

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

DISSERTATION

Die Bedeutung der Wachstumsfaktoren HGF und TGF- β_1 für
das linkslaterale Leberwachstum nach selektiver
portalvenöser Embolisation rechts

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Annekathrin Baron

aus Perleberg

Datum der Promotion: 02.03.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Zusammenfassung	5
Abstract	7
1. Einleitung	9
1.1. Die Leber als zentrales Stoffwechselorgan	9
1.2. Maligne Tumore der Leber	10
1.2.1. Klatskin-Tumor	10
1.2.2. Hepatozelluläres Karzinom	10
1.2.3. Kolorektale Lebermetastasen.....	10
1.3. Operative Behandlungsmöglichkeiten bei Lebertumoren.....	11
1.4. Postoperatives Leberversagen.....	12
1.5. Prinzip der portalvenösen Embolisation	13
1.6. Bestimmung der Leberfunktion	14
1.7. Hepatocyte Growth Factor	16
1.8. Transforming Growth Factor- β_1	17
1.9. Leberregeneration nach Hepatektomie	19
1.10. Fragestellung.....	20
2. Methodik	21
2.1. Studiendesign.....	21
2.1.1. Studientyp	21
2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.1.3. Studienablauf	22
2.2. Selektive portalvenöse Embolisation.....	23
2.3. Apparative Diagnostik	25
2.3.1. Der LiMAx-Leberfunktionstest	25
2.3.1.1. Theoretischer Hintergrund.....	25
2.3.1.2. Testdurchführung	26
2.3.2. Magnetresonanztomographie der Leber	28
2.3.3. Volumetrie der Leber.....	28
2.3.4. Serumasservierung	29
2.3.5. ELISA-Untersuchungen.....	29
2.3.6. Labor	31
2.4. Komplikationen.....	32
2.5. Intraoperativ erfasstes Resektatvolumen	33
2.6. Statistische Datenanalyse	33
3. Ergebnisse	34
3.1. Charakteristika der Studienpopulation	34
3.1.1. Eingeschlossene Patienten und Dropoutgründe	34
3.1.2. Analytierte Patienten	35
3.1.2.1. Patientencharakteristika bei Studieneinschluss	35
3.1.2.2. Klinische Parameter prä-PVE und prä-OP	36

3.1.2.3.	Komplikationen post-PVE.....	36
3.1.2.4.	Operative Verfahren und postoperativer Verlauf.....	38
3.2.	Ergebnisse der volumetrischen Daten	39
3.2.1.	Gesamtwachstum und –atrophie der Leber prä-PVE bis prä-OP	39
3.2.2.	Dynamik der Volumenveränderungen der Leber prä-PVE bis prä-OP.....	40
3.2.3.	Postoperatives Leberwachstum	41
3.3.	Ergebnisse des LiMAx-Leberfunktionstests	42
3.4.	Ergebnisse der Serumspiegelveränderungen von HGF und TGF- β_1	44
3.4.1.	Verlauf der HGF- und TGF- β_1 - Serumspiegel prä-PVE bis prä-OP	44
3.4.2.	Verlauf der HGF- und TGF- β_1 - Serumspiegel postoperativ	48
3.5.	Zusammenhänge zwischen HGF- und TGF- β_1 – Serumspiegeln.....	50
3.6.	HGF/TGF- β_1 und Leberregeneration prä-PVE bis prä-OP	51
3.7.	HGF/TGF- β_1 und Leberregeneration post-OP	57
4.	Diskussion	65
4.1.	Bedeutung der portalvenösen Embolisation.....	65
4.2.	Stärken und Limitationen der Studie	65
4.2.1.	Patientenkollektiv	65
4.2.2.	LiMAx-Leberfunktionstest.....	66
4.2.3.	Volumetrische Daten	68
4.2.4.	Operative Verfahren und postoperativer Verlauf.....	70
4.2.5.	Serumspiegelveränderungen von HGF und TGF- β_1	70
4.2.5.1.	Stärken und Schwächen der Messmethodik	70
4.2.5.2.	Serumspiegelverläufe von HGF/TGF- β_1	71
4.2.5.3.	Interaktion zwischen HGF- und TGF- β_1 – Serumspiegeln.....	74
4.2.6.	Zusammenhänge von HGF/TGF- β_1 und der Leberregeneration post-PVE. 74	
4.2.7.	Zusammenhänge von HGF/TGF- β_1 und der Leberregeneration post-OP ...	76
4.3.	Unterschiede der Leberregeneration post-PVE und post-Hepatektomie	78
4.4.	Fundamentale Unterschiede beider Patientenkollektive	79
4.5.	Optimaler Resektionszeitpunkt post-PVE	80
4.6.	Fazit.....	81
5.	Literaturverzeichnis	82
6.	Abbildungsverzeichnis	91
7.	Tabellenverzeichnis	92
8.	Eidesstattliche Versicherung	93
9.	Lebenslauf	94
10.	Publikationsliste.....	95
11.	Danksagung.....	96
12.	Anhang	97
12.1.	Validierung der DuoSet-Sandwich-ELISA´s.....	97

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	– Abbildung
ASA	– American Society of Anesthesiologists
CYP1A2	– Cytochrom P450-1A2
ELISA	– Enzyme–linked Immunosorbent Assay
FCS	– Fetal Calf Serum
FLRV	– Future Liver Remnant Volume
FLRVF	– Future Liver Remnant Volume Function
HCC	– Hepatozelluläres Karzinom
HGF	– Hepatocyte Growth Factor
ICG	– Indocyaningrün
INR	– International Normalized Ratio
ISGLS	– International Study Group of Liver Surgery
KG	– Körpergewicht
LiMAx	– Maximum Liver Function Capacity Test
LLV	– Left Lobe Volume
MRT	– Magnetresonanztomographie
PBS	– Phosphate Buffered Saline
PED	– Post-Embolization Day
PHLF	– Post-Hepatectomy Liver Failure
POD	– Postoperative Day
PVE	– portalvenöse Embolisation
RLV	– Right Lobe Volume
Tab.	– Tabelle
TFLV	– Total Functional Liver Volume
TGF- β_1	– Transforming Growth Factor- β_1

Zusammenfassung

Hintergrund: Die portalvenöse Embolisation (PVE) ist ein etabliertes Verfahren der Leberpräkonditionierung vor ausgedehnten Leberresektionen zur Risikoreduktion eines postoperativen Leberversagens. Der Verschluss des rechten Pfortaderhauptstammes führt zum Wachstum des linken Leberlappens (LLV) bei gleichzeitiger Atrophie des rechten Leberlappens (RLV). Die individuellen Regenerationserfolge der Patienten unterliegen jedoch einer hohen Streubreite und sind durch aktuelle Testverfahren nicht vorhersagbar. Hepatocyte Growth Factor (HGF) ist der stärkste hepatotrope Wachstumsfaktor. Transforming Growth Factor- β_1 (TGF- β_1) wirkt auf Hepatozyten hingegen proapoptotisch und antiproliferativ.

Methodik: Ziel der vorliegenden prospektiven klinischen Beobachtungsstudie war es, mithilfe der antagonistischen Zytokine HGF und TGF- β_1 Vorhersagen über die individuellen Lebervolumenveränderungen nach PVE zu treffen. Dazu wurden prä-PVE und wöchentlich über einen Zeitraum von 28 Tagen post-PVE (PED) Serumspiegelbestimmungen sowie eine Magnetresonanztomographie der Leber und Leberfunktionstests bei 39 Patienten durchgeführt. 5 Patienten hatten eine fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose, sodass die Studienpopulation in parenchymgesunde (n=34) und parenchymerkrankte Patienten (n=5) unterteilt wurde.

Ergebnisse: Parenchymerkrankte wiesen zu allen Testzeitpunkten signifikant höhere HGF-Spiegel als parenchymgesunde Patienten auf. Am 1.PED zeigten Parenchymgesunde einen HGF-Serumspiegelanstieg ($p < 0,001$) und TGF- β_1 -Serumspiegelabfall ($p < 0,001$). Bei Parenchymerkrankten kam es am 1.PED ausschließlich zum HGF-Serumspiegelanstieg ($p = 0,043$).

Der LLV wuchs am 28.PED um $30 \pm 14,9\%$ ($p < 0,001$; Streubreite 9,9-69,7%). Das Wachstum am 28.PED konnte durch die HGF-Spiegel des 14.PED vorhergesagt werden und fiel bei Parenchymgesunden umso größer aus, je niedriger die Serumspiegel waren ($r = -0,542$; $p = 0,006$). Die Leber Parenchymerkrankter hingegen hypertrophierte stärker, je höher HGF am 14.PED war ($r = 0,966$; $p = 0,034$). Die Atrophie des RLV am 28.PED fiel bei Parenchymgesunden umso stärker aus, je höher die TGF- β_1 -Spiegel am 1.PED waren ($r = 0,622$; $p = 0,001$).

Im multivariaten linearen Regressionsmodell gelang es schließlich, das individuelle Wachstum des LLV für Parenchymgesunde durch die Serumspiegel von HGF am 14. und TGF- β_1 am 1.PED vorherzusagen ($r=0,690$; $p<0,001$).

Weiterhin konnte eine potenzielle Rückkopplung zwischen beiden Zytokinen gezeigt werden. Die HGF-Spiegel erreichten am 1., die TGF- β_1 -Spiegel am 14.PED ihr Maximum. Je stärker HGF am 1.PED anstieg, desto stärker stieg auch TGF- β_1 am 14.PED an ($r=0,476$; $p=0,003$).

Schlussfolgerung: Mithilfe unkomplizierter Serumspiegelbestimmungen von TGF- β_1 und HGF am 1. bzw. 14.PED konnte mit geringer Invasivität und hoher Präzision das individuelle Wachstum des LLV nach PVE vorhergesagt werden. Das Vorliegen einer Leberzirrhose stellt per se keine Kontraindikation für ausgedehnte Leberresektionen dar.

Abstract

Background: Portal vein embolization (PVE) is an established treatment for liver preconditioning before extensive liver resection to avoid posthepatectomy liver failure. Due to occlusion of the right portal venous trunc the left liver lobe (LLV) hypertrophies while the right liver lobe (RLV) atrophies. Individual growth after PVE is markedly variable. There is no clinical assessment predicting individual volume increase. Hepatocyte Growth Factor (HGF) is known as the most potent hepatotropic growth factor while Transforming Growth Factor- β_1 (TGF- β_1) inhibits proliferation of hepatocytes.

Methods: The aim of this prospective clinical trial was predicting individual liver growth with the antagonistic cytokines HGF and TGF- β_1 . Therefore serum cytokine levels, liver imaging and function tests were performed before and weekly after PVE during an observation period of 28 days (PED). 39 patients were included. 5 of them suffered from advanced liver fibrosis or cirrhosis so that the study population was divided into healthy-parenchyma (n=34) and diseased-parenchyma group (n=5).

Results: The whole observation period diseased-parenchyma patients showed significantly higher HGF serum levels as healthy-parenchyma patients. On 1st PED HGF serum levels rose ($p < 0,001$) while TGF- β_1 serum levels declined ($p < 0,001$) in healthy-parenchyma patients. In diseased-parenchyma patients exclusively HGF serum levels rose on 1st PED ($p = 0,043$).

The Growth of LLV was about $30 \pm 14,9\%$ ($p < 0,001$; range 9,9-69,7%). The increase on 28th PED was predicted by HGF of 14th PED; the lower HGF was measured, the more the LLV grew ($r = -0,542$, $p = 0,006$) in healthy-parenchyma patients. By contrast, the growth of LLV in diseased-parenchyma patients was greater in case HGF was higher on 14th PED ($r = 0,966$; $p = 0,034$). Atrophy of RLV was forecasted in parenchyma-healthy patients by TGF- β_1 on 1st PED; high levels lead to high atrophy rates ($r = 0,622$; $p = 0,001$).

The relevance of HGF and TGF- β_1 in predicting liver hypertrophy on 28th PED was verified in a multivariate linear regression analysis including HGF on 14th and TGF- β_1 on 1st PED ($r = 0,690$; $p < 0,001$).

A possible feedback between Serum levels of HGF and TGF- β_1 was shown: the higher HGF rose on 1st PED, the more TGF- β_1 increased on 14th PED ($r= 0,476$; $p=0,003$), i.e. on these days both cytokines reached their maximum.

Conclusion: By the simple measurement of TGF- β_1 and HGF serum levels on 1st and 14th PED individual liver growth after PVE was predicted with low invasiveness and high precision. The presence of liver cirrhosis per se is not a contraindication for liver resection.

1. Einleitung

1.1. Die Leber als zentrales Stoffwechselorgan

Die Leber stellt als größte parenchymatöse Drüse des humanen Organismus das zentrale Organ des Stoffwechsels dar. Sie wiegt zwischen 1,5 bis 2,0 kg und befindet sich intraperitoneal im rechten Oberbauch. Das individuelle Lebervolumen eines Menschen ist in engen Grenzen reguliert und abhängig von seiner Körperoberfläche^{1,2}.

