschädigten Lebern wird als erforderlich beschrieben (15). Die meisten Leberresektionen werden anatomisch nach arteriellen und portalen Versorgungsgebieten, vorgenommen Auch Wedge- und atypische Resektionen im Leberrandbereich sind möglich (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Häufige anatomische Leberresektionen**

<b>Operation</b>	<b>Resezierte Segmente</b>
Hemihepatektomie rechts	5,6,7,8
Hemihepatektomie links	2,3,4
Hemihepatektomie erweitert rechts	4,5,6,7,8
Hemihepatektomie erweitert links	2,3,4,5,8
Trisektorektomie	1,4,5,6,7,8

#### 1.1.4. Postoperatives Leberversagen

Ist die nach einer Teilresektion verbleibende Restleberfunktion für die Bedürfnisse des Organismus nicht ausreichend, so kommt es zu einem Leberversagen. Die Wahrscheinlichkeit ein postoperatives Leberversagen zu entwickeln wird weltweit zwischen 0-13% angegeben (28). Die Definition des akuten postoperativen Leberversagens variiert und ist nach wie vor Gegenstand der Diskussion. Generell bezeichnet es das Ausfallen von einem oder mehreren synthetischen oder exkretorischen hepatischen Funktionen. Dazu gehören die Hyperbilirubinämie, die Hypalbuminämie, verlängerte Prothrombin-Zeit, erhöhtes Serum-Laktat oder die hepatische Enzephalopathie (29). Die Überlebensrate für alle Arten des akuten Leberversagens liegt bei 10-40% und ist mit einer hohen Morbidität, langer Krankenhausaufenthaltsdauer und hohen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden (25).

## 1.2. Studienhintergrund

### 1.2.1. Vorhersage von Leberfunktion und -versagen nach Leberteilresektion

Eine onkologische Leberteilresektion ist immer mit dem Risiko eines postoperativen Leberversagens verbunden. Das Risiko ist für jeden Patienten unterschiedlich (28). Zum einen hängt es von der Größe der notwendigen Resektion ab, zum anderen von der präoperativ vorhandenen Leberfunktion. Orientiert man sich alleine am Residuallebertvolumen, so wird ein

Mindestvolumen von 25% bei gesunden und von 50% bei vorgeschädigten Lebern als erforderlich beschrieben (15).

Wie viel Leberfunktion der Mensch postoperativ nach einer Leberresektion braucht, um überleben zu können und eine gute Leberregeneration zu ermöglichen, ist der Inhalt vieler Studien (30). Dennoch nützt auch der beste prädiktive Cutoff-Wert wenig, wenn keine Möglichkeit besteht, präoperativ absehen zu können, ob der Patient nach einer Operation die notwendige Leberfunktion auch erreichen wird.

Insgesamt gelten Leberresektionen als zunehmend sicher (31). Für Patienten mit gesundem Lebergewebe oder kleineren Resektionen genügen häufig präoperative Schätzungen darüber, wie viel Lebergewebe verbleiben wird (15). Dennoch liegt die Inzidenz von postoperativem Leberversagen in Deutschland zwischen 0,7 und 9% (29). Dies bedeutet, dass von den ca. 15.000 Patienten im Jahr, die in Deutschland einer Leberteilektomie unterzogen werden (22), zwischen 105 und 1350 ein Leberversagen erleiden. Dadurch und weil sich die Leberchirurgie immer weiter in Bereiche vorwagt, die vor kurzer Zeit noch als unresezierbar galten (26, 27), entsteht die Notwendigkeit, Patienten mit vorgeschädigtem Lebergewebe oder sehr großen Resektionen einer subtilen Planung zuzuführen. Patienten, deren postoperative Leberfunktion als nicht ausreichend zu erkennen wäre, könnten dann entweder einer kleineren Resektion oder einer anderen Behandlung, wie interventionellen Therapieformen, zugeführt werden. Patienten bei denen bislang unklar war, ob ihre Leberfunktion für eine Teilektomie ausreichend wäre und die deshalb bislang rein palliativ behandelt wurden, könnten genauestens evaluiert und gegebenenfalls der potentiell kurativen Teilektomie zugeführt werden.

Die Entwicklung einer Volumen-Funktionsplanung ist deshalb ein wiederkehrendes Thema in der Leberchirurgie (32, 33). Bislang scheiterten Ansätze vor allem an einem validen Leberfunktionstest als Goldstandard.

#### *1.2.1.1. Virtuelle Resektionsplanung*

Schon 1979 wurde die Volumetrie innerer Organe mit Hilfe bildgebender Verfahren durch Heymsfield et al. erstbeschrieben und deren Abweichungen vom tatsächlichen Volumen mit 3-5% angegeben (34).

In der modernen Chirurgie werden bildgebende Navigationssysteme vor allem im Bereich unbeweglicher anatomischer Strukturen wie z.B. in der Orthopädie und Neurochirurgie seit vielen Jahren erfolgreich eingesetzt (35, 36). Im Bereich beweglicher, verformbarer Organe wie der Leber gestaltet sich dies komplizierter.

Zunächst erfolgten Resektionsplanungen durch Umfahren der Leberareale jedes Schnittbildes im 2D-CT (37). Seit Anfang der 2000er Jahre wurde die Evaluierung von Leber-Lebendspendern zur Transplantation mit Hilfe einer 3D-CT Planung der Operation in mehreren Studien erprobt und als nutzbringend beschrieben. Hierbei wurden verschiedene Programme zur 3D-Rekonstruktion verwendet (38-40).

Seit einigen Jahren gibt es Bestrebungen, virtuelle Navigationssysteme und Resektionsplanungen auch für die Durchführung von onkologischen Leberteilresektionen zu implementieren. So zeigten Lamadé et al., dass sich mit Hilfe einer 3D-Resektionsplanung der Leber eine genauere und gewebeschonendere Resektion planen ließ als es den Chirurgen am 2D-CT Bild möglich war (41). Lang et al. konnten zeigen, dass es mit Hilfe einer 3D-CT Planung möglich ist, potenziell nicht ausreichend vaskulär versorgte Leberareale präoperativ zu erkennen und deren Schädigung durch Bypässe oder veränderte Resektionen zu vermeiden (42).

Itoh et al. führten eine Studie mit 304 Patienten durch, die onkologischen oder Lebendspende-Teilresektionen unterzogen wurden. Hierbei wurde das Leberresidualvolumen mit Hilfe des 3D-CT Programms Zio M900 (Zio Software Inc., Tokyo, Japan) geplant und durch ein CT am 7. Tag nach Operation kontrolliert. Es zeigte sich eine Korrelation von  $r=0,855$ ,  $p<0,0001$  zwischen geplanten und gemessenen Daten (43). Auch Wigmore et al. stellten eine hohe Korrelation zwischen mittels 3D-CT Planung vorausgesagtem und postoperativ gewogenem Resektatvolumen fest. Zugleich betonten sie aber, dass eine reine Volumenplanung einer solchen Operation nicht ausreicht, da auch Patienten, die deutlich mehr als das zu diesem Zeitpunkt als kritisch angesehene Residuallebervolumen behielten, ein Leberversagen erlitten. Sie schlugen eine Kombination aus Volumenplanung und Leberfunktionstest zur Volumen-Funktionsplanung vor (44).

Vauthey et al. zeigten, dass sich mit Hilfe des am 3D-CT geplanten residualen Lebervolumens eine gute Differenzierung zwischen Patienten, die eine Embolisation zur Volumenmaximierung benötigten oder nicht, vornehmen ließ. Sie betonten aber, dass dies nur parenchymal Gesunden möglich sei, da die postoperative Leberfunktion ansonsten unabsehbar wäre (45). Für Patienten mit einem HCC, die teilweise an einer Zirrhose litten, war es allerdings möglich, durch genaue virtuelle Resektionsplanung einerseits das Resektatvolumen zu minimieren und andererseits eine genaue Voraussage des Resektatvolumens und des Resektionsabstandes zum Tumor zu treffen und somit auch deren Behandlung zu optimieren (46).

Pianka et al. stellten in einer Studie mit 13 Patienten fest, dass das mit Hilfe des MintLiver -3D-CT-Planungsprogrammes individuell geplante Resektatvolumen im Vergleich zur klassischen Resektionsplanung anhand der Cantlies Linie, den Patienten im Median 86,6ml unnötigen Gewebeverlust ersparte (47).

In einer Studie von Oldhafer et al. aus dem Jahre 2002 gaben 82% von 102 befragten Visceralchirurgen an, dass sie sich von einer Computerunterstützung der OP Planung einen Nutzen erhoffen. 55% von ihnen erwarteten eine erhöhte Sicherheit des Eingriffes (48). Lamadé et al. zeigten in einer Studie mit 81 Chirurgen unterschiedlichster Ausbildungsstufen, dass sich die Tumorlokalisierung bzw. die Resektionsvorschläge der Chirurgen anhand einer 3D-Darstellung um 37% bzw. 31% im Verhältnis zur 2D-Darstellung verbesserten (41).

In einem Review von Garcea et al. aus dem Jahr 2009 wurden 13 Studien ausgewertet, die die Effektivität der CT-Volumetrie zur Vorhersage von residualem Lebervolumen, Leberversagen und Mortalität behandelten. Alle Studien zeigten eine hohe Korrelation zwischen geplantem und gemessenem Leberresektatvolumen. Dagegen zeigten nur 8 der 13 Studien eine Vorhersage von Morbidität und Mortalität durch die reine Volumenplanung (49).

#### *1.2.1.2. Laborparameter*

In verschiedenen Studien zeigte sich, dass einzelne Laborparameter wie z.B. Bilirubin, Gerinnung und Proteine, sowie die aus ihnen zusammengesetzten Surrogate wie Child-Pugh- oder MELD-Score keine Aussagefähigkeit über die residuale Leberfunktion nach Leberteileresektion besitzen (50-52).

#### *1.2.1.3. Leberszintigraphie*

Mehrere Studien evaluierten die Leberszintigraphie, um die Leberfunktion sowie Morbidität und Mortalität nach Leberteileresektion vorhersagen zu können. Die Leberszintigraphie bestimmt die Hepatozytenaktivität über deren Aufnahme und Exkretion von markiertem Technetium. Es konnte ein Zusammenhang zwischen Szintigraphie und postoperativem Outcome nachgewiesen werden (53, 54). Bennink et al. konnten in einer prospektiven Studie mit 15 Patienten mit Hilfe von CT-Volumenplanung und Leberszintigraphie nachweisen, dass sich die postoperative szintigraphische Leberfunktion mit einer Korrelation  $r=0,95$ ;  $p<0,001$  gut voraussagen ließ (55). De Graaf et al. aus der gleichen Forschungseinrichtung konnten dann in einer anschließenden retrospektiven Studie mit 55 Patienten einen Cutoff für die Leberfunktionsmessung mittels Szintigraphie (Sensitivität: 89%, Spezifität: 87%) für ein postoperatives Leberversagen bestimmen. Gleichzeitig wurde die Korrelation zwischen geplantem Lebervolumen und

geplanter szintigraphischer Leberfunktion bestimmt. Hierbei unterschieden sich aber die Korrelationen für Patienten mit gesundem Lebergewebe ( $r=0,72$ ;  $P=0,0001$ ) von solchen mit pathologisch verändertem ( $r=0,61$ ;  $P<0,0003$ ) (33).

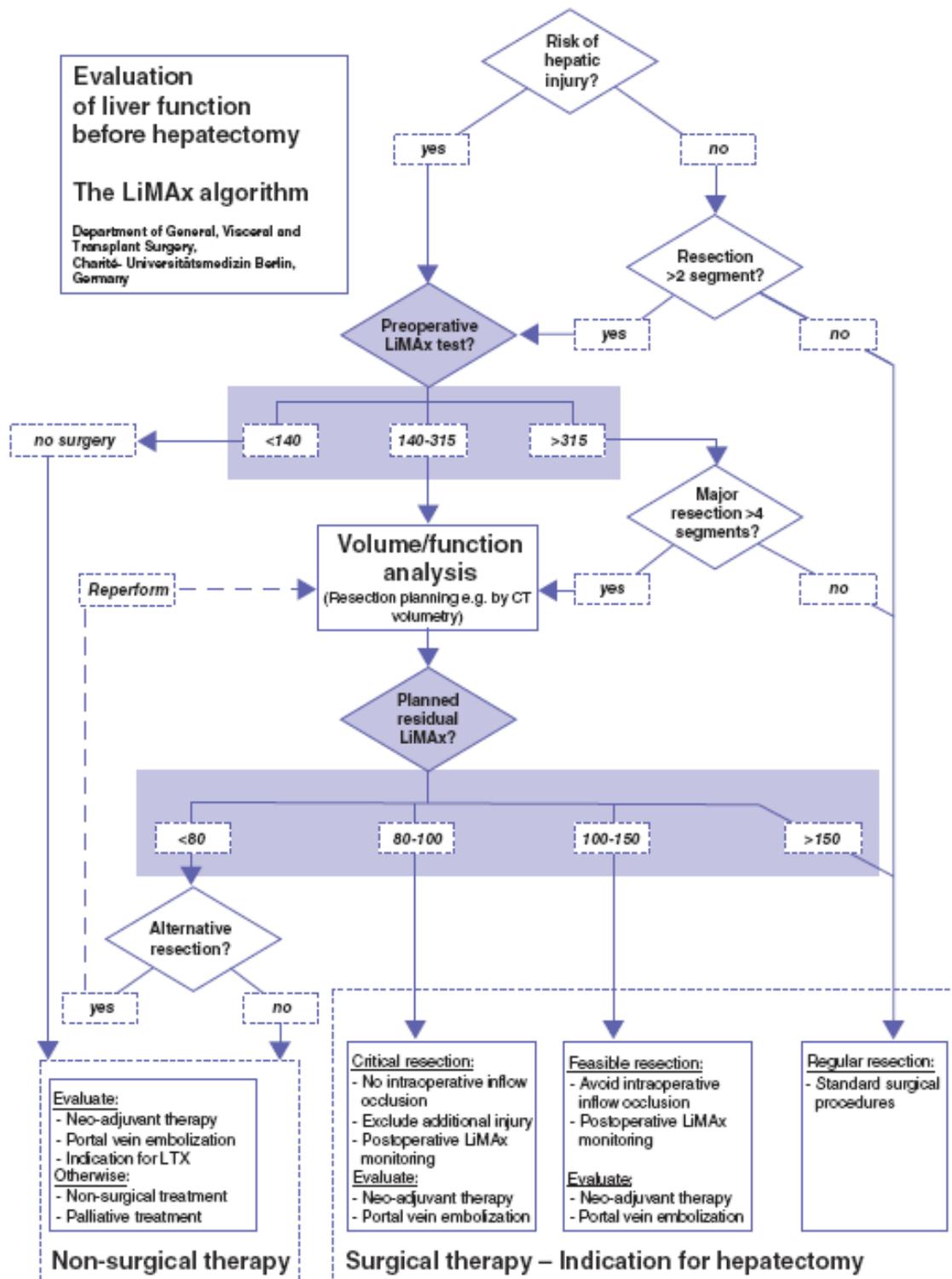
#### 1.2.1.4. *Indocyaningrün-Test (ICG)*

Der Indocyaningrün-Test gibt die Plasmaverschwinderate des Farbstoffes Indocyaningrün wieder, die über aktive und passive Transporter der Gallenwege geschieht. Es gibt verschiedene Studien, die versuchen, postoperative Leberdysfunktion anhand des präoperativen ICG-Wertes vorherzusagen. Lee et al. zeigten in einer retrospektiven Studie, dass sich anhand des präoperativen ICG-Wertes ein Cutoff der maximal zu resezierenden Lebermenge zur Vermeidung eines Leberversagens bestimmen ließ (56). Ishikawa et al. berichteten, dass der präoperative ICG-Wert einen Einfluss auf das postoperative Outcome hat (57). Es gibt jedoch auch Studien die schlussfolgern, dass auch Patienten mit einem präoperativ nicht normwertigen ICG-Wert ohne Gefahr eines Leberversagens reseziert werden können (58, 59). Okamoto et al. konnten mit einer Volumen-Funktionsplanung mittels ICG-Test keine Cutt-Off Werte für Leberversagen und Mortalität bestimmen (32).

#### 1.2.1.5. *LiMAx-Leberfunktionstest*

Der LiMAx-Leberfunktionstest ist ein  $^{13}\text{C}$ -Methacetin Atemtest der über eine Online-Analyse die maximale Enzymkapazität des lebereigenen Cytochrom P 450 1A2 bestimmt. In einer Studie von 2009 konnten Stockmann et al. den LiMAx-Leberfunktionstest als guten Prädiktor für Leberversagen und Mortalität nach Leberteileresektion bestimmen. Der Cutoff des LiMAx-Wertes am 1. postoperativen Tag lag bei  $<85\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  für Leberversagen und bei  $<74\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  für Tod durch Leberversagen. In dieser Studie wurde auch eine Volumen-Funktionsplanung mittels residualem Lebervolumen (RLV) und LiMAx-Test sowie Indocyaningrün-Test durchgeführt. Hierzu wurde das RLV durch Subtraktion der intraoperativen Resektatvolumetrie vom präoperativen im CT ermittelten Volumen bestimmt. Es zeigte sich, dass ein starker Zusammenhang ( $r=0,94$ ;  $p<0,001$ ) zwischen dem RLV und dem residualen LiMAx am ersten postoperativen Tag besteht, das heißt, dass der individuelle LiMAx-Wert stark an das Lebervolumen gekoppelt ist. Für das RLV und den ICG-Test am ersten Tag war der Zusammenhang nicht so eindeutig ( $r=0,54$ ;  $p=0,006$ ). Es zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen einem anhand des RLV geplanten und am ersten Tag nach Operation gemessenen LiMAx ( $r=0,85$ ;  $p<0,001$ )(16).

In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe wurde ein Algorithmus zur Evaluation der Leberfunktion vor Operation und zum leberfunktionsabhängigen weiteren Vorgehen entwickelt (Abbildung 2). Dieser Algorithmus hat zum Ziel, postoperative Leberfunktionswerte, die zu einem Leberversagen führen könnten, schon präoperativ zu erkennen. Von den präoperativen LiMAx-Werten und der geplanten Resektion ausgehend können dann Maßnahmen ergriffen werden, die zu einem optimalen postoperativen Ergebnis führen. Für Patienten mit einem präoperativen LiMAx-Wert von 140-315 $\mu$ g/kg/h oder einer geplanten Resektion von mehr als 4 Segmenten wird eine Volumen-Funktions-Planung mittels CT-Volumetrie und LiMAx-Test vorgeschlagen. Abhängig vom geplanten postoperativen LiMAx-Wert können dann unterschiedliche Therapieoptionen durchgeführt werden.



**Figure 3** The LiMAx algorithm: a clinical decision tree for preoperative evaluation before hepatectomy. LTX, liver transplant; CT, computed tomography

**Abbildung 2: Der LiMAx-Algorithmus: ein klinischer Entscheidungspfad zur präoperativen Patientenevaluation vor Leberteilresektion; entnommen aus (17).**

In dieser Studie von Stockmann et al. wurde bei einem Patienten die erste Volumen-Funktionsanalyse durch 3D-CT Planung und LiMAX-Leberfunktionstest durchgeführt und mittels postoperativem CT und LiMAX-Test überprüft. Bei diesem Patienten zeigte sich eine sehr gute Planbarkeit sowohl von Lebervolumen als auch Funktion (17). Diese Methode wurde in der hier vorgestellten Studie aufgenommen und auf ihre Durchführbarkeit und ihren Nutzen überprüft.

## 2. FRAGESTELLUNG

Bei der Behandlung von Tumoren der Leber möchte man dem Patienten nicht nur die erfolgversprechendste Methode mit der besten Heilungsrate, sondern vor allem auch die größtmögliche Sicherheit des Eingriffes anbieten. Die einzige kurative Methode zur Behandlung von Lebertumoren ist die Leberteilresektion. Dafür ist ein größtmöglicher Resektionsabstand zum Tumor notwendig. Dieses Vorgehen erhöht die Chancen auf Rezidivfreiheit, birgt aber das Risiko, dass zuviel Lebergewebe entfernt wird, was zum Leberversagen führen kann. Um dieses Risiko zu minimieren, wäre es von großem Vorteil, das postoperative Lebervolumen und die postoperative Leberfunktion schon vor der Operation voraussagen zu können. Dies würde die Möglichkeit bieten, stark gefährdete Patienten einer anderen Behandlung oder einer kleineren Resektion zuzuführen. Auch könnte bisher als unresezierbar geltenden Patienten mit einer kurativen Resektion geholfen werden. In dieser Studie wird eine Kombination aus 3D-CT-Resektionsplanung und Leberfunktionstests mit folgenden Fragestellungen untersucht:

- Ist es möglich, das postoperative residuale **Lebervolumen** schon präoperativ durch die MeVis- 3D-CT-Resektionsplanung genau zu ermitteln?
- Ist es möglich, auch die postoperative residuale **Leberfunktion** schon präoperativ durch eine Volumen-Funktionsplanung mittels MeVis-3D-CT und LiMAX-Leberfunktionstest oder MeVis-3D-CT und Indocyaningrün-Test zu bestimmen?

Mit der Beantwortung dieser Fragen soll ein Beitrag zur Verbesserung der Sicherheit bei onkologischen Leberteilresektionen geleistet werden.

### 3. METHODEN

#### 3.1. Studiendesign

##### 3.1.1. Ethikvotum und Genehmigungen

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin zustimmend bewertet. Die Genehmigung zur Anwendung von Röntgenstrahlen am Menschen in der medizinischen Forschung gem. §28a und §28b der Röntgenverordnung der Strahlenschutzkommission des Bundesamtes für Strahlenschutz, Deutschland erfolgte am 09.09.2008 unter der Bescheidnummer: Z5-22462/2-2008-047.

##### 3.1.2. Studienablauf

Im Zeitraum zwischen dem 01.Oktober 2008 und dem 28.Februar 2010 wurden 214 Patienten der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationsmedizin der Charité Berlin, die sich zu einer onkologischen Leberteilresektion in der Klinik vorstellten, auf ihre Eignung für die Studie evaluiert. Nach Erfassung der Krankengeschichte wurden alle Patienten, für die keine Ausschlusskriterien sichtbar geworden waren, über den Ablauf der Studie sowie über Risiken und Vorteile mündlich und schriftlich aufgeklärt. Nach schriftlicher Einwilligung erfolgte der Einschluss in die Studie. Zu jedem Studientermin wurde eine klinische Untersuchung des Patienten und die Dokumentation aller erhobener Daten in einem standardisierten Dokumentationsbogen durchgeführt. Der Ablauf der Studie ist in der Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2: Studienablauf**

<b>Zeitpunkt</b>	<b>präOP</b>	<b>Tag 0</b>	<b>6 h</b>	<b>Tag 1</b>	<b>Tag 3</b>	<b>Tag 5</b>	<b>Tag 10</b>
<b>Operation</b>		X					
<b>CT</b>	X	X					
<b>3D-CT-Volumen-Funktionsplanung</b>	X						
<b>Klin. Untersuchung/ Dokumentationsbogen</b>	X		X	X	X	X	X
<b>LiMAx-Test</b>	X		X	X	X	X	X
<b>ICG-Test</b>	X		X	X	X	X	X
<b>Verdrängungsvolumetrie</b>		X					
<b>Labor</b>	X		X	X	X	X	X

Die in der Tabelle 2 erwähnten Tests und Untersuchungen werden im weiteren Methodenteil genauer erläutert.

## **3.2. Patientenkollektiv**

### **3.2.1. Einschlusskriterien**

Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten folgende Kriterien erfüllen:

- Männliche oder weibliche Patienten, die für eine onkologische Leberteilektomie nach OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel) 5-502 (Lebersegmentresektionen) vorgesehen waren.
- Patienten, bei denen eine geeignete präoperative Computertomographie der Leber vorlag, die nicht älter als 4 Wochen war.
- Patientenalter  $\geq 50$  Jahre
- Patienten, die ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben haben.

### **3.2.2. Ausschlusskriterien**

Patienten mit folgenden Kriterien wurden nicht in die Studie aufgenommen oder mussten ausgeschlossen werden.

- Patienten bei denen nur eine lokale Exzision und Desktuktion von erkranktem Lebergewebe durchgeführt wurde (OPS 5-501)
- Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin im Serum erhöht)
- Patienten mit Kontrastmittel-Unverträglichkeit
- Patienten mit Methacetin-, Paracetamol- oder Indocyaningrün-Unverträglichkeit
- Patienten mit einer ausgeprägten Leberzirrhose Child B oder C
- Patienten mit einer stark eingeschränkten präoperativen Leberfunktion (LiMax  $< 140\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ )
- Patienten mit manifester oder latenter Hyperthyreose
- Patienten, die bereits an der Leber voroperiert waren (außer Cholezystektomie)
- Patienten mit Ikterus/ intrahepatischer Gallestauung innerhalb der letzten 2 Monate
- Patienten mit einer schweren Infektionskrankheit

- Patienten, bei denen eine Pfortaderembolisation durchgeführt wurde
- Patienten mit einem benignen Tumor der Leber
- Patienten, bei denen durch intraoperative Komplikationen ein ausschlaggebender Einfluss auf die postoperative Leberfunktion bestand (z.B. massive Blutungen, Gefäßverschlüsse)
- Vorliegen von Faktoren, die die Fähigkeit des Patienten einschränkten, während der Studie zu kooperieren (z.B. mentale Funktion und Drogenmissbrauch)

### **3.3. Die 3-Phasen-Kontrastmittel-Computertomographie**

Zur Durchführung der virtuellen 3D-Resektionsplanung ist immer ein 3-Phasen-Kontrastmittel CT mit einer Schichtdicken unter 5mm notwendig. Je höher die Auflösung desto besser die Qualität der virtuellen Rekonstruktion. Alle in der Klinik durchgeführten CT-Untersuchungen erfolgten mittels LightSpeed 64 (GE Medical Systems, Milwaukee, IL, USA) unter Verwendung des Kontrastmittels Ultravist®-370 (Iopromid 769mg/ml; Bayer Pharma AG). Die Aufnahmen dieses Gerätes sind mit einer Schichtdicken von minimal 0,6mm gut für die virtuelle Rekonstruktion geeignet. Für die präoperative Analyse der Patienten wurden entweder auf dem klinikeigenen Gerät aufgenommene oder qualitativ vergleichbare klinikfremde Daten verwendet, die maximal 4 Wochen vor OP entstanden sein durften. Die Datensätze wurden im DICOM-Format importiert und verschickt.

### **3.4. Die virtuelle 3-D Resektionsplanung**

#### **3.4.1. Planung und Vorlage beim behandelnden Chirurgen**

Das präoperative CT des Patienten mit ungefähren Angaben der geplanten OP und der Tumorart wurde mindestens 2 Tage vor dem geplanten Operationstermin digital an Fraunhofer MeVis in Bremen verschickt. Die Datensätze wurden zuvor von allen Hinweisen auf die Identität des Patienten wie Name oder Geburtsdatum befreit und mit einer Nummer kodiert. Mittels MeVis-eigener Software (MeVis Medical Solutions AG, Bremen, Deutschland) erfolgte dort die 3D-Rekonstruktion des Organs mit Tumor, Lebervenen, Arterien und der Pfortader. Es erfolgte eine Unterteilung der Leber in ihre Territorien entsprechend Pfortaderästen 3. Ordnung und zugehörigen Lebervenen (60) sowie eine Resektionsplanung mit Sicherheitsabständen von 5, 10 und 15mm zum Tumor. Hierbei wurde auch immer die Möglichkeit des Entstehens minderperfundierter oder minderdrainierter Areale beachtet und die optimal Gewebe sparende Resektion vorgeschlagen. Für die Resektionsplanung wurden das präoperative Lebervolumen,

das Tumolvolumen und das geplante Residuallebertvolumen ermittelt. Nach Eintreffen der fertigen 3-D Resektionsplanung in der Charité wurde sie dem verantwortlichen Chirurgen vor dem Eingriff mittels der MeVisLiverExplorer Software (MeVis Medical Solutions AG, Bremen, Deutschland) auf einem klinikeigenen Computer (Fujitsu Esprimo E7935 E-Star 4, Fujitsu Technology Solutions GmbH, München, Deutschland) vorgelegt. Der Chirurg konnte sich anhand der 3D-Daten sowie der 2D-CT Aufnahmen über die geplante Resektion informieren und sie entweder validieren, Änderungen am Resektionsvorschlag vornehmen oder eine völlig andere Resektionsweise planen. In jedem Fall musste sich der für die Operation verantwortliche Chirurg auf eine Planung der auszuführenden Operation festlegen. Danach stand das geplante Residuallebertvolumen endgültig fest. Die postoperativen CT-Aufnahmen wurden ebenfalls, ohne einen Zusammenhang zu den präoperativen Daten herzustellen, an Fraunhofer MeVis in Bremen verschickt. Hierbei erfolgte eine weitere 3D- Rekonstruktion mit Volumetrie des Residuallebertvolumen sowie einer Volumetrie hypo- und hyperdenser Parenchymareale. Um die Übereinstimmung der stattgefundenen Resektion mit den geplanten Daten zu überprüfen wurde das geplante Residuallebertvolumen mit dem im postoperativen CT gemessenen verglichen. Des Weiteren wurde das während der Operation durch Verdrängungsvolumetrie gewonnene Resektatvolumen mit dem präoperativ geplanten verglichen.