Die Funktionen der humanen Leber sind äußerst vielfältig und umfassen über Synthese, Speicherung und Abbau von Metaboliten auch wichtige Regulationsprozesse im Stoffwechsel. Proteine wie Albumin und nahezu alle Gerinnungsfaktoren sowie Gallensäuren und Cholesterin werden in der Leber gebildet. Das Organ speichert Glucose in Form von Glykogen, des Weiteren Eisen und Vitamine. Die Leber metabolisiert Abbauprodukte wie Hämoglobin zu Bilirubin oder Ammoniak zu Harnstoff. Sie ist außerdem essenziell an der Regulation des Fett- und Glukosestoffwechsels beteiligt³.

Auch die Pharmakokinetik von Arzneistoffen wird von der Leber durch den *first pass effect*, die Aktivierung von Prodrugs oder letztlich durch den Abbau eines Arzneimittels beeinflusst⁴.

Eine Besonderheit der Leber besteht in ihrer Durchblutung, die zu 80% aus dem portalvenösen Blut des Gastrointestinaltraktes stammt^{1,5}. Das sauerstoffarme, nährstoffreiche Blut der Verdauungsorgane wird so zunächst der Leber zugeführt, bevor es den systemischen Kreislauf erreicht; dadurch können Stoffe chemisch verändert oder gespeichert bzw. potenziell toxische Stoffe direkt ausgeschieden werden. Nur 20% der Perfusion stammen aus der arteria hepatica propria^{1,5}.

Weiterhin verfügt die Leber über die einzigartige Fähigkeit zur Regeneration, aufgrund derer eine Therapiemöglichkeit benigner und maligner Herdbefunde in der partiellen Hepatektomie besteht. Nur 0,005% der Hepatozyten einer gesunden Leber durchlaufen die G1-Phase des Zellzyklus, doch nach Hepatektomie kommt es zum Wiedereintritt und mitotischen Teilung¹.

1.2. Maligne Tumore der Leber

1.2.1. Klatskin-Tumor

Der Klatskin-Tumor stellt durch seine perihiläre Lage eine Sonderform des Cholangiozellulären Karzinoms dar⁶. Mit einer Inzidenz von 2-4/100 000 zählt diese Tumorentität zwar zu den selteneren malignen Erkrankungen, ist jedoch durch seine zentrale Lage innerhalb der Leber/Hepaticusgabel einer chirurgischen Therapie schwer zugänglich. Durch die häufige Infiltration des umliegenden Lebergewebes, das diffuse Wachstumsmuster und die anatomische Nähe zu Leberarterie und Pfortader kommt zum Erreichen einer R₀-Situation am ehesten eine Trisegmentektomie in Betracht⁷. Erweiterte Resektionsformen gehen jedoch aufgrund des geringen postoperativ verbleibenden Lebervolumens mit einem erhöhten Risiko für Leberversagen einher, sodass eine präoperative Leberkonditionierung und Hypertrophieinduktion mittels portalvenöser Embolisation in vielen Fällen unumgänglich ist⁸.

1.2.2. Hepatozelluläres Karzinom

Mit einem Anteil von 90% bilden hepatozelluläre Karzinome (HCC) die häufigste Form der primären Lebertumoren⁹. Das Vorliegen einer Leberzirrhose viraler oder ethyltoxischer Genese gilt als Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines HCC⁹. Dies erschwert insbesondere bei ausgedehnten Lokalbefunden die chirurgische Therapie, da durch den vorbestehenden Parenchymschaden das Risiko für ein postoperatives Leberversagen erhöht ist^{10,11}. Nach 5 Jahren entwickeln 81,1% der HCC-Patienten* ein Rezidiv¹².

1.2.3. Kolorektale Lebermetastasen

Das kolorektale Karzinom stellt sowohl bei Männern als auch bei Frauen die dritthäufigste maligne Erkrankung und die zweithäufigste malignombedingte Todesursache dar¹³. Den häufigsten Metastasierungsort nimmt mit 40% die Leber ein¹⁴. 18,9% der Patienten weisen synchrone Lebermetastasen auf; 29,3% der Patienten erleiden nach 3 Jahren metachrone Metastasen¹⁵. Insgesamt entwickeln 50% aller an einem kolorektalen Karzinom leidenden Patienten hepatische Filiae¹⁶.

* Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

Lebermetastasen bilden die häufigste Entität der sekundären Lebertumoren. Sie treten neben dem kolorektalen Karzinom bei zahlreichen neoplastischen Erkrankungen wie z. B. Bronchial-, Pankreas-, Magen- oder Mamma-Karzinomen auf.

1.3. Operative Behandlungsmöglichkeiten bei Lebertumoren

Entsprechend der anatomischen Einteilung der Leber nach Couinaud in 8 Segmente¹⁷ (Abb. 1) existieren unterschiedliche Resektionstypen. Hierbei stellt ein Segment autonom versorgtes Parenchym mit jeweils einem Ast der arteria hepatica propria sowie der vena portae und des ductus hepaticus dar.

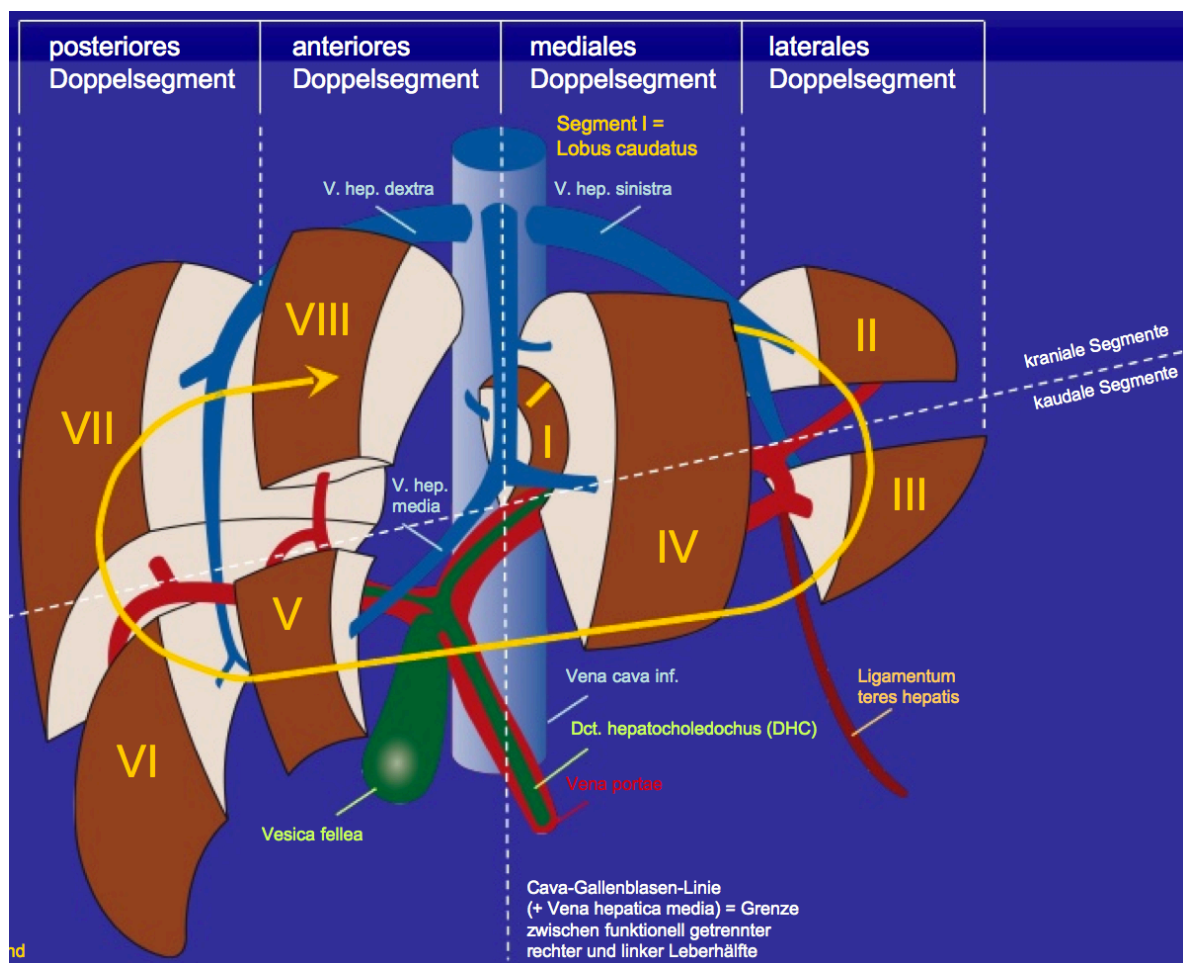


Abb. 1: Lebersegmente nach Couinaud

entnommen aus: Kämmer¹⁸

Man unterscheidet dabei zwischen sektor- und segmentorientierten Resektionsformen. Eine Definition der gängigen anatomischen Resektionstypen ist in Tab. 1 ersichtlich. Neben anatomischen existieren auch atypische Resektionen, die anstelle der anatomischen Grenzen am pathologischen Herdbefund orientiert sind.

Resektionstyp	resezierte Segmente
Hemihepatektomie links	II-IV
Hemihepatektomie rechts	V-VIII
Hemihepatektomie erweitert links	II-V, VIII
Hemihepatektomie erweitert rechts	IV-VIII
Trisektorektomie	I, IV-VIII

Tab. 1: Anatomische Resektionstypen

1.4. Postoperatives Leberversagen

Nach einer Leberresektion muss neben der kompensatorischen Hyperplasie der Hepatozyten auch die metabolische Funktion der Leber aufrechterhalten werden. Überschreitet der metabolische Bedarf die Kapazität des postoperativ verbliebenen Leberrestes, so kommt es zu einem Small-for-Size-Syndrom¹⁹ bis hin zu einem postoperativen Leberversagen (PHLF). Aufgrund der hohen Mortalität ist das PHLF eine gefürchtete Komplikation nach Leberresektionen²⁰.

Bedingt durch die uneinheitlichen Definitionen, die bis heute in der Diskussion stehen, variieren die Angaben über die Inzidenz des PHLF zwischen 0,1%²¹ und 32,1%²². Seit 2011 ist die Klassifizierung durch die *International Study Group of Liver Surgery* (ISGLS) etabliert²³. Rahbari et al. überprüften in einer umfangreichen Literaturrecherche die Definitionen des PHLF in den Publikationen der letzten 5 Jahre. Eine Analyse von 835 Patienten, die sich einer Leberresektion unterzogen, zeigte, dass sich die Serumbilirubinkonzentration sowie die Blutgerinnung gemessen am International Normalized Ratio (INR) am 5.POD bei den meisten Patienten normalisiert hatten²⁴. Daraufhin definierten sie im Konsens mit der ISGLS das PHLF als eine „postoperativ erworbene Verschlechterung der Fähigkeit der Leber, ihre synthetischen, exkretorischen und entgiftenden Funktionen, welche durch einen erhöhten INR und Hyperbilirubinämie am 5.POD charakterisiert sind, aufrechtzuerhalten“²³. Schon im Jahr 2005 zeigten Balzan et al. die Bedeutung der Laborwerte Bilirubin und INR am 5.POD für die Mortalität nach Leberresektion²⁵. Neben den Laborparametern Bilirubin und INR fließen die Notwendigkeit einer interventionellen oder invasiven Therapie in das Grading des PHLF nach ISGLS ein²³.

1.5. Prinzip der portalvenösen Embolisation

Für diverse Tumorentitäten der Leber, wie z.B. Klatskin-Tumore⁸, kolorektale Lebermetastasen²⁶ oder Hepatozelluläre Karzinome²⁷, stellt eine ausgedehnte Leberresektion meist die einzige Option für einen kurativen Therapieansatz dar. Einen der bedeutendsten Risikofaktoren für die postoperative Morbidität und Mortalität nimmt dabei das verbleibende Leberrestvolumen ein²⁸. Um die Gefahr eines postoperativen Leberversagens zu minimieren, wird die portalvenöse Embolisation als ein etabliertes Verfahren zur präoperativen Hypertrophieinduktion und Präkonditionierung der Leber angewendet^{29,30}. Für die zu resezierenden Lebersegmente wird die portalvenöse Versorgung bei fortbestehender arterieller Perfusion unterbunden, wodurch der nicht-embolisierte Leberlappen verstärkt portal durchblutet wird³¹ und infolge dessen wächst³². Durch die Asymmetrie der Leber ist in den meisten Fällen eine PVE des rechten Pfortaderhauptstammes erforderlich, da das Volumen des rechten Leberlappens nach einer Hemihepatektomie links meist ausreichend groß ist um die metabolische Funktion aufrechtzuerhalten³³.

Abb. 2 zeigt die MRT-Aufnahmen eines Patienten prä- und 28 Tage post-PVE. Das Volumen der Segmente II und III erhöhte sich deutlich. Der rechte, embolisierte Leberlappen demarkierte sich sichtlich vom linken, portal perfundierten Leberlappen.