### 3.4.2. Rechnerische Verwendung der CT-Volumetrien

Die auf Basis der präoperativen 3D-CT-Resektionsplanung und der postoperativen 3D-CT-Volumetrie erhobenen Daten sind in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3: Durch 3D-CT-Volumetrie erhobene Daten**

<b>Präoperativ</b>
Lebertvolumen
Tumolvolumen
Volumen linker Leberlappen
Volumen rechter Leberlappen
Geplantes Resektatvolumen
<b>Postoperativ</b>
Residuallebertvolumen
Hypo- und hyperdense Areale der Leber

Daraus lassen sich rechnerisch die in Tabelle 4 aufgeführten Daten bestimmen.

**Tabelle 4: Aus der 3D-CT-Volumetrie errechnete Daten**

<b>Präoperativ errechnete Daten</b>	<b>Berechnet aus:</b>
Funktionelles Lebervolumen (FLV)	(Lebervolumen präOP - Tumolvolumen)
Residualvolumen geplant (RLV <sub>gepl.</sub> )	(Lebervolumen präOP - geplantes Resektatvolumen)
<b>Postoperativ errechnete Daten</b>	
Funktionelles Residuales Lebervolumen (FRLV)	(Residuallebervolumen - Hypodense Leberareale)
Resektatvolumen im CT (RV <sub>CT</sub> )	(Lebervolumen präOP-Residualvolumen)

### 3.5. Der LiMAX-Leberfunktionstest

#### 3.5.1. Das Cytochrom p450 1A2

Das Cytochrom p450 CYP 1A2 ist ein genetisch konservatives und von Arzneimitteln wenig beeinflusstes Enzym der Leber (61). Es metabolisiert eine relative kleine Zahl von Medikamenten wie z.B. Estradiol, Acetaminophen, Theophylline und Koffein (62) und ist gleichmäßig über den gesamten Leberazinus verteilt (61). Eine geringfügige Induzierbarkeit besteht durch den Konsum von Nikotin (63). Man geht davon aus, dass es in signifikanten Mengen beim Menschen nur in Hepatocyten vorkommt (64). Die Aktivität des Enzyms lässt eine klare Unterteilung zwischen gesunder und erkrankter Leber zu, ohne von eventueller Cholestase beeinflusst zu werden (65).

#### 3.5.2. <sup>13</sup>C-Methacetin

Methacetin, C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>, ist ein Derivat des Phenacetins. Bislange sind keine allergischen Nebenwirkungen beim Menschen bekannt. Die LD<sub>50</sub> liegt bei Mäusen mit 1190mg/kg in einem sehr hohen Bereich (66). Für die Verwendung zum LiMAX-Test wird in der Apotheke der Charité eine 0,4% Lösung von <sup>13</sup>C-markiertem Methacetin (Euriso-top, Saint-Aubin, Cedex, Frankreich) mit Propylenglycol (3%) und Aqua dest. hergestellt, die in einer Dosierung von 50ml verfügbar ist. Kommt das <sup>13</sup>C-Methacetin mit dem Blutstrom in die Leber, so wird es dort vom Enzym Cytochrom p450 CYP 1A2 in dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zu Paracetamol und <sup>13</sup>C-Formaldehyd abgebaut. In einer sehr schnellen Reaktion wird nun aus dem <sup>13</sup>C-Formaldehyd <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>. Das entstandene <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> wird über die Lunge abgeatmet und kann in der Atemluft bestimmt werden.

### 3.5.3. Der LiMAx-Testablauf

Der LiMAx-Leberfunktionstest ist ein  $^{13}\text{C}$ -Methacetin Atemtest der 2009 von Stockmann et al. erstbeschrieben wurde. Hierzu wird der Patient im nüchternen Zustand in eine liegende Ruheposition gebracht. Nüchternheit für den LiMAx-Test definiert sich folgendermaßen:

- mind. 6h Fasten, dies gilt auch für parenterale Ernährung und i.V. Glucose
- keine kolloidhaltigen Plasmaexpander
- mind. 6h kein Rauchen

Weitere Kriterien sind:

- keine zeitgleiche Hämodialyse
- Blutpräparate ( Fresh Frozen Plasma, Erythrozytenkonzentrate) nur bis 1 Stunde vor Test
- bei  $\text{O}_2$ -Gabe per Nasensonde: max. 3l/min
- bei Beatmung: 100%  $\text{O}_2$

Die Atemluft des Patienten wird über eine spezielle Atemmaske gesammelt und in ein spezielles Messgerät (Fanci2-db 16, Fischer Analysen Instrumente, Leipzig, Deutschland bzw. FLIP, Humedics, Berlin, Deutschland) geleitet, in dem eine automatische online Analyse des  $^{12}\text{CO}_2/^{13}\text{CO}_2$  Verhältnisses stattfindet. Nach zehnmütiger Bestimmung des Basiswertes des Patienten über 6 Messpunkte wird über einen intravenösen Zugang (mindestens 20 GA) in der Armbeuge  $^{13}\text{C}$ -markiertes Methacetin (Euriso-top, Saint-Aubin, Cedex, Frankreich) in der körperrgewichtsadaptierten Menge von 2mg/kg Körpergewicht im Bolus über einer Zeitdauer von max. 20 Sekunden injiziert und mit mindestens 20ml NaCl-Lösung nachgespült. In den folgenden maximal 60 Minuten wird das  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  Verhältnis in der Ausatemluft des Patienten bestimmt (Abbildung 3). Die einzelnen Messungen erfolgen automatisch durch das Gerät und sind dementsprechend von äußeren Eingriffen unabhängig.

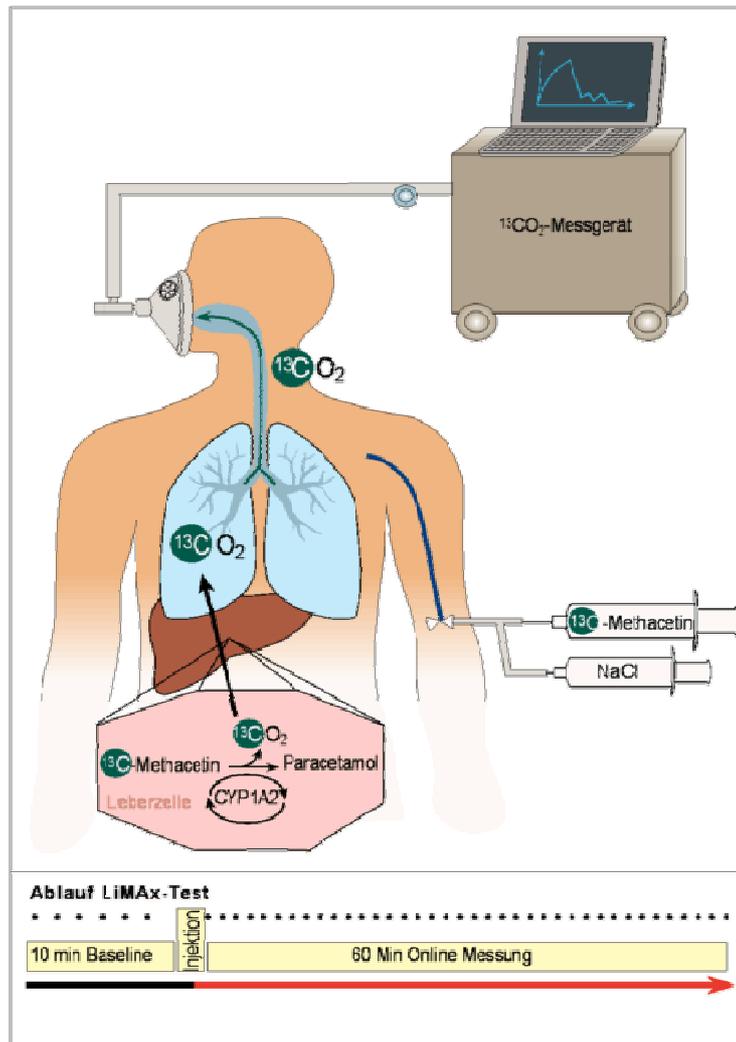


Abbildung 3: Schema des LiMAX-Leberfunktionstest; entnommen aus (16).

Aus der im Vergleich zum Basiswert maximalen Menge des  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  Verhältnisses ( $\text{DOB}_{\text{max}}$ ) wird nun über die Formel 1 die maximal mögliche Umsatzrate des Cytochrom p450 1A2 berechnet, die der maximalen Leberfunktionskapazität (LiMAX-Wert) entspricht.

**Formel 1: Berechnung des LiMAX-Wertes**

$$\text{LiMAX} = \frac{\text{DOB}_{\text{max}} \cdot R_{\text{PDB}} \cdot P \cdot M}{\text{BW}}$$

( $\text{DOB}_{\text{max}}$ =delta over baseline, Basiswert der maximalen Menge des  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  Verhältnisses;  $R_{\text{PDB}}$ =Pee Dee Belemnite Standard des  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  Verhältnisses ( $R_{\text{PDB}} = 0,011237$ );  $P$ =geschätzte  $\text{CO}_2$ -Produktionsrate (300[mmol/h]Körperoberfläche);  $M$ =molare Masse des  $^{13}\text{C}$ -Methacetins;  $\text{BW}$ = Körpergewicht)

Der LiMAX-Wert wird in  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  angegeben. Der Normwert beträgt  $\geq 315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  (16).

### **3.6. Der Indocyaningrün-Test (ICG)**

Der Indocyaningrün-Test (ICG) ist ein seit der Mitte der 1970er Jahre für die Bestimmung der Leberfunktion angewendetes Testverfahren (67), das Auskunft über die funktionierende Hepatozytenmenge geben soll (68). Indocyaningrün ist ein anionischer, wasserlöslicher Farbstoff, der vom Körper nicht metabolisiert wird und zu 97% über die Leber eliminiert wird. Es ist nicht toxisch, allergische Nebenwirkungen werden beim Menschen sehr selten beschrieben. Es bindet nach Injektion an Albumin und andere Plasmaproteine des Blutes und verbleibt somit im Intravasalraum. Über passive und aktive Kanäle der Gallengangszellen der Leber wird es unverändert in die Gallenflüssigkeit abgesondert und unterliegt nicht der enterohepatischen Rezirkulation (69). Um die Plasmaverschwinderate des Indocyaningrüns zu bestimmen, wird eine „Pulse dye densiometry“ durchgeführt. Diese beruht auf den unterschiedlichen Absorptionsbanden von Hämoglobin und ICG bei 805 und 905nm (70). Nach Eingabe der Patientendaten Größe, Gewicht, Hämoglobin und ICG-Menge in das Gerät DDG2001K (Nihon Koden, Tokyo, Japan) wird der Patient in eine liegende Ruheposition gebracht. Über einen intravenösen Zugang wird eine körperrgewichtadaptierte Menge (0,5mg/kg) ICG-Lösung (ICG-Pulsion<sup>®</sup>, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) im Bolus appliziert, gefolgt von Nachspülen mit 20ml Aqua dest. Ein Injektionssensor, der sich an der Heidelberger Verlängerung des venösen Zuganges befindet, erfasst den genauen Injektionszeitpunkt. Über eine spektrophotometrische Fingersonde (DDG Analyzer Finger-Probe TL-301P) wird nun die ICG-Konzentration im Blut bestimmt. Diese nimmt über die Zeit logarithmisch ab, so dass über eine Regressionsanalyse die Verschwinderate in %/min automatisch bestimmt werden kann. Ein Wert zwischen 18-25%/min wird als Normwert angesehen (71).

### **3.7. Labor**

Zu jedem Messzeitpunkt wurden den Patienten Blutproben zur Prüfung auf Ausschlusskriterien sowie zur Überwachung des postoperativen Verlaufes abgenommen. Dies beinhaltete unter anderem das Kreatinin, den TSH-Wert (Thyroidea stimulierendes Hormon), AST (Aspartat-Aminotransferase) und Bilirubin sowie die Gerinnung anhand des Quick-Wertes.

## 3.8. Volumen-Funktions-Planung

### 3.8.1. Hintergrund

Stockmann et al. entwickelten 2009 einen Algorithmus zur Evaluation der Leberfunktion vor Leberteileresektionen (Abbildung 2) (17). In diesem Algorithmus wird vorgeschlagen, das therapeutische Vorgehen an die LiMAx-Werte des einzelnen Patienten anzupassen. Dies basiert auf der Feststellung eines Cutoff Wertes für Tod durch Leberversagen bei  $\text{LiMAx} < 75 \mu\text{g/kg/h}$  und für Leberversagen bei  $\text{LiMAx} < 86 \mu\text{g/kg/h}$  nach erfolgter Leberteileresektion, die man nach Möglichkeit zu vermeiden sucht. Ein zentraler Punkt dieses Algorithmus ist die Volumen-Funktionsplanung bestehend aus LiMAx-Test und CT-Volumenplanung, deren prospektive Überprüfung Aufgabe dieser Studie ist.

### 3.8.2. Durchführung

Nach Vorliegen der durch Fraunhofer-MeVis erstellten präoperativen Resektionsplanung und deren Validierung und Festlegung durch den Operateur, ist bei jedem Patienten das präoperativ geplante Leberresidualvolumen ( $\text{RLV}_{\text{geplant}}$ ) bekannt. Die präoperative Leberfunktion ( $\text{LF}_{\text{präOP}}$ ) wird durch den LiMAx-Leberfunktionstest bzw. ICG-Test ermittelt. Da davon auszugehen ist, dass die Leberfunktion beim Einzelnen proportional zum Lebervolumen ist (16), lässt sich aus diesen Daten die geplante postoperative Residualeberfunktion ( $\text{RLF}_{\text{geplant}}$ ) berechnen.

#### *Formel 2: Berechnung der geplanten Residualeberfunktion*

$$\text{RLF}_{\text{geplant}} = \left( \frac{\text{RLV}_{\text{geplant}}}{\text{LV} - \text{TV}} \right) \cdot \text{LF}_{\text{präOP}}$$

( $\text{RLF}_{\text{geplant}}$  : Geplante Residuale Leberfunktion (LiMAx, ICG);  $\text{RLV}_{\text{geplant}}$ : Geplantes Residualebervolumen; LV: präoperatives Lebervolumen; TV: Tumorvolumen;  $\text{LF}_{\text{präOP}}$ : Präoperative Leberfunktion ( LiMAx, ICG))

Postoperativ erfolgte ein Vergleich der präoperativ geplanten Werte mit den 6 Stunden postoperativ und am 1. postoperativen Tag ermittelten LiMAx- und ICG -Werten.

## 3.9. Intraoperative Datenerfassung

### 3.9.1. Verdängungsvolumetrie des Leberteileresektates

Eine Verdrängungsvolumetrie des Leberresektates wurde direkt nach Entnahme noch im Operationssaal durchgeführt. Hierzu wird das Resektat nach Freigabe durch den Operateur in ein spezielles, mit Wasser gefülltes Volumetrie-Gefäß gegeben. Das durch die Verdrängung

überfließende Wasser wird gesammelt und gemessen, hierdurch wird das Resektatvolumen erfasst. Um die im Resektat nicht mehr vorhandene Perfusion zu korrigieren, wird das volumetrisch erfasste Resektatvolumen mit dem Faktor 1,15 multipliziert (72, 73). Dies dient dem Vergleich mit den geplanten Daten.

### 3.9.2. Erfassung der hepatischen Ischämie-Dauer

Intraoperativ wurde die Dauer einer durchgeführten hepatischen Ischämie (Pringle-Maneuver) erfasst, um später Einflüsse auf residuale Leberfunktion und –regeneration feststellen zu können. Bei dem Pringle-Maneuver handelt es sich um ein 1908 von James Hoghart Pringle entwickeltes Verfahren zur Verminderung intraoperativer hepatischer Blutungen durch eine nichtdestruktive temporäre Unterbindung von Vena porta und Arteria hepatica (74).

### 3.9.3. Intraoperative Substitution

Intraoperative Insulin- und Glucosegabe wurde anhand des Anaesthesieprotokolls erfasst, um eventuelle definitionsgemäße Nichtnüchternheit auszuschließen. Auch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EKs) und Blutplasma (Fresh Frozen Plasma, FFP) wurde den Anaesthesiedokumenten entnommen.

## 3.10. Komplikationen

Auftretende postoperative Komplikationen wurden nach der von Dindo publizierten Klassifikation eingeteilt (Tabelle 5) (75).

**Tabelle 5: Einteilung postoperativer Komplikationen nach Dindo**

<b>Grad</b>	<b>Definition</b>
<b>I</b>	Jegliches Abweichen vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung oder chirurgischem, endoskopischem und radiologischem Eingreifens.  Erlaubte Therapien sind: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Im Bett behandelte Wundinfektionen.
<b>II</b>	Notwendigkeit anderer pharmakologischer Behandlung als in Grad I aufgeführt. Auch Bluttransfusionen und totale parenterale Ernährung.
<b>III</b>	Notwendigkeit von chirurgischem, endoskopischem oder radiologischem Eingreifen.
<b>IIIa</b>	Ohne Generalanaesthesie
<b>IIIb</b>	Mit Generalanaesthesie
<b>IV</b>	Lebensgefährliche Komplikationen ( auch des Zentralnervensystems) mit der Notwendigkeit der Aufnahme auf eine Intensivstation.
<b>IVa</b>	Dysfunktion eines Organs ( auch Dialyse)
<b>IVb</b>	Multiorgandysfunktion
<b>V</b>	Tod

### **3.11. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die Daten werden, wenn nicht anders erwähnt, als arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder als Median mit Streubreite angegeben. Korrelationen zwischen Variablen wurden durch Pearson's Korrelationsanalyse bestimmt. Unterschiede zwischen den Daten (LiMAX- und ICG-Werten) der aufeinander folgenden Messtage wurden in Box-Plots dargestellt und mittels des Wilcoxon Vorzeichen Rang Tests für verbundene Stichproben untersucht. In der Studie wurde  $p < 0,05$  als statistisch signifikant gewertet. Alle statistischen Graphiken wurden ebenfalls mit SPSS erstellt.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. Patientencharakteristika

#### 4.1.1. Evaluierte Patienten

Zwischen dem 01.10.2008 und dem 28.02.2010 wurden 214 Patienten für die Studie evaluiert. Sie stellten sich auf Grund eines malignen Tumors zur Leberteilresektion in der Klinik für Allgemein- Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité Berlin vor

#### 4.1.2. Primär nicht eingeschlossene Patienten

Von den 214 evaluierten Patienten wurden 180 auf Grund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht in die Studie eingeschlossen. Bei einer Auswertung der Anzahl der Patienten pro Ausschlussgrund zeigt sich, dass die größte Einschränkung der Rekrutierung von fehlenden oder ungeeigneten Computertomographiebildern ausging. Die Diagnose Klatskintumor, die häufig mit Pfortaderembolisation, Ikterus und einer unklaren Tumorsituation einhergeht, stellte den zweitwichtigsten Ausschlussgrund dar. Auch ein zu niedriges Alter unter 50 Jahren führte in vielen Fällen zu einem Ausschluss. Alle primären Ausschlussgründe und die Anzahl der davon betroffenen Patienten findet sich in Abbildung 4.

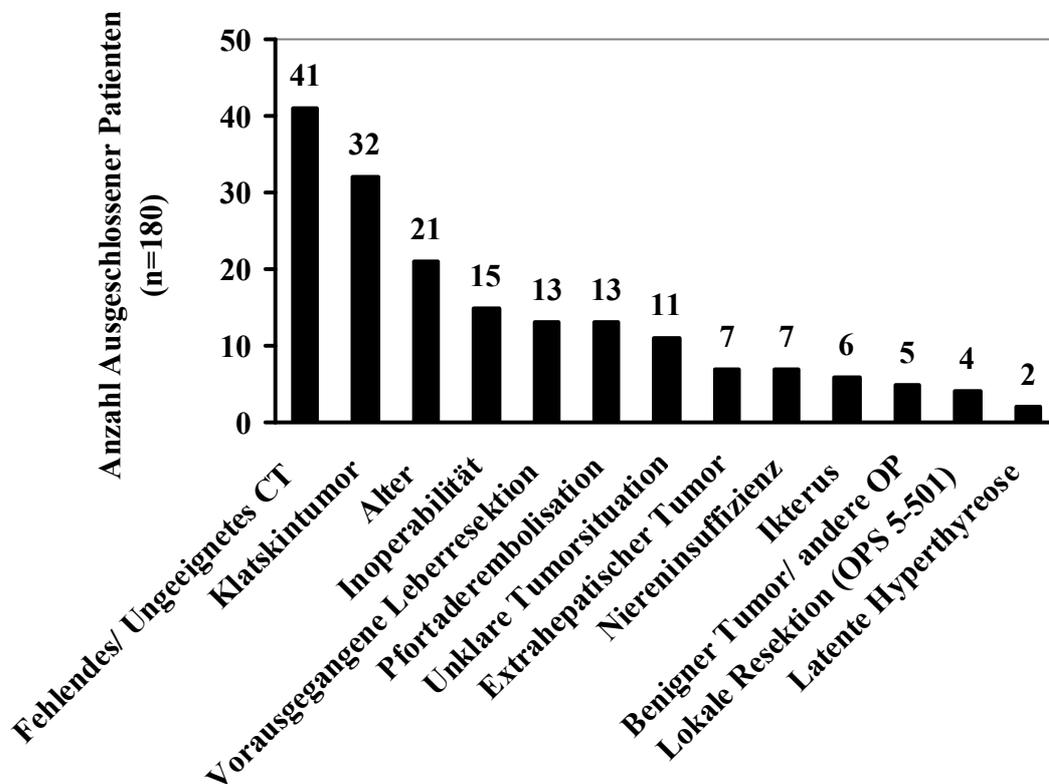
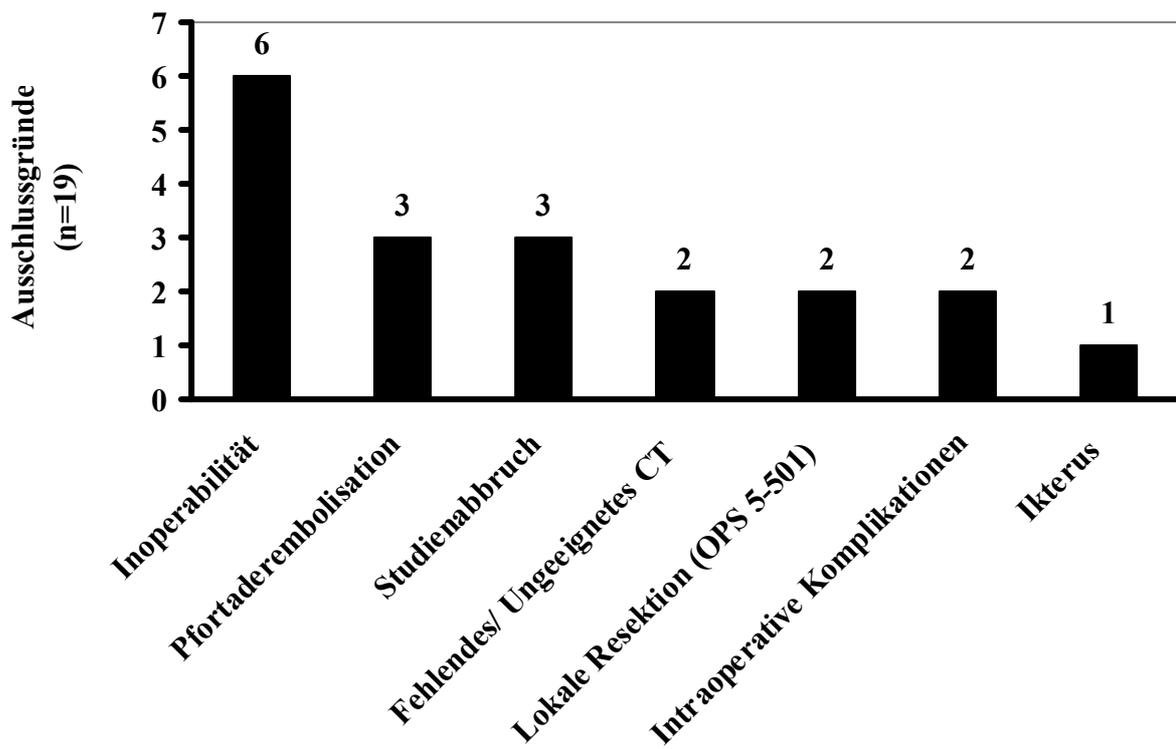


Abbildung 4: Anzahl der evaluierten Patienten sortiert nach Ausschlussgrund

### 4.1.3. **Eingeschlossene Patienten**

#### 4.1.3.1. *Sekundäre Ausschlüsse*

34 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, von denen 15 in die endgültige Analyse aufgenommen wurden. 19 der eingeschlossenen Patienten konnten das Studienprotokoll aus den im Folgenden beschriebenen Gründen nicht durchlaufen (Abbildung 5). Bei sechs der 19 Patienten wurde entweder prä- oder intraoperativ eine Inoperabilität auf Grund eines zu weit fortgeschrittenen Tumorgeschehens festgestellt. Jeweils drei Patienten erhielten eine Embolisation der Pfortader oder entschieden sich frühzeitig die Studie zu beenden. Bei zwei Patienten kam es zu intraoperativen Komplikationen, die das postoperative Geschehen unabwägbar machten (Verschluss der Arteria hepatica; große zusätzliche Darmteilresektion). Bei zwei Patienten erwiesen sich die präoperativ auswärtig durchgeführten CTs als ungeeignet und konnte nicht analysiert werden. Zwei Patienten wurden ausgeschlossen, weil nur lokale Exzisionen und keine Segmentresektionen nach OPS 5-502 geplant wurden. Ein Patient entwickelte präoperativ einen Stauungsikterus.



**Abbildung 5: Ausschlussgründe primär eingeschlossener Studienpatienten**

#### 4.1.3.2. *Ausgewertete Patienten*

Bei den ausgewerteten 15 Patienten handelte es sich um 9 Männer und 6 Frauen im Alter von  $68,8 \pm 6,6$  Jahren (Streubreite 56 bis 76 Jahre), die sich auf Grund eines malignen Tumors zur Leberteileresektion vorstellten. Innerhalb der Patientengruppe gab es sechs mal eine Hepatocelluläres Carcinom (HCC), vier mal ein Cholangiocelluläres Carcinom (CCC), drei mal Colorectale Lebermetastasen (CRLM) und zwei mal Lebermetastasen anderen Ursprungs.

Für alle ausgewerteten Patienten fand eine vollständige Erfassung präoperativer Daten statt (Tabelle 1). Alle Patienten hatten Begleiterkrankungen wobei einige mit der Lebererkrankung assoziiert waren (Hepatitis, Zirrhose, Primärtumoren), andere wiederum nicht (Art. Hypertonus, KHK, Arthritis). Bei zwei Patienten wurde eine Hemihepatektomie rechts, bei einem Patienten eine Hemihepatektomie links, bei fünf Patienten eine erweiterte Hemihepatektomie rechts, bei zwei Patienten eine erweiterte Hemihepatektomie links, bei drei Patienten eine Trisektorektomie und bei zwei Patienten eine atypische Resektion geplant. Es zeigte sich, dass die Patientenwerte für T-Bilirubin und Gerinnung (Quick-INR) fast alle den Normwerten entsprechen. Die AST Werte waren bei einigen Patienten erhöht.

**Tabelle 6: Präoperative Patientencharakteristika**

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter	Erkrankung	Begleiterkrankungen	Geplante OP	Präoperative Laborparameter		
						AST U/l (Norm: <50)	Bilirubin mg/dl (Norm: <1)	Quick INR (Norm: 0,9-1,25)
1	m	66	GIST Metastasen	Z.n. Dünndarmteilresektion bei Gastrointestinalem Stromatumor, Sigmadivertikulose	Hemihepatektomie erweitert rechts	42	0,8	0,96
2	m	74	HCC	Hepatitis A und B, Hypertonus, Vorhofflattern, Z.n. Transienter Ischämischer Attacke	Hemihepatektomie rechts	49	0,6	1
3	w	72	CCC	Koronare Herzkrankheit, Linksschenkelblock, art. Hypertonus	Trisektorektomie	26	0,3	1,08
4	m	64	HCC	Hepatitis C	Hemihepatektomie erweitert links	72+	0,6	1,02
5	w	60	Mamma-CA Metastasen	Z.n. Mamma CA beidseits, Nichtinsulinabhängiger Diabetes melitus	Hemihepatektomie erweitert links	16	0,4	1,03
6	m	70	CRLM	Totale Endoprothese der Hüfte re., Insulinabhängiger Diabetes melitus	Trisektorektomie	25	0,3	1,08
7	w	58	CCC	Folikuläres Lymphom 2.Grades, niedrigmalignes Marginalzellenlymphom, Hypothyreose	Hemihepatektomie erweitert rechts	30	1	0,92
8	w	76	CCC	Totale Endoprothese der Hüfte , Polyarthritits, Divertikulose	Hemihepatektomie erweitert rechts	18	0,4	0,99
9	w	76	CRLM	Z.n. Hemicolectomie re. bei Colon Carcinom, art. Hypertonus, Nichtinsulinabhängiger Diabetes melitus	Hemihepatektomie erweitert rechts	41	0,6	1,12
10	m	73	CRLM	Z.n. Sigmaresektion bei CA, Z.n. Radiofrequenzablation der Leber	Hemihepatektomie rechts	25	0,9	1,09
11	m	56	HCC	Nikotinabusus, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Z.n. Forrest I Blutung, art. Hypertonus	Hemihepatektomie links	24	0,8	1,03
12	m	75	CCC	Z.n. Colonsigmetresektion bei Epitheldisplasie, Z.n. Myokardinfarkt bei Koronarer Herzkrankheit, Aortenklappenstenose, Nichtinsulinabhängiger Diabetes melitus	Hemihepatektomie erweitert rechts	34	0,7	1,1
13	m	75	HCC	Child A Leberzirrhose, Karotis- u. Subclaviastenose, Atrioventrikulärer Block Grad I, art. Hypertonus, Z.n. Hepatitis B	atypische Resektion	52+	0,6	1,07
14	w	68	HCC	inkompletter Querschnitt mit Fixateur der Wirbelsäule nach Leitersturz	Trisektorektomie	83+	0,6	1,03
15	m	70	HCC	Nikotinabusus, Z.n. Hodenresektion bei Tumor	atypische Resektion	31	0,4	1,02
	<b>9m/6w</b>	<b>68,8±6,7</b>				<b>30</b>	<b>0,6</b>	<b>1,04</b>

Anhand der postoperativ erfassten Daten (Tabelle 7) ist zu erkennen, dass alle Leberresektionen im Prinzip so durchgeführt wurden wie sie geplant worden waren. Acht Patienten erhielten perioperativ weitere Eingriffe, zwei von ihnen mussten sich aus unterschiedlichen Gründen einer Revisionslaparotomie unterziehen. Bei zehn Patienten wurde intraoperativ eine hepatische Ischämie (Pringle-Maneuver) herbeigeführt die im Median 18 Minuten dauerte. Bei sechs Patienten traten postoperative Komplikationen auf. Bei einem Patienten kam es zum Abweichen vom üblichen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit eines weiteren chirurgischen Eingreifens (Dindo Grad II). Bei zwei Patienten zeigte sich die Notwendigkeit einer Revisionslaparotomie in Intubationsnarkose (Dindo Grad IIIb), bei zwei kam es zu Organdysfunktionen die u.a. eine Dialyse notwendig machten (Dindo Grad IV). Im Median konnten die Patienten nach einem Tag auf der Intensivstation wieder auf Normalstation verlegt werden und gingen von dort nach insgesamt 12 Tagen nach Hause. Sechs Patienten blieben zwischen zwei und 13 Tage auf der Intensivstation, einer konnte nach 144 Intensivtagen nur in ein Heim für Beatmete Patienten verlegt werden und verstarb dort nach weiteren 21 Tagen. Insgesamt zeigten 33,3 % der Patienten eine Komplikation von Dindo Grad III und höher.

**Tabelle 7: Postoperative Patientcharakteristika**

Patienten Nr.	Geschlecht	Alter	Durchgeführte OP	Zusätzliche intraoperative Eingriffe (wenn nicht anders vermerkt)	Intraoperative Hepatische Ischämie in Minuten	Komplikationen nach Dindo	Krankenhausaufenthalt in Tagen	
							Intensivstation	Gesamt
1	m	66	Hemihepatektomie erweitert rechts	Abdominale Lymphadenektomie	-	IIIa	1	38
2	m	74	Hemihepatektomie rechts		20	0	1	9
3	w	72	Trisektorektomie	Diaphragmateilresektion	15	II	4	25
4	m	64	Hemihepatektomie erweitert links	Revisions- OP zur Pfortaderthrombektomie am 1. postoperativen Tag	13	IIIb	3	10
5	w	60	Hemihepatektomie erweitert links	Radiofrequenzablation Segment VII	0	0	3	12
6	m	70	Trisektorektomie	Abdominale Lymphadenektomie	5	IVb	144	144
7	w	58	Hemihepatektomie erweitert rechts	Lymphadenektomie re. Mamma	9	0	1	11
8	w	76	Hemihepatektomie erweitert rechts		0	0	1	16
9	w	76	Hemihepatektomie erweitert rechts	Neuanlage Ileotransversostomie, Herniotomie	0	0	1	12
10	m	73	Hemihepatektomie rechts	Wedgeresektion linker Lungenlappen	9	0	1	8
11	m	56	Hemihepatektomie links	Abdominale Lymphadenektomie, Herniotomie	29	0	1	14
12	m	75	Hemihepatektomie erweitert rechts		30	IVa	7	19
13	m	75	atypische Resektion		0	0	1	11
14	w	68	Trisektorektomie	Revisions- OP bei Faszienhisenz am 8. postoperativen Tag	20	IIIb	2	26
15	m	70	atypische Resektion		18	0	1	7
	<b>9m/6w</b>	<b>68,8±6,7</b>			<b>Median:18</b>		<b>Median: 1</b>	<b>Median: 12</b>

## 4.2. Ergebnisse der 3D-CT-Volumenplanung

### 4.2.1. Vergleich geplantes und tatsächliches Leberresidualvolumen im CT

Bei allen 15 Patienten wurde präoperativ mittels 3D-CT Planung das postoperativ zu erwartende Leberresidualvolumen ( $RLV_{\text{geplant}}$ ) berechnet. Postoperativ (im arithmetisches Mittel nach 129 Minuten, Median 118 Minuten) wurde mit einem weiteren CT eine 3D-Volumetrie zur Bestimmung des tatsächlichen residualen Lebervolumens (RLV) durchgeführt. Die Differenz zwischen diesen beiden Werten ist in der Tabelle 8 nach Größe sortiert dargestellt. Das präoperative Lebervolumen aller Patienten betrug  $1777 \pm 384 \text{ml}$  (Median 1726ml, Streubreite 1168ml bis 2704ml).

Die geplanten Residualvolumina betragen, gleichmäßig verteilt, zwischen 21 und 86% des präoperativen Lebervolumens (Median 44%). Die gemessenen Residualvolumina betragen, gleichmäßig verteilt, zwischen 22 und 85% des präoperativen Lebervolumens (Median 43%). Bei 10 der 15 Patienten wurden mangelperfundierte Areale im residualen Lebervolumen festgestellt, die im Median 3% des präoperativen Lebervolumens betragen.

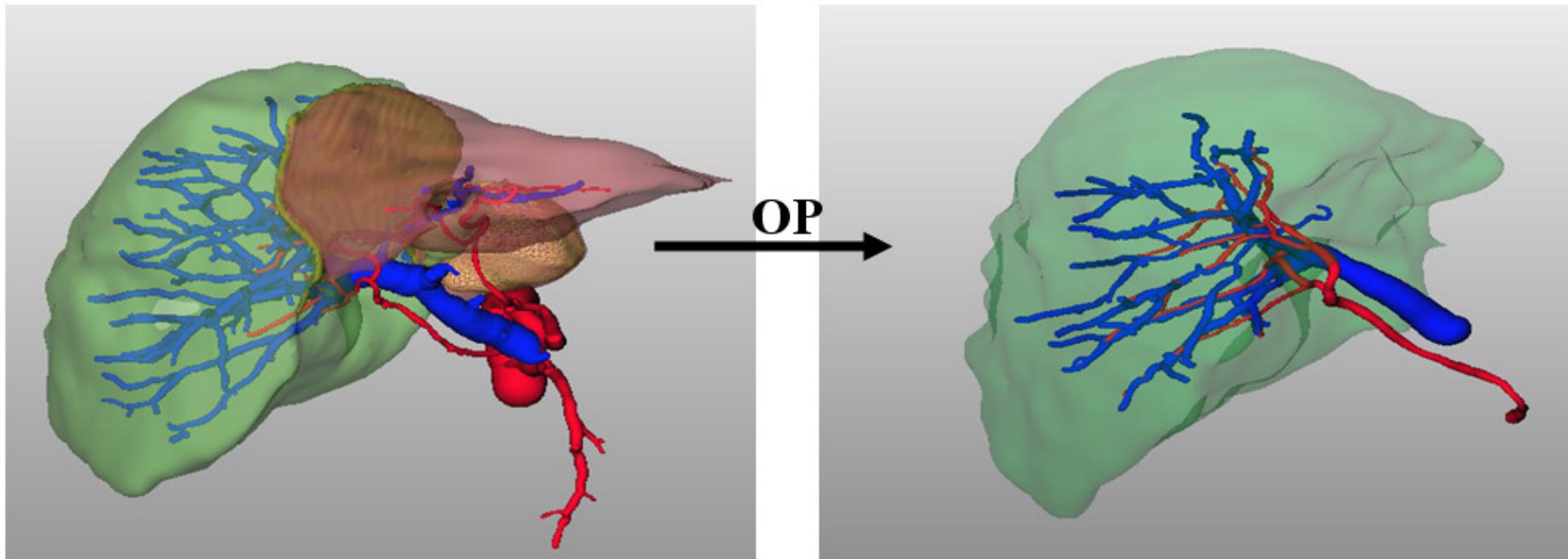
Bei 10 von 15 Patienten beträgt die Differenz zwischen präoperativ geplantem und postoperativ gemessenem Residualvolumen nicht mehr als 3% des präoperativen Lebervolumens. Bei zwei Patienten liegt die Differenz zwischen 5% und 7%. Nur bei 3 Patienten beträgt die Differenz mehr als 10%. Positive Differenzen, das heißt das geplante Residualvolumen war kleiner, sind mit 8 von 15 Patienten fast genau so häufig wie negative Differenzen (7 Patienten). Die mittlere Differenz beträgt  $15 \pm 102 \text{ml}$  (Median 5ml; Streubreite -196ml bis 218ml).

**Tabelle 8: Differenz zwischen dem geplanten und gemessenen residualen Lebervolumen**

Pat.Nr.	Differenz [RLV-RLVgeplant]	Residuales Lebervolumen [RLV]	Residuales Lebervolumen geplant [RLVgeplant]	Mangelperfundierte Areale des RLV	Lebervolumen präoperativ	Rang
in ml [% vom präoperativen Lebervolumen]						
8	218 [17]	545 [42]	327 [25]	23 [2]	1308	1
6	172 [10]	568 [33]	396 [23]	6 [0]	1721	2
9	137 [7]	874 [44]	737 [44]	0 [0]	1675	3
3	73 [3]	743 [33]	670 [30]	87 [4]	2233	4
12	26 [1]	459 [26]	433 [24]	5 [0]	1804	5
13	12 [1]	944 [62]	932 [61]	0 [0]	1527	6
14	11 [1]	735 [35]	724 [34]	0 [0]	2129	7
1	5 [0]	400 [22]	395 [21]	0 [0]	1880	8
5	-14 [-1]	1155 [67]	1169 [68]	124 [7]	1719	9
15	-22 [-1]	1504 [85]	1526 [86]	19 [3]	1774	10
4	-25 [-1]	1353 [79]	1378 [81]	2 [0]	1701	11
7	-42 [-2]	633 [23]	675 [25]	64 [2]	2700	12
11	-53 [-3]	967 [62]	1020 [65]	40 [3]	1569	13
2	-73 [-5]	625 [43]	698 [48]	0 [0]	1454	14
10	-196 [-17]	615 [53]	811 [69]	14 [1]	1175	15

**Legende: RLV: Residuales Lebervolumen; RLV<sub>geplant</sub>: Residuales Lebervolumen geplant**

Ein Beispiel für die Planung des Leberresidualvolumens und des Ergebnisses findet sich in Abbildung 6.



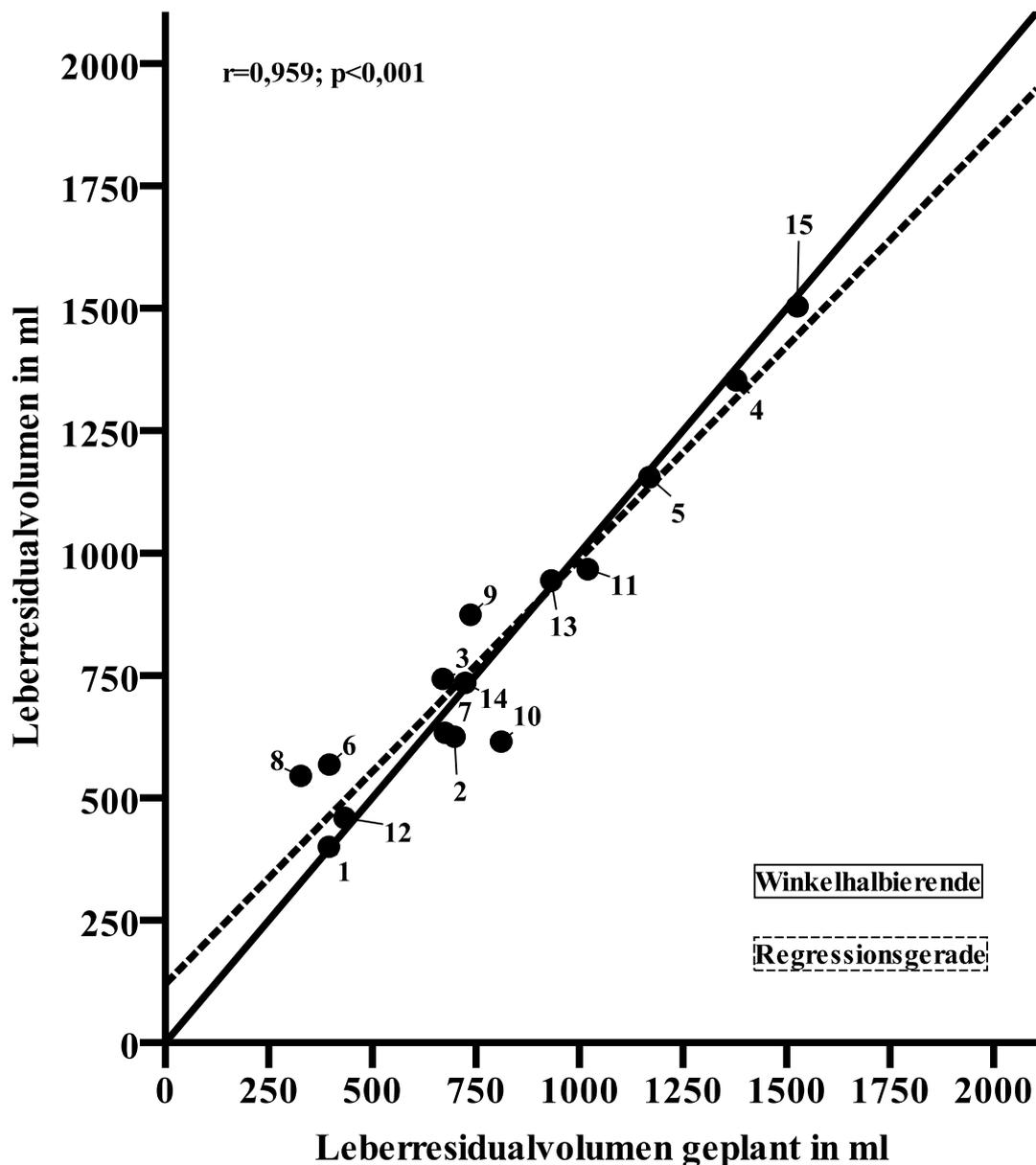
**RLV<sub>geplant</sub>: 1378ml**

**RLV: 1353ml**

Grün: RLV<sub>geplant</sub> und RLV; Lila: RV-CT; Hellbraun: Tumor; Blau: Vena porta; Rot: Arteria hepatica

**Abbildung 6: Geplantes und tatsächliches Leberresidualvolumen (RLV) von Patient 4 in der MeVis 3D-CT-Planung. RLV: Leberresidualvolumen; RV-CT: Resektatvolumen in der CT-Planung.**

Der Zusammenhang zwischen dem präoperativ geplanten und dem postoperativ gemessenem Residualvolumen wird in Abbildung 7 dargestellt. Zwischen den Wertepaaren besteht eine positive Korrelation ( $r=0,959$ ;  $p<0,001$ ). Die gemessenen Werte entsprechen in den meisten Fällen der Planung.



**Abbildung 7: Korrelation zwischen geplantem und gemessenem Leberresidualvolumen. Die Daten sind mit den Patientennummern versehen.**

Im Bland-Altman-Plot liegen die Differenzen zwischen geplantem und gemessenem Leberresidualvolumen nur für die Patienten 8 und 10 knapp außerhalb des 95% Konfidenzintervalls um die arithmetische mittlere Differenz (Abbildung 8). Die Werte der

Patienten 6 und 9 liegen innerhalb dieses Konfidenzintervalls aber außerhalb von  $\pm 1$  Standardabweichung. Ein Zusammenhang zwischen Mittelwert und Differenz von geplantem und tatsächlichem Leberresidualvolumen ist in dieser Abbildung nicht zu beobachten.

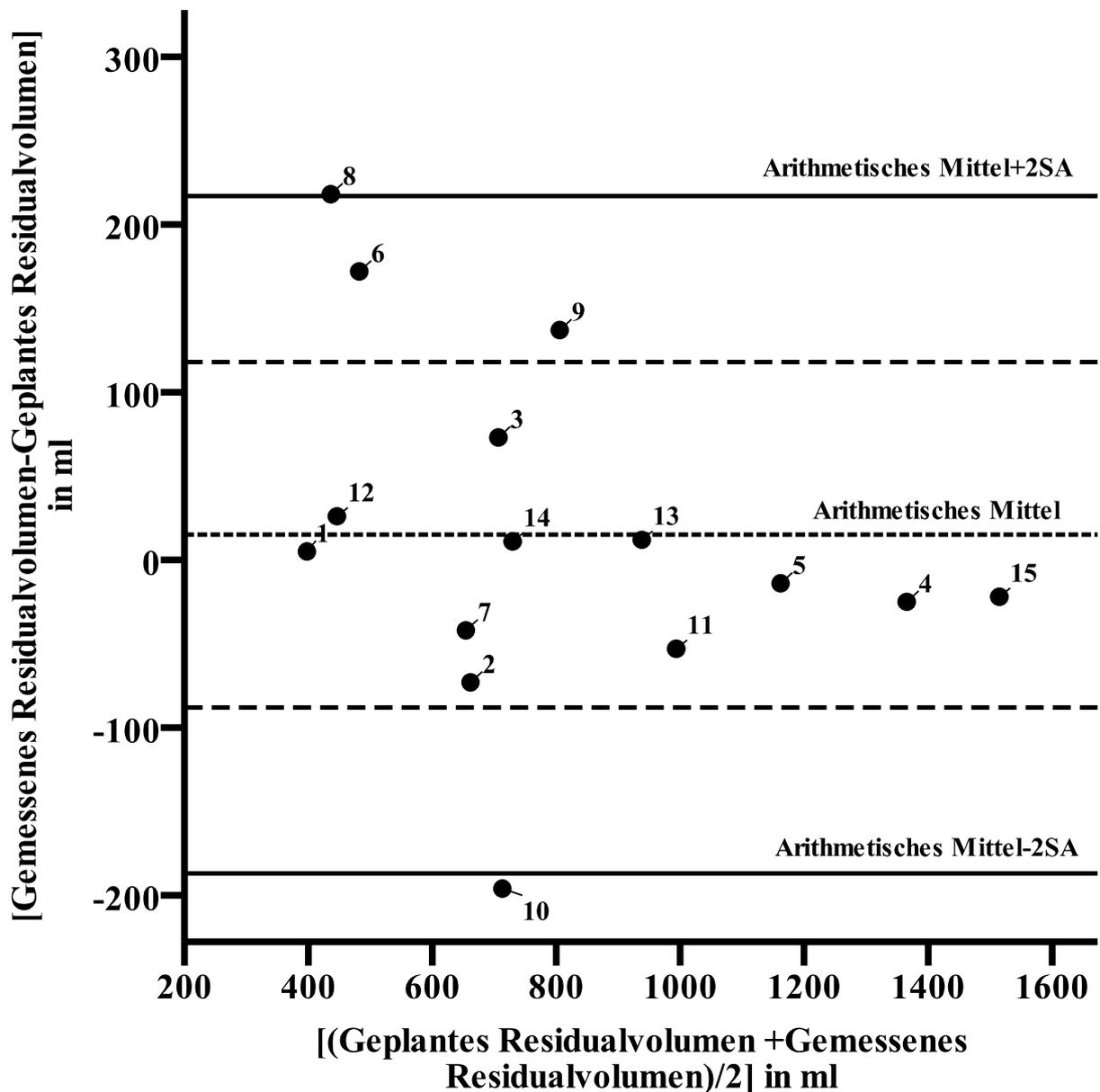


Abbildung 8: Bland-Altman-Plot des geplanten und gemessenen Leberresidualvolumens. Die Daten sind mit den Patientennummern versehen.

Die Patienten 6,8,9 und 10 fallen in der Abbildung 8 durch die von der Planung stark abweichenden Residualvolumina auf. Bei all diesen Patienten sind die Operationen im Prinzip wie geplant durchgeführt worden.

Bei **Patient 8** erfolgte die Resektion im Gegensatz zu der mit einem Sicherheitsabstand vom Tumor ausgelegten Planung, laut pathologischem Befund nur *Imm in sano*.

**Patient 10** hatte vor der Hemihepatektomie rechts schon mehrfach Radiofrequenzablationen der Lebermetastasen erhalten.

#### 4.2.2. Vergleich geplantes und in der Verdrängungsvolumetrie gemessenes Resektatvolumen

Bei allen 15 Patienten wurde sowohl präoperativ das geplante Resektatvolumen ( $RV_{\text{geplant}}$ ) mit Hilfe der 3-D Planung der Leberteilresektion durch Fraunhofer-MeVis (Bremen) sowie intraoperativ das gemessene Resektatvolumen mittels Verdrängungsvolumetrie (RVV) bestimmt.

Zur Beurteilung wie gut die geplanten und gemessenen Resektatvolumina übereinstimmen, wurden pro Patient die Differenzen der beiden Volumina herangezogen und nach Größe sortiert dargestellt (Tabelle 9). Die mittlere Differenz ( $RV_{\text{geplant}}-RVV$ ) beträgt  $-75 \pm 135\text{ml}$  (Median  $-39\text{ml}$ ; Streubreite  $-373\text{ml}$  bis  $113\text{ml}$ ). Negative Differenzen, das heißt das geplante Resektatvolumen war kleiner, sind mit 10 von 15 Patienten deutlich häufiger als positive Differenzen (4 von 15 Patienten). Bei 8 von 15 Patienten beträgt die Differenz zwischen geplantem und gemessenem Resektatvolumen nicht mehr als 3% des präoperativen Lebervolumens (bis  $60\text{ml}$ ). Nur bei 3 Patienten ist die Differenz größer als 10%.

Die gemessenen Resektatvolumina (RVV) betragen zwischen 10 und 84% des präoperativen Lebervolumens (Median 61%). Die geplanten Resektatvolumina betragen zwischen 14 und 79% des präoperativen Lebervolumens (Median 52%). Die Tumorumfänge betragen zwischen 1 und 37% des präoperativen Lebervolumens (Median 5%).

Zur besseren Übersicht werden in der Tabelle 9 auch das präoperative Lebervolumen und das aus der postoperativen 3D-CT Bearbeitung errechnete Resektatvolumen ( $RV_{\text{CT}}$ ) dargestellt. Diese aus der 3D-CT Bearbeitung errechneten Resektatvolumina müssen die gleiche Korrelation zu ihren Planungen aufweisen, wie sie die Leberresidualvolumina in Kapitel 4.2.1 zu den zugehörigen geplanten Werten zeigen., da sie sich aus den gleichen Grundlagen berechnen (Kapitel 3.4.2)

Das mittlere Resektatvolumen im CT beträgt  $969 \pm 510\text{ml}$  (Median 825; Streubreite  $264\text{ml}$  bis  $2017\text{ml}$ ).

**Tabelle 9: Differenz zwischen dem geplanten und dem in der Verdrängungsvolumetrie gemessenem Resektatvolumen**

Pat.Nr.	Differenz [RVV-RV <sub>geplant</sub> ]	Resektatvolumen [RVV]	Resektatvolumen-CT [RV <sub>CT</sub> ]	Resektatvolumen geplant [RV <sub>geplant</sub> ]	Tumorvolumen [TV]	Lebervolumen präoperativ	Rang
in ml [% vom präoperativen Lebervolumen]							
6	113 [7]	1443 [84]	1158 [67]	1330 [77]	64 [4]	1721	1
9	59 [3]	1311 [66]	1115 [66]	1252 [63]	16 [1]	1675	2
4	23 [1]	354 [21]	356 [21]	331 [19]	32 [2]	1701	3
8	5 [0]	989 [75]	766 [58]	984 [75]	95 [7]	1308	4
14	0 [0]	1403 [66]	1392 [65]	1403 [66]	724 [34]	2129	5
10	-12 [-1]	345 [30]	553 [47]	357 [31]	11 [1]	1175	6
3	-20 [-1]	1558 [69]	1505 [67]	1578 [70]	842 [37]	2233	7
2	-39 [-3]	713 [49]	825 [56]	752 [52]	153 [11]	1454	8
5	-60 [-3]	494 [29]	568 [33]	554 [32]	88 [5]	1719	9
15	-70 [-4]	173 [10]	264 [15]	242 [14]	22 [1]	1774	10
12	-101 [-6]	1259 [70]	1334 [74]	1360 [76]	229 [13]	1804	11
11	-104 [-7]	448 [29]	605 [38]	552 [35]	83 [5]	1569	12
13	-240 [-16]	357 [23]	585 [38]	597 [39]	256 [17]	1527	13
1	-307 [-17]	1139 [62]	1440 [76]	1445 [79]	275 [15]	1880	14
7	-373 [-14]	1656 [61]	2071 [76]	2029 [75]	47 [2]	2700	15

**Legende: RVV: Resektatvolumen in der Verdrängungsvolumetrie (beinhaltet Faktor:x1,15 zum Perfusionsausgleich siehe: Kapitel 3.9.1)**

**RV<sub>geplant</sub>: Resektatvolumen geplant; RV-CT: Resektatvolumen in der 3D-CT-Volumetrie; TV: Tumorvolumen**

Die geplanten und gemessenen Resektatvolumina sind in Abbildung 9 mit der Patientennummer gekennzeichnet dargestellt. ( $r=0,961$ ;  $p<0,001$ ). Die eingezeichnete Winkelhalbierende macht im Verhältnis zur Regressionsgrade deutlich, dass die verdrängungsvolumetrierten Resektatvolumina häufig geringgradig kleiner ausfallen als die vor der Operation geplanten Werte. Die meisten Punkte liegen an der Winkelhalbierenden, aber tendenziell unterhalb dieser Linie. Die Werte der Patienten 1,7, und 13 liegen deutlich weiter entfernt zur Winkelhalbierenden.

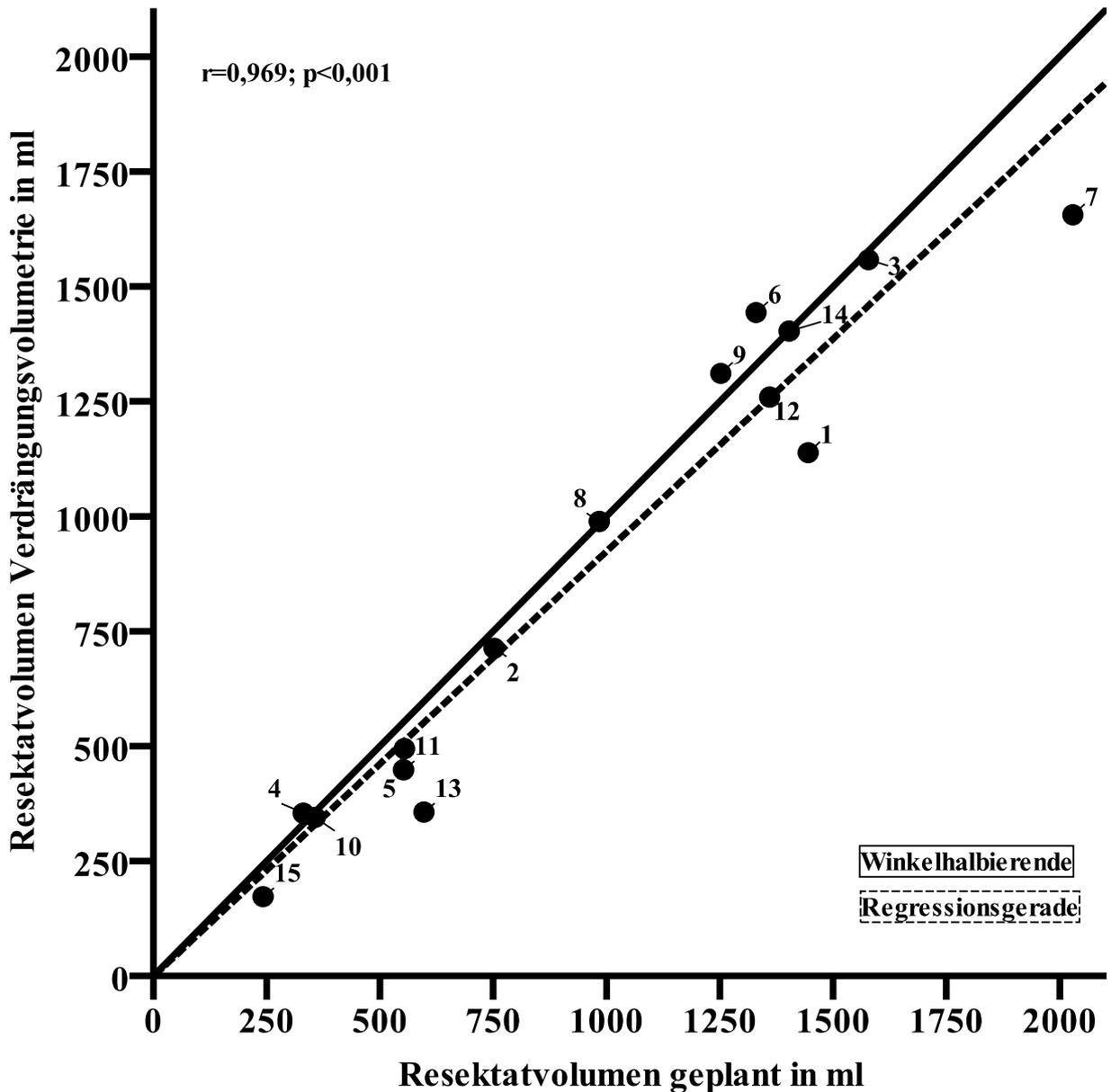


Abbildung 9: Korrelation zwischen geplantem und gemessenem Resektatvolumen. Die Daten sind mit den Patientennummern versehen.