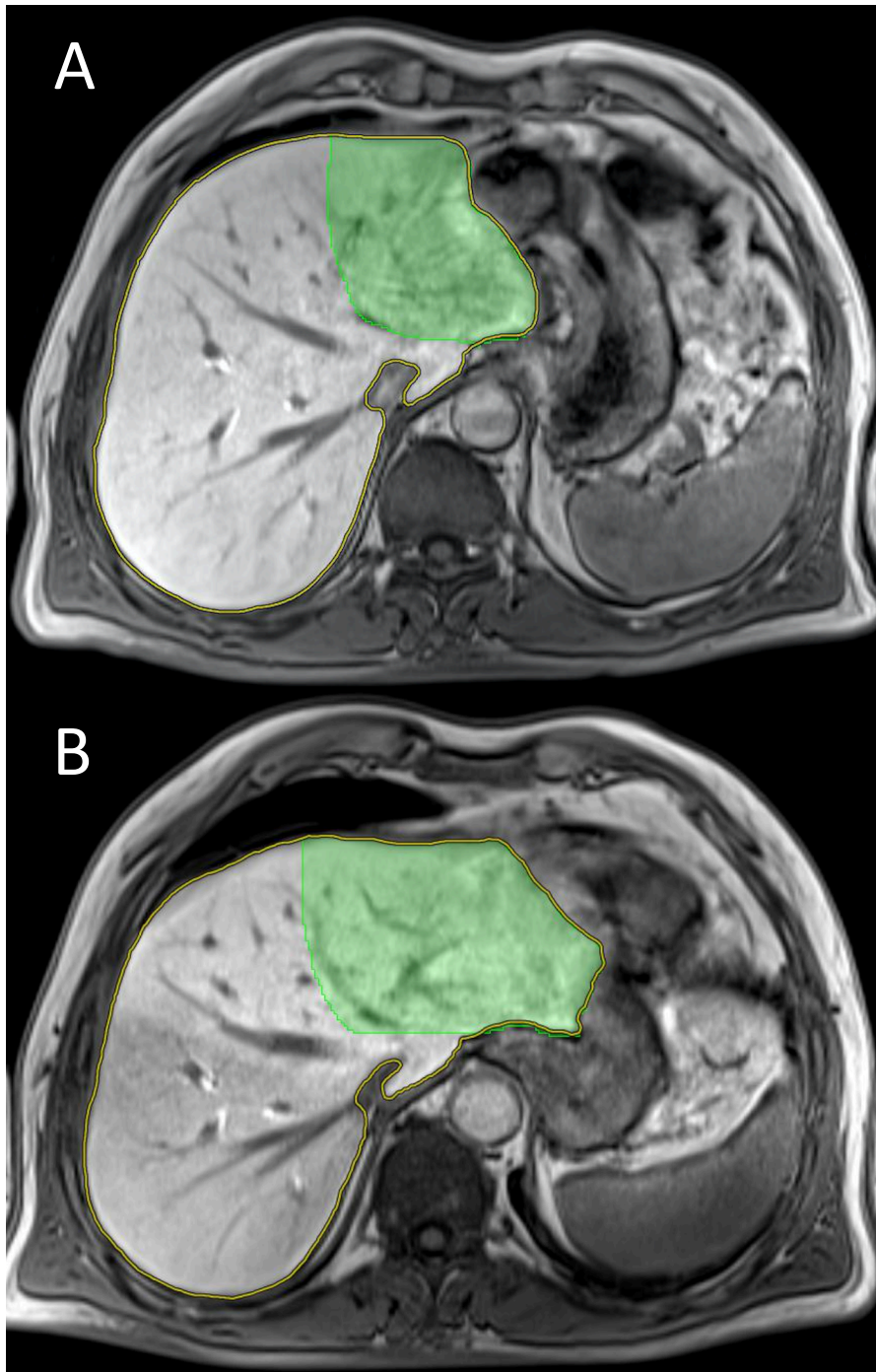


Abb. 2: MRT der Leber vor (A) und 28 Tage nach (B) portalvenöser Embolisation rechts

Die Segmente II und III wurden grün markiert, sie hypertrophierten im Beobachtungszeitraum deutlich. Der rechte, embolisierte Leberlappen demarkierte sich sichtlich vom linken, portal perfundierten Leberlappen.

1.6. Bestimmung der Leberfunktion

Die individuelle Leberfunktion eines Patienten ist in zahlreichen klinischen Fragestellungen von Bedeutung. In der hepatobiliären Chirurgie hängt das individuelle Risiko für postoperatives Leberversagen maßgeblich vom verbleibenden

Leberrestvolumen (FLRV) und dessen Funktion ab²⁸. Zahlreiche hepatische oder extrahepatische Komorbiditäten gehen jedoch mit einer Veränderung der Leberfunktion einher, sodass eine Quantifizierung der individuellen hepatischen Leistung essenziell für die Planung des Resektionsausmaßes ist^{28,34}. Bei der Behandlung von Patienten mit Leberzirrhose ist die Funktion der Leber ein prognostischer Faktor³⁵. In der Pharmakotherapie ist die Leberfunktion bedeutsam um mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Über- oder Unterdosierung, die sich durch eine unterschiedliche Metabolisierung eines Arzneistoffs ergeben, zu vermeiden^{36,37}.

Aus diesen und weiteren Gründen besteht das Bestreben, Parameter bzw. Testverfahren zu entwickeln, die die individuelle Leberfunktion eines Patienten abbilden und Prognosen zum Outcome zulassen. Scoringsysteme wie der MELD- oder Child-Turcotte-Pugh-Score erwiesen sich für die Prognose der postoperativen Morbidität als nicht bzw. nicht ausreichend zuverlässig^{22,38}.

Mehr als 20 Testverfahren zur Erfassung der Leberfunktion wurden in den letzten 40 Jahren entwickelt. Der Indocyaningrün-Test (ICG-Test), der erstmals 1958 zur Leberfunktionsdiagnostik eingesetzt wurde, gibt die Plasmaverschwinderate der nahezu ausschließlich hepatisch eliminierten Indikatorsubstanz Indocyaningrün an³⁹. Lee et al. berechneten das maximal mögliche Resektionsausmaß ohne Auftreten eines postoperativen Leberversagens mithilfe des ICG-Tests⁴⁰. Lam et al. hingegen zeigten, dass auch Patienten mit ICG-Werten unterhalb des Referenzbereichs einer sicheren Leberresektion unterzogen werden können⁴¹. Der ICG-Test stellt einen etablierten Leberfunktionstest dar, der jedoch stark von der Durchblutung der Leber abhängig ist⁴² und nicht die enzymatische Leistung der Leber abbildet. Dieser Umstand erschwert vor allem die direkt postoperative Einschätzung der Leberfunktion. Nach einer ausgedehnten Leberresektion kommt es zu einem gesteigerten portalen Blutfluss⁴³, wodurch sich die ICG-Werte falsch-hoch darstellen könnten.

Stockmann et al. gelang es durch die Entwicklung des *Maximum Liver Function Capacity Tests* (LiMAx-Test) erstmals einen quantitativen Leberfunktionstest zu etablieren. Der LiMAx-Test gibt mithilfe des Testsubstrats ¹³C-Methacetin die Umsatzrate des Cytochrom P450 1A2-Systems (CYP1A2) an. CYP1A2 wird nahezu ausschließlich in der Leber exprimiert⁴⁴ und zeichnet sich durch seine geringe

Beeinflussbarkeit durch genetische oder externe Faktoren aus⁴⁵. Es konnte gezeigt werden, dass sich der LiMax-Test gut zur Prädiktion von Morbidität und Mortalität nach Leberresektion eignet^{34,46}. Die über den LiMax-Test abgebildete quantitative Leberfunktion ist von der Anzahl funktionsfähiger Hepatozyten abhängig. Dies zeigten Stockmann et al. mithilfe des verbliebenen Lebervolumens nach Resektion und der gemessenen Leberfunktion. Das residuale Lebervolumen und die Leberfunktion gemessen am LiMax-Test zeigten einen starken Zusammenhang ($r=0,94$; $p<0,001$), gemessen am ICG-Test hingegen eine Korrelation mit deutlich geringerer Effektstärke ($r=0,54$; $p=0,006$)⁴⁶. Um die Sicherheit nach Leberresektion zu erhöhen, entwickelten Stockmann et al. einen Algorithmus zur Resektionsplanung, der das zukünftige Leberrestvolumen sowie dessen Leberfunktion berücksichtigt und basierend auf diesen Ergebnissen unterschiedliche Therapieoptionen empfiehlt³⁴.

1.7. Hepatocyte Growth Factor

Zunächst als Hepatotropin bezeichnet, wurde der Hepatocyte Growth Factor (HGF) erstmals 1984 als mitogenes Protein im Serum hepatektomierter Ratten nachgewiesen⁴⁷. Kurze Zeit später gelang es schließlich, HGF auch im Plasma von Patienten mit fulminantem Leberversagen zu detektieren⁴⁸.

HGF, auch als *Scatter factor* bekannt⁴⁹, wird auf der Region 7q21.1 genetisch codiert und weist in seiner Genstruktur Homologien zu Enzymen der Blutgerinnung wie beispielsweise Plasminogen auf⁵⁰. Es handelt sich um ein aus 728 Aminosäuren bestehendes Präkursorprotein, das durch die Serinprotease *Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator*⁵¹ aus Hepatozyten zu einem Heterodimer aus einer α - (69 kDa) und einer β -Untereinheit (34 kDa), verbunden über eine Disulfidbrücke⁵², in seine aktive Form überführt wird. Seine Wirkung entfaltet der Wachstumsfaktor über den Rezeptor *c-met*, ein Protoonkogen mit Tyrosinkinase-Aktivität⁵³. Auch wenn HGF vorzugsweise im Serum analysiert wird, vermittelt es seine mitogene Wirkung hauptsächlich parakrin⁵⁴.

HGF wird durch die nicht-parenchymalen Zellen der Leber⁵⁵, wie Endothel-, Kupffer-⁵⁶ und Ito-Zellen⁵⁷ gebildet und liegt im inaktiven Zustand an die hepatische extrazelluläre Matrix gebunden vor⁵⁸. Eine Schädigung der zellulären Integrität von

Hepatozyten führt zu einer proteolytischen Aktivierung⁵⁹ und Serumspiegelerhöhung von HGF, welche proportional zum vorliegenden Schaden ist^{55,60}.

HGF ist der stärkste bekannte hepatoproliferative Wachstumsfaktor^{47,61}. Neben seiner proliferationsfördernden Wirkung befähigt das Zytokin Zellen zur Migration („*Scatter Factor*“)⁶², verhindert Apoptose⁶³ und spielt eine essenzielle Rolle in der Embryonalentwicklung⁵⁴.

Zahlreiche pathologische Zustände der Leber gehen mit einer Erhöhung der HGF-Spiegel einher. So weisen Patienten mit akuter oder chronischer Hepatitis, Leberzirrhose, akutem Leberversagen und HCC signifikant höhere HGF-Serumspiegel als parenchymgesunde Menschen auf^{60,64-66}.

1.8. Transforming Growth Factor- β_1

Der Transforming Growth Factor- β (TGF- β) stellt neben zahlreichen anderen Proteinen wie beispielsweise Activin und Inhibin ein Derivat der TGF-Superfamilie dar⁶⁷. Es existieren 3 Isoformen in Säugetieren, TGF- β_{1-3} , deren Aminosäuresequenz zu 80% homolog ist⁶⁸. Die ausführlichsten Untersuchungen liegen für TGF- β_1 vor, welches erstmals 1980 extrahiert werden konnte⁶⁹. TGF- β beeinflusst zahlreiche Funktionen im Organismus; neben der Kontrolle des Zellzyklus, des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung wirkt es pro-apoptotisch, anti-proliferativ und adhäsiv⁷⁰. Da Thrombozyten, die eine 40 – 100fach höhere Konzentration an TGF- β als andere Gewebe enthalten, eine essenzielle Rolle bei der Wundheilung einnehmen, wird dem Zytokin eine hohe Bedeutung bei Gewebereparatur und -regeneration beigemessen⁷¹.

TGF- β_1 wird ähnlich wie HGF von nicht-parenchymalen Zellen der Leber wie Kupffer-⁷² und Stellatzellen⁷³ synthetisiert. TGF- β_1 ist ein Homodimer mit einer Molekülmasse von 25 kDa⁷¹, das als Vorläuferprotein hergestellt und in inaktiver Form sezerniert wird⁷⁴. Es wird durch das *Latent TGF-beta Binding Protein* in der extrazellulären Matrix gebunden⁷⁵. Bei Bedarf wird dann durch Plasmin oder Thrombin TGF- β_1 von der extrazellulären Matrix abgespalten⁷⁶ und durch die Matrix-Metalloproteasen-2/9 von der latenten in die aktive Form überführt⁷⁷. Die Wirkung des aktivierten TGF- β_1 wird über Serin/Threonin-Rezeptorkinasen vermittelt⁷⁸. Zirkulierendes TGF- β_1 wird über eine Bindung an α_2 -Makroglobulin biologisch inaktiviert⁷⁹.

TGF- β_1 besitzt die biologische Eigenschaft, die Mitose von Hepatozyten zu inhibieren^{80,81}. Neben anderen Proteinen wie Activin kontrolliert TGF- β_1 den Zellzyklus und lässt Hepatozyten in der G₀-Phase sistieren, damit diese ihre spezifische Funktion ausüben können⁸². Des Weiteren fördert das Zytokin die Synthese diverser Komponenten der extrazellulären Matrix wie beispielsweise Fibronektin und Kollagen^{83,84}.

Durch TGF- β_1 kann die Wirkung von HGF modifiziert werden (Abb. 3). Es hemmt sowohl die Produktion⁸⁵ als auch die Aktivierung des Wachstumsfaktors HGF durch Hemmung der Urokinase⁵¹. Auch umgekehrt existiert eine Wechselwirkung zwischen beiden Zytokinen. Die TGF- β_1 -Produktion von Stellatzellen erhöht sich bei Stimulation jener Zellen durch Zugabe von HGF⁷³. Diese Erkenntnis zeigt neben der von TGF- β_1 bekannten anti-proliferativen Eigenschaft und der erhöhten Produktion von extrazellulärer Matrix, die HGF bindet, die Bedeutung von TGF- β_1 an der Termination der Leberregeneration.

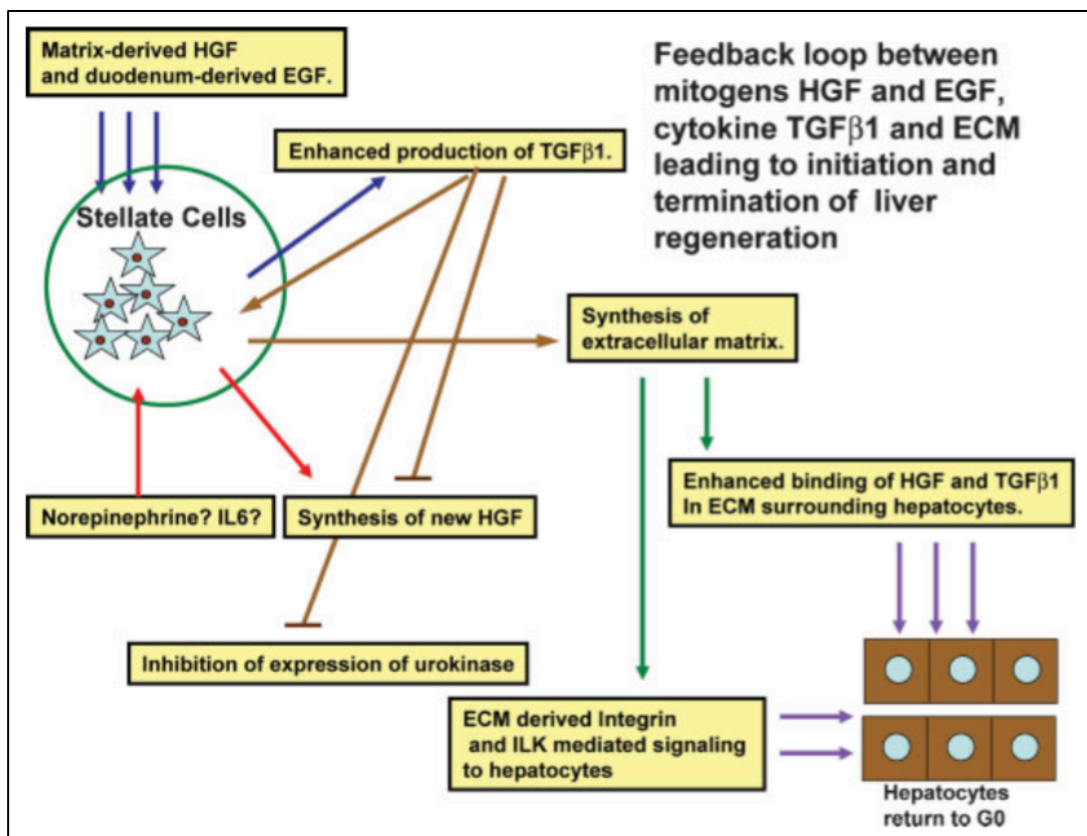


Abb. 3: Interaktionen zwischen HGF und TGF- β_1 bei der Leberregeneration

HGF – Hepatocyte Growth Factor; TGF- β_1 – Transforming Growth Factor- β_1
 entnommen aus: Michalopoulos³

1.9. Leberregeneration nach Hepatektomie

Die Leberregeneration nach einer Hepatektomie stellt ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Zytokine und Wachstumsfaktoren dar. Die essenzielle Rolle von HGF bei diesem Prozess wird durch den Umstand unterstrichen, dass eine Aktivitätssteigerung des Urokinase-Typ Plasminogen Aktivators eines der frühesten zu beobachtenden Ereignisse nach Hepatektomie darstellt³. Infolgedessen steigen die Plasmakonzentrationen von HGF innerhalb 3 Stunden post-Hepatektomie um das 10- bis 20-fache an⁸⁶. Durch das Remodelling der extrazellulären Matrix kommt es neben der drastischen Mobilisation von HGF gleichzeitig zu einer massiven Freisetzung von TGF- β_1 , welches so in die Zirkulation gelangt und dort durch die Bindung an α_2 -Makroglobulin inaktiviert wird⁷⁹. Hepatozyten der regenerierenden Leber zeigen Unempfindlichkeit gegenüber TGF- β_1 ⁸¹. Viele weitere Signalmoleküle wie beispielsweise Tumor Necrosis Factor- α , Epidermal Growth Factor, Fibroblast Growth Factor-1/2, Interleukin-6 und Transforming Growth Factor- α sind an der komplexen Regulation des Leberwachstums beteiligt³.

Es kommt zunächst zu einem überschießenden Wachstum der Leber, deren Volumen für kurze Zeit höher als präoperativ ist, gefolgt von einer Phase der Apoptose⁸⁷. Das Lebervolumen wird dadurch an die Körperoberfläche angepasst¹. Ein ähnliches Phänomen wird auch nach einer Lebertransplantation beobachtet; durch Adaptationsprozesse wird die Spenderleber an die Körperoberfläche des Empfängers angepasst¹. Eine bedeutende Rolle bei der Feinregulation des exakten Lebervolumens nach Hepatektomie wird dabei TGF- β_1 zugeschrieben³.

1.10. Fragestellung

Die Regeneration der Leber nach einer portalvenösen Embolisation stellt eine besondere Situation dar, da es gleichzeitig zu einer Atrophie des rechten und einer Hypertrophie des linken Leberlappens kommt. Dies unterscheidet sich von der bereits tiefgehend erforschten Regeneration nach Hepatektomie, der ausschließlich ein Wachstum der Leber folgt.

Weiterhin ist bekannt, dass der individuelle Regenerationserfolg nach PVE sehr heterogen ausfällt. Farges et al. berichteten über ein Wachstum des linken Leberlappens post-PVE von $44 \pm 19\%$ mit einer hohen Streubreite von 20 bis 76% ⁸⁸. Basierend auf diesen Überlegungen ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie verlaufen die Serumspiegel von HGF und TGF- β_1 nach PVE?
2. Sind die stark unterschiedlich ausgeprägten Leberregenerationserfolge der Patienten nach der gleichen Intervention durch unterschiedliche Serumspiegel von HGF und TGF- β_1 erklärbar?
3. Ist es möglich, mithilfe der Serumspiegel von HGF und TGF- β_1 die individuellen Volumenveränderungen und den Wachstumserfolg der Leber eines Patienten nach PVE vorherzusagen? Kann ein insuffizientes Wachstum des linken Leberlappens möglicherweise mit zu niedrigen Werten des proliferationsfördernden HGF bzw. zu hohen Werten des mitose-inhibierenden TGF- β_1 erklärt werden?

2. Methodik

2.1. Studiendesign

2.1.1. Studientyp

Die vorliegende prospektive klinische Beobachtungsstudie wurde unter dem Titel „Präoperative Konditionierung vor Leberresektion durch selektive Pfortader-Embolisation“ am 16.05.2012 unter der Identifikationsnummer DRKS00003723 im Deutschen Register Klinischer Studien registriert. Das positive Ethikvotum wurde durch die Ethikkommission der Charité Berlin in der Antragsnummer EA1/306/11 erteilt. Da bislang keine Publikationen über eine Volumen-Funktions-Analyse nach PVE vorliegen, stellt diese Forschungsarbeit eine Pilotstudie dar. Die Einhaltung der ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen gemäß der Deklaration von Helsinki wurde bei der Umsetzung der Studie gewährleistet. Patienten, die im Rahmen einer geplanten PVE in die Klinik aufgenommen worden sind, wurden durch den Prüfarzt umfassend über die möglichen Risiken und Vorteile der Studie aufgeklärt. Vor Studieneinschluss hatten sie mindestens 24 Stunden Zeit, eine mögliche Teilnahme zu überdenken.

2.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Eine Teilnahme an der Studie konnte unter folgenden Bedingungen erfolgen:

- männliche oder weibliche Patienten, die eine PVE im Rahmen einer präoperativen Konditionierung der Leber erhalten
- Patientenalter > 18 Jahre
- schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme

Beim Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien konnte kein Studieneinschluss stattfinden:

- Patienten mit einer Glomerulären Filtrationsrate $<30 \text{ ml/min/1,73m}^2$
- Patienten mit Herzschrittmachern oder ferromagnetischen Implantaten
- Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom oder entsprechender Familienanamnese
- Patienten, die anamnestisch allergisch auf das Kontrastmittel Primovist reagiert haben
- Patienten mit einer Paracetamol-Unverträglichkeit

- Patienten, die gegenwärtig mit repolarisationsverlängernden Medikamenten behandelt werden, wie z. B. Klasse II Antiarrhythmika
- Patienten, die bereits an der Leber voroperiert worden sind (ausgenommen Cholecystektomie)
- jegliche Faktoren, die die Kooperationsfähigkeit des Patienten während der Studie einschränken (z.B. mentale Funktion, Drogenmissbrauch, Klaustrophobie)
- schwangere Patientinnen.

2.1.3. Studienablauf

Bei jeder Visite im Rahmen des Studienprotokolls fanden eine Erhebung der aktuellen Anamnese sowie eine klinische Untersuchung und die Durchführung der studienspezifischen Tests statt (Tab. 2). Alle Ergebnisse und Beobachtungen wurden in einem standardisierten Protokoll dokumentiert.

	Prä-PVE	PVE	1. PED	7. PED	14. PED	21. PED	28. PED	OP	1. POD	10. POD	90. POD
Klinische Untersuchung	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x
LiMax-Test	x		x	x	x	x	x		x	x	x
ICG-Test *	x		x	x	x	x	x		x	x	x
erweitertes Routinelabor	x		x	x	x	x	x		x	x	x
Serum-asservierung	x		x	x	x	x	x		x	x	x
MRT der Leber	x			x	x	x	x			x	x
Sonografie der Leber *	x	x	x	x	x	x	x		x	x	x
Volumetrie der Leber	x			x	x	x	x			x	x
Verdrängungsvolumetrie								x			

Tab. 2: Durchgeführte Untersuchungen

PVE – portalvenöse Embolisation; PED – Tag post-Embolisation; POD – postoperativer Tag;
 LiMax-Test – Maximum Liver Function Capacity Test; ICG – Test – Indocyaningrünest
 * Diese Untersuchungen wurden im Rahmen einer anderen Dissertation analysiert.

2.2. Selektive portalvenöse Embolisation

In der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationsmedizin der Charité Berlin wurde die PVE standardisiert wie bereits durch Geisel, Gebauer, Malinowski et al. beschrieben durchgeführt⁸⁹⁻⁹¹. In Lokalanästhesie wurde unter sonografischer Kontrolle durch eine perkutane, ipsilaterale transhepatische Punktion der Zugang zum portalen Gefäßsystem mithilfe einer Nadel (21-Gauge Koaxial-Nadel, Cook Medical, Bloomington, Indiana, USA) ermöglicht. In Seldinger-Technik wurde diese Nadel anschließend gegen ein Introducer-System (AccuStick II Introducer System, Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA) getauscht. Mithilfe einer 4-F Angiografie-Schleuse (23 cm Länge, Opaque Tip, Brite Tip sheath, Cordis, Bridgewater, New Jersey, USA) wurde der Zugang zum Pfortaderhauptstamm passierbar gemacht. Zur Darstellung der individuellen Anatomie des portalvenösen Systems schloss sich eine direkte Portographie an (Abb. 4A). Dann wurde ein Katheter selektiv in den rechten Pfortaderhauptstamm eingeführt (Abb. 4B). Durch Mikropartikel aus Polyvinylalkohol (Contour, Boston Scientific-Target Vascular, Natick, Massachusetts, USA) in unterschiedlichen Größen (250 – 1000 µm) wurden die distalen portalvenösen Gefäße bis zur vollständigen Stase verschlossen (Abb. 4C). Zusätzlich wurde der rechte portale Hauptstamm zentral mittels eines Amplatzer Plugs (St. Jude medical, St. Paul, Minnesota, USA) oder, im Falle eines kurzen Gefäßastes, mithilfe von Coils (Tornado/ Nester Coils, 6-10 mm Durchmesser, Cook Medical, Bloomington, Indiana, USA) verschlossen. Abschließend wurde der Erfolg der PVE im Sinne einer suffizienten portalen Stase der Segmente V-VIII und eine ungehinderte Perfusion der Segmente I-IV durch eine erneute direkte Portographie dargestellt (Abb. 4D). Das Segment IV wurde aufgrund seiner variablen Perfusion durch den linken oder rechten Pfortaderast nicht embolisiert⁹⁰; außerdem bestand dadurch die Möglichkeit zum chirurgischen Erhalt des Segments nach intraoperativer Evaluation. Nach 3-4 Wochen erfolgte die stationäre Aufnahme zur OP. Der ideale Zeitpunkt zur Operation nach PVE, der stets einen Kompromiss zwischen Leberwachstum, somit postoperativer Risikoreduktion, und potenziellem Tumorprogress darstellt, ist nicht genau bekannt und wird in der Literatur mit 2-8 Wochen^{92,93} sehr unterschiedlich angegeben. Hier wurden die Patienten 28 Tage post-PVE operiert. Bei 6 Patienten fand die Operation 21 Tage bzw. bei 2 Patienten 14 Tage post-PVE statt. Dieser OP-Zeitpunkt wurde bereits vor der PVE durch die Operateure festgelegt und ergab sich nicht aus Komplikationen oder Tumorprogress.