Im Bland-Altman-Plot der Resektatvolumina (Abbildung 10) fällt der Wert des Patienten 7 als besonders stark vom arithmetischen Mittel der Gruppe abweichend auf. Die meisten Wertepaare liegen im Bereich um den Mittelwertes  $\pm 1$  Standardabweichung. Der Wert von Patient 7 liegt außerhalb der Grenze des 95% Konfidenzintervalls um die arithmetisch mittlere Differenz. Die Werte der Patienten 1,6,9 und 13 liegen innerhalb dieser Grenze aber außerhalb oder an der Grenze zu  $\pm 1$  Standardabweichung. Ein Zusammenhang zwischen Mittelwert und Differenz von verdrängungsvolumetriertem und tatsächlichem Leberresektatvolumen ist in dieser Abbildung nicht zu beobachten.

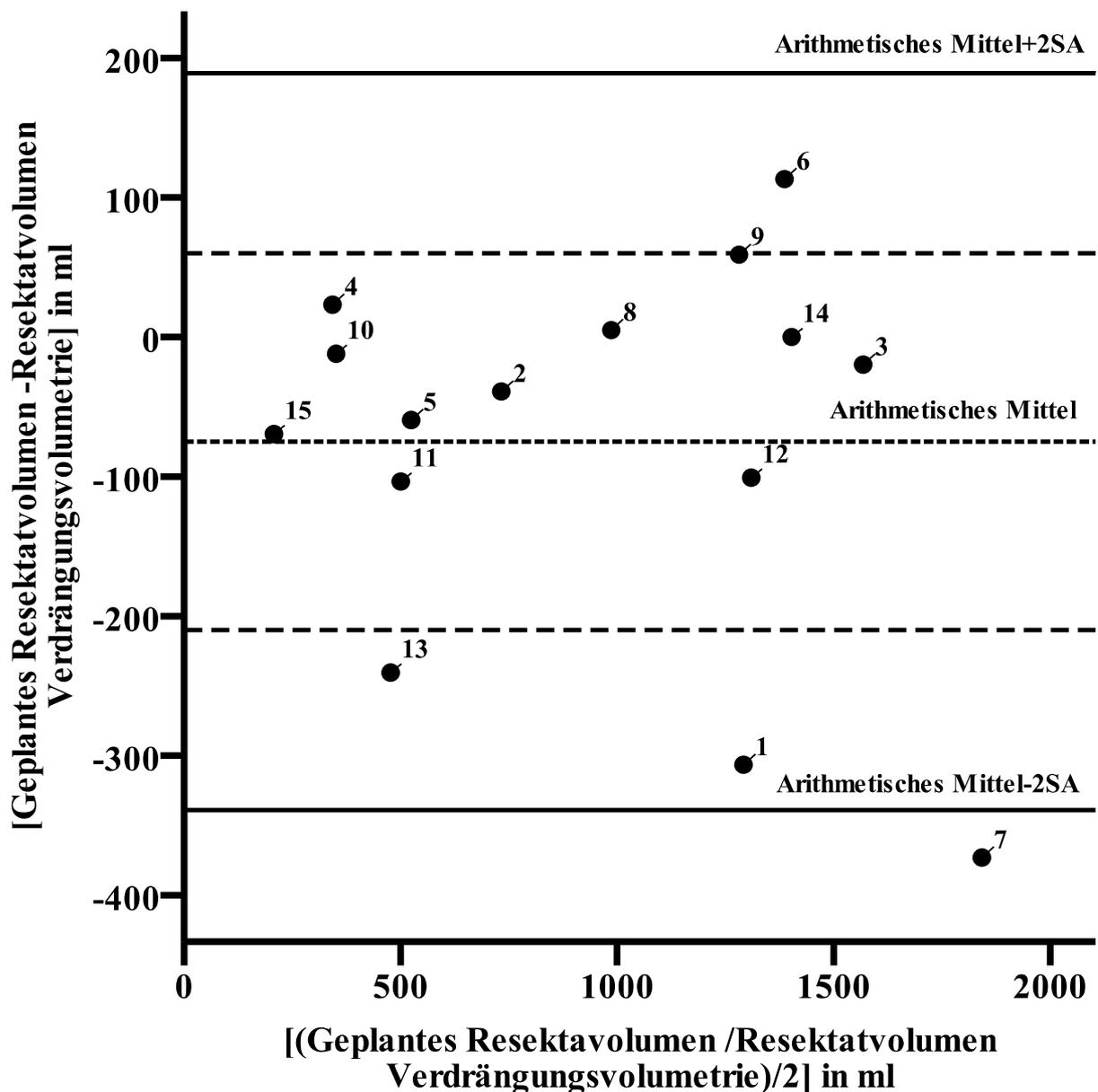


Abbildung 10: Bland-Altman-Plot des geplanten und gemessenen Resektatvolumens. Die Daten sind mit den Patientennummern versehen.

*In den Abbildung 10 weichen die Werte der Patienten 1,7 und 13 deutlich vom arithmetischen Mittel der Gruppe ab. Mit Ausnahme von Patient 7 sind keine postoperativen Einflüsse (wie z.B. Probenentnahmen) auf die Resektate bekannt.*

*Bei **Patient 1** ist das gemessene Resektatvolumen um 307ml kleiner als geplant. Betrachtet man aber das im präoperativen CT geplante Resektatvolumen und das anschließend aus dem postoperativen CT berechnete Resektatvolumen, so sieht man hier nur eine Differenz von 5ml. Es wurde also deutlich weniger reseziert, als geplant.*

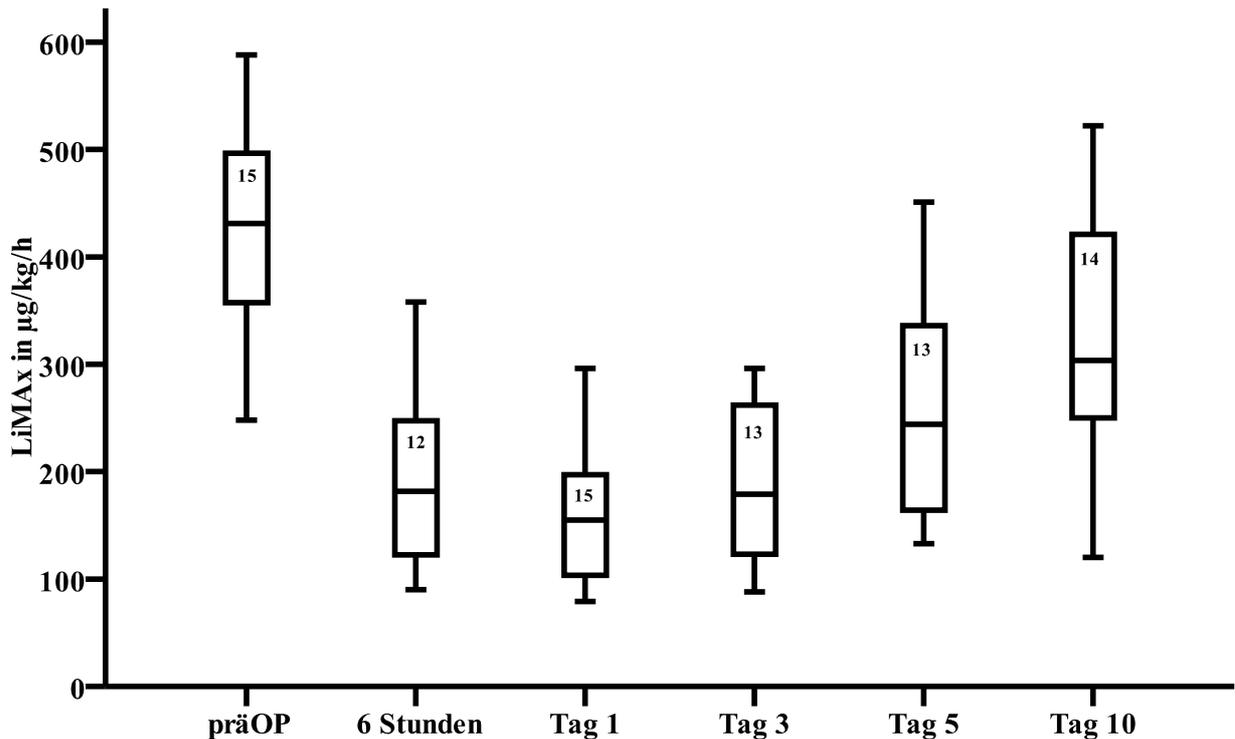
*Bei **Patient 7**, bei dem die Differenz zwischen geplantem und gemessenen Resektatvolumen 373ml beträgt sieht man bei der Betrachtung des im präoperativen CT geplanten Resektatvolumens und des anschließend aus dem postoperativen CT berechneten Resektatvolumens nur eine Differenz von 42ml. Bei diesem Patienten wurde aus dem Resektat eine Probe zu Forschungszwecken entnommen, bevor eine Verdängungsvolumetrie durchgeführt werden konnte. Hier liegt also mit großer Sicherheit ein Messfehler vor.*

*Auch bei **Patient 13** dessen geplantes Resektatvolumen ein Abweichen von -240ml zum gemessenen Wert aufweist zeigt der Vergleich des im präoperativen CT geplanten Resektatvolumens und des aus dem postoperativen CT gemessenen Resektatvolumens nur eine Differenz von 12ml. Auch hier wurde also weniger reseziert als geplant.*

### **4.3. Ergebnisse der Leberfunktionstests LiMAx und ICG**

#### **4.3.1. Perioperativer Verlauf der LiMAx-Werte**

Alle 15 Patienten erhielten eine präoperative Bestimmung der maximalen Enzymkapazität von CYP p450 1A2 mittels LiMAx-Leberfunktionstest. Unerwünschte Wirkungen des intravenös verabreichten <sup>13</sup>C-Methacetins wurden nicht beobachtet. Die Anzahl der an den postoperativen Tagen jeweils gemessenen Patienten findet sich in der Abbildung 11. Diese gibt auch einen Überblick über die LiMAx-Werte der gesamten Studiengruppe an allen Messzeitpunkten bis zum 10. postoperativen Tag. Fast alle postoperativen Werte zeigen von Messtag zu Messtag eine signifikante Veränderung. Ausgenommen hiervon ist die Änderung von Tag 1 zu Tag 3.



**Abbildung 11: Boxplot der LiMAX-Werte der Studiengruppe an den Messzeitpunkten. Die Anzahl der gemessenen Patienten befindet sich innerhalb der Box.**

Die einzelnen Patienten zeigten sehr unterschiedliche Verläufe der LiMAX-Werte während der ersten 10 Tage nach der Operation (Tabelle 12). Der Median des LiMAX 6 Stunden nach Operation liegt für alle Patienten bei 52% der präoperativen LiMAX-Werte. Es besteht eine Streubreite von 20-74%. Der Median des LiMAX an Tag 1 ist auf 30% der präoperativen LiMAX-Werte gesunken. Die Streubreite reicht von 18-71%. Am 3. Tag steigt der Median wieder auf 45%, am 5. Tag auf 54%. und am 10. auf 70% der präoperativen LiMAX-Werte an. Eine maximale Streubreite von 24-125% findet sich am 10. Tag.

**Tabelle 10: Verlauf der LiMax-Werte der einzelnen Patienten**

Pat.Nr.	präOP	6 Stunden	1.Tag	3.Tag	5.Tag	10.Tag
LiMax in µg/kg/h [% vom präoperativen Wert]						
1	451	-	112 [25]	123 [27]	189 [42]	385 [85]
2	307	179 [58]	172 [56]	260 [85]	219 [71]	298 [97]
3	538	120 [28]	155 [29]	262 [49]	336 [62]	262 [49]
4	248	136 [55]	110 [44]	111 [45]	134 [54]	252 [102]
5	356	187 [53]	207 [58]	296 [83]	374 [105]	444 [125]
6	509	104 [20]	79 [16]	89 [17]	133 [26]	120 [24]
7	461	-	98 [21]	88 [19]	164 [36]	421 [91]
8	343	90 [26]	103 [30]	-	-	189 [55]
9	359	184 [51]	103 [29]	125 [35]	148 [41]	250 [70]
10	384	237 [62]	221 [58]	181 [47]	381 [99]	426 [111]
11	431	258 [60]	187 [43]	-	-	-
12	581	109 [19]	104 [18]	126 [22]	244 [42]	235 [40]
13	484	358 [74]	228 [47]	285 [59]	277 [57]	327 [68]
14	588	299 [51]	174 [30]	179 [30]	256 [44]	309 [53]
15	418	-	296 [71]	285 [68]	451 [108]	522 [125]

Die Patienten 2 und 4 hatten präoperativ mit 307 und 248 µg/kg/h einen LiMax-Wert unter der Normwertgrenze von 315 µg/kg/h.

***Patient 2** erhielt eine Hemihepatektomie rechts, hatte am 1.postoperativen Tag einen Wert von 184µg/kg/h und regenerierte bis zum 10. Tag seine Leberfunktion auf 298µg/kg/h.*

***Patient 4** erhielt eine Resektion des linken Leberlappens. Am 1. postoperativen Tag hatte er einen LiMax-Wert von 110 µg/kg/h. Direkt postoperativ fiel im CT ein nicht-okkludierender Tumorthrombus im verbliebenen rechten Pfortaderast auf. Hierbei handelte es sich um einen Tumorzapfen der ursprünglich in der linken Pfortader angesiedelt war und von dem sich ein Teil intraoperativ in den rechten Ast verlegte. Eine Perfusionsminderung der Pfortader wurde zu keinem Zeitpunkt festgestellt. Der Tumorzapfen wurde am 1.Tag, nach der LiMax Messung, in einer Revisionsoperation entfernt. Die Leberfunktion des Patienten regenerierte bis zum 10.Tag auf 252µg/kg/h. Er zeigte einen klinisch komplikationslosen Verlauf.*

***Patient 6** zeigte präoperativ mit 509µg/kg/h eine normale Leberfunktion. Er erhielt eine Trisektorektomie und zeigte am 1. Tag nach der Operation mit einem LiMax von 79µg/kg/h eine deutlich eingeschränkte Leberfunktion. Postoperativ gab es einen sehr komplikationsreichen Verlauf mit Dindo Grad IVb. Er konnte nach 144 Tagen Intensivstation nur in eine Pflegeeinrichtung für beatmete Patienten verlegt werden und verstarb dort nach weiteren 21 Tagen.*

#### 4.3.2. Perioperativer Verlauf der ICG-Werte

Alle 15 Patienten erhielten eine präoperative Bestimmung der Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün (ICG). Unerwünschte Nebenwirkungen des intravenös verabreichten Indocyaningrün-Farbstoffes wurden nicht beobachtet. Die Anzahl der gemessenen Patienten findet sich in der Abbildung 12. Diese gibt einen Überblick über die ICG-Werte der gesamten Studienpopulation über alle Messzeitpunkte bis zum 10. postoperativen Tag. Fast keiner der postoperativen Werte zeigt von Messtag zu Messtag eine signifikante Veränderung. Ausgenommen hiervon ist der Wert von Tag 3 zu Tag 5

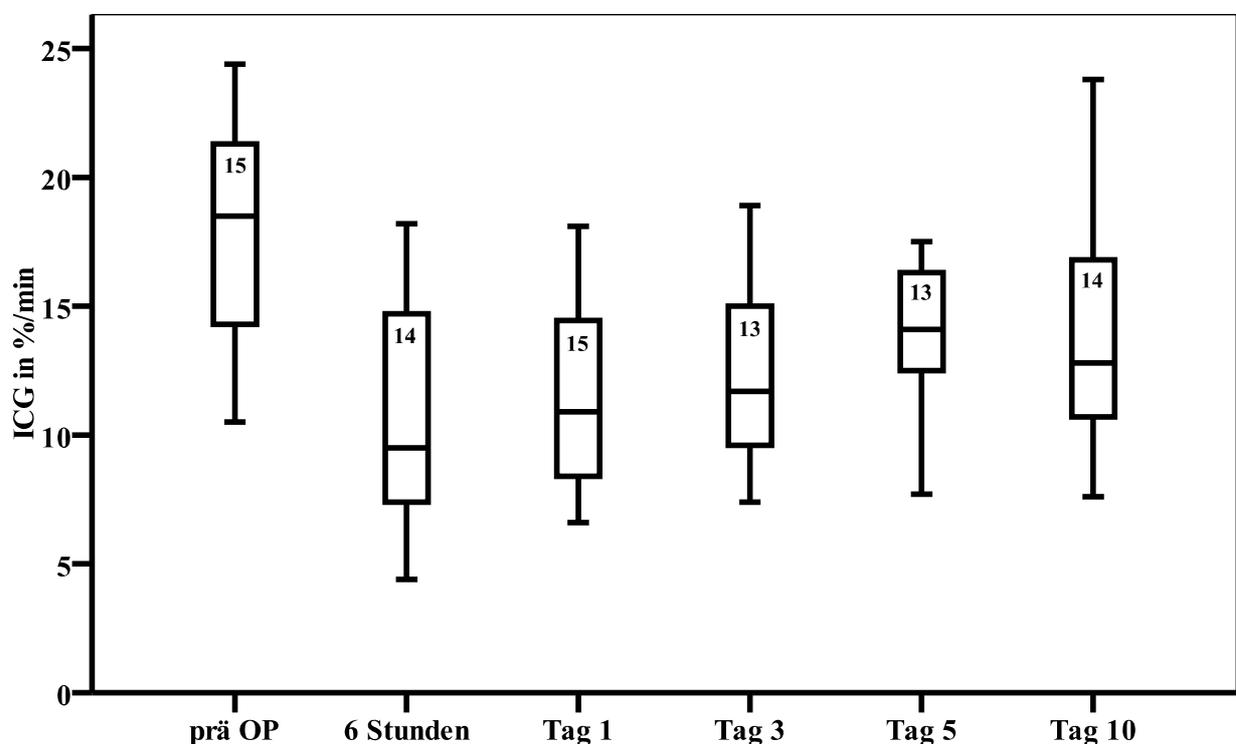


Abbildung 12: : Boxplot der ICG-Werte der Studiengruppe an den Messzeitpunkten. Die Anzahl der gemessenen Patienten befindet sich innerhalb der Box.

Die einzelnen Patienten zeigen im perioperativen Zeitraum unterschiedliche ICG-Verläufe (Tabelle 11). Der Median des  $ICG_{6\text{Stunden}}$  nach Operation liegt für alle Patienten bei 65% der präoperativen ICG-Werte. Es besteht eine Streubreite von 21-101%. Der Median des  $ICG_{\text{Tag1}}$  ist auf 78% der präoperativen ICG-Werte gestiegen. Die Streubreite reicht von 30-128%. Am 3. Tag beträgt der Median 61%, am 5. Tag 82%. und am 10. 84% der präoperativen ICG-Werte . Eine maximale Streubreite von 41-126% findet sich am 10. Tag.

**Table 11: Verlauf der ICG-Werte der einzelnen Patienten**

Pat. Nr.	Präoperativ	6 Stunden	1.Tag	3.Tag	5.Tag	10.Tag
ICG in %/min [% vom präoperativen ICG]						
1	14,6	-	8 [55]	8,9 [61]	9,8 [67]	10,7 [73]
2	13,5	13,4 [99]	10,9 [81]	10,8 [80]	12,5 [93]	11,1 [82]
3	20,6	4,4 [21]	12,7 [62]	11,7 [57]	14,9 [72]	12,4 [60]
4	11,8	11,4 [97]	9,4 [80]	12,6 [107]	12,9 [109]	14,2 [120]
5	21,2	18,2 [86]	18,1 [85]	18,9 [89]	17,5 [83]	23,8 [112]
6	23,7	7 [30]	8,1 [34]	7,4 [31]	7,7 [32]	12,2 [51]
7	24,4	8,7 [36]	10,1 [41]	9,6 [39]	14,1 [58]	21,6 [89]
8	22,1	7,4 [33]	6,6 [30]	-	-	10,5 [48]
9	14	6 [43]	7,1 [51]	8,1 [58]	13,2 [94]	8 [57]
10	10,5	9,2 [88]	13,4 [128]	15 [143]	16,3 [155]	13,2 [126]
11	19,8	15,1 [76]	17,1 [86]	-	-	-
12	18,5	9 [49]	8,7 [47]	11 [59]	9,8 [53]	7,6 [41]
13	16,1	9,8 [61]	14,5 [90]	16 [99]	16,4 [102]	16,8 [104]
14	21,4	14,7 [69]	16,6 [78]	15 [70]	17,1 [80]	22,4 [105]
15	17,7	17,8 [101]	14,4 [81]	15,3 [86]	14,6 [82]	15,2 [86]

Sieben der 15 Patienten hatten präoperativ einen ICG Wert der unter dem Normwert von 18-25%/min lag (Patienten 1,2,4,9,10,13,15). Bei den Patienten mit einem normwertigen präoperativen ICG zeigt sich 6 Stunden nach Operation ein residualer ICG von 50% vom präoperativen Wert (Median 42,5%). Bei den Patienten mit einem präoperativen ICG unter dem Normwert zeigt sich 6 Stunden nach Operation ein residualer ICG von 81,5% (Median 92,5%) vom präoperativen Wert. 10 Tage nach Operation zeigten die vormals normwertigen Patienten eine Regeneration auf 72% (Median 60%) des präoperativen Wertes. Die präoperativ nicht normwertigen Patienten zeigten eine Regeneration auf 93% (Median 92%) vom präoperativen Wert. Drei Patienten mit und drei Patienten ohne präoperative ICG-Normwerte erlitten postoperative Komplikationen.

#### **4.4. Volumen-Funktionsplanung mittels LiMAX-Leberfunktionstest und Indocyaningrün-Test**

##### **4.4.1. Vergleich LiMAX<sub>geplant</sub> mit LiMAX<sub>6Stunden</sub>**

Der LiMAX-Wert der sechs Stunden nach Operation durchgeführten Messung (LiMAX<sub>6Stunden</sub>) liegt nur für 12 Patienten vor. Für die Patienten 1, 7 und 15 konnten keine Werte erhoben werden. Die Differenz zwischen LiMAX<sub>6Stunden</sub> und LiMAX<sub>geplant</sub> wurde berechnet und in Tabelle 8 der Größe nach sortiert dargestellt.

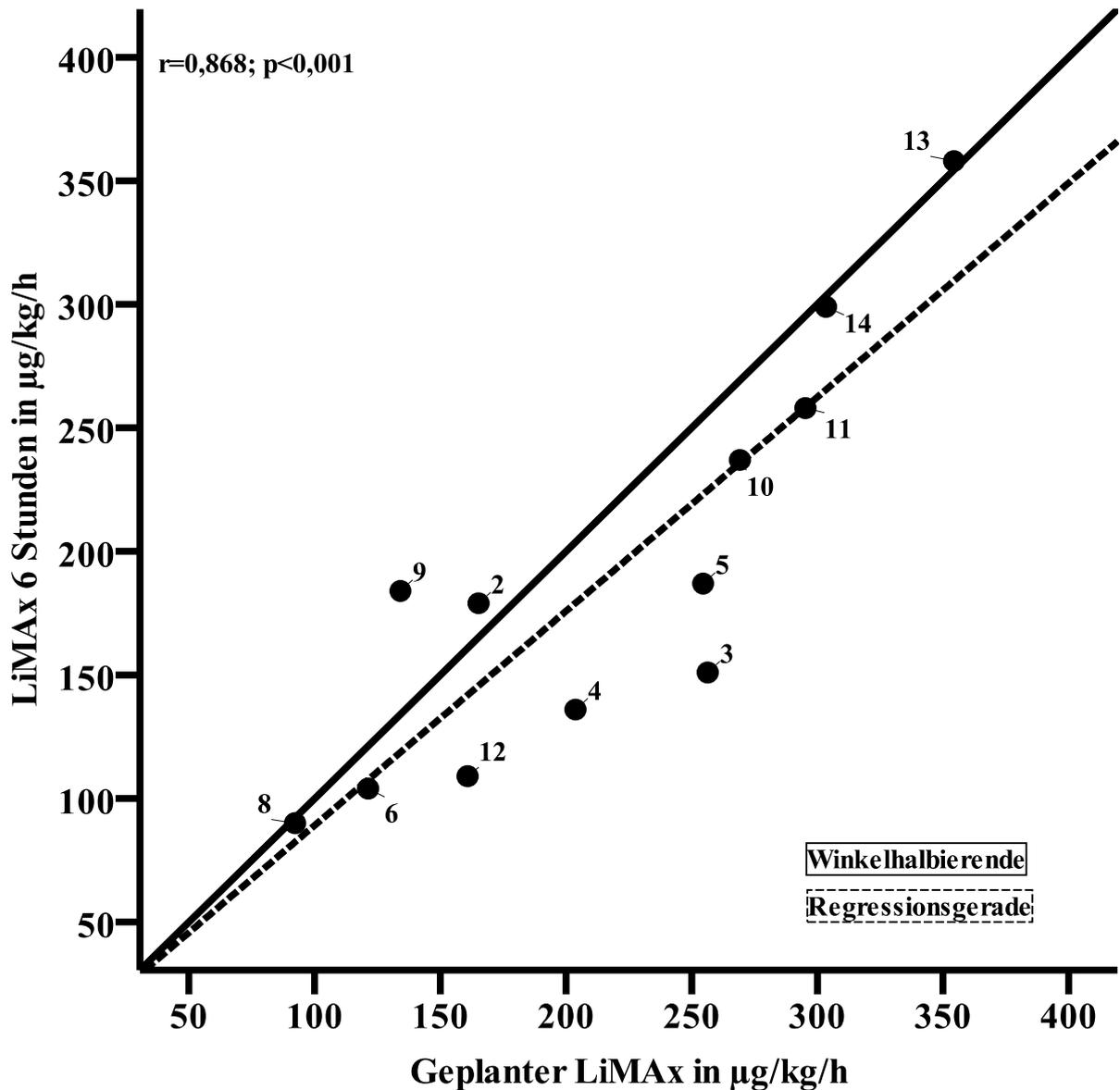
Die arithmetisch mittlere Differenz beträgt  $-27 \pm 43 \mu\text{g/kg/h}$  (Median  $-25 \mu\text{g/kg/h}$ , Streubreite -105 bis  $49 \mu\text{g/kg/h}$ ). Bei 3 Patienten (2, 9, 13) ist der  $\text{LiMAX}_{6\text{Stunden}}$  höher, bei vier Patienten (3, 5, 4, 12) mehr als  $50 \mu\text{g/kg/h}$  kleiner als geplant.

Bezogen auf die präoperativen  $\text{LiMAX}$ -Werte beträgt der Median der Differenzen 8% mit einer Streubreite von 1-27%.

**Tabelle 8: Differenz zwischen  $\text{LiMAX}_{\text{geplant}}$  und  $\text{LiMAX}_{6\text{Stunden}}$**

Pat.Nr.	Differenz [ $\text{LiMAX}_{6\text{Stunden}} - \text{LiMAX}_{\text{geplant}}$ ] in $\mu\text{g/kg/h}$ [% vom präoperativen $\text{LiMAX}$ ]	$\text{LiMAX}_{6\text{Stunden}}$	$\text{LiMAX}_{\text{geplant}}$	Rang
9	49 [14]	184 [51]	134 [37]	1
2	13 [4]	179 [58]	165 [54]	2
13	3 [1]	358 [74]	354 [73]	3
8	-2 [1]	90 [26]	92 [27]	4
14	-4 [1]	299 [51]	303 [52]	5
6	-17 [3]	104 [20]	121 [24]	6
10	-32 [8]	237 [62]	269 [70]	7
11	-37 [9]	258 [60]	295 [69]	8
12	-51 [9]	109 [19]	161 [28]	9
4	-67 [27]	136 [55]	204 [82]	10
5	-67 [19]	187 [53]	255 [71]	11
3	-105 [20]	151 [28]	256 [48]	12

Der Zusammenhang zwischen  $\text{LiMAX}_{6\text{Stunden}}$  und  $\text{LiMAX}_{\text{geplant}}$  wird in Abbildung 13 dargestellt. Zwischen den Werten besteht eine positive Korrelation ( $r=0,868$ ;  $p<0,001$ ). Die in der Abbildung eingezeichnete Winkelhalbierende macht aber deutlich, dass der  $\text{LiMAX}_{6\text{Stunden}}$  überwiegend kleiner ausfällt als vorausgeplant. Eine Übereinstimmung der gemessenen und der geplanten  $\text{LiMAX}$  Werte findet sich bei den Patienten 8, 13 und 14. Die Werte der Patienten 6 und 2 sind nahe bei der Seitenhalbierenden. Bei Patient 9 ist der gemessene  $\text{LiMAX}_{6\text{Stunden}}$  größer als der geplante Wert ( $+49 \mu\text{g/kg/h}$ ), wogegen bei Patient 3 die größte negative Differenz ( $-105 \mu\text{g/kg/h}$ ) festgestellt wurde.