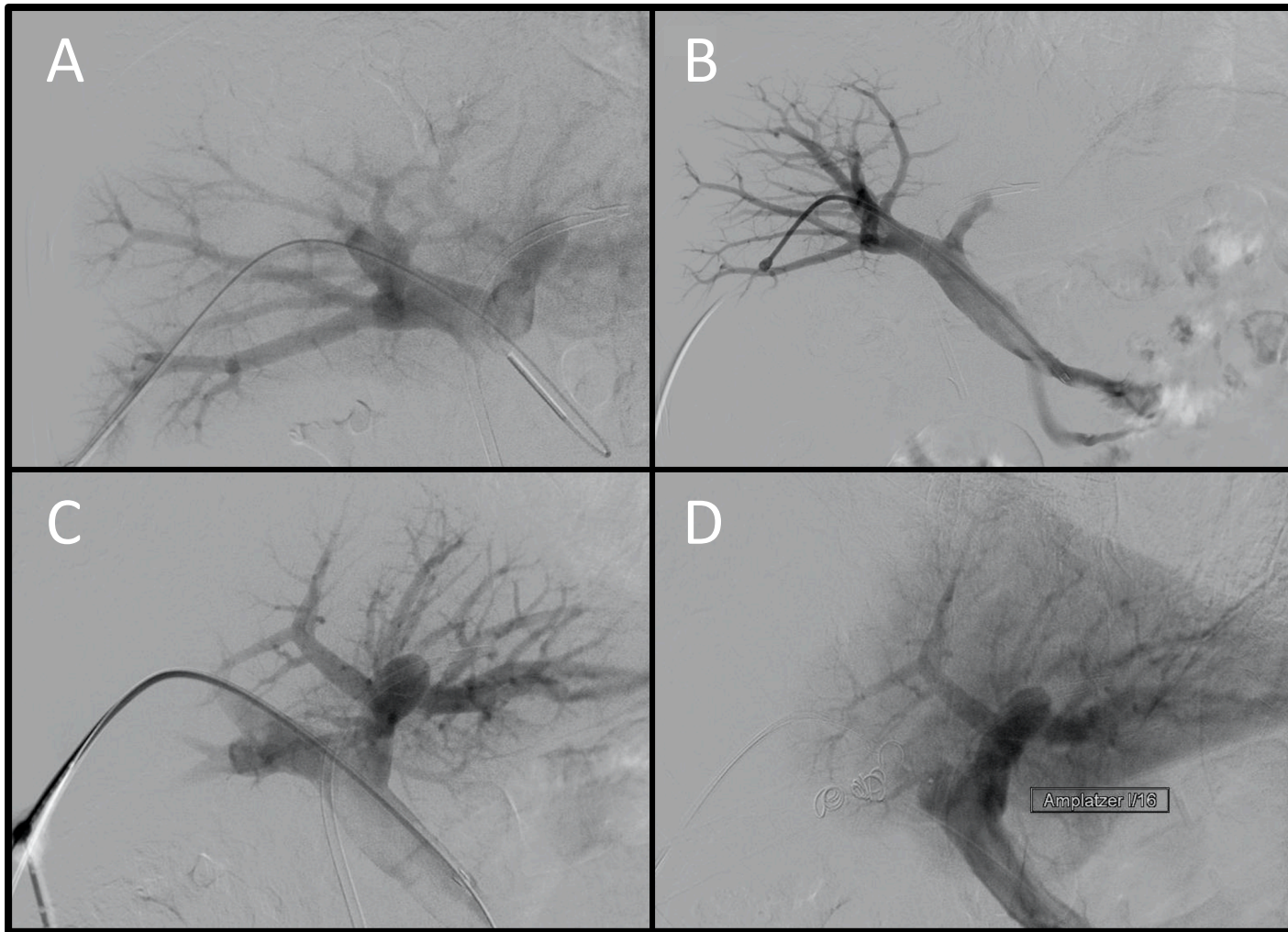


Abb. 4: Direkte Portographie vor (A,B) und nach (C,D) portalvenöser Embolisation

(A) Darstellung des linken und rechten Pfortadersystems (B) Darstellung des rechten Pfortaderhauptstammes
 (C) Darstellung der sistierenden portalen Perfusion rechts nach dem Einbringen von Mikropartikeln (D) Darstellung der sistierenden portalen Perfusion rechts nach dem zusätzlichen Einbringen eines Amplatzer Plugs. Suffiziente portale Stase rechts bei guter Perfusion des linken Pfortadersystems.

2.3. Apparative Diagnostik

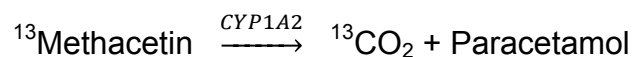
2.3.1. Der LiMAx-Leberfunktionstest

2.3.1.1. Theoretischer Hintergrund

Der LiMAx-Test ist ein vom Stockmann et. al. entwickelter innovativer Test zur quantitativen Bestimmung der globalen Leberfunktion mithilfe des ^{13}C -markierten Testsubstrats Methacetin (Euriso-top, Saint-Aubin Cedex, Frankreich), welches die Kapazität des Cytochrom P 450 1A2-Systems (CYP1A2) ermittelt³⁴.

CYP1A2 ist ein Enzym der Leber, dessen Expression genetisch nicht beeinflusst wird⁴⁵. Es metabolisiert eine vergleichsweise geringe Anzahl an Medikamenten, wie z.B. Theophyllin, Paracetamol (Acetaminophen) und Clozapin⁴⁵. Tabakkonsum steigert die Aktivität des Enzyms in begrenztem Maß⁹⁴. Zur Bestimmung der globalen Leberfunktion ist CYP1A2 sehr gut geeignet, da es gleichmäßig über die Azini der Leber verteilt⁹⁵ und nahezu ausschließlich in der Leber vorkommt⁴⁴.

Methacetin, ein Phenacetinderivat, ist eine Substanz, die exklusiv über CYP1A2 metabolisiert wird⁹⁶. Infolge einer Demethylierungsreaktion, deren Geschwindigkeit abhängig von der Aktivität des Enzyms ist, entstehen Paracetamol und $^{13}\text{CO}_2$ ⁹⁶.



Das so entstandene $^{13}\text{CO}_2$ wird pulmonal eliminiert und kann demnach in der Expirationsluft nachgewiesen werden. Über das Verhältnis von $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft können folglich quantitative Aussagen über die Kapazität des Cytochrom P 450 1A2 Systems eines Individuums getroffen werden.

Aufgrund dieser Eigenschaften eignen sich das CYP1A2-System und dessen Testung durch Methacetin ausgezeichnet um eine Aussage über die quantitative Leberfunktion eines Patienten zu treffen. Eigens dazu entwickelt, präoperativ eine Einschätzung der Leberfunktion nach Leberresektion zu liefern, ermöglicht der LiMAx-Test durch die Abb. der CYP1A2 - Enzymaktivität eine Klassifikation in gesunde und pathologisch veränderte Lebern⁹⁴. Eine Leberresektion führt zu einem Absinken des LiMAx-Wertes, der äquivalent zum resezierten Lebervolumen ist⁴⁶.

2.3.1.2. Testdurchführung

Der Ablauf des LiMAx-Tests wurde schematisch in Abb. 5 dargestellt. Die Bestimmung der Leberfunktionskapazität mittels LiMAx-Test wurde nach einer mindestens sechsstündigen Nahrungskarenz durchgeführt. Nach Aufklärung und Zustimmung des Patienten zur Untersuchung wurde das aktuelle Körpergewicht erhoben und ein peripherer Gefäßzugang über die vena mediana cubiti gelegt. Der Patient nahm nun eine liegende Position ein und erhielt eine spezielle Atemmaske, die die Expirationsluft dem Analysegerät (FANci2-db16, Fischer Analysen Instrumente, Leipzig oder FLIP, Humedics, Berlin) zuführte. Während einer 10-minütigen Baseline-Messung wurde das Verhältnis von $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ quantifiziert. Dann erfolgte die Bolus - Applikation des ^{13}C -markierten Substrats Methacetin, dessen Menge in Abhängigkeit des aktuellen Körpergewichts berechnet wurde (2mg/kg KG), gefolgt von 20 ml einer 0,9%igen Natriumchloridlösung. In der sich anschließenden 60-minütigen Atemgasanalyse wurde die Kinetik des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ - Ratio aufgezeichnet.

Nach der Messwertaufnahme wurde das Maximum des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ - Ratio mit dem Baseline-Wert abgeglichen und über folgende Formel die Umsatzrate des CYP 450 1A2-Systems bestimmt:

$$LiMAx (\mu\text{g} / \text{kg} / \text{h}) = \frac{DOB_{\max} * R_{PDB} * P * M}{BW}$$

DOB_{\max} – Delta Over Baseline (Maximum des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ - Ratio nach Abgleich mit dem Baseline-Wert)

R_{PDB} – Pee Dee Belemnite Standard $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ - Ratio (0,011237)

P – geschätzte CO_2 -Produktionsrate (300 [mmol/h] Körperoberfläche)

M – molare Masse des ^{13}C -Methacetins

BW – Körpergewicht

Referenzbereich: >315 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$.

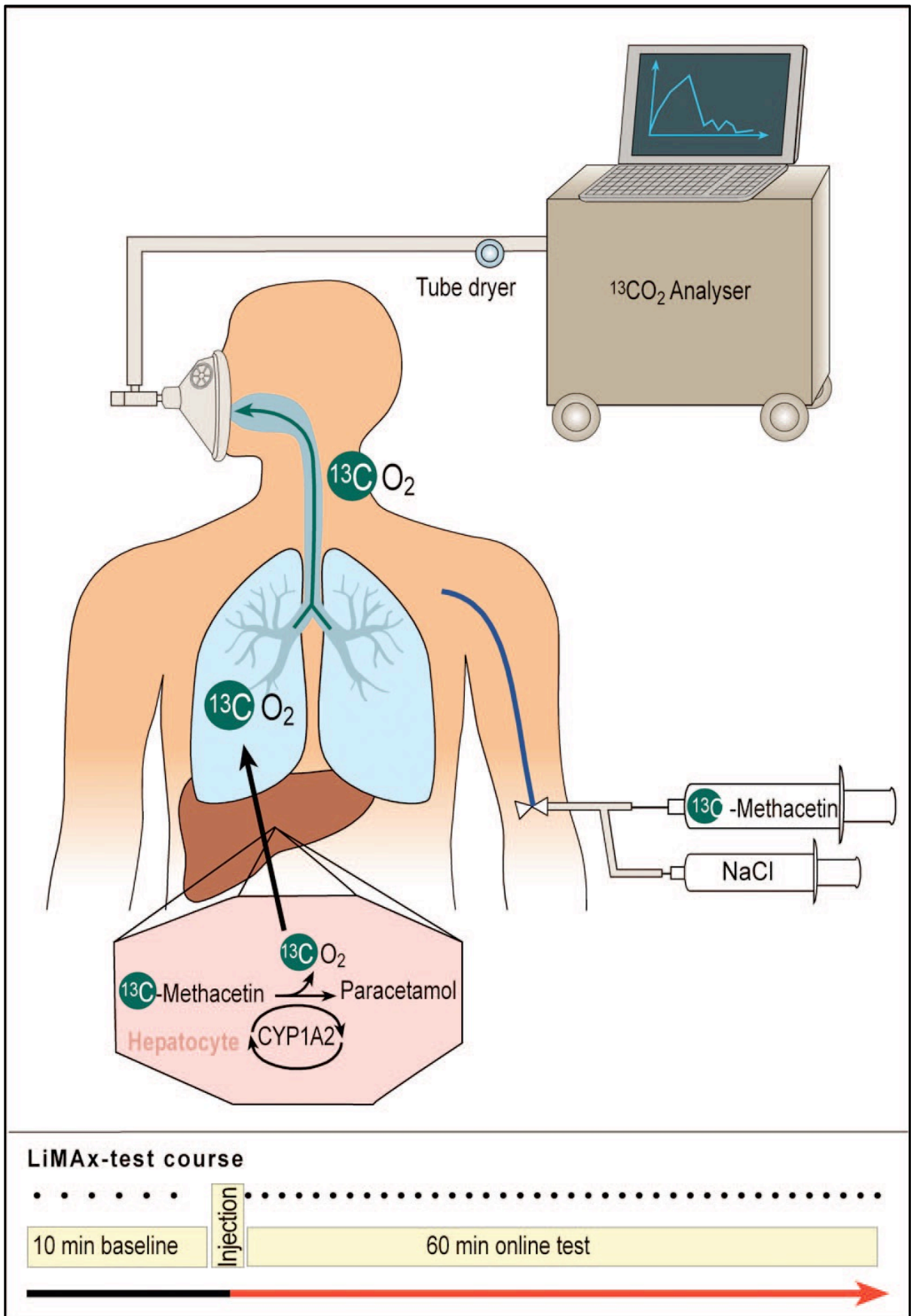


Abb. 5: Ablauf des LiMAX-Tests

LiMAX-Test – Maximum Liver Function Capacity Test; entnommen aus: Stockmann et al. ⁴⁶