**Abbildung 13: Korrelation zwischen geplantem und 6 Stunden nach der Operation gemessenem LiMAX. Die Daten sind mit den Patientennummern versehen.**

Auch im Bland-Altman-Plot (Abbildung 14) liegen die Werte der Patienten 3 und 9 an der Grenze des 95% Konfidenzintervalls um die arithmetisch mittlere Differenz ( $-27\mu\text{g/kg/h}$ ). Die Werte der anderen Patienten liegen in einem Bereich  $\pm 1$ Standardabweichung um die mittlere Differenz. Ein systemischer Zusammenhang zwischen Mittelwert und Differenz von  $\text{LiMAX}_{6\text{Stunden}}$  und  $\text{LiMAX}_{\text{geplant}}$  ist in dieser Abbildung nicht zu beobachten.

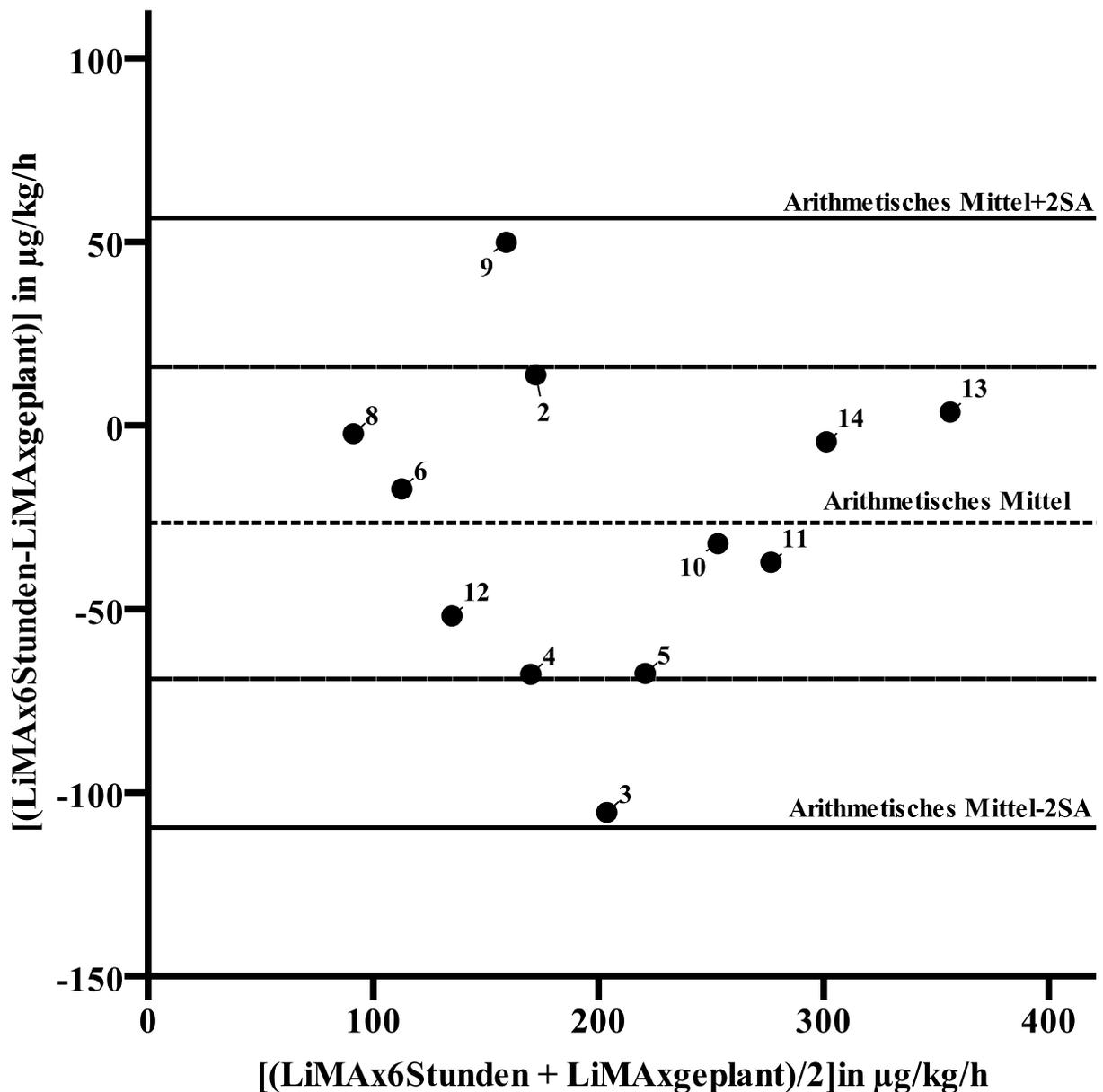


Abbildung 14: Bland-Altman-Plot des geplanten und 6 Stunden nach Operation gemessenen LiMAX. Die Daten sind mit den Patientennummern versehen.

In der Abbildung 14 fallen die Patienten 2, 3 und 9 auf.

Der geplante LiMAX von **Patient 2** weicht vom Wert des LiMAX<sub>6Stunden</sub> um  $13\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ab. Der Wert fällt im Vergleich zum negativen Abweichen der anderen Patienten auf. Während der Operation dieses Patienten wurde eine 20 minütige hepatische Ischämie herbeigeführt. Es wurden keine zusätzlichen operativen Maßnahmen vorgenommen. Das Leberresidualvolumen war um 73ml kleiner als geplant. Im Vergleich zur gesamten Gruppe war der LiMAX<sub>Tag1</sub> erhöht. Im weiteren Verlauf blieben die LiMAX-Werte dieses Patienten weiterhin auf einem guten

Niveau. Der Patient zeigte eine rasche klinische Erholung und konnte bereits am 9. Tag nach der Operation entlassen werden.

**Patient 3** zeigt mit  $-105\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  die stärkste negative Abweichung vom geplanten Wert innerhalb der Gruppe. Der  $\text{LiMax}_{\text{präoperativ}}$  war mit  $538\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  im hohen Normbereich. Der Patient erhielt wie geplant eine Trisektorektomie mit einer 15 minütigen intraoperativen hepatischen Ischämie sowie eine Zwerchfellteilresektion auf Grund des ausgedehnten Tumors. Das Leberresidualvolumen war um 73ml größer als geplant, es zeigte sich ein mangelperfundiertes Leberareal von 87ml. Der postoperative Verlauf wurde durch persistierende Aszitesmengen prolongiert, die Laborparameter zeigen den Umständen entsprechend keine Auffälligkeiten. Der  $\text{LiMax}$  stieg bis zum 10. Tag auf  $262\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Der Patient wurde am 25. Tag entlassen.

Bei **Patient 9** war der  $\text{LiMax}_{\text{präoperativ}}$  mit  $359\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  im Normbereich. Er erhielt eine erweiterte Hemihepatektomie rechts. Intraoperativ wurde zusätzlich eine Erneuerung der Ileotransversostomie durchgeführt, es kam zu keiner hepatischen Ischämiezeit. Das residuale Lebervolumen war mehr als 130ml größer als geplant. Der  $\text{LiMax}_{6\text{Stunden}}$  lag um  $+49\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  höher als der  $\text{LiMax}_{\text{geplant}}$ . Der  $\text{LiMax}_{\text{Tag1}}$  war im Vergleich zur gesamten Gruppe nicht auffällig. Der  $\text{LiMax}_{\text{Tag10}}$  betrug  $250\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , der postoperative Verlauf war normgerecht, so dass der Patient am 12. Tag entlassen werden konnte.

#### 4.4.2. Vergleich $\text{ICG}_{\text{geplant}}$ mit $\text{ICG}_{6\text{Stunden}}$

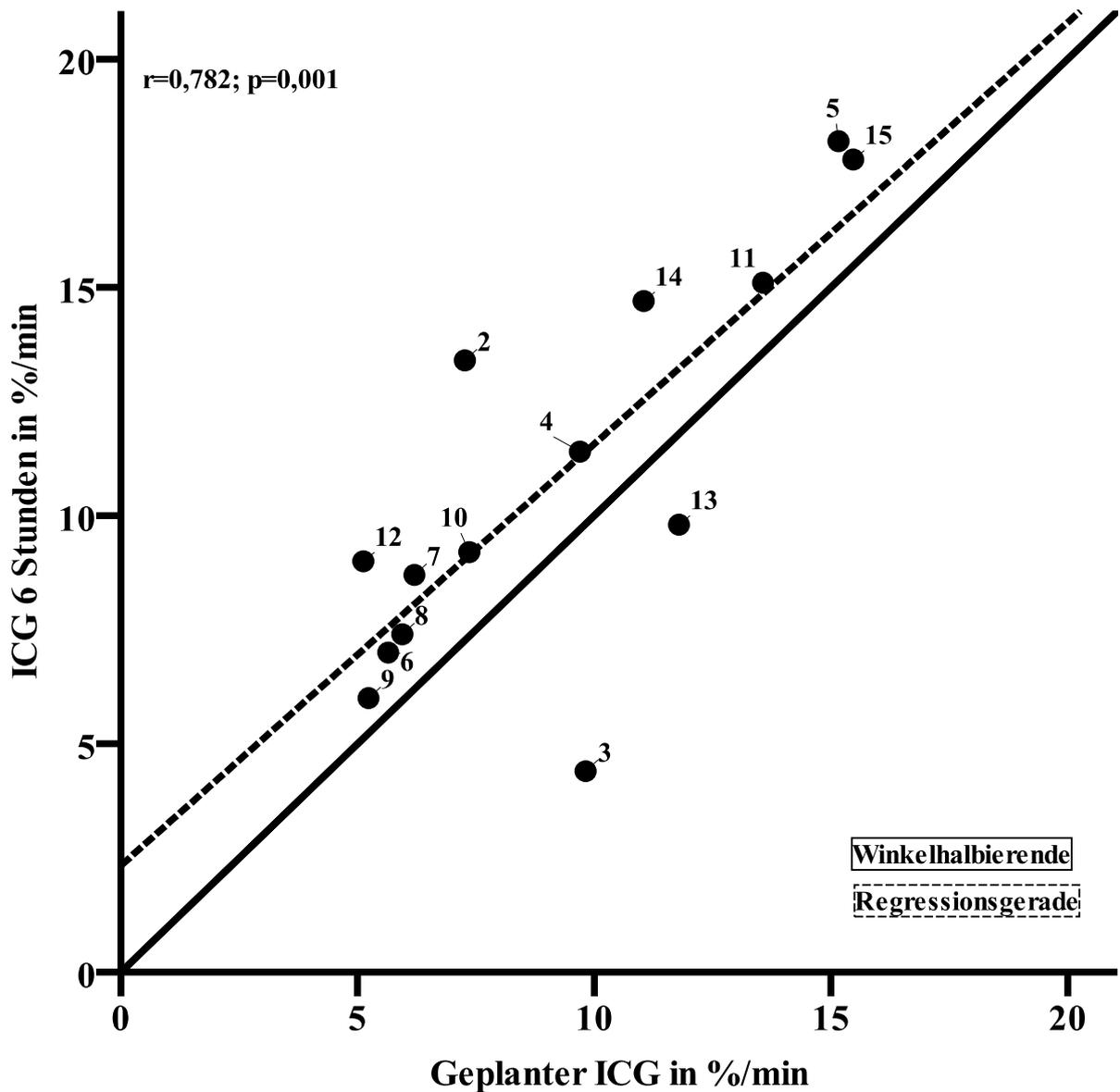
Von den 15 Patienten die eine präoperative Bestimmung des ICG-Wertes sowie eine Planung des postoperativen ICG erhielten, wurden 14 sechs Stunden nach der Operation erneut gemessen. Für diese Patienten wurde die Differenz zwischen  $\text{ICG}_{6\text{Stunden}}$  und  $\text{ICG}_{\text{geplant}}$  berechnet und in Tabelle 12 der Größe nach sortiert dargestellt.

Die arithmetisch mittlere Differenz liegt bei  $1,63 \pm 2,7\%/ \text{min}$  (Median  $1,7\%/ \text{min}$ , Streubreite  $-5,4\%/ \text{min}$  bis  $6,1\%/ \text{min}$ ). Bezogen auf die präoperativen ICG-Werte beträgt der Median der Differenzen  $12,5\%$  mit einer Streubreite von  $6-45\%$ .

**Tabelle 12: Differenz zwischen ICG<sub>geplant</sub> und ICG<sub>6Stunden</sub>**

Pat. Nr.	Differenz [ICG <sub>6Stunden</sub> -ICG <sub>geplant</sub> ]	ICG <sub>6Stunden</sub>	ICG <sub>geplant</sub>	Rang
in %/min [% vom präoperativen ICG]				
3	-5,4 [26]	4,4 [21]	9,8 [48]	1
13	-2 [12]	9,8 [61]	11,8 [73]	2
9	0,8 [6]	6 [43]	5,2 [37]	3
6	1,4 [6]	7 [30]	5,6 [24]	4
8	1,5 [7]	7,4 [33]	5,9 [27]	5
11	1,5 [8]	15,1 [76]	13,6 [69]	6
4	1,7 [14]	11,4 [97]	9,7 [82]	7
10	1,8 [18]	9,2 [88]	7,4 [70]	8
15	2,3 [13]	17,8 [101]	15,5 [87]	9
7	2,5 [10]	8,7 [36]	6,2 [25]	10
5	3 [14]	18,2 [86]	15,2 [71]	11
14	3,7 [17]	14,7 [69]	11 [52]	12
12	3,9 [21]	9 [49]	5,1 [28]	13
2	6,1 [45]	13,4 [99]	7,3 [54]	14

Die Darstellung von ICG<sub>6Stunden</sub> und ICG<sub>geplant</sub> (Abbildung 15) zeigt, dass zwischen den beiden Werten ein linearer Zusammenhang besteht ( $r=0,782$ ;  $p=0,001$ ). Die in der Abbildung eingezeichnete Winkelhalbierende macht deutlich, dass der gemessene ICG<sub>6Stunden</sub> häufig größer ausfällt als vorausgeplant. Eine gute Übereinstimmung der gemessenen und der geplanten ICG Werte findet sich bei den Patienten 6, 8 und 9. Kleiner als geplant sind die Werte der Patienten 3 und 13.



**Abbildung 15: Korrelation zwischen geplantem und 6 Stunden nach der Operation gemessenem ICG. Die Daten sind mit den Patientennummern versehen.**

Der Bland-Altman-Plot dieser Daten (Abbildung 16) zeigt, dass bis auf einen (Patient 3) alle Werte innerhalb des 95% Konfidenzintervalls um die arithmetisch mittlere Differenz liegen. Außerhalb von  $\pm 1$  Standardabweichung der mittleren Differenz (2,7%/min) liegen die Werte der Patienten 2 und 13, alle anderen Werte befinden sich innerhalb dieser Grenzen.

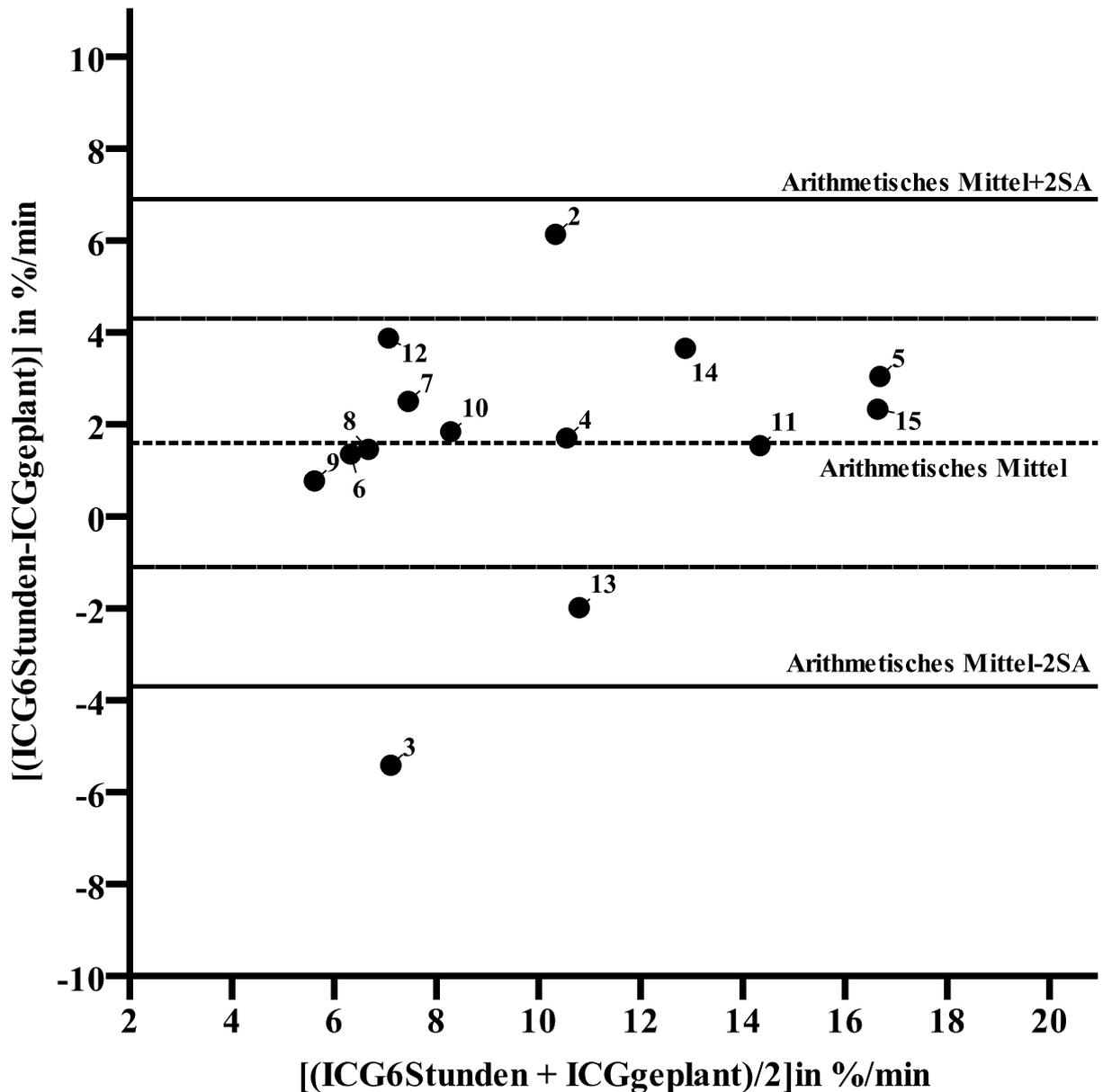


Abbildung 16: Bland-Altman-Plot des geplanten und 6 Stunden nach Operation gemessenen ICG. Die Daten sind mit den Patientennummern versehen.

In den Abbildung 16 fallen die Werte der **Patienten 2, 3 und 13** auf.

Der  $ICG_{6\text{Stunden}}$  von **Patient 2** weicht um  $+6,1\%/min$  ab und zeigt somit eine deutlich positivere Abweichung vom geplanten Wert als die gesamte Patientengruppe. Dies ist auch beim  $LiMax_{6\text{Stunden}}$  dieses Patienten (Kapitel 4.4.1) zu beobachten. Dort findet sich eine Beschreibung des perioperativen Verlaufes. Der  $ICG_{\text{Tag1}}$  dieses Patienten fällt innerhalb der Gruppe nicht auf.

Bei **Patient 3** fällt eine Abweichung von  $-5,4\%/min$  vom geplanten Wert auf. Auch bei diesem Patienten ist der  $LiMAX_{6Stunden}$  im Vergleich zur Gruppe deutlich erniedrigt (Kapitel 4.4.1). An Tag 1 befindet sich der ICG im Mittelfeld der Gruppe.

Bei **Patient 13** zeigt sich eine Abweichung von  $+2\%/min$  vom geplanten Wert. Bei diesem Patienten zeigte sich im Gegensatz zum verhältnismäßig hohen  $ICG_{6Stunden}$  ein unauffälliger  $LiMAX_{6Stunde}$ . Der  $ICG_{Tag1}$  liegt um das arithmetische Mittel der Gruppe und zeigt bis zum 10. postoperativen Tag eine Erholung auf  $16,8\%/min$ .

#### 4.4.3. Vergleich $LiMAX_{geplant}$ mit $LiMAX_{Tag1}$

Der  $LiMAX$ -Wert der am 1. Tag nach Operation durchgeführten Messung ( $LiMAX_{Tag1}$ ) liegt für alle 15 Patienten vor. Die Differenz zwischen  $LiMAX_{Tag1}$  und  $LiMAX_{geplant}$  wurde berechnet und in Tabelle 13 der Größe nach sortiert dargestellt.

Der arithmetische Mittelwert liegt bei  $-57 \pm 47 \mu g/kg/h$  (Median  $-48 \mu g/kg/h$ ; Streubreite  $-108 \mu g/kg/h$  bis  $11 \mu g/kg/h$ ). Bei den Patienten 8 und 2 ist der  $LiMAX_{Tag1}$  größer als geplant. Bei vier Patienten ist er um mehr als  $100 \mu g/kg/h$  kleiner.

Bezogen auf die präoperativen  $LiMAX$ -Werte beträgt der Median der Differenzen 13% mit einer Streubreite von 0-40%.

**Tabelle 13: Differenz zwischen  $LiMAX_{geplant}$  und  $LiMAX_{Tag1}$**

Pat.Nr.	Differenz [ $LiMAX_{Tag1} - LiMAX_{geplant}$ ]	$LiMAX_{Tag1}$	$LiMAX_{geplant}$	Rang
	in $\mu g/kg/h$ [% vom präoperativen $LiMAX$ ]			
8	11 [3]	103 [30]	92 [27]	1
2	7 [2]	172 [56]	165 [54]	2
1	-2 [0]	112 [25]	114 [25]	3
7	-19 [4]	98 [21]	117 [25]	4
9	-31 [9]	103 [29]	134 [37]	5
6	-42 [8]	79 [16]	121 [24]	6
5	-48 [13]	207 [58]	255 [71]	7
10	-48 [13]	221 [58]	269 [70]	8
12	-57 [10]	104 [18]	161 [28]	9
15	-69 [17]	296 [71]	365 [87]	10
4	-94 [38]	110 [44]	204 [82]	11
3	-101 [19]	155 [29]	256 [48]	12
11	-108 [25]	187 [43]	295 [69]	13
13	-126 [26]	228 [47]	354 [73]	14
14	-129 [22]	174 [30]	303 [52]	15

Die Korrelation zwischen  $\text{LiMAX}_{\text{Tag1}}$  und  $\text{LiMAX}_{\text{geplant}}$  ist positiv ( $r=0,886$ ;  $p<0,001$ ) (Abbildung 17). Die Winkelhalbierende macht deutlich, dass die gemessenen  $\text{LiMAX}_{\text{Tag1}}$  Werte deutlich kleiner ausfallen als vorausgeplant. Auch im Verhältnis zu den in Kapitel 4.4.1 besprochenen Werten sechs Stunden nach Operation sind sie deutlich abgefallen. Eine Übereinstimmung der gemessenen und der geplanten  $\text{LiMAX}$  Werte findet sich bei Patient 1. Die Werte der Patienten 2,7, und 8 sind nahe bei der Winkelhalbierenden. Bei den Patienten 11,13 und 14 hingegen besteht die größte negative Differenz (-108 bis  $-129\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) zu  $\text{LiMAX}_{\text{geplant}}$ .

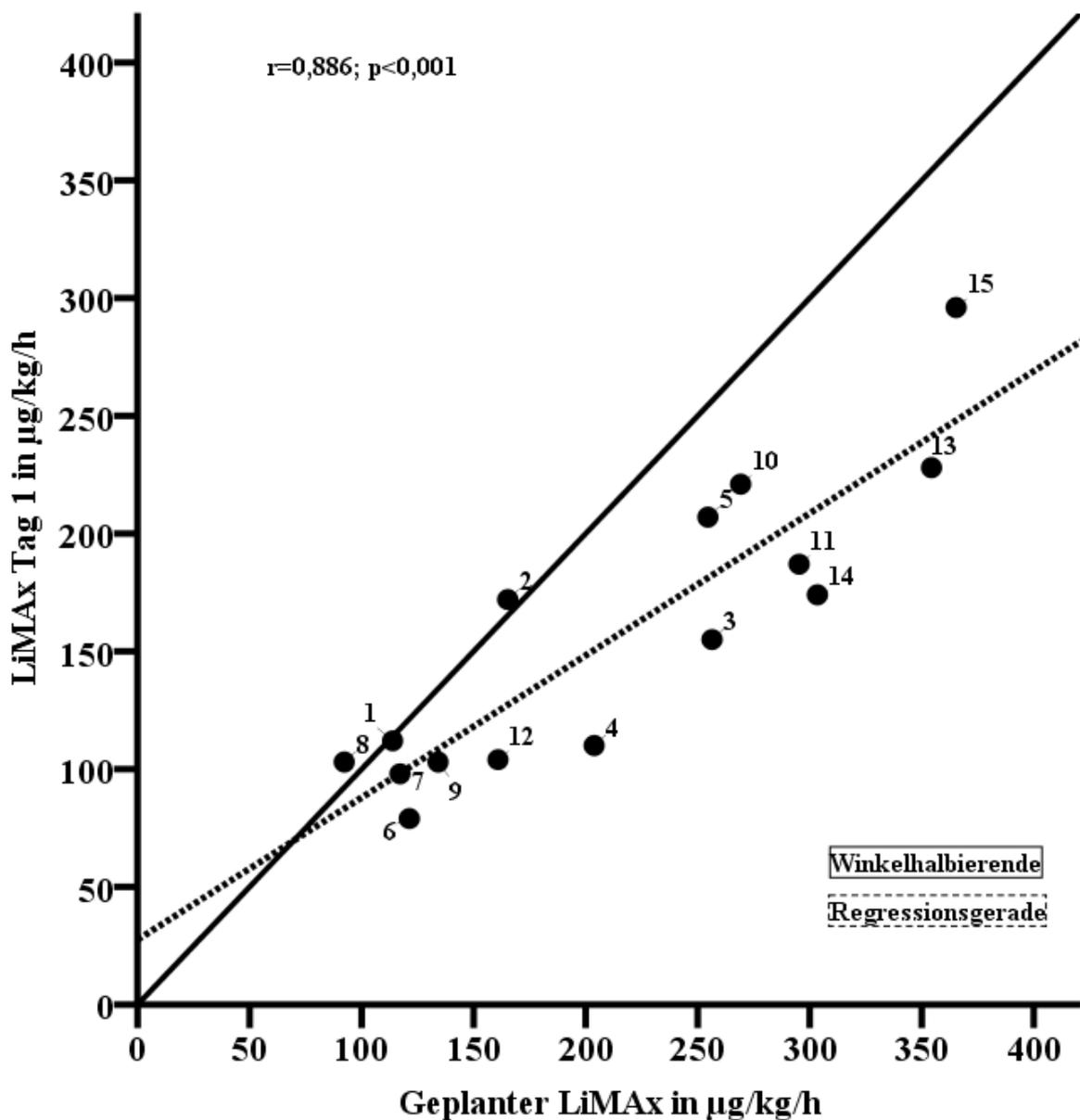


Abbildung 17: Korrelation zwischen geplantem und am 1.Tag nach der Operation gemessenem LiMAX. Die Daten sind mit den Patientennummern versehen.

Im Bland-Altman-Plot (Abbildung 18) liegen alle Werte innerhalb des 95% Konfidenzintervalls um die arithmetische mittlere Differenz. Die Werte der Patienten 8,1 und 2 liegen außerhalb von +1 Standardabweichung und die der Patienten 11,13 und 14 außerhalb von -1 Standardabweichung. Ein Zusammenhang zwischen Mittelwert und Differenz von  $LiMAX_{Tag1}$  scheint es in dem Sinne zu geben, dass höher geplante Werte stärker negativ abweichen als niedriger geplante.

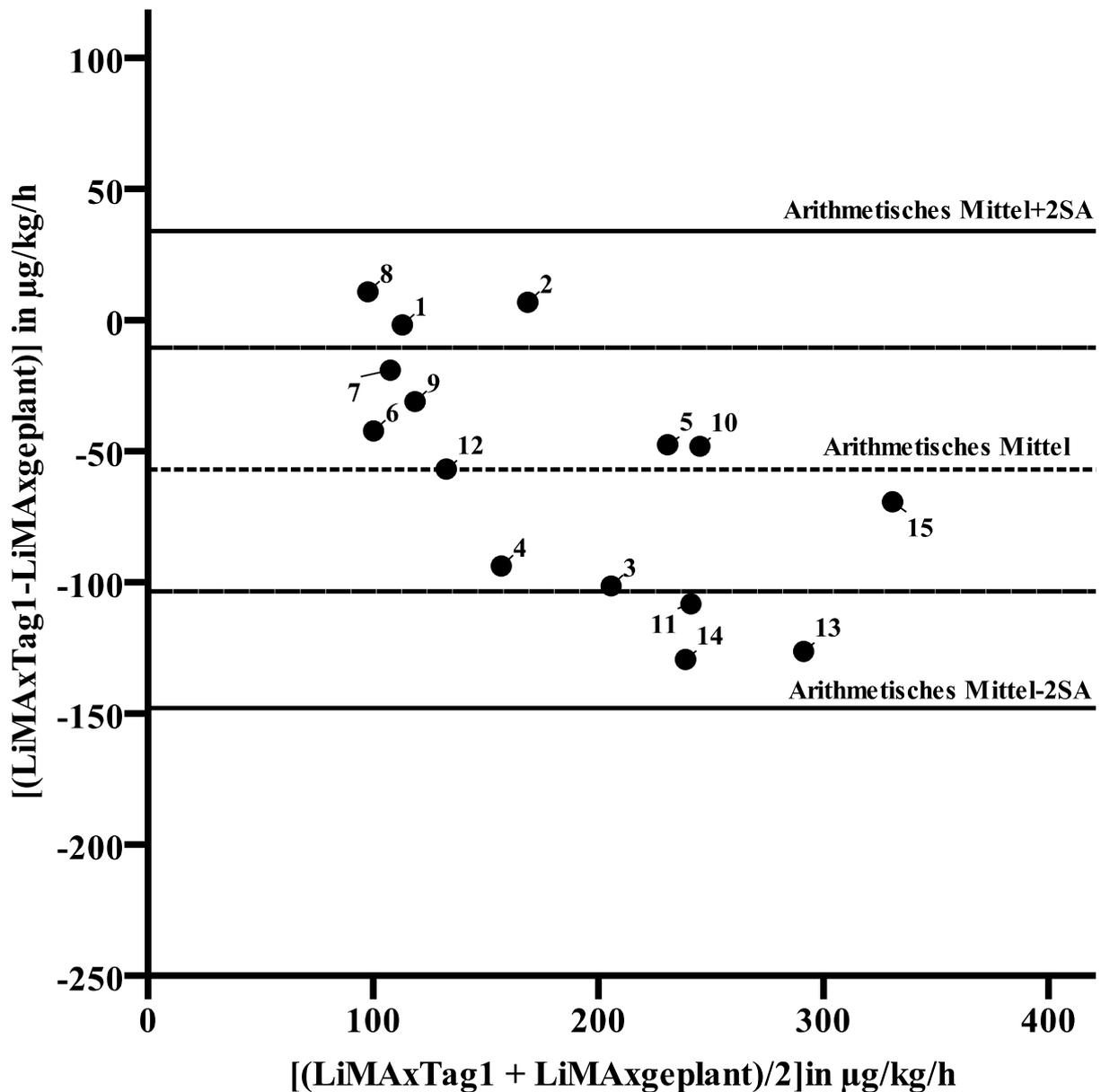


Abbildung 18: Bland-Altman-Plot des geplanten und am 1. Tag nach Operation gemessenen  $LiMAX$ . Die Daten sind mit den Patientennummern versehen.

In den Abbildung 18 fallen die Werte der **Patienten 1, 2, 8, 11, 13 und 14** innerhalb der Gruppe auf. Der perioperative Verlauf des Patienten 2 wird in Kapitel 4.4.1 besprochen.

**Patient 1** erhielt auf Grund einer gastrointestinalen Stromatumor Metastase eine erweiterte Hemihepatektomie rechts. Der  $LiMAX_{Tag1}$  dieses Patienten fällt durch seine hohe Übereinstimmung mit dem Planungswert auf. Auch das Residuale Lebervolumen stimmt mit der Planung überein (Kapitel 4.2.2).

Bei **Patient 8** weicht der Wert mit  $+ 25\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  vom geplanten Wert am meisten ins Positive ab. Der Patient erhielt auf Grund eines Cholangiocellulären Carcinoms eine erweiterte Hemihepatektomie rechts. Intraoperativ wurde keine hepatische Ischämie herbeigeführt. Auch der  $LiMAX_{6\text{Stunden}}$  dieses Patienten entspricht der Planung (Kapitel 4.4.1). Im weiteren Verlauf zeigten sich keine Komplikationen.

Auch der  $LiMAX_{Tag1}$  von **Patient 11** weicht mit  $-108\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  von der Planung ab. Der präoperative  $LiMAX$  lag mit  $431\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  im guten Normbereich. Der Patient hatte einen hohen Nikotinabusus. Während der Hemihepatektomie links auf Grund eines Hepatocellulären Carcinoms wurde eine 29minütige hepatische Ischämie herbeigeführt. Der  $LiMAX_{6\text{Stunden}}$  fiel innerhalb der Gruppe nicht auf.

Bei **Patient 13** weicht der  $LiMAX_{Tag1}$  um  $-126\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  vom geplanten Wert ab. Das residuale Lebervolumen entsprach der Planung. Es wurde keine intraoperative hepatische Ischämie durchgeführt. Es gibt keine erkennbaren Erklärungen für das starke Abweichen vom geplanten  $LiMAX$  Wert.

**Patient 14** zeigte ein Abweichen des  $LiMAX_{Tag1}$  von  $-129\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  vom geplanten Wert. Das residuale Lebervolumen entsprach der Planung und lag auf Grund der durchgeführten Trisektorektomie bei 35% des präoperativen Lebervolumens. Eine intraoperative hepatische Ischämie von 20 Minuten wurde herbeigeführt, dies erklärt teilweise das Abweichen vom geplanten Wert.

#### 4.4.4. Vergleich $ICG_{\text{geplant}}$ mit $ICG_{\text{Tag1}}$

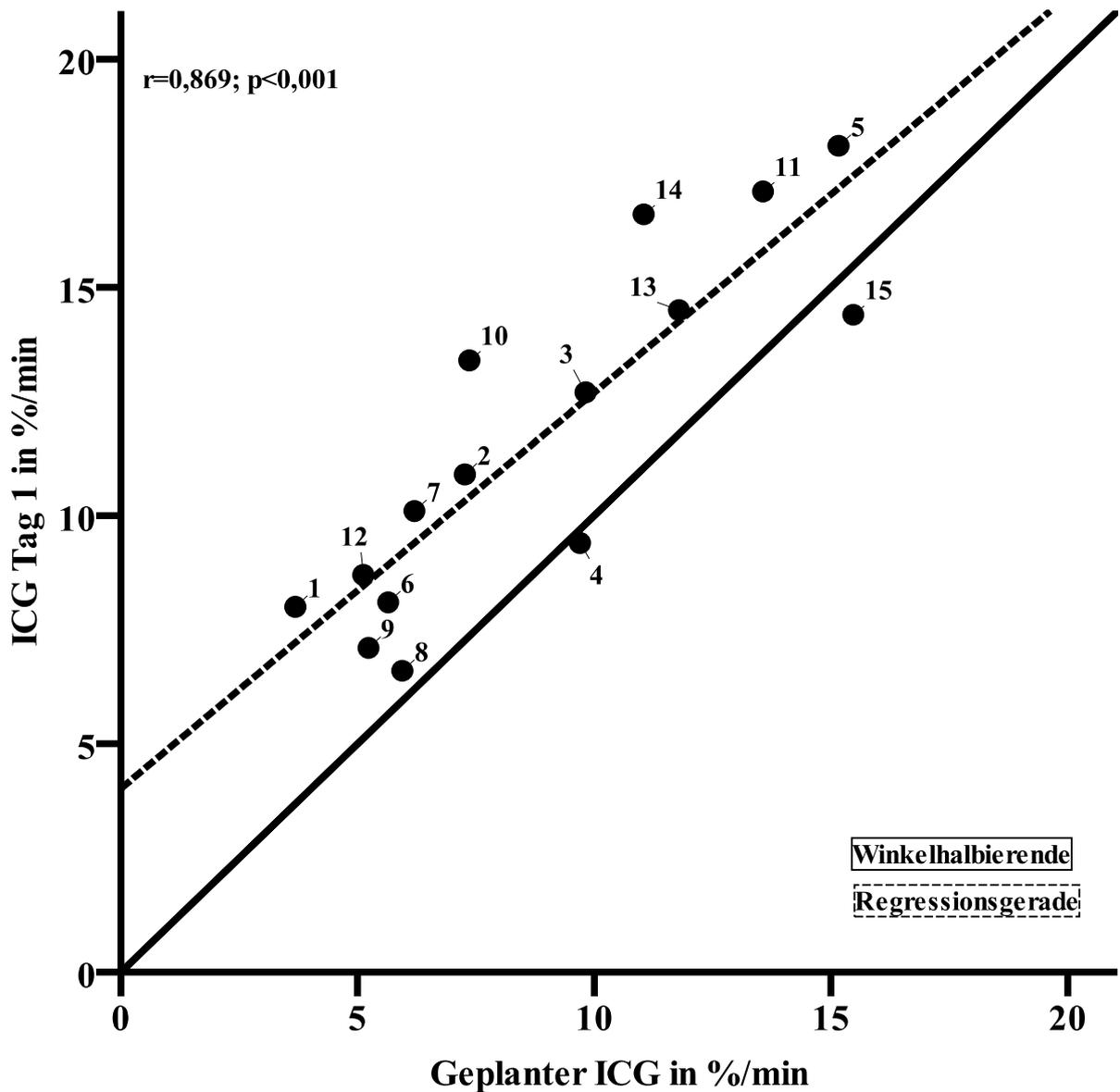
Alle 15 Patienten, die eine präoperative Bestimmung des ICG-Wertes erhielten wurden am 1. postoperativen Tag erneut gemessen. Für diese Patienten wurde die Differenz zwischen  $ICG_{\text{Tag1}}$  und  $ICG_{\text{geplant}}$  berechnet und in Tabelle 14 der Größe nach sortiert dargestellt.

Die arithmetisch mittlere Differenz liegt bei  $2,84 \pm 1,95\%/min$  (Median  $2,94\%/min$ ; Streubreite - 1,1 bis  $6,1\%/min$ ). Bezogen auf die präoperativen ICG-Werte beträgt der Median der Differenzen 16% mit einer Streubreite von 3-58%.

**Tabelle 14: Differenz zwischen dem geplanten und am 1. Tag nach OP gemessenen ICG.**

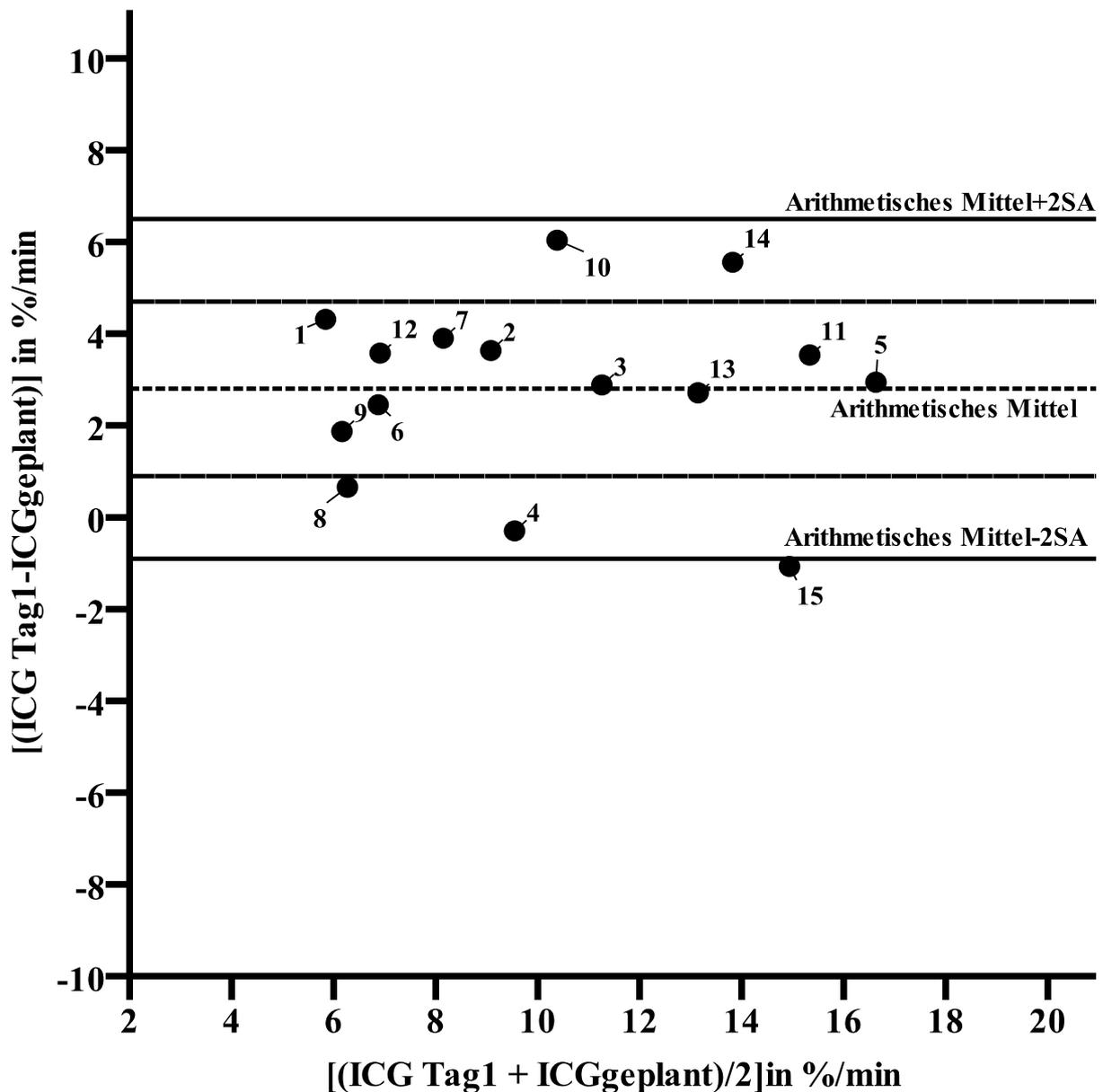
Pat. Nr.	Differenz [ICG <sub>Tag1</sub> -ICG <sub>geplant</sub> ]	ICG <sub>Tag1</sub>	ICG <sub>geplant</sub>	Rang
in %/min [% vom präoperativen ICG)				
15	-1,1 [6]	14,4 [81]	15,5 [87]	1
4	-0,3 [3]	9,4 [80]	9,7 [82]	2
8	0,7 [3]	6,6 [30]	5,9 [27]	3
9	1,9 [13]	7,1 [51]	5,2 [37]	4
6	2,5 [10]	8,1 [34]	5,6 [24]	5
13	2,7 [17]	14,5 [90]	11,8 [73]	6
3	2,9 [14]	12,7 [62]	9,8 [48]	7
5	2,9 [14]	18,1 [85]	15,2 [71]	8
11	3,5 [18]	17,1 [86]	13,6 [69]	9
2	3,6 [27]	10,9 [81]	7,3 [54]	10
12	3,6 [19]	8,7 [47]	5,1 [28]	11
7	3,9 [16]	10,1 [41]	6,2 [25]	12
1	4,3 [30]	8 [55]	3,7 [25]	13
14	5,6 [26]	16,6 [78]	11 [52]	14
10	6 [58]	13,4 [128]	7,4 [70]	15

Der Zusammenhang zwischen ICG<sub>geplant</sub> und ICG<sub>Tag1</sub> wird in Abbildung 19 dargestellt. Zwischen den beiden Werten besteht eine positive Korrelation ( $r=0,869$ ;  $p<0,001$ ). Die in der Abbildung eingezeichnete Winkelhalbierende macht deutlich, dass die gemessene ICG<sub>Tag1</sub> sowohl häufig größer ausfallen als vorausgeplant als auch größer sind als der ICG<sub>6Stunden</sub>. Eine Übereinstimmung des gemessenen und des geplanten ICG findet sich bei den Patienten 4, 8 und 15. Bei den Patienten 10 und 14 besteht mit  $\geq 5,6 \%/min$  die größte positive Differenz zum geplanten Wert.



**Abbildung 19: Korrelation zwischen geplantem und 1. Tag nach der Operation gemessenem ICG. Die Daten sind mit den Patientennummern versehen.**

Im Bland-Altman-Plot liegen alle Differenzen zwischen  $ICG_{geplant}$  und  $ICG_{Tag1}$  mit Ausnahme von Patient 15 innerhalb des 95% Konfidenzintervalls um die arithmetisch mittlere Differenz (2,84 %/min) (Abbildung 20). Außerhalb von  $\pm 1$  Standardabweichung der mittleren Differenz (1,95%/min) liegen die Werte der Patienten 4,8,10 und 14. Alle anderen Werte befinden sich innerhalb dieser Grenzen.



**Abbildung 20: Bland-Altman-Plot des geplanten und des am 1. Tag nach Operation gemessenen ICG. Die Daten sind mit den Patientennummern versehen.**

*In der Abbildung 20 fallen die Werte der **Patienten 4,8,10 14 und 15** auf. Die Differenzen zwischen  $ICG_{geplant}$  und  $ICG_{6Stunden}$  aller dieser Patienten waren innerhalb der Gruppe unauffällig (Kapitel 4.6.1)*

***Patient 4** zeigte eine Differenz zwischen  $ICG_{geplant}$  und  $ICG_{Tag1}$  von  $-0,3\%/min$ . Er erhielt auf Grund eines Hepatocellulären Carcinoms eine Hemihepatektomie links. Im Vergleich zum  $ICG_{6Stunden}$  sank der Wert um  $2\%/min$ . Am Tag 1 nach der Operation wurde eine Relaperotomie zur Entfernung eines nicht-okkludierenden Pfortaderthrombus durchgeführt. Der  $LiMax_{Tag1}$  zeigt keine Auffälligkeit innerhalb der Gruppe.*

**Patient 8** erhielt auf Grund eines Cholangiocellulären Carcinoms eine erweiterte Hemihepatektomie rechts. Sein  $ICG_{Tag1}$  weicht um  $0,7\%/min$  von der Planung ab. Dies ist eine geringere Abweichung als sie die anderen Patienten aufweisen. Der  $LiMax_{Tag1}$  hingegen zeigt einen deutlich von der Gruppe ins Positive abweichenden Wert (Kapitel 4.4.2). Im weiteren Verlauf blieben die ICG-Werte niedrig und erholten sich bis zum 10. Tag auf  $10,5\%/min$  (Kapitel 4.5.1).

**Patient 10** zeigt mit  $+6,0\%/min$  vom geplanten Wert an Tag 1 eine ähnliche Abweichung wie Patient 14. Er erhielt auf Grund von Colorectalen Lebermetastasen eine Hemihepatektomie rechts mit einer intraoperativen hepatischen Ischämie von 9 Minuten und einer zusätzlichen Lungenwedgeresektion. Das Residuallebervolumen war um  $196ml$  kleiner als geplant (Kapitel 4.2.2). Der  $LiMax_{Tag1}$  wich mit  $-153\mu g/kg/h$  innerhalb der Gruppe am stärksten von der Planung ab (Kapitel 4.4.2). Im weiteren postoperativen Verlauf lagen die ICG-Werte deutlich über dem präoperativ gemessenen Wert (Kapitel 4.5.1).

Der  $ICG_{Tag1}$  von **Patient 14** weicht um  $+5,6\%/min$  vom geplanten Wert ab. Der Patient erhielt eine Trisektorektomie auf Grund eines Cholangiocellulären Carcinoms. Das Leberresidualvolumen entsprach der Planung. Der  $LiMax_{Tag1}$  liegt an der Grenze zu  $-1$  Standardabweichung vom arithmetischen Mittelwert der Gruppe (Kapitel 4.4.2). Der ICG erholte sich bis zum 10. Tag auf  $22,4\%/min$  (Kapitel 4.5.1).

Der  $ICG_{Tag1}$  von **Patient 15** liegt im Bland-Altman Plot außerhalb des  $95\%$  Konfidenzintervalls. Die Abweichung vom geplanten Wert beträgt  $-1,1\%/min$ . Der Patient erhielt auf Grund eines Hepatocellulären Carcinoms eine atypische Resektion von Teilen des rechten Leberlappens. Das Residuallebervolumen entspricht der Planung. Der  $LiMax_{Tag1}$  ist innerhalb der Gruppe unauffällig (Kapitel 4.4.2).

## **5. DISKUSSION**

### **5.1. Wozu benötigt man eine Volumen-Funktionsplanung?**

Die Inzidenz einiger maligner Tumorarten der Leber steigt an (76). Durch die Verbesserung neoadjuvanter Verfahren wie der Radiochemotherapie und der stetigen Entwicklung der chirurgischen Technik ist es möglich immer mehr Patienten der potentiell kurativen chirurgischen Leberteilresektion zuzuführen. Um eine möglichst große Chance auf eine kurative Behandlung zu gewährleisten, werden Leberteilresektionen zunehmend radikal durchgeführt (77). Trotz der fortgeschrittenen Technik erleiden nach wie vor zwischen 0,7 und 9% aller Patienten, die sich einer Leberteilresektion unterziehen, ein postoperatives Leberversagen. Dies geht mit schweren Komplikationen und einer hohen Mortalität einher (29). Reine Volumenplanungen reichen häufig nur zur Verbesserung der Sicherheit bei Patienten, deren Lebergewebe nicht von Infektionen, Verfettung oder Zirrhose vorgeschädigt ist (44, 45). Eine zusätzliche präoperative Planung der postoperativen Leberfunktion könnte helfen, das Behandlungsrisiko dieser Patienten zu senken. Zugleich könnten mit dieser Methode andere Patienten identifiziert werden, denen erst durch die differenzierte Volumen-Funktionsplanung der Zugang zu einer potentiell kurativen Leberteilresektion ermöglicht wird.

Gute Methoden zur Volumenplanung sind schon länger vorhanden (44). Die Volumen-Funktionsplanung scheitert bislang an einer überzeugenden Technik zur Leberfunktionsmessung. Durch die Entwicklung des LiMAX-Leberfunktionstests steht nun eine neue erfolgversprechende Messmethode zur Verfügung (16-18), deren Verwendbarkeit für die Volumen-Funktionsplanung in dieser Studie untersucht wurde.

Es zeigte sich eine sehr gute Planbarkeit des postoperativen Lebervolumens mittels MeVis-3D-CT-Planung sowie eine gute Planbarkeit der postoperativen Leberfunktion mittels des LiMAX-Leberfunktionstests. Die verwendeten Methoden und Ergebnisse sollen im Folgenden erörtert werden.

### **5.2. Stärken und Limitationen der Studie**

In den anschließenden Kapiteln soll auf die Stärken und Limitationen der verwendeten Methoden und Ergebnisse näher eingegangen werden. Die Kapitel sind zur besseren Übersicht nach den Schlagworten benannt, die im Methoden- und Ergebnisteil verwendet wurden.

### 5.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Trotz der Evaluation von mehr als 200 Patienten für diese Studie konnten auf Grund der strengen Ein- und Ausschlusskriterien nur 15 Patienten das komplette Studienprotokoll durchlaufen. Die hohe Selektivität gewährleistete nicht nur die Einhaltung ethischer Standards sondern auch ein gut beurteilbares Studienkollektiv. Die große Herausforderung durch die Patientenrekrutierung für eine Studie zur Volumen-Funktionsplanung wurde auch schon von Bennink et al. beschrieben (55).

Die für die Studie notwendige zusätzliche Strahlenbelastung durch das postoperative CT war einer der Hauptgründe für sehr strengen Ein- und Ausschlusskriterien. Patienten unter 50 Jahren und ohne onkologische Grunderkrankung waren von vornherein ausgeschlossen. Allerdings erwies sich das für die Volumen-Funktionsplanung benötigte präoperative CT als schwierigster Faktor für die Patientenrekrutierung. Häufig war es für die Planung zu alt (>4 Wochen) oder, wenn auswärtig hergestellt, von mangelnder Qualität (Schichtdicke  $\geq 5\text{mm}$ , mangelhafte Auflösung). Auch ein kurzfristig neu angefertigtes CT hätte häufig nicht mehr für einen Einschluss verwendet werden können, da im Zuge der zunehmenden Ökonomisierung des Behandlungsablaufes viele Patienten erst einen Tag vor der Operation im Krankenhaus aufgenommen werden. In diesem schmalen Zeitfenster ließ sich oftmals keine Volumen-Funktionsplanung mehr durchführen, da für die 3D-Bearbeitung der CT-Bilder durch MeVis selbst unter Angabe besonderer Eile in der Regel mindestens ein Werktag vonnöten ist. Eventuell wäre es also besser ein schnelleres, vom Chirurgen selbst benutzbares System, wie es von van der Vorst et al. beschrieben wird, zu verwenden. Zum Beispiel wird für das OsiriX®-Programm eine mittlere Bearbeitungszeit von  $19 \pm 3$  min, unter der Verwendung einer CT-Schichtdicke von 5mm angegeben und ein  $R^2 \approx 0,95$  zwischen dem geplanten und dem postoperativ gewogenen Resektatvolumen ermittelt, was unter Berücksichtigung der schwierigen Vergleichbarkeit der Studien qualitativ den Ergebnissen dieser Arbeit entspricht (78). Bei einigen evaluierten Patienten war die Durchführung eines neuen präoperativen CTs auch aus Strahlenschutz-ethischen Gründen nicht möglich. In diesen Fällen waren die CT-Aufnahmen zwar für die allgemeine präoperative Planung und Durchführung ausreichend, für die Studie jedoch nicht geeignet.

Ein Teil der Ausschlusskriterien dienten der Patientensicherheit wie z.B. Ausschluss bei Niereninsuffizienz, latenter Hyperthyreose oder Substanzunverträglichkeiten. Andere wiederum dienten dazu, eine ausreichende Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten. Dazu zählte z.B. der Ausschluss von Patienten mit einem Klatskintumor. Obwohl dieses Krankheitsbild selber

nicht als expliziter Ausschlussgrund definiert wurde, geht es dennoch sehr häufig mit den Ausschlusskriterien Ikterus und einer unklaren Tumorsituation einher. Da es sich bei der Klinik für Allgemein- Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité um ein Schwerpunktzentrum für diese Tumorart handelt, ist von einem Bias für das Vorkommen von Klatskintumoren in der Patientenpopulation auszugehen. Eine intrahepatische Gallestauung, die zu einem Ikterus führt, hätte nicht nur einen Einfluss auf das präoperative CT-Bild und somit die Volumenplanung, sondern auch auf die Anwendbarkeit des ICG-Tests, der von der Hyperbilirubinämie beeinflusst wird (67, 79). Auch eine bereits vorausgegangene Leberresektion oder eine präoperative Pfortaderembolisation führen zu Regenerationsvorgängen des Gewebes (80), deren unabsehbares Ausmaß und Dauer die Aussagefähigkeit der Studie eingeschränkt hätten.

Patienten mit einer präoperativ stark eingeschränkten Leberfunktion mit einem LiMAx<140µg/kg/h oder einer manifesten Leberzirrhose Child B oder C wurden nicht nur aus Gründen der Patientensicherheit ausgeschlossen, sondern auch um den unkalkulierbaren Einfluss dieser Vorerkrankungen auf die Leberfunktion auszuschließen. Der spezifische Einfluss solcher hepatischer Voreinschränkungen auf die Volumen-Funktionsplanung könnte in einer weiterführenden Studie untersucht werden.

Insgesamt zeigte sich die Rekrutierung auf Grund der Ein- und Ausschlusskriterien als anspruchsvoll. Auch mit der geringen Patientenzahl war es jedoch möglich klare Aussagen über die Wertigkeit der verwendeten Methoden zu treffen.

### 5.2.2. 3D-CT-Planung

Die MeVis-Resektionsplanung ermöglichen die Visualisierung von Leber, Gefäßen und Läsionen und eine daraus abgeleitete Volumenplanung anhand anatomisch festgelegter Resektionslinien. Sie bestimmt weiterhin schon präoperativ Risikoareale, die nach einer Resektion keine Ver- oder Entsorgung mehr besitzen würden und den Patienten mit deutlich weniger tatsächlich funktionellem Residualleberteil zurückließen als geplant (81). Damit unterscheidet sie sich in einem wesentlichen Punkt von anderen beschriebenen Methoden (78, 82). Durch dieses Wissen können vulnerable Parenchymareale identifiziert werden und die versorgenden Gefäße nach Möglichkeit durch eine leicht veränderte Resektionsplanung geschont werden.

In einer Studie mit 150 Patienten die einer Leberteilresektion unterzogen wurden, konnten Gertsch et al. in 48 Stunden nach Operation durchgeführten CT-Untersuchungen zeigen, dass 25,3% der Patienten hypoperfundierte Areale unterschiedlichen Ausmaßes in ihrer Restleber

aufwiesen. Von diesen erholten sich die Patienten in den meisten Fällen zwar von alleine, es zeigte sich jedoch ein starker Zusammenhang zwischen dem Auftreten hypoperfundierter Areale und einem anschließenden Galleleck. Die Autoren betonen, dass eine genaue Resektionsplanung dieses Problem vermindern könnte (74). Durch eine genaue Volumenplanung wie sie mit Hilfe der MeVis 3D-CT Planung möglich ist, könnte dem Patienten somit nicht nur funktionell essentielles Lebergewebe bewahrt werden sondern auch die Inzidenz von leberfunktionsunabhängigen unerwünschten Ereignissen vermindert werden.