2.3.2. Magnetresonanztomographie der Leber

MRT-Aufnahmen der Leber erfolgten an allen Messtagen mit Ausnahme des 1. PED und des 1. POD. Die Untersuchungen wurden mit dem leberspezifischen Kontrastmittel Primovist® (Primovist® 0,25 mmol/ml Injektionslösung, Bayer Schering Pharma) durchgeführt. Alle Aufnahmen wurden am selben, klinikeigenen Gerät erstellt. In wenigen Ausnahmen wurden für die prä-PVE-Analyse aktuelle Fremdbilder (Aufnahme max. vier Wochen zuvor) in vergleichbarer Qualität verwendet. Die post-PVE-Untersuchungen fanden mit max. einem Tag Verzögerung statt, wenn es sich durch die hohe Auslastung des Magnetresonanztomographen nicht anders realisieren ließ. Neben der routinemäßigen Befundung durch die untersuchenden Radiologen wurde auf eine potenzielle Rekanalisation des rechten bzw. auf eine neu aufgetretene Stenose oder Thrombose des linken Pfortaderastes geachtet, die den Erfolg der PVE beeinträchtigt hätten.

2.3.3. Volumetrie der Leber

Die jeweiligen MRT-Aufnahmen wurden anschließend mithilfe des Programms Visage® (Visage Imaging GmbH, Berlin, Deutschland) volumetrisch analysiert. Dabei wurden die Strukturen zunächst in jedem axialen Schnittbild durch den erfahrenen Untersucher manuell umrandet. Nachfolgend berechnete das Programm die Volumina anhand der Schichtdicke der Bilder. Jede Volumetrie wurde durch mindestens einen weiteren erfahrenen Untersucher supervidiert und validiert. Folgende Strukturen wurden dabei erfasst:

- Gesamtlebervolumen (Total Liver Volume; TLV)
- Tumolvolumen
- Volumen Segment II und III \triangleq zukünftiges Leberresidualvolumen (FLRV)
- Volumen Segment I-IV \triangleq nicht-embolisierter Leberlappen (LLV)
- Volumen Segment V-VIII \triangleq embolisierter Leberlappen (RLV)
- Volumen Segment I.

Daraus ließen sich folgende Daten berechnen (Tab. 3):

Parameter	Berechnung
Funktionelles Lebervolumen = Total Functional Liver Volume (TFLV)	TLV – Tumolvolumen
prozentualer Anteil des LLV am TFLV = LLV / TFLV	$(LLV / TFLV) * 100$
prozentualer Anteil des RLV am TFLV = RLV / TFLV	$(RLV / TFLV) * 100$
Degree of Hypertrophy	$LLV / TFLV_{\text{Nachuntersuchung}} - LLV / TFLV_{\text{Voruntersuchung}}$
Degree of Atrophy	$RLV / TFLV_{\text{Nachuntersuchung}} - RLV / TFLV_{\text{Voruntersuchung}}$
prozentuales Wachstum des LLV	$[(LLV_{\text{Nachuntersuchung}} * 100) / LLV_{\text{Voruntersuchung}}] - 100$
prozentuale Atrophie des RLV	$[(RLV_{\text{Nachuntersuchung}} * 100) / RLV_{\text{Voruntersuchung}}] - 100$
Lebervolumen 1.POD	$TFLV_{\text{prä-OP}} - (\text{Resektatvolumen} * 1,13)$
Degree of Hypertrophy postoperativ	$[(\text{Lebervolumen}_{10./90.\text{POD}} / TFLV_{\text{prä-OP}}) * 100] - [(\text{Lebervolumen}_{1.\text{POD}} / TFLV_{\text{prä-OP}}) * 100]$
prozentuales Leberwachstum postoperativ	$[(\text{Lebervolumen}_{10./90.\text{POD}} / \text{Lebervolumen}_{1.\text{POD}}) * 100] - 100$

Tab. 3: Berechnete Volumenparameter der Leber

TFLV – Total Functional Liver Volume; TLV – Total Liver Volume; LLV – Left Lobe Volume; RLV – Right Lobe Volume; POD – Postoperativer Tag

2.3.4. Serumasservierung

Für die quantitative Analyse der Faktoren HGF und TGF- β_1 im Serum wurden zu jedem Messtermin im Rahmen der Blutentnahme drei Serumröhrchen entnommen. Wie durch den Hersteller der DuoSet® ELISA-Kits R&D Systems vorgegeben, wurden nach einer Gerinnungszeit von 30 Minuten 2 dieser Proben für zehn Minuten und 18°C bei 3000 g/min zentrifugiert, anschließend aliquotiert und bei -25°C gelagert. Diese Proben wurden zur Detektion von HGF genutzt. Das dritte Serumröhrchen wurde bei 4°C für 24 h inkubiert, auf gleiche Weise zentrifugiert, aliquotiert und bei -80°C gelagert. Das Probenmaterial diente zur Messung des Analyten TGF- β_1 .

2.3.5. ELISA-Untersuchungen

Für die Durchführung der Sandwich - Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) wurden die DuoSet® ELISA – Kits der Firma R&D Systems (R&D Systems Europe, Ltd., Abingdon, United Kingdom) verwendet. Im Einzelnen waren dies die Kits

Human HGF DuoSet® ELISA (Katalognummer DY294, Lotnummer 1360517) und Human TGF- β_1 DuoSet® ELISA (Katalognummer DY240, Lotnummer 1323723).

Die Sandwich-ELISA's wurden gemäß der Vorgaben durch den Hersteller R&D Systems durchgeführt. Vor der Benutzung waren die Kits, wie in der beiliegenden Anweisung empfohlen, sorgfältig validiert worden; die Ergebnisse dieser Validierungen sind im Anhang dieser Arbeit nachzuvollziehen. Die zusätzlich benötigten Reagenzien wurden aus den dafür vorgesehenen Zusatzkits DY008 (für HGF) und DY007 (für TGF- β_1), ebenfalls von R&D Systems, bezogen. Alle im lyophilisierten Zustand vorliegenden Reagenzien wurden mit dem jeweils ausgewiesenen Medium rekonstituiert und unter leichter Bewegung für mindestens 15 min. aufgelöst. Die aliquotierten Stocklösungen wurden bis zum Gebrauch bei -25°C gelagert. Alle Proben wurden in Doppelbestimmung gemessen. Auf jeder ELISA-Platte wurde ein Referenzserum als interne Kontrolle mitgeführt.

Zur Beschichtung der 96-Well-Mikrotiterplatten wurden die Capture-Antikörper der Analyten HGF bzw. TGF- β_1 auf ihre jeweils in der Kitanweisung vorgegebene Arbeitskonzentration verdünnt. Von dieser Lösung wurden 100 μ l pro Well pipettiert. Anschließend inkubierten die Platten bei Raumtemperatur über Nacht. Am nächsten Tag erfolgte nach dem Waschen der Platten die Blockierung unspezifischer Bindungen mithilfe 300 μ l/ Well der kiteigenen Lösung. Nach einer 90-minütigen Inkubationszeit wurden die Wells erneut gewaschen. Die Mikrotiterplatten standen nun für den Assay zur Verfügung.

Die Seren zur Bestimmung von HGF wurden vor der Messung 1:2 mit 50% fetalem Kälberserum (FCS) in phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) verdünnt. Für TGF- β_1 erfolgte gemäß Kitanweisung eine Serumaktivierung durch 1-molare Salzsäure und 1,2-molares Natriumhydroxid.

100 μ l/ Well der 7-stufigen Standardreihe bzw. der Proben inkubierten 120 min. bei Raumtemperatur, bevor nach einem erneuten Waschen 100 μ l/ Well des Detektionsantikörpers für ebenfalls 120 min. binden konnten. Nach nochmaliger Waschung wurden 50 μ l/ Well der in Arbeitskonzentration vorliegenden Streptavidin-Meerrettichperoxidase hinzugegeben und für 20 min. lichtgeschützt gelagert. Nach einem letzten Waschschrift erhielt jedes Well 100 μ l der kiteigenen Substratlösung und wurde für weitere 20 min. dunkel stehend inkubiert. Die Reaktion wurde dann

mit einer 2-molaren Schwefelsäure gestoppt und direkt anschließend die Absorption jedes Wells mit einem Fluometer (FLUOStar Optima, BMG LabTech, Ortenberg, Deutschland) bei 450 und 550 nm gemessen.

Die gemessenen Rohdaten wurden mit der Software Optima MARS (BMG LabTech, Ortenberg, Deutschland) ausgewertet. Nach einer Wellenlängenkorrektur (Rohdaten bei 450 nm – Rohdaten bei 550 nm) wurde der Blankwert von allen anderen Werten subtrahiert. Die Standardkurve ergab sich durch die Verwendung der 4-Parameter-Fit-Einstellung mit logarithmischer Einteilung der Ordinate und Abszisse. Die übrigen Werte wurden nun gegen die Daten der Standardkurve abgeglichen und die Duplikate gemittelt.

2.3.6. Labor

Zur Überwachung des post-PVE bzw. postoperativen Verlaufs wurden zu jeder Visite umfassende Laboruntersuchungen durchgeführt. Das Probenmaterial wurde an das Labor Berlin der Charité eingesandt und dort analysiert. Die konkreten Parameter sind in Tab. 4 aufgeführt.

Klinische Chemie		Gerinnung	Endokrinologie
Na ⁺ , K ⁺	Protein	Quick	Insulin
Glukose	Albumin	INR	C-Peptid
Kreatinin	Cholesterin	aPTT	
Harnstoff	Triazylglyzeride	Faktor II	
ASAT, ALAT	HDL, LDL	Faktor VII	
AP, γ-GT			
Bilirubin		Hämatologie	Sonstiges
PCHE		kleines Blutbild	Ammoniak
GLDH		HbA _{1c}	

Tab. 4: Erfasste Laborparameter

ASAT – Aspartat-Aminotransferase; ALAT – Alanin-Aminotranferase; AP – alkalische Phosphatase; γ-GT – Gamma-Glutamyltransferase; PCHE – Pseudocholinesterase; GLDH – Glutamatdehydrogenase; HDL – High-Density-Lipoprotein; LDL – Low-Density-Lipoprotein; aPTT – aktivierte partielle Thromboplastinzeit; INR – international normalized ratio

2.4. Komplikationen

Post-PVE bzw. post-OP auftretende Komplikationen wurden mit der Klassifikation nach Clavien-Dindo erfasst (Tab. 5)⁹⁷.

Grad	Definition
I	Jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit einer pharmakologischen/ chirurgischen/ endoskopischen/ radiologischen Intervention. erlaubte Therapien: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte; Physiotherapie und am Patientenbett behandelbare Wundinfektionen
II	Notwendigkeit einer pharmakologischen Therapie mit Medikamenten, die nicht unter I fallen; einschließlich Bluttransfusionen und parenteraler Ernährung
III	Komplikationen, die eine chirurgische/ endoskopische/ radiologische Intervention erfordern
IIIa	ohne Allgemeinanästhesie
IIIb	mit Allgemeinanästhesie
IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich des zentralen Nervensystems), die einer intensivmedizinischen Versorgung bedürfen
IVa	Dysfunktion eines Organs (einschließlich Dialyse)
IVb	Multiorgandysfunktion
V	Tod des Patienten

Tab. 5: Einteilung von Komplikationen nach Clavien-Dindo

Das Auftreten von postoperativem Leberversagen (PHLF) wurde mithilfe des ISGLS-Scores klassifiziert (Tab. 6)²³; dafür wurden unter Berücksichtigung der 50-50-Criteria²⁵ am 5.POD gemessene Bilirubin- sowie INR-Werte einbezogen.