Als einziger Nachteil der MeVis 3D-CT-Planung ist der in 5.2.1 beschriebene Zeitaufwand von meist mehr als einem Tag zu nennen. Die Verwendung der fertigen 3D-CT-Modelle an den klinikeigenen Computern gestaltete sich problemlos. Die Planungsmöglichkeit wurde von den behandelnden Chirurgen positiv aufgenommen.

### 5.2.3. **Geplantes und tatsächliches Leberresidualvolumen im CT**

Um sichere Leberresektionen zu gewährleisten, werden von verschiedenen Operationszentren unterschiedliche Größen an notwendigem Residuallebervolumen angegeben. Bei gesundem Lebergewebe werden im Median 25% (Streubreite 15-40%) und bei zirrhotischem Gewebe 50% (Streubreite 22-90%) Residuallebervolumen empfohlen (15).

Genauere Planungen von postoperativen Residualleber- und Resektatvolumina sind bislang vor allem im Bereich der Planung von Leber-Lebendspenden angewendet worden. Dabei standen vor allem die Gefäßversorgung und die ausreichende Größe von Transplantat und Residuallebervolumen im Vordergrund. Eine genaue quantitative postoperative Verifizierung des geplanten Residuallebervolumens fand nicht statt (38-40). Allenfalls wurde ein postoperatives CT mit einem Abstand von mehreren Tagen zur Operation durchgeführt (43). In diesem Zeitfenster kommt es in der Regel bereits zu Schwellungen des Organes und zu Regenerationsvorgängen (80).

Im Rahmen der hier vorgestellten Studie wurde zum ersten Mal die Planung des residualen Lebervolumens mit Hilfe eines unmittelbar postoperativen CTs überprüft. Dieses hoch aufwendige Verfahren belastet Patienten und Ressourcen zwar mehr als eine postoperative Verdrängungsvolumetrie des Resektatvolumens, verspricht allerdings genauere Erkenntnisse, nicht nur über das Residualvolumen, sondern auch über Gefäße und eventuell geschädigte und hypoperfundierte Parenchymareale. Eine asymptotische partielle Pfortaderthrombose konnte durch Auffälligkeiten im postoperativen CT am 1. postoperativen Tag erfolgreich erkannt und

therapiert werden, noch bevor klinische Symptome und Laborveränderungen bei dem Patienten 4 auftraten.

Zwischen dem geplanten und dem postoperativ im 3D-CT ermittelten Residualvolumen der Patienten zeigt sich eine sehr hohe Korrelation ( $r=0,959$ ;  $p<0,001$ ). Allerdings weichen bei vier Patienten (Nr. 6, 8, 9,10) die gemessenen Residualvolumina auffällig von der Planung ab, auch wenn es sich hierbei um maximal 218ml handelt. Diese Abweichung könnte für Patienten mit schwacher präoperativer Leberfunktion und einer großen geplanten Resektion, schon eine Auswirkung auf die Einschätzung der Operabilität und der postoperativen Funktion haben. Allerdings kam es nur bei einem Patienten (Nr. 6) zu einem sehr negativen postoperativen Verlauf, obgleich hier das Residualvolumen sogar deutlich größer ausgefallen war als geplant. Dennoch genügte das residuale Lebervolumen offensichtlich nicht zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Leberfunktion. Bei den anderen dieser vier Patienten stand die Planung allerdings in keinem negativen Zusammenhang mit dem postoperativen Verlauf, selbst bei demjenigen nicht, dessen tatsächliches Residualvolumen kleiner ausfiel als geplant (Patient 10).

Das häufigere Auftreten von zu klein geplanten Residualvolumina im Vergleich zu den zu groß geplanten lässt sich mit dem großen Wert erklären, der von der MeVis-Resektionsplanung und von den präoperativ planenden Chirurgen auf das Einhalten von Sicherheitsabständen zum Tumor gelegt wird. Dies kann dann intraoperativ unter Umständen nicht eingehalten werden, wenn ggf. bei kleinen Residualvolumina eher der Parenchymerhalt in den Fokus des Operateurs rückt. Bei Patient 8 z.B. wurde, trotz dahingehender Planung, laut pathologischem Befund weniger als 1mm Abstand zum Tumor belassen.

Im Rahmen dieser Studie konnte der Operateur die 3D-CT Planung nur präoperativ begutachten und verändern. Ein System zur Darstellung im OP und zur eventuellen intraoperativen Anpassung durch den Chirurgen wie es von Grenacher et al. in Heidelberg (81) präsentiert wird, wurde nicht angewandt. Dies könnte aber in der Zukunft die Volumen-Funktionsplanung noch deutlich sicherer gestalten und soll im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten FUSION-Verbundprojektes getestet werden, an dem die Charité teilnimmt.

Insgesamt lässt sich das zukünftige residuale Lebervolumen mittels der MeVis-3D-CT Planung sehr gut vorausplanen. Dies bestätigt vorangegangene Studien (43, 72, 83). Zu beachten ist natürlich, dass jedes nicht exakt geplante Volumen und jedes hypoperfundierte Areal einen Einfluss auf die zukünftige Leberfunktion des Patienten zeigen kann. Dies führt nicht nur zu

einer Fehlersummutation im Rahmen dieser Studie (geplante Funktionswerte wurden immer auf Basis der geplanten Residualvolumina ermittelt) sondern kann, insbesondere wenn es sich um grenzwertige Resektionen handelt, relevante Konsequenzen für den Patienten bewirken.

#### 5.2.4. **Geplantes und in der Verdrängungsvolumetrie gemessenes Resektatvolumen**

In vorangegangenen Studien wird das Resektatvolumen oder Gewicht zur Ermittlung des Residualvolumens verwendet, da keine direkte postoperative CT-Kontrolle erfolgte (39, 44, 72, 82). Um eine Vergleichsmöglichkeit zu diesen vorangegangenen Studien herzustellen wurde in der durchgeführten Studie auch der Zusammenhang zwischen geplantem und in der Verdrängungsvolumetrie gemessenem Resektatvolumen untersucht. Die Korrelation zwischen dem geplanten und dem postoperativen Resektatvolumen entspricht der Korrelation des in Kapitel 4.1.4 beschriebenen Leberresidualvolumens mit dessen Planung. Dieser Zusammenhang basiert auf der Herleitung aus den selben prä- und postoperativen CT-Bildern. Deshalb wurde auch keine eigene Analyse der Korrelation zwischen geplantem und aus den postoperativen CT-Bildern berechneten Resektatvolumina vorgenommen.

Die Verdrängungsvolumetrie unterliegt im Vergleich zur 3D-CT-Volumetrie einer deutlich höheren Fehlerwahrscheinlichkeit: Sie wurde in der Studie teilweise von unterschiedlichen Personen durchgeführt, zur genauen Volumetrie ist sehr viel Geduld von Nöten und das Ablesen des verdrängten Volumens am Messbecher ist häufig nicht exakt. Das Resektat selber unterliegt unterschiedlichen Einflüssen wie Probeentnahmen oder der Verwendung unterschiedlicher Resektionswerkzeuge. Die Qualität der CT-Volumetrie hängt hingegen nur von den zugrunde liegenden CT-Bildern und der jeweiligen teilautomatisierten 3D-Bearbeitung ab. Die verwendeten CTs waren jeweils auf Geräten des neuesten Technikstandes in höchstmöglicher Qualität durchgeführt worden. Die 3D-Volumetrie ist zum größten Teil computerisiert und menschlicher Einfluss erfolgt nur durch wenige erfahrene Spezialisten: vorbereitend durch die Mitarbeiter der Firma MeVis und anschließend präoperativ durch den behandelnden Chirurgen.

Betrachtet man die in Tabelle 9 dargestellten Resektatvolumina, lässt sich feststellen, dass es nur einen geringen durchschnittlichen Unterschied zwischen verdrängungsvolumetrischer und CT-volumetrischer Resektatmessung gab, der allerdings bei einzelnen Patienten verstärkt zu beobachten war.

Bei dem Vergleich des geplanten mit dem intraoperativ volumetrierten Resektatvolumen zeigt sich eine sehr hohe Korrelation mit  $r=0,969$ ;  $p<0,001$ .

Bei drei Patienten (Nr.1, 7,13) fielen die verdrängungsvolumetrisch bestimmten Resektate auffällig kleiner aus als geplant. Bei Patient 7 ließ sich dies durch die intraoperative Entnahme von Resektionsgewebe zu Forschungszwecken erklären. Bei den Anderen fand sich kein spezifischer Grund. Auffällig ist, dass bei diesen drei Patienten sehr kleine Differenzen zwischen geplanten und dem aus den CTs bestimmten Residualvolumina auftraten (Tabelle 8), der Fehler also wahrscheinlich in der Verdrängungsvolumetrie zu suchen ist.

Patient 6 hingegen wies zusätzlich zum größer als geplant ausgefallenen Resektatvolumen auch ein postoperatives Residuallebertvolumen auf, das deutlich größer war als die Planung. Dies ist eine logische Diskrepanz: Der Patient kann nicht zum einen ein größeres Resektatvolumen in der Verdrängungsvolumetrie haben als erwartet und zeitgleich ein höheres Residuallebertvolumen im postoperativen CT aufweisen. Nach mehrmaliger Kontrolle der CT-Bilder und der 3D-CT-Bearbeitung konnten hierbei keine Fehler gefunden werden. Zusätzlich ist anzunehmen, dass die CT-Volumetrie insgesamt weniger Störfaktoren unterliegt als die Verdrängungsvolumetrie. Deshalb wird in diesem Fall davon ausgegangen, dass das höhere Residuallebertvolumen im CT korrekt ist.

Es zeigte sich, dass in der Verdrängungsvolumetrie Fehler auftreten können, die ohne zusätzliches postoperatives CT unter Umständen nicht erkannt worden wären. Beide postoperativen Methoden zur Bestimmung des Residualen Lebertvolumens spielen aber nur in einem Studien-Hintergrund eine Rolle. Für die klinische Anwendung ist natürlich die Genauigkeit der präoperativen Volumenplanung von höchster Bedeutung. Deren Zuverlässigkeit wird durch die Ergebnisse dieser Studie unterstützt.

#### **5.2.5. Volumen-Funktionsplanung**

Volumen-Funktionsplanungen scheiterten bislang hauptsächlich an einer geeigneten Methode zur Leberfunktionsmessung. Dennoch gibt es in der Literatur einige wenige Ansätze zur Lösung dieser Aufgabe. Am vielversprechendsten schien bislang der Einsatz der Leberszintigraphie zu sein (Kapitel 1.2.1.3). Sie zeigte bereits gute Ergebnisse für die Planung von Leberfunktionswerten (33, 55), stellt allerdings eine Strahlenbelastung des Patienten dar und ist durch den hohen Aufwand im klinischen Alltag nur bedingt einsetzbar.

Um eine Volumen-Funktionsplanung durchzuführen bedarf es vieler einzelner Untersuchungs- und Planungsschritte die miteinander kombiniert werden müssen. Jeder dieser Schritte (z.B. CTs, 3D-CT-Bearbeitungen, Funktionstests) birgt mögliche Fehlerquellen. Hinzu kommt, dass viele Untersuchungen durch unterschiedliche Personen durchgeführt werden müssen, was die

Varianz weiter erhöhen kann. Daher besteht die Möglichkeit, dass sich einzelne Fehler aus Planungen und Messungen summiert niederschlagen. Trotz dieser Einschränkung ergaben aber die durchgeführten Tests plausible Ergebnisse, die ihre Verwendbarkeit in der klinischen Praxis nahelegen.

#### 5.2.6. **LiMAx-Leberfunktionstest**

Der LiMAx-Test ist ein neuartiges in der Klinik für Allgemein-, Visceral-, und Transplantationschirurgie entwickeltes, am Patientenbett durchführbares Messverfahren zur Bestimmung der Leberfunktion (70). Er zeichnet sich durch seine einfache, den Patienten wenig belastende Anwendung sowie seine geringe Beeinflussbarkeit durch äußere Faktoren aus. So wird das Cytochrom P450 1A2 nur von sehr wenigen Substanzen außer Methacetin induziert. Dazu gehören einige wenige Medikamente und Zigarettenrauch (62, 63). Allerdings hatte sich für den Zigarettenrauch ein nicht signifikanter Unterschied in einem Normalkollektiv aus Rauchern und Nichtrauchern gezeigt (70), so dass der Faktor für die Patienten dieser Studie nicht bewertet wurde. Eine Cholestase beeinflusst das Enzym und somit die LiMAx-Messung ebenfalls nicht (65), trat aber im Verlauf der Studie auch nicht auf.

Ein Nachteil sind die bislang wenigen Studiendaten, die zum LiMAx-Test vorliegen. Zudem stammen diese alle aus einer Arbeitsgruppe (16-18, 25, 84), so dass keine reproduzierten Studien durch Andere vorliegen.

Der individuelle LiMAx-Wert ist für jeden Patienten an dessen Lebervolumen und die vorliegende Anzahl funktionsfähiger Hepatocyten gekoppelt. Wird eine Teilresektion durchgeführt so korreliert der LiMAx mit dem verbleibenden funktionellen Residuallebervolumen ( $r=0,94$ ;  $p<0,001$ ). Daraus ergibt sich die Möglichkeit aus dem präoperativen LiMAx-Wert und einer Volumenplanung für die Leberresektion auch die Planung des postoperativen LiMAx-Werts als Maß der Restleberfunktion abzuleiten. Dies wurde von Stockmann et al. in der erwähnten Studie zum ersten Mal untersucht. Gleichzeitig erwies sich der LiMAx als bester Prädiktor für Leberversagen und Tod durch Leberversagen, so dass sich anhand der geplanten Funktionswerte erkennen lässt, ob eine Gefährdung des Patienten bei dem geplanten Eingriff vorliegt (17).

##### 5.2.6.1. *Perioperativer LiMAx-Verlauf und die Komplikationsrate*

Im Verlauf der LiMAx-Werte der Patienten von der präoperativen Messung bis Tag 10 in Abbildung 4.3.1 zeigt sich deutlich das Absinken der Werte nach erfolgter Operation, wobei interessanter Weise das Minimum erst an Tag 1 und nicht schon 6 Stunden postoperativ erreicht

wird. Hierbei spielt möglicherweise der Postaggressionsstoffwechsel eine Rolle der sich erst langsam im postoperativen Verlauf entwickelt. Mögliche Ursachen sind auch der sich entwickelnde Untergang sehr kleiner Parenchymareale und temporäre venöse Stauungen durch den Eingriff. Beides spiegelt sich in der Bildgebung nicht wieder, kann aber durchaus einen Einfluss auf die Leberfunktion haben. Durch die plötzliche Reperfusion nach dem, bei vielen Patienten durchgeführten, Pringle-Maneuver kann es zusätzlich zu dem Schaden durch die warme Ischämiezeit auch zu einem Reperfusionsschaden des verbleibenden Gewebes gekommen sein (85). Eventuell besteht auch ein Zusammenhang mit dem Übertritt der Leberzellen in die DNA-Synthese-Phase, dessen Maximum bei Ratten 24 Stunden nach Hemihepatektomie gemessen wurde (80) und die möglicherweise auch beim Menschen kurzzeitig die Leberfunktion zu Gunsten einer schnellen Regeneration zurückstellt. Eine Regeneration tritt dann ab dem 3. postoperativen Tag ein, wonach es dann zu einer kontinuierlichen Verbesserung der Werte kam bis am 10. Tag im Mittel wieder 70% des präoperativen Wertes erreicht wurden. Hierbei ist zu beachten, dass 5 Patienten postoperative Komplikationen  $\geq$  Dindo IIIa erlitten, so dass ihre klinische und leberfunktionelle Regeneration nicht dem Normalverlauf entsprach. Dies zeigt sich auch in der im Verlauf der postoperativen Tage zunehmenden Streuung, die darauf hinweist, dass einige Patienten eine deutlich schlechtere Leberregeneration aufwiesen als andere wie z.B. anhand von Patient 6 in Tabelle 10 nachzuverfolgen ist. Dagegen zeigten die Patienten 5 und 15 schon am 5. postoperativen Tag eine vollständige und am 10. Tag eine die präoperativen Werte übertreffende LiMAX-Regeneration. Abgesehen von der Möglichkeit eines Messfehlers könnte diese Tatsache auch auf eine überschießende Regenerationsreaktion zurück zu führen sein. Es wird angenommen, dass es während der Leberregeneration zu einer die ursprüngliche Zellzahl übersteigende Bildung von Hepatocyten kommen kann (80), was auch eine verstärkte Funktion erklären würde. Insgesamt zeigte sich eine signifikante Veränderung der LiMAX-Werte zwischen allen Messtagen außer zwischen Tag 1 und 3, wo die Zunahme der Funktionswerte offenbar noch nicht stark genug ist, um einen signifikanten Unterschied hervorzurufen. Dies wiederholt die Beobachtung, dass sich die Leberregeneration mit Hilfe des LiMAX-Tests gut verfolgen lässt (70).

Der einzige Patient (Nr. 6), dessen postoperativer Wert an Tag 1 unter dem Cutt-Off von  $<80\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  als Prädiktor für postoperatives Leberversagen lag (16), zeigte eine sehr schwache Regeneration und einen sehr schlechten klinischen Verlauf mit einem Intensivaufenthalt von 144 Tagen und rasch folgenden Exitus, 21 Tage nach Entlassung aus der Intensivpflege in eine palliative Einrichtung für beatmete Patienten.

In einem Review ermittelten van den Broek et al. eine Morbidität von 14-65% nach Leberteileresektion (29). Melloul et al. zeigten eine Morbidität von Dindo  $\geq$  IIIa nach rechten Hemihepatektomien von 16% bei jüngeren (Durchschnittsalter 57 Jahre) und 39% bei älteren Patienten (Durchschnittsalter 75 Jahre) (86). Daraus lässt sich schließen, dass es in der hier beschriebenen Studie trotz der vielen sehr großen Leberresektionen und des verhältnismäßig hohen Durchschnittsalters des Patientenkollektivs ( $68,8 \pm 6,6$  Jahre) zu einer eher geringen Anzahl schwerer Komplikationen (33,3%) kam, was zwar auch auf die hohe Selektivität der Einschlusskriterien aber ebenso auf die optimierte präoperative Diagnostik und die große Erfahrung der Charité im Umgang mit diesen Patienten zurückzuführen sein könnte.

#### 5.2.6.2. *Vergleich LiMAX<sub>geplant</sub> mit LiMAX<sub>6Stunden</sub> und LiMAX<sub>Tag1</sub>*

Im Vergleich der geplanten mit den 6 Stunden nach der Operation gemessenen LiMAX-Werten in Kapitel 4.4.1 ist zunächst ersichtlich, dass die Planung die postoperative Funktion gut voraussagen kann ( $r=0,868$ ;  $p<0,001$ ). Es gibt noch keine Studien, in denen der geplante und der 6 Stunden nach Operation gemessene LiMAX miteinander verglichen wurden.

Es fällt auf, dass die Werte tendenziell etwas niedriger ausfallen als geplant. Stockmann et al. beschreiben dieses Phänomen der präoperativen Überschätzung der zukünftigen Leberfunktion, wobei sich dies insbesondere auf Patienten mit Zirrhose oder einer verlängerten intraoperativen Ischämie bezieht (16). Anhand des kleinen Kollektivs in der hier präsentierten Studie, bei dem bei 66% der Patienten eine intraoperative hepatische Ischämie herbei geführt wurde, ließ sich keine Diskriminierung zwischen Patienten mit und ohne diesen intraoperativen Einfluss vornehmen.

Der Patient 3, dessen Wert am stärksten vom Geplanten abweicht, zeigte allerdings keine auffälligen hepatischen Vorbelastungen. Er unterlag jedoch anderen intraoperativen Stressfaktoren (Tabelle 7). Dahingegen gab es auch einen Patienten (Nr.2), dessen 6 Stunden nach Operation gemessener LiMAX um  $13 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  größer ausfiel als geplant, obwohl bei ihm intraoperativ eine 20 minütige hepatische Ischämie durchgeführt worden war und das tatsächliche Residuallebervolumen 73ml kleiner ausfiel als geplant. Bei Patient 9 hingegen erklärt sich der größer als geplant ausgefallene LiMAX-Wert 6 Stunden nach Operation mit dem größer als geplanten Leberresidualvolumen. Eine komplett zufriedenstellende Erklärung für Abweichungen ist nicht immer auffindbar. Um die Bedeutung der Abweichungen einzelner Patienten einschätzen zu können, bedürfte es einer weiteren Studie mit einer größeren Studienpopulation

Der Vergleich des geplanten LiMAX mit dem an Tag 1 gemessenen Wert zeigt eine gute Übereinstimmung mit  $r=0,886$ ;  $p<0,001$ , obgleich die Werte zur Messung 6 Stunden nach Operation und vor allem auch im Verhältnis zum geplanten Wert noch einmal deutlich abgesunken sind. Die Korrelation war damit höher als die von Stockmann et al. zuvor ermittelte ( $r=0,85$ ;  $p<0,001$ ) (16). Die stärkere negative Abweichung von der Planung könnte ihre Ursache in den unter 5.2.6.1 beschriebenen postoperativen Veränderungen haben, die einen weiteren Funktionsverlust zusätzlich zum primären Parenchymverlust begründen könnten.

Auffällig ist, dass der Bland-Altman-Plot dieser Daten einen Zusammenhang zwischen der Höhe des geplanten Wertes und dem negativen Abweichen davon vermuten ließ. Dies bedeutet für den einzelnen Patienten; je höher die geplante Residualfunktion war, desto stärker musste mit einem negativen Abweichen davon gerechnet werden. Man könnte natürlich vermuten, dass in diesen Fällen die Chirurgen, denen der präoperativ gute LiMAX der Patienten bekannt war, eine umfassendere und dadurch mit höherer Wahrscheinlichkeit kurative Resektion anstrebten. Dies ließ sich allerdings anhand der Leberresidualvolumina im postoperativen CT, die eher sparsamere Resektionen durch die Chirurgen attestierten, nicht bestätigen. Unter Umständen handelt es sich auch um eine zufällige Beobachtung, deren Allgemeingültigkeit sich anhand der vorliegenden Patientenzahl nicht verifizieren lässt.

Patienten deren Planung einen eher niedrigen postoperativen Wert voraussah, zeigten dagegen eine gute Übereinstimmung. Bei diesen Patienten ist es natürlich von besonderem Interesse, dass die geplanten Werte nicht unterschritten werden. Es wäre zu erwarten, dass Patienten, die eine sehr große Resektion bekommen sollen oder präoperativ schon schlechtere LiMAX-Werte zeigen, vom Chirurgen vorsichtiger behandelt werden. Dies zeigte sich aber weder in der Zahl der Pringle- Manöver die durchgeführt wurden noch in größer als geplanten Leberresidualvolumina. Hierdurch zeigt sich der Nutzen des Verfahrens für kritische Patienten, da grade für diese die postoperative Leberfunktion sehr gut planbar war. Allerdings sollte für vorbelastete Patienten ein Puffer hin zum kritischen LiMAX-Schwellenwert wie ihn Stockmann vorschlägt eingehalten werden (70). Wie hoch genau dieser Puffer sein muss und ob sich Verbindungen zu Ischämiezeiten oder Zirrhosestadien zeigen, könnte der Inhalt von weiteren Studien sein.

### 5.2.7. **Der Indocyaningrün-Test**

Der Indocyaningrün-Test ist bislang der am häufigsten verwendete metabolische Test zur präoperativen Evaluierung von Leberfunktion in Klinik und Wissenschaft (15). Dies beruht auf

seiner einfachen und schnellen Durchführbarkeit sowie seiner guten Verträglichkeit. Allerdings sind die Ergebnisse von Studien zur Aussagekraft dieses Testes über die Leberfunktion und das Outcome nach Operationen sehr heterogen (57-59, 87, 88). Der ICG-Test ist in hohem Maße von der Leberdurchblutung abhängig, was ihn grade in postoperativen Situationen sehr störanfällig macht (6, 89, 90). Zudem können Hyperbilirubinämie oder akute Cholestase den ICG-Wert beeinflussen (70, 79). Ersteres traf in der durchgeführten Studie auf keinen Patienten zu, letzteres lässt sich, wenn es nur für einen kurzen Zeitraum auftritt, klinisch nur schwer nachweisen. Der ICG-Wert eines Patienten ist zudem nur bedingt an das Lebervolumen gekoppelt. Dies zeigte eine Studie, in der postoperativ der residuale ICG mit dem residualen Lebervolumen der einzelnen Patienten verglichen wurde. Es zeigte sich dabei nur eine mittlere Korrelation ( $r=0,54$ ;  $p=0,006$ ) (16). Auch Bennink et al. konnten keine gute Korrelation zwischen Lebervolumen und mittels ICG gemessener Leberfunktion nachweisen (55).

Trotz dieser nur bedingten Güte als Leberfunktionstest und der Tatsache dass der ICG-Wert offenbar weniger stark an das Lebervolumen gebunden ist als der LiMAX-Test, wurde er für diese Studie als Vergleichstest gewählt. Dies liegt zum einen daran, dass er einfach, sicher und schnell durchzuführen ist. Zum anderen ist er der bislang besterforschte Test. Einen Goldstandard zur Ermittlung der Leberfunktion, der natürlich am besten zur Validierung eines anderen Tests geeignet wäre, gibt es bislang nicht.

#### *5.2.7.1. Perioperativer Verlauf der ICG-Werte*

Auch im Verlauf der zwischen dem präoperativen Tag und dem 10. Tag nach Operation gemessenen ICG-Werte zeigt sich zunächst ein direkt postoperatives Absinken auf Grund der Resektion, das aber im Vergleich zum LiMAX-Wert sein Minimum schon 6 Stunden nach Operation erreichte.

Im postoperativen Verlauf divergierten die ICG-Werte sehr stark und zeigten keinen oder, nur zu einem Zeitpunkt, einen schwach signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Messtagen. Die Leberregeneration ist daran nur schlecht oder gar nicht nachzuverfolgen. Einzelne Patienten erreichten auch schon an 1. postoperativen Tag Werte, die nahe an oder über dem präoperativen Wert lagen. Dies passierte zu einem Zeitpunkt, an dem noch keine so weit reichende Regeneration stattgefunden haben kann (80).

Auffällig ist, dass Patienten die präoperativ keine ICG-Normwerte zeigten, 6 Stunden postoperativ im Mittel 82,5% ihres vormaligen Wertes aufwiesen und auch auf deutlich höhere

Prozentsätze regenerierten, wogegen normwertige Patienten postoperativ nur auf 42,5% kamen und auch deutlich weniger regenerierten.

Insgesamt erwies sich der Verlauf der ICG-Werte als deutlich heterogener als derjenige der LiMAx-Werte.

All dies lässt bezweifeln, ob der ICG-Wert trotz der guten Korrelation von Planung und gemessenen Werten überhaupt die stattgefundene Resektion widerspiegelt. Es lässt auch vermuten, dass der ICG-Test die perioperativen Leberfunktionsveränderung insgesamt nicht differenziert wiedergibt.

#### 5.2.7.2. *Vergleich ICG<sub>geplant</sub> mit ICG<sub>6Stunden</sub> und ICG<sub>Tag1</sub>*

Beim Vergleich der geplanten ICG-Werte mit den 6 Stunden nach Operation gemessenen ICG-Werten zeigte sich eine gute Korrelation dieser Werte ( $r=0,782$ ;  $p=0,001$ ). Auffällig ist, dass die Werte tendenziell größer ausfielen als geplant und im Mittel schon ihren niedrigsten Wert im postoperativen Verlauf erreicht haben.

An Tag 1 zeigen die gemessenen ICG-Werte wieder eine gute Korrelation zur Planung ( $r=0,869$ ;  $p<0,001$ ). Die Werte sind im Vergleich zu 6 Stunden nach der Operation schon angestiegen. Die Tatsache, dass der gemessene ICG-Wert sowohl 6 Stunden als auch einen Tag nach Operation deutlich höher lag als der geplante Wert könnte sich durch Hyperperfusion erklären, die das Organ durch das verkleinerte Kapillarstrombett im Verhältnis zur konstanten Perfusion durch die Pfortader erhält. In einer Studie an Schweinelebern hat sich gezeigt, dass sich die ICG-Werte bei erhöhter Durchblutung signifikant verbessern (90). Gleichzeitig profitieren die hier gemessenen Werte wahrscheinlich auch von der Tatsache, dass das gesamte Patientenkollektiv ohne präoperative Cholestase war und auch blieb, was in einem weniger selektionierten Patientenkollektiv zu deutlich schlechteren Ergebnissen und Korrelationen führt (79).

Insgesamt bedeutet dies, dass die Wertigkeit des ICG-Tests für die klinische Verwendung deutlich eingeschränkt ist, auch wenn die formalen Korrelationen in einem hoch selektionierten Studenumfeld gut sind.