A	PHLF zeigt sich im pathologischen Verlauf der Laborparameter; jedoch keine Veränderung des klinischen Managements nötig
B	PHLF erfordert eine Abweichung vom gewöhnlichen klinischen Management, jedoch ohne invasive Therapiemaßnahmen
C	PHLF erfordert invasive Therapiemaßnahmen

Tab. 6: Einteilung des postoperativen Leberversagens nach ISGLS

*PHLF – Post-Hepatectomy Liver Failure
ISGLS – International Study Group of Liver Surgery*

2.5. Intraoperativ erfasstes Resektatvolumen

Das Resektatvolumen wurde direkt nach der Entnahme ex situ mithilfe einer Verdrängungsvolumetrie ermittelt. Dazu wurde ein Gefäß mit Ablaufrohr so weit mit Wasser befüllt, bis keine Flüssigkeit mehr über den Ablaufstutzen austreten konnte. Dann wurde das Resektat in das befüllte Gefäß überführt und das durch die Leber verdrängte, überlaufende Wasser in einem Messzylinder aufgefangen, solange, bis keine Flüssigkeit mehr entwich. Das Volumen des auf diese Weise aufgefangenen Wassers entsprach dem Resektatvolumen. Zur Korrektur der nicht mehr vorhandenen Perfusion, die das Volumen erhöht, wurde das Ergebnis mit dem Faktor 1,13 multipliziert⁹⁸.

2.6. Statistische Datenanalyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit dem Programm IBM SPSS ® Statistics Version 23 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Soweit nicht anders ausgewiesen, werden die Daten als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Ein p-Wert von <0,05 wird als signifikant angesehen. Der Wilcoxon-Test wurde für verbundene Stichproben zur Auswertung intervallskalierter Variablen genutzt. Bei unverbundenen Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test bzw. Kruskal-Wallis-Test verwendet. Potenzielle Korrelationen zwischen zwei metrischen Variablen wurden mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten ermittelt. Regressionsanalysen wurden mit dem linearen stufenweisen Regressionsmodell (listenweiser Fallausschluss) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Charakteristika der Studienpopulation

3.1.1. Eingeschlossene Patienten und Dropoutgründe

66 von zuvor 126 gescreenten Patienten wurden im Zeitraum vom 20.03.2012 bis 18.11.2014 in die Studie eingeschlossen. Häufige Gründe, die eine Teilnahme verhinderten, waren große Distanzen zwischen Wohnort und Charité bzw. Wohnort im Ausland, Lebervoroperationen oder fehlendes Einverständnis. 39 Patienten durchliefen das Studienprotokoll (Abb. 6). 27 Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus. Der häufigste Grund bestand bei 21 Patienten in einer Änderung des Therapieregimes nach der Befundung des im Rahmen dieser Studie durchgeführten prä-PVE-MRT. Bei 5 Patienten wurde ein anderer Resektionstyp gewählt, ein Patient hatte durch eine vorbestehende Pfortaderthrombose rechts ein ausreichend hypertrophiertes FLRV, 3 Patienten wurden offen pfortaderembolisiert und 3 weitere Patienten erhielten einen In-Situ-Split. Bei 9 Patienten wurde durch das im Rahmen der Studie durchgeführte MRT eine palliative Situation festgestellt. 6 Patienten widerriefen post-PVE ihre Einwilligung zur Studienteilnahme, eine Patientin entzog postoperativ ihr Einverständnis. 6 Patienten erwiesen sich intraoperativ als inoperabel.

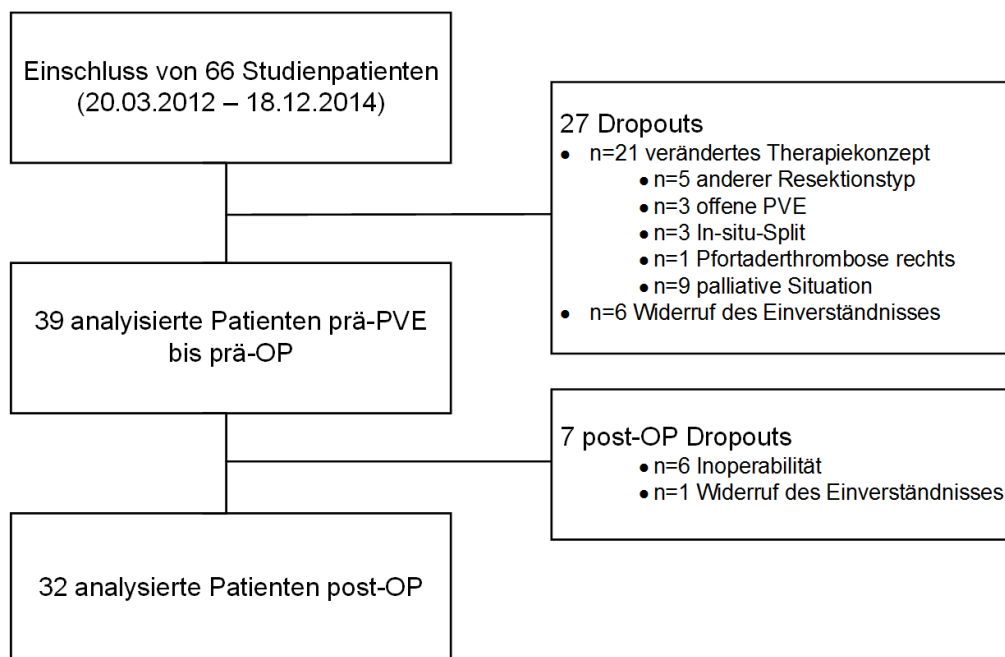


Abb. 6: eingeschlossene Studienpatienten

PVE – portalvenöse Embolisation

3.1.2. Analyisierte Patienten

3.1.2.1. Patientencharakteristika bei Studieneinschluss

Wichtige Charakteristika der 39 Studienpatienten zeigt Tab. 7. Die Mehrzahl der Patienten litt an einem primären Lebertumor. Bei 5 Patienten ergab sich nach dem initial als maligne eingestuftem Befund postoperativ eine benigne Diagnose. Dazu gehörten Mirizzi-Syndrom (n=1), IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis (n=1), Neurom des extrahepatischen Gallengangs (n=1) und fokale noduläre Hyperplasie (n=1). In einem Fall konnte die Diagnose nicht abschließend geklärt werden.

Die Studienpopulation wurde auf Zeichen einer gestörten Leberfunktion untersucht. Bei 5 der 39 Patienten zeigte sich im histopathologischen Leberparenchyembefund eine fortgeschrittene Fibrose (Grad 3 nach Metavir⁹⁹) oder Zirrhose, woraufhin eine Einteilung in ein parenchymgesundes (n=34) und ein parenchymerkranktes (n=5) Kollektiv vorgenommen wurde.

	parenchymgesunde Patienten	parenchymerkrankte Patienten
Patienten, n, (%)	34 (87%)	5 (13%)
männlich	20 (59%)	4 (80%)
weiblich	14 (41%)	1 (20%)
Alter	62 ± 11 Jahre	69 ± 11 Jahre
Body Mass Index	25,2 ± 3,8	26 ± 3,3
Diagnosen, n, (%)		
Klatskin-Tumor	9 (26%)	3 (60%)
Cholangiozelluläres Karzinom	6 (18%)	-
Hepatozelluläres Karzinom	1 (3%)	-
Gallenblasenkarzinom	3 (9%)	1 (20%)
Kolorektale Lebermetastasen	11 (32%)	-
benigne	4 (12%)	1 (20%)
ASA-Code, n, (%)		
1	2 (6%)	-
2	21 (62%)	4 (80%)
3	11 (32%)	1 (20%)
neoadjuvante Chemotherapie, n, (%)	12 (35%)	-
Virale Hepatitis, n, (%)	-	1 (20%)
Child-Turcotte-Pugh-Score, n, (%)		
A	-	3 (60%)
B	-	2 (40%)

Tab. 7: Charakteristika der Studienpopulation

ASA – American Society of Anesthesiologists

3.1.2.2. Klinische Parameter prä-PVE und prä-OP

In Tab. 8 wurden wichtige klinische Parameter der Zeitpunkte prä-PVE sowie prä-OP der parenchymerkrankten und parenchymgesunden Patienten dargestellt. Die durch den LiMAX-Test gemessene globale Leberfunktion änderte sich innerhalb der Untersuchungszeitpunkte nicht. Durch das Wachstum des zukünftig verbleibenden Leberrestes (Segmente II und III) erhöhte sich dessen Funktion in beiden Patientengruppen hochsignifikant. Mit Ausnahme des Gesamtbilirubins, welches präoperativ in beiden Kohorten niedriger als vor PVE war, unterschieden sich die gezeigten Laborparameter an beiden Zeitpunkten nicht voneinander. Es zeigten sich sowohl prä-PVE als auch prä-OP im parenchymerkrankten Kollektiv höhere HGF-Spiegel. Des Weiteren unterschieden sich diese Patienten durch ihre höheren Bilirubinwerte sowie niedrigere INR-Werte prä-PVE und ihre deutlich höheren γ -GT – Werte prä-OP von den Parenchymgesunden.

3.1.2.3. Komplikationen post-PVE

Der Zeitraum post-PVE verlief komplikationsarm. 72% der Patienten zeigten post-PVE keine bis milde Laborwertveränderungen (Clavien-Dindo I), dies entsprach 4 Patienten der parenchymerkrankten und 24 Patienten der parenchymgesunden Kohorte. 9 parenchymgesunde Patienten erhielten zur Prophylaxe einer Cholangitis Ciprofloxacin und entsprachen demnach Clavien-Dindo II. Nur bei 4 Patienten war eine Intervention (Clavien-Dindo IIIa) nötig; in 3 Fällen wurde eine ERCP mit Endoprothesenwechsel durchgeführt, eine parenchymerkrankte Patientin entwickelte eine postinterventionelle Galleleckage, die durch eine CT-gestützte Drainage therapiert wurde.

	parenchymgesunde Patienten (n=34)			parenchymerkrankte Patienten (n=5)			p (Unterschiede parenchymgesunde vs. parenchymerkrankte Patienten)	
	prä-PVE	prä-OP	p	prä-PVE	prä-OP	p	prä-PVE	prä-OP
LiMax (µg/kg/h)	422 ± 121	421 ± 132	0,270	354 ± 52	391 ± 53	0,345	0,136	0,534
FLRVF (µg/kg/h)	88 ± 32	120 ± 32	<0,001	92 ± 24	140 ± 19	0,043	0,585	0,083
HGF (pg/ml)	773 ± 321	915 ± 429	0,166	2801± 2293	2917± 1867	0,686	0,019	0,004
TGF-β₁ (pg/ml)	18791± 7024	16703± 5138	0,865	16284± 3770	18872± 4985	0,043	0,585	0,714
Bilirubin (mg/dl)	1,2 ± 1,7	0,7 ± 0,5	0,009	2,1 ± 1,7	0,9 ± 0,5	0,043	0,048	0,280
INR	1 ± 0,1	1 ± 0,01	0,700	1,1 ± 0,04	1,1 ± 0,1	0,786	0,044	0,124
AP (U/l)	167 ± 141	174 ± 127	0,335	235 ± 101	409 ± 332	0,225	0,159	0,088
γ-GT (U/l)	277 ± 377	211 ± 208	0,662	350 ± 238	632 ± 546	0,225	0,193	0,036
ALAT (U/l)	43 ± 21	46 ± 25	0,150	57 ± 15	41 ± 13	0,080	0,674	0,914
ASAT (U/l)	58 ± 49	41 ± 26	0,228	58 ± 29	47 ± 10	0,500	0,556	0,136
CRP (mg/l)	1,1 ± 1,7	1,2 ± 1,7	0,192	1,6 ± 1,1	1,7 ± 1,2	0,686	0,097	0,066

Tab. 8: Leberfunktionsparameter der Studienpopulation

Angegeben wurden wichtige Leberfunktionsparameter der parenchymgesunden (n=34) und parenchymerkrankten (n=5) Patienten zu den Zeitpunkten prä-PVE und prä-OP (innerhalb der Gruppen mit p-Wert) sowie der p-Wert der Unterschiede innerhalb beider Gruppen zu den Zeitpunkten prä-PVE und prä-OP.

PVE – portalvenöse Embolisation; LiMax – Maximum Liver Function Capacity Test; FLRVF – Future Liver Remnant Liver Volume Function (gemessen am LiMax); HGF – Hepatocyte Growth Factor; TGF-β₁ – Transforming Growth Factor-β₁; INR – International Normalized Ratio; AP – alkalische Phosphatase; γ-GT – Gamma-Glutamyltransferase; ASAT – Aspartat-Aminotransferase; ALAT – Alanin-Aminotranferase; CRP – C-reaktives Protein

3.1.2.4. Operative Verfahren und postoperativer Verlauf

Alle Patienten erhielten vor ihrer geplanten ausgedehnten Leberresektion eine Leberpräkonditionierung in Form einer PVE. Die OP fand durchschnittlich nach 29 ± 6 Tagen statt. Durchgeführte Prozeduren, OP-Dauer sowie stationäre Aufenthaltsdauer und Komplikationen sind Tab. 9 zu entnehmen.