#### 5.2.8. **Vergleich der verschiedenen Methoden zur Volumen-Funktionsplanung**

Auch wenn die Korrelationen der geplanten mit den gemessenen ICG-Werten geringfügig schlechtere Ergebnisse zeigten als die des LiMAx-Tests, so spricht doch einiges dafür, dass dieser Vergleichstest nicht die Qualität des LiMAx erreicht. Das zeigt sich nicht nur in den beschriebenen jeweiligen Testlimitationen, sondern auch im direkten Vergleich:

Da sich die absoluten Werte von LiMAx und ICG nur schlecht vergleichen lassen, bietet es sich an, den Median der Differenz zwischen geplantem und gemessenem Wert (in Prozent vom jeweiligen präoperativen Wert) zum Vergleich des Abschneidens der beiden Tests in der Funktionsplanung heranzuziehen. Dabei wird deutlich, dass der ICG-Test in dieser Studie deutlich stärkeren Schwankungen ausgesetzt war als der LiMAx-Test. So zeigt der LiMAx 6 Stunden nach Operation einen Median der Differenz von 8% mit einer Streubreite von 1-27%, der ICG dagegen 12,5% mit einer Streubreite zwischen 6-45%. Auch an Tag 1 wies der LiMAx mit 13% und einer Streubreite zwischen 0-40% einen geringeren Wert auf als der ICG mit 16% und einer Streubreite von 3-58%. Zudem deutet der postoperative Verlauf der ICG-Werte darauf hin, dass er die postoperative Leberfunktion nicht genau wiedergibt und eine Beurteilung der Regeneration nicht möglich ist. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Ergebnisse der Planung mittels des ICG-Tests in diesem Studienrahmen durch die strengen Ausschlusskriterien stark profitierten, da Faktoren die in einem Normalkollektiv starke Schwankungen der Messwerte auslösen wie z.B. die Hyperbillirubinämie, von vorneherein ausgeschlossen waren. Im Gegensatz dazu ist anzunehmen, dass der LiMAx-Test, der auf solche Faktoren nicht reagiert, auch in der Anwendung in einem typisch heterogenen klinischen Umfeld ähnliche Ergebnisse liefern würde wie in diesem Studienrahmen.

Vergleicht man die Studienergebnisse für den LiMAx-Test mit den von Bennink und de Graaf et al. veröffentlichten Ergebnissen zur Volumen-Funktionsplanung mittels Leberszintigraphie, so zeigen sich zunächst ähnlich gute Ergebnisse (33, 55). Vergleicht man aber beide Testverfahren, so könnte die Praktikabilität im klinischen Alltag den entscheidenden Unterschied bieten. Im Gegensatz zum am Patientenbett anwendbaren LiMAx-Test werden für eine Szintigraphie entsprechende Räumlichkeiten und der Transport des Patienten in selbige benötigt. Während der szintigraphischen Untersuchung findet eine nicht unerhebliche Strahlenbelastung statt, wogegen der Organismus durch Methacetin kaum belastet wird. Für die Interpretation einer Szintigraphie ist eine große Erfahrung des Untersuchers vorauszusetzen, wogegen der LiMAx-Wert auch von weniger geschulten Personen adäquat beurteilt werden kann. Der LiMAx Test wird seit einigen Jahren bei großen Patientengruppen der Charité erfolgreich durchgeführt. Wie sich die tatsächliche großflächige klinische Anwendung der Szintigraphie gestalten wird, werden hoffentlich zukünftige Publikationen zeigen.

### **5.3. Fazit und Ausblick**

Ziel der durchgeführten Studie war es, ein Verfahren zur präoperativen Lebervolumen- und Funktionsplanung mittels 3D-CT-Volumenplanung und LiMAX-Leberfunktionstest zu evaluieren. Da es schon Studien gibt, die nachweisen, dass sich mit Hilfe des LiMAX-Tests postoperative Cutoff-Werte für Morbidität und Mortalität sehr genau bestimmen lassen (16), bot es sich an, diesen Test auch auf seine Eignung zur Planung zu testen. In der durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass sich nicht nur das Lebervolumen mittels 3D-CT-Planung sondern auch die Leberfunktion mittels des LiMAX-Tests gut vorausplanen lässt. Somit bestätigt sich, dass der von Stockmann et al. vorgeschlagene Algorithmus zur präoperativen Patientenevaluation gerade bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder großen Resektionen gut geeignet ist. Das Studienziel, einen kleinen Beitrag zur Patientensicherheit leisten zu können, wird erreicht. Die 3D-CT-Volumen-Funktionsplanung könnte durch die Entwicklung fortschrittlicher Visualisierungsmöglichkeiten für die Operationssäle noch verbessert und stärker in den klinischen Ablauf implementiert werden. Es würde sich weiterhin empfehlen, weitere Studien mit einer höheren Patientenzahl zu dem Thema der Volumen-Funktionsplanung durchzuführen. In diesen könnten weitergehende Aspekte wie der Einfluss der Volumen-Funktionsplanung auf Morbidität und Mortalität untersucht, oder der Einfluss spezifischer Faktoren wie der Ischämiezeit und Leberverschädigungen quantifiziert, sowie die bislang gewonnenen Daten verifiziert werden.

## **6. ZUSAMMENFASSUNG**

### **6.1. Hintergrund**

Obwohl nur 20% der Patienten mit einem malignen Tumor der Leber auf dem kurativen Weg der Leberteilektomie behandelt werden, sind dies im Jahr allein in Deutschland 15.000 Patienten. Und obgleich diese Behandlungsform als relativ sicher gilt, erleiden zwischen 0,7 und 9% aller resezierten Patienten ein postoperatives Leberversagen. Der LiMAX-Test, ein <sup>13</sup>C-Methacetin-Atemtest, ist ein neuartiges Verfahren zur Bestimmung der Leberfunktion. Der LiMAX-Wert eines Patienten ist stark an die Zahl funktionstüchtiger Hepatozyten und damit auch an das individuelle Lebervolumen gekoppelt. Gleichzeitig sind Grenzwerte des postoperativen LiMAX-Wertes bekannt, unterhalb dessen ein postoperatives Leberversagen wahrscheinlich ist. Das postoperative Lebervolumen lässt sich zwar gut voraussagen, hat aber alleine keine Aussagekraft für den postoperativen Verlauf. Daher müsste es durch eine Kombination beider Methoden möglich sein, die postoperative Leberfunktion vorauszusagen und somit die von einem postoperativen Leberversagen bedrohten Patienten zu erkennen. Ziel dieser Studie war es daher, eine Methode zur präoperativen Volumen-Funktionsplanung mittels 3D-CT-Planung und LiMAX-Leberfunktionstest zu evaluieren.

### **6.2. Methoden**

Patienten mit einem malignen Lebertumor, die sich an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Charité Berlin, zu einer Leberteilektomie vorstellten, wurden nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung in die Studie eingeschlossen. Anhand eines präoperativ angefertigten CTs mit einer Schichtdicke <5mm erfolgte die virtuelle 3D-Resektionsplanung durch Fraunhofer MeVis (Bremen), die dem jeweiligen Operateur vorgelegt und durch ihn validiert oder angepasst wurde. Die präoperative Leberfunktion wurde mit Hilfe des LiMAX-Tests und zum Vergleich auch mittels des Indocyaningrün-Tests (ICG) ermittelt. Anhand des geplanten Restlebervolumens und der beiden Leberfunktionswerte wurden die postoperativ zu erwartenden Leberfunktionswerte berechnet. Um diesen prädiktiven Werte zu überprüfen, wurde direkt postoperativ ein erneutes CT der Leber angefertigt sowie sechs Stunden nach Operation, am ersten postoperativen Tag und im postoperativen Verlauf weitere LiMAX- und ICG-Tests durchgeführt.

### **6.3. Ergebnisse**

15 Patienten (9 Männer/6 Frauen; Alter:  $68,8 \pm 6,6$  Jahre) durchliefen das Studienprogramm. Das geplante Leberresidualvolumen zeigte zu dem im postoperativen CT gemessenen Leberresidualvolumen eine sehr hohe Korrelation ( $r=0,959$ ;  $p<0,001$ ). Auch der Vergleich zwischen dem geplanten Resektatvolumen und dem durch Verdrängungsvolumetrie ermittelten Resektatvolumen zeigte gute Ergebnisse ( $r=0,961$ ;  $p<0,001$ ). Der geplante LiMAX-Leberfunktionswert zeigte eine hohe Korrelation zu dem 6 Stunden nach Operation gemessenen Wert sowie zu dem am 1. postoperativen Tag gemessenen Wert ( $r=0,868$ ;  $p<0,001$  bzw.  $r=0,886$ ;  $p<0,001$ ). Der geplante ICG-Wert zeigte eine hohe Korrelation zum 6 Stunden nach Operation gemessenen Wert sowie zu dem am 1. postoperativen Tag gemessenen Wert ( $r=0,782$ ;  $p=0,001$  bzw.  $r=0,869$ ;  $p<0,001$ ). Auffällig war, dass der LiMAX-Test zu beiden postoperativen Messzeitpunkten geringfügig niedriger ausfiel als geplant, wogegen der ICG-Test häufig höhere Werte als geplant aufwies. Der Verlauf der Regeneration war nur mit dem LiMAX-Test erkennbar, nicht aber mit dem ICG-Test.

### **6.4. Diskussion**

Die Ergebnisse zeigen, dass nicht nur das Lebervolumen sondern auch die Leberfunktion präoperativ gut vorausgeplant werden kann. Es zeigten sich für LiMAX- und ICG-Test ähnliche Korrelationen zwischen geplanten und gemessenen Werten. Dennoch erwies sich der LiMAX nicht nur durch seine geringere Beeinflussbarkeit durch klinische Faktoren als der methodisch überlegene Test, sondern auch durch das geringere Abweichen der geplanten von den postoperativ tatsächlich gemessenen Werten. Es ist allerdings zu beachten, dass gerade bei der Funktionsplanung bei Patienten mit besonderen hepatischen Belastungen (z.B. Zirrhose, verlängerte intraoperative Ischämiezeit) ein Funktions-Puffer zum kritischen postoperativen Grenzwerten eingehalten werden sollte. Die Größe eines solchen Puffers, die Auswirkungen der Volumen-Funktionsplanung auf Morbidität und Mortalität sowie die Quantifizierung von Einflussfaktoren auf Abweichungen der postoperativen Funktionswerte von der Planung, sollten in weiterführenden Studien untersucht werden.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Power C, Rasko JE. Whither prometheus' liver? Greek myth and the science of regeneration. *Ann Intern Med.* 2008;149(6):421-6.
2. Kuntz E, Kuntz H.-D. Morphology of the Liver. *Hepatology Textbook and Atlas.* 3rd. ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008: 14-28.
3. Couinaud C. *Le Foie; Études Anatomiques et Chirurgicales.* New York, NY: Masson Publishing USA Inc; 1957.
4. Lebersegmente nach Couinaud. [mevis-research.de](http://www.mevis-research.de), 2008. (Accessed 01.March 2012. Available from: [http://www.mevis-research.de/~hhj/Lunge/palm\\_iertes/Lebersegmente.html](http://www.mevis-research.de/~hhj/Lunge/palm_iertes/Lebersegmente.html) )
5. Kuntz E, Kuntz H-D. Biochemistry and Function of the Liver. *Hepatology Textbook and Atlas.* 3rd ed. Heidelberg, Germany: Springer Medizin Verlag; 2008: 31-71.
6. Sakka SG. Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(2):207-14.
7. Cucchetti A, Cescon M, Ercolani G, et al. Safety of hepatic resection in overweight and obese patients with cirrhosis. *Br J Surg.*98(8):1147-54.
8. Vetelainen R, van Vliet A, Gouma DJ, et al. Steatosis as a risk factor in liver surgery. *Ann Surg.* 2007;245(1):20-30.
9. Tannapfel A, Reinacher-Schick A. Chemotherapy associated hepatotoxicity in the treatment of advanced colorectal cancer (CRC). *Z Gastroenterol.* 2008;46(5):435-40.
10. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1-85.
11. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9.
12. Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2002;2:2.
13. Heri M, Bircher J. Galactose elimination capacity, a reliable test for quantitative comprehension of the liver function. *Schweiz Med Wochenschr.* 1971;101(20):735-6.
14. Lee WC, Chen MF. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: how I do it. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12(1):23-6.
15. Breitenstein S, Apestegui C, Petrowsky H, et al. "State of the art" in liver resection and living donor liver transplantation: a worldwide survey of 100 liver centers. *World J Surg.* 2009;33(4):797-803.

16. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, et al. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg.* 2009;250(1):119-25.
17. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, et al. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB (Oxford).* 2010;12(2):139-46.
18. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, et al. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;16(2):172-80.
19. Capocaccia R, Sant M, Berrino F, et al. Hepatocellular carcinoma: trends of incidence and survival in Europe and the United States at the end of the 20th century. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(8):1661-70; quiz 0, 71.
20. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis.* 2005;25(2):143-54.
21. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;24(2):115-25.
22. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2006;244(2):254-9.
23. Kuntz E, Kuntz H-D. Malignant liver tumours. *Hepatology Textbook and Atlas.* 3 ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2008: 796-828.
24. Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol.* 2009;15(34):4240-62.
25. Lock JF, Reinhold T, Malinowski M, et al. The costs of postoperative liver failure and the economic impact of liver function capacity after extended liver resection--a single-center experience. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(6):1047-56.
26. Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncology.* 2004;66(3):167-79.
27. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004;240(4):644-57; discussion 57-8.
28. Hammond JS, Guha IN, Beckingham IJ, et al. Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *Br J Surg.* 98(9):1188-200.
29. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int.* 2008;28(6):767-80.
30. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *Am J Surg.* 2005;190(1):87-97.

31. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* 2002;236(4):397-406; discussion -7.
32. Okamoto E, Kyo A, Yamanaka N, et al. Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. *Surgery.* 1984;95(5):586-92.
33. de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, et al. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg.* 2009;14(2):369-78.
34. Heymsfield SB, Fulenwider T, Nordlinger B, et al. Accurate measurement of liver, kidney, and spleen volume and mass by computerized axial tomography. *Ann Intern Med.* 1979;90(2):185-7.
35. Auer LM, Auer DP. Virtual endoscopy for planning and simulation of minimally invasive neurosurgery. *Neurosurgery.* 1998;43(3):529-37; discussion 37-48.
36. Volter S, Kramer KL, Niethard FU, et al. Virtual reality in orthopedics: principles, possibilities and perspectives. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1995;133(6):492-500.
37. Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H, et al. Preoperative measurement of segmental liver volume of donors for living related liver transplantation. *Hepatology.* 1993;18(5):1115-20.
38. Bogetti JD, Herts BR, Sands MJ, et al. Accuracy and utility of 3-dimensional computed tomography in evaluating donors for adult living related liver transplants. *Liver Transpl.* 2001;7(8):687-92.
39. Satou S, Sugawara Y, Tamura S, et al. Three-dimensional computed tomography for planning donor hepatectomy. *Transplant Proc.* 2007;39(1):145-9.
40. Radtke A, Nadalin S, Sotiropoulos GC, et al. Computer-assisted operative planning in adult living donor liver transplantation: a new way to resolve the dilemma of the middle hepatic vein. *World J Surg.* 2007;31(1):175-85.
41. Lamadé W, Glombitza G, Fischer L, et al. The impact of 3-dimensional reconstructions on operation planning in liver surgery. *Arch Surg.* 2000;135(11):1256-61.
42. Lang H, Radtke A, Hindennach M, et al. Impact of virtual tumor resection and computer-assisted risk analysis on operation planning and intraoperative strategy in major hepatic resection. *Arch Surg.* 2005;140(7):629-38; discussion 38.
43. Itoh S, Shirabe K, Taketomi A, et al. Zero mortality in more than 300 hepatic resections: validity of preoperative volumetric analysis. *Surg Today.* 2011.

44. Wigmore SJ, Redhead DN, Yan XJ, et al. Virtual hepatic resection using three-dimensional reconstruction of helical computed tomography angioportograms. *Ann Surg.* 2001;233(2):221-6.
45. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery.* 2000;127(5):512-9.
46. Yamanaka J, Saito S, Fujimoto J. Impact of preoperative planning using virtual segmental volumetry on liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2007;31(6):1249-55.
47. Pianka F, Baumhauer M, Stein D, et al. Liver tissue sparing resection using a novel planning tool. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(2):201-8.
48. Oldhafer KJ, Preim B, Dorge C, et al. Acceptance of computer-assisted surgery planning in visceral (abdominal) surgery. *Zentralbl Chir.* 2002;127(2):128-33.
49. Garcea G, Ong SL, Maddern GJ. Predicting liver failure following major hepatectomy. *Dig Liver Dis.* 2009;41(11):798-806.
50. Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am.* 2004;84(2):355-73.
51. Schroeder T, Radtke A, Kuehl H, et al. Evaluation of living liver donors with an all-inclusive 3D multi-detector row CT protocol. *Radiology.* 2006;238(3):900-10.
52. Chen TW, Chu CM, Yu JC, et al. Comparison of clinical staging systems in predicting survival of hepatocellular carcinoma patients receiving major or minor hepatectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(4):480-7.
53. Dinant S, de Graaf W, Verwer BJ, et al. Risk assessment of posthepatectomy liver failure using hepatobiliary scintigraphy and CT volumetry. *J Nucl Med.* 2007;48(5):685-92.
54. Kwon AH, Matsui Y, Kaibori M, et al. Preoperative regional maximal removal rate of technetium-99m-galactosyl human serum albumin (GSA-Rmax) is useful for judging the safety of hepatic resection. *Surgery.* 2006;140(3):379-86.
55. Bennink RJ, Dinant S, Erdogan D, et al. Preoperative assessment of postoperative remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy. *J Nucl Med.* 2004;45(6):965-71.
56. Lee CF, Yu MC, Kuo LM, et al. Using indocyanine green test to avoid post-hepatectomy liver dysfunction. *Chang Gung Med J.* 2007;30(4):333-8.
57. Ishikawa M, Yogita S, Miyake H, et al. Clarification of risk factors for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2002;49(48):1625-31.

58. Lam CM, Fan ST, Lo CM, et al. Major hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with an unsatisfactory indocyanine green clearance test. *Br J Surg.* 1999;86(8):1012-7.
59. Sawada T, Kita J, Nagata H, Shimoda M, et al. Hepatectomy for metastatic liver tumor in patients with liver dysfunction. *Hepatogastroenterology.* 2007;54(80):2306-9.
60. Schenk A ZS, Bourquain H, Hindennach M, et al. Clinical relevance of model based computer-assisted diagnosis and therapy *Progress in Biomedical Optics and Imaging.* 2008;6915:pp.6915:1-9.
61. Palmer CN, Coates PJ, Davies SE, et al. Localization of cytochrome P-450 gene expression in normal and diseased human liver by in situ hybridization of wax-embedded archival material. *Hepatology.* 1992;16(3):682-7.
62. Jiang Z, Dragin N, Jorge-Nebert LF, et al. Search for an association between the human CYP1A2 genotype and CYP1A2 metabolic phenotype. *Pharmacogenet Genomics.* 2006;16(5):359-67.
63. Sesardic D, Pasanen M, Pelkonen O, et al. Differential expression and regulation of members of the cytochrome P450IA gene subfamily in human tissues. *Carcinogenesis.* 1990;11(7):1183-8.
64. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, et al. Characterization of microsomal cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of xenobiotic chemicals in human fetal liver and adult lungs. *Drug Metab Dispos.* 1996;24(5):515-22.
65. George J, Murray M, Byth K, et al. Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. *Hepatology.* 1995;21(1):120-8.
66. Starmer GA, McLean S, Thomas J. Analgesic potency and acute toxicity of substituted anilides and benzamides. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1971;19(1):20-8.
67. Paumgartner G. The handling of indocyanine green by the liver. *Schweiz Med Wochenschr.* 1975;105(17 Suppl):1-30.
68. Chijiwa K, Watanabe M, Nakano K, et al. Biliary indocyanine green excretion as a predictor of hepatic adenosine triphosphate levels in patients with obstructive jaundice. *Am J Surg.* 2000;179(2):161-6.
69. Faybik P, Hetz H. Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction. *Transplant Proc.* 2006;38(3):801-2.
70. Stockmann M. Wertigkeit eines neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion in der Leberchirurgie (LiMAX-Test). Berlin: Charité Universitätsmedizin Berlin; 2009.

71. Faybik P, Krenn CG, Baker A, et al. Comparison of invasive and noninvasive measurement of plasma disappearance rate of indocyanine green in patients undergoing liver transplantation: a prospective investigator-blinded study. *Liver Transpl.* 2004;10(8):1060-4.
72. Lemke AJ, Brinkmann MJ, Schott T, et al. Living donor right liver lobes: preoperative CT volumetric measurement for calculation of intraoperative weight and volume. *Radiology.* 2006;240(3):736-42.
73. Niehues SM, Unger JK, Malinowski M, et al. Liver volume measurement: reason of the difference between in vivo CT-volumetry and intraoperative ex vivo determination and how to cope it. *Eur J Med Res.* 2010;15(8):345-50.
74. Gertsch P, Vandoni RE, Pelloni A, Krpo A, et al. Localized hepatic ischemia after liver resection: a prospective evaluation. *Ann Surg.* 2007;246(6):958-64; discussion 64-5.
75. 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.
76. Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma--epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis.* 2009;27(2):80-92.
77. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1545-59.
78. van der Vorst JR, van Dam RM, van Stiphout RS, et al. Virtual liver resection and volumetric analysis of the future liver remnant using open source image processing software. *World J Surg.* 2010;34(10):2426-33.
79. Hunton DB, Bollman JL, Hoffman HN, 2nd. The plasma removal on indocyanine green and sulfobromophthalein: effect of dosage and blocking agents. *J Clin Invest.* 1961;40:1648-55.
80. Michalopoulos GK. Liver regeneration. *J Cell Physiol.* 2007;213(2):286-300.
81. Grenacher L, Thorn M, Knaebel HP, et al. The role of 3-D imaging and computer-based postprocessing for surgery of the liver and pancreas. *Rofo.* 2005;177(9):1219-26.
82. Dello SA, van Dam RM, Slangen JJ, et al. Liver volumetry plug and play: do it yourself with ImageJ. *World J Surg.* 2007;31(11):2215-21.
83. Dello SA, Stoot JH, van Stiphout RS, et al. Prospective volumetric assessment of the liver on a personal computer by nonradiologists prior to partial hepatectomy. *World J Surg.* 2011;35(2):386-92.
84. Lock JF, Malinowski M, Schwabauer E, et al. Initial liver graft function is a reliable predictor of tacrolimus trough levels during the first post-transplant week. *Clin Transplant.* 2010.

85. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;284(1):G15-26.
86. Melloul E, Halkic N, Raptis DA, et al. Right Hepatectomy in Patients over 70 Years of Age: An Analysis of Liver Function and Outcome. *World J Surg.* 2012.
87. Albers I, Hartmann H, Bircher J, et al. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24(3):269-76.
88. Takenaka K, Kanematsu T, Fukuzawa K, et al. Can hepatic failure after surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients be prevented? *World J Surg.* 1990;14(1):123-7.
89. Sharpe DA, Mitchel IM, Kay EA, et al. Enhancing liver blood flow after cardiopulmonary bypass: the effects of dopamine and dopexamine. *Perfusion.* 1999;14(1):29-36.
90. Janssen MW, Druckrey-Fiskaaen KT, Omid L, et al. Indocyanine green R15 ratio depends directly on liver perfusion flow rate. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(2):180-5.

## 8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Lebersegmente nach Couinaud; entnommen aus (4) .....	7
Abbildung 2: Der LiMAx-Algorithmus: ein klinischer Entscheidungspfad zur präoperativen Patientenevaluation vor Leberteilresektion; entnommen aus (17). .....	16
Abbildung 3: Schema des LiMAx-Leberfunktionstest; entnommen aus (16) .....	25
Abbildung 4: Anzahl der evaluierten Patienten sortiert nach Ausschlussgrund .....	30
Abbildung 5: Ausschlussgründe primär eingeschlossener Studienpatienten .....	31
Abbildung 6: Geplantes und tatsächliches Leberresidualvolumen (RLV) von Patient 4 in der MeVis 3D-CT-Planung. ....	38
Abbildung 7: Korrelation zwischen geplantem und gemessenem Leberresidualvolumen. ....	39
Abbildung 8: Bland-Altman-Plot des geplanten und gemessenen Leberresidualvolumens. ....	40
Abbildung 9: Korrelation zwischen geplantem und gemessenem Resektatvolumen. ....	43
Abbildung 10: Bland-Altman-Plot des geplanten und gemessenen Resektatvolumens. ....	44
Abbildung 11: Boxplot der LiMAx-Werte der Studiengruppe an den Messzeitpunkten. ....	46
Abbildung 12: : Boxplot der ICG-Werte der Studiengruppe an den Messzeitpunkten. ....	48
Abbildung 13: Korrelation zwischen geplantem und 6 Stunden nach der Operation gemessenem LiMAx. ....	51
Abbildung 14: Bland-Altman-Plot des geplanten und 6 Stunden nach Operation gemessenen LiMAx. ....	52
Abbildung 15: Korrelation zwischen geplantem und 6 Stunden nach der Operation gemessenem ICG. ....	55
Abbildung 16: Bland-Altman-Plot des geplanten und 6 Stunden nach Operation gemessenen ICG. ....	56
Abbildung 17: Korrelation zwischen geplantem und am 1.Tag nach der Operation gemessenem LiMAx. ....	58
Abbildung 18: Bland-Altman-Plot des geplanten und am 1.Tag nach Operation gemessenen LiMAx. ....	59

Abbildung 19: Korrelation zwischen geplantem und 1. Tag nach der Operation gemessenem ICG.....	62
Abbildung 20: Bland-Altman-Plot des geplanten und des am 1. Tag nach Operation gemessenen ICG.....	63

## **9. LEBENSLAUF**

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

## 10. KONGRESSBEITRÄGE

1. Röhl RI, Stockmann M, Malinowski M, Lock JF. Enhanced preoperative planning of the residual volume and function in liver surgery. A preliminary report. 20<sup>th</sup> European Students' Conference, Berlin, Germany. Eur J Med Res. 2009; Volume 14, Supplement II: 1-208.
2. Stockmann M, Lock JF, Röhl RI, Malinowski M, Schmidt SC, Neuhaus P. Virtuelle Leberteilektomie mit präoperativer Volumen-/ Funktionsplanung zur Verbesserung der Patientensicherheit. 26. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (GASL), Bonn, Deutschland. Z Gastroenterol. 2010 ; 48 - P3\_18.
3. Stockmann M, Lock JF, Roehl RI, Malinowski M, Schmidt SC, Neuhaus P. Virtual hepatectomy with hepatic volume / function analysis for the prediction of residual liver function capacity. 9<sup>th</sup> World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA), Buenos Aires, Argentina. HPB. 2010; Volume 12, Issue Supplement s1: 422.
4. Röhl RI, Lock JF, Malinowski M, Schmidt SC, Neuhaus P, Stockmann M. Virtuelle Leberteilresektion und Funktionsplanung mittels 3DCT-Planung und LiMAX-Leberfunktionstest. Vorauswertung einer Pilotstudie. 21. Workshop für experimentelle und Klinische Lebertransplantation und Hepatologie, Wilsede, Deutschland. Transplantationsmedizin. 2010; Supplement II: 7.
5. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Röhl RI, Neuhaus P. Präoperative Vorhersage der residuellen Leberfunktion bei onkologischer Leberteilektomie. 128. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), München, Deutschland. German Medical Science GMS Publishing House; 2011.
6. Stockmann M, Malinowski M, Lock JF, Roehl RI, Schmidt S-C, Neuhaus P. Accurate prediction of residual liver function prior to hepatectomy. 10<sup>th</sup> World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA), Paris, France. HPB. 2012; Volume 14, Issue Supplement s2: 426.

## 11. PUBLIKATIONSLISTE

1. Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Hoppe S, Röhl RI, Niehues SM, Neuhaus P, Stockmann M. Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity. *Langenbecks Arch Surg.* 2012 Jun 24. [Epub ahead of print]

## 12. ERKLÄRUNG

„Ich, Rhea Isabel Röhl, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Virtuelle Lebervolumen- und Funktionsplanung vor onkologischer Leberteileresektion durch innovative 3D-CT-Planung in Kombination mit quantitativer Leberfunktionsmessung“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

---

Datum

---

Unterschrift

## 13. DANKSAGUNG

Ich danke...

... ganz besonders Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Martin Stockmann für die freundliche Überlassung dieses Doktorarbeitsthemas, die Unterstützung während der Durchführung sowie die stets geduldige und versierte Betreuung.

... Herrn Prof. Dr. med. Peter Neuhaus für die Möglichkeit, diese Studie und Doktorarbeit an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité durchzuführen.

... Frau Prof. Dr. med. Claudia Spieß und der Abteilung für Anästhesiologie der Charité, Campus Virchow Klinikum für die freundliche Unterstützung dieser Studie.

... den Mitarbeitern von Fraunhofer MeVis (Bremen) für die, teilweise sehr kurzfristig angeforderten, Anfertigungen der 3D-CT Rekonstruktionen.

... Dr. med. Johan Friso Lock und Dr. med. Maciej Malinowski für Hilfe und Beratung bei allen klinischen und statistischen Fragestellungen.

... den Pflegenden und Ärzten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Virchow Klinikums, die die Durchführung dieser klinischen Studie erst möglich gemacht haben.

... den Studienpatienten, die sich trotz dieses schwierigen Momentes in ihrem Leben dazu bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

... Angelika Nafziger und Werner Welther für die technische Unterstützung.

... Judith Enders für die sachliche Kritik.

... von ganzem Herzen: Dr. med. vet. Lutz Dietzel für die unermüdliche Beratung und unzählige Tassen Rooibos-Orangen-Tee.