Zu den schwerwiegenderen Komplikationen zählten Leberinsuffizienz (PHLF nach ISGLS), Biliom (n=3), Galleleckage (n=12), Sepsis (n=12) und Nachblutung (n=3), die unter anderem die Anlage einer Spül-Saug- bzw. CT-gestützten Drainage oder operative Revision sowie eine kalkulierte Antibiotikatherapie erforderlich machten.

	parenchymgesunde Patienten (n=29)		parenchymerkrankte Patienten (n=3)		p
operative Verfahren, n (%)					
Hemihepatektomie rechts	2	(7)	-		*
Hemihepatektomie erweitert rechts	17	(59)	2	(67)	*
Trisektorektomie	10	(34)	1	(33)	*
Inoperabilität	4 von 34 (12)		2 von 5 (40)		*
OP-Dauer (min.)	339 \pm 83		298 \pm 45		0,422
stationärer Aufenthalt [d, Durchschnitt (Streubreite)]					
davon ICU	30	(10 bis 90)	54	(28 bis 90)	0,065
	6	(1 bis 79)	18	(1 bis 50)	0,458
Komplikationen [Clavien-Dindo, n, (%)]					0,893
keine	3	(10)	-		*
I	2	(7)	-		*
II	4	(14)	2	(67)	*
IIIa	13	(46)	-		*
IIIb	3	(10)	-		*
IVa	-		-		*
IVb	1	(3)	-		*
V	3	(10)	1	(33)	*
PHLF nach ISGLS, n (%)					0,448
kein PHLF	19	(66)	1	(33)	*
PHLF Grad A	-		-		*
PHLF Grad B	1	(3)	1	(33)	*
PHLF Grad C	9	(31)	1	(33)	*

Tab. 9: Operative Verfahren und postoperativer Verlauf

ICU – Intensive Care Unit; PHLF – Post Hepatectomy Liver Failure; ISGLS – International Study Group of Liver Surgery

*Angabe des p-Werts nicht möglich, da der Stichprobenumfang zu gering für den entsprechenden statistischen Test war.

3.2. Ergebnisse der volumetrischen Daten

3.2.1. Gesamtwachstum und –atrophie der Leber prä-PVE bis prä-OP

Die Volumenveränderungen der Parameter TFLV, FLRV (Segmente II-III), LLV (Segmente I-IV) sowie RLV (Segmente V-VIII) am 28.PED im Vergleich zu prä-PVE sind in Tab. 10 ersichtlich.

Parameter	prä-PVE	28.PED	p
TFLV (ml)	1706 ± 445	1640 ± 384	0,168
Segmente II+III (ml)	365 ± 127	500 ± 163	<0,001
Segmente II+III/ TFLV (%)	22 ± 5	30 ± 6	<0,001
Segmente I-IV (ml)	660 ± 171	836 ± 210	<0,001
Segmente I-IV/ TFLV (%)	39 ± 6	51 ± 6	<0,001
Segmente V-VIII (ml)	1046 ± 320	817 ± 231	<0,001
Segmente V-VIII/ TFLV (%)	61 ± 6	49 ± 7	<0,001

Tab. 10: Veränderungen der Lebervolumina

PVE – portalvenöse Embolisation; PED – Tag post-Embolisation; TFLV – Total Functional Liver Volume

Das TFLV veränderte sich trotz hypertrophierendem LLV und atrophierendem RLV an keinem Testtag. Das FLRV wuchs durchschnittlich um $40,6 \pm 21,8\%$ ($p < 0,001$; Streubreite 8,4 bis 100,3%) im Vergleich zu prä-PVE. Der Anteil der Segmente II und III am TFLV vergrößerte sich um $8,8 \pm 3,4\%$ ($p < 0,001$; Degree of Hypertrophy). Der Volumenzuwachs des LLV betrug im Mittel $30 \pm 14,9\%$ ($p < 0,001$; Streubreite 9,9 bis 69,7%) und vergrößerte seinen Anteil am TFLV (Degree of Hypertrophy) um $12,2 \pm 4\%$ ($p < 0,001$).

Das Verhältnis der Segmente II und III (FLRV) zum TFLV am Zeitpunkt prä-PVE wirkte sich auf ihr Wachstum post-PVE aus. Patienten, deren FLRV einen hohen prozentualen Anteil am TFLV ausmachten, zeigten ein geringeres prozentuales Wachstum dieser Segmente als Patienten mit einem kleinen Anteil des FLRV am TFLV ($p = 0,028$; Abb. 7).

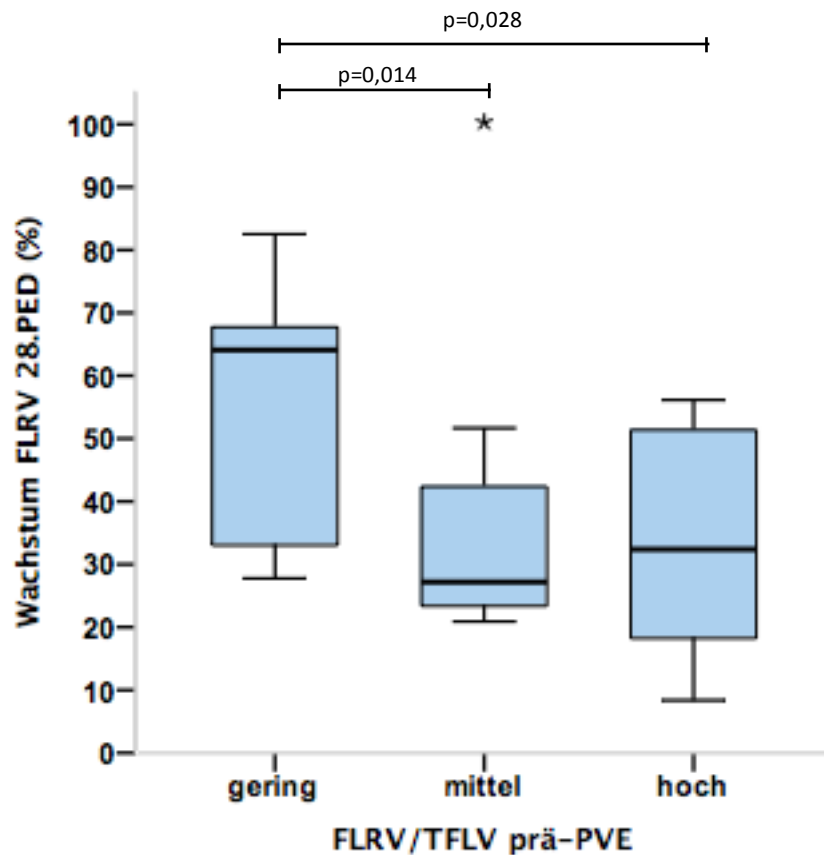


Abb. 7: Einfluss des Verhältnisses der Segmente II und III (FLRV) am funktionellen Lebervolumen (TFLV) prä-PVE auf das prozentuale Wachstum der Segmente II, III am 28.PED

FLRV – Future Liver Remnant Volume (Segmente II, III); TFLV – Total Functional Liver Volume; PVE – portalvenöse Embolisation; PED – Tag post-Embolisation

3.2.2. Dynamik der Volumenveränderungen der Leber prä-PVE bis prä-OP

Das stärkste Wachstum des LLV fand mit über 19% ($p < 0,001$; Streubreite 1,4 bis 49,7%) innerhalb der ersten 7 Tage post-PVE statt, bis einschließlich des 28.PED hypertrophierte dieser hochsignifikant (Tab. 11). Der RLV atrophierte kontinuierlich über den gesamten Beobachtungszeitraum post-PVE, auch hier stellte sich die erste Woche nach PVE als Zeitspanne der stärksten Atrophie dar (Tab. 11). Es bestanden keine Unterschiede zwischen parenchymgesunden und parenchymerkrankten Patienten.

	7.PED	14.PED	21.PED	28.PED
Wachstum Seg.I-IV (%)	19,4 ± 11,1	26,5 ± 16,1	29,1 ± 14,8	30 ± 14,9
p	<0,001	<0,001	0,017	0,111
Degree of Hypertrophy	6,2 ± 3,2	9,1 ± 3,4	11,4 ± 3,5	12,2 ± 4
p	<0,001	<0,001	<0,001	0,008
Atrophie Seg. V-VIII (%)	9,6 ± 11,8	16,7 ± 11,7	25,8 ± 15,1	28,9 ± 17,2
p	<0,001	<0,001	<0,001	0,037
Degree of Atrophy	6,2 ± 3,2	9,1 ± 3,4	11,4 ± 3,5	12,2 ± 4
p	<0,001	<0,001	<0,001	0,008

Tab. 11: Dynamik der Volumenveränderungen des linken (Segmente I-IV) und rechten Leberlappens (Segmente V-VIII)

*Seg. – Segment; PED – Tag post-Embolisation
 Prozentuales Wachstum bzw. Atrophie und Degree of Hypertrophy bzw. Atrophy beziehen sich jeweils auf die Größe des linken/ rechten Leberlappens vor portalvenöser Embolisation.
 p angegeben für die Veränderung zum vorherigen Testtag*

3.2.3. Postoperatives Leberwachstum

Direkt postoperativ verblieben durchschnittlich 809 ± 215 ml in situ (p<0,001; Streubreite 501 bis 1197 ml; Tab. 12). Bis zum 90.POD hypertrophierte die Leber um 452 ± 269 ml (p<0,001; Streubreite 98 bis 1022 ml). Im Vergleich zum Zustand prä-PVE war die Leber am 90.POD um 24,9 ± 14% kleiner (p<0,001, Tab. 12).

	prä-OP	1.POD	10.POD	90.POD
Volumen (ml)	1661 ± 371	809 ± 215	1072 ± 215	1261 ± 261
p		<0,001	<0,001	0,001
Wachstum (%)			37,5 ± 33,8	66,8 ± 49,9
p			<0,001	<0,001
Degree of Hypertrophy			16,8 ± 13	28,8 ± 16,5
p			<0,001	0,291
Volumen im Vergleich zu prä-PVE (%)		-52 ± 10,6	-34,6 ± 11,5	-24,9 ± 14
p		<0,001	<0,001	<0,001

Tab. 12: postoperatives Leberwachstum

*PVE – portalvenöse Embolisation; POD – postoperativer Tag
 prozentuales Wachstum und Degree of Hypertrophy beziehen sich jeweils auf die Größe des rechten Leberlappens prä-OP; p angegeben für die Veränderung zum vorherigen Testtag*

Außerdem wurde der Einfluss des Leberresidualvolumens in Relation zum präoperativen Gesamtlebervolumen auf die Leberregeneration untersucht. Die

Studienpopulation wurde dafür hinsichtlich dieses Parameters im Median, der bei 46% Leberresidualvolumen lag, in 2 Subgruppen unterteilt. Die absoluten Lebervolumina beider Subgruppen unterschieden sich signifikant am 1.POD, jedoch nicht mehr am 10. bzw. 90.POD voneinander (Tab. 13). Patienten mit einem Leberresidualvolumen <46% des präoperativen Gesamtlebervolumens zeigten ein an mehreren Parametern messbares stärkeres Wachstum (Tab. 13).

	Leberresidualvolumen <46%	Leberresidualvolumen >46%	p
Lebervolumen 1.POD (ml)	688 ± 73	937 ± 53	0,010
Lebervolumen 10.POD (ml)	1012 ± 63	1154 ± 74	0,154
Lebervolumen 90.POD (ml)	1292 ± 98	1224 ± 47	0,780
Wachstum 10.POD (%)	55,6 ± 10,9	24,7 ± 7,6	0,020
Wachstum 90.POD (%)	92,9 ± 14,3	32,7 ± 5,2	0,003
Degree of Hypertrophy 10.POD	21,6 ± 3,6	13,9 ± 4,3	0,096
Degree of Hypertrophy 90.POD	36,7 ± 4,7	18,5 ± 2,7	0,012

Tab. 13: Postoperatives Leberwachstum <46% bzw. >46% Leberresidualvolumen

POD – postoperativer Tag. Das verbliebene Lebervolumen wird definiert als der Anteil des postoperativen Leberresidualvolumens am präoperativen Gesamtlebervolumen.

3.3. Ergebnisse des LiMAx-Leberfunktionstests

Die durch den LiMAx-Test gemessene Leberfunktion veränderte sich bei parenchymgesunden Patienten post-PVE nicht. Am 1.POD fielen die LiMAx-Werte ab ($p < 0,001$) und stiegen dann zum 10.POD ($p < 0,001$) sowie zum 90.POD ($p = 0,001$) an. Verglichen mit der Leberfunktion prä-PVE war diese am 90.POD um $11,6 \pm 33,5\%$ niedriger ($p = 0,042$; Abb. 8A).

Die parenchymerkrankten Patienten (Abb. 8B) zeigten am 1. (426 ± 135 vs. 273 ± 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; $p = 0,016$), 7. (471 ± 47 vs. 264 ± 28 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; $p < 0,001$) und 14.PED (467 ± 162 vs. 323 ± 64 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; $p = 0,027$) sowie am 90.POD (335 ± 113 vs. 165 ± 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; $p = 0,027$) niedrigere LiMAx-Werte als das parenchymgesunde Kollektiv.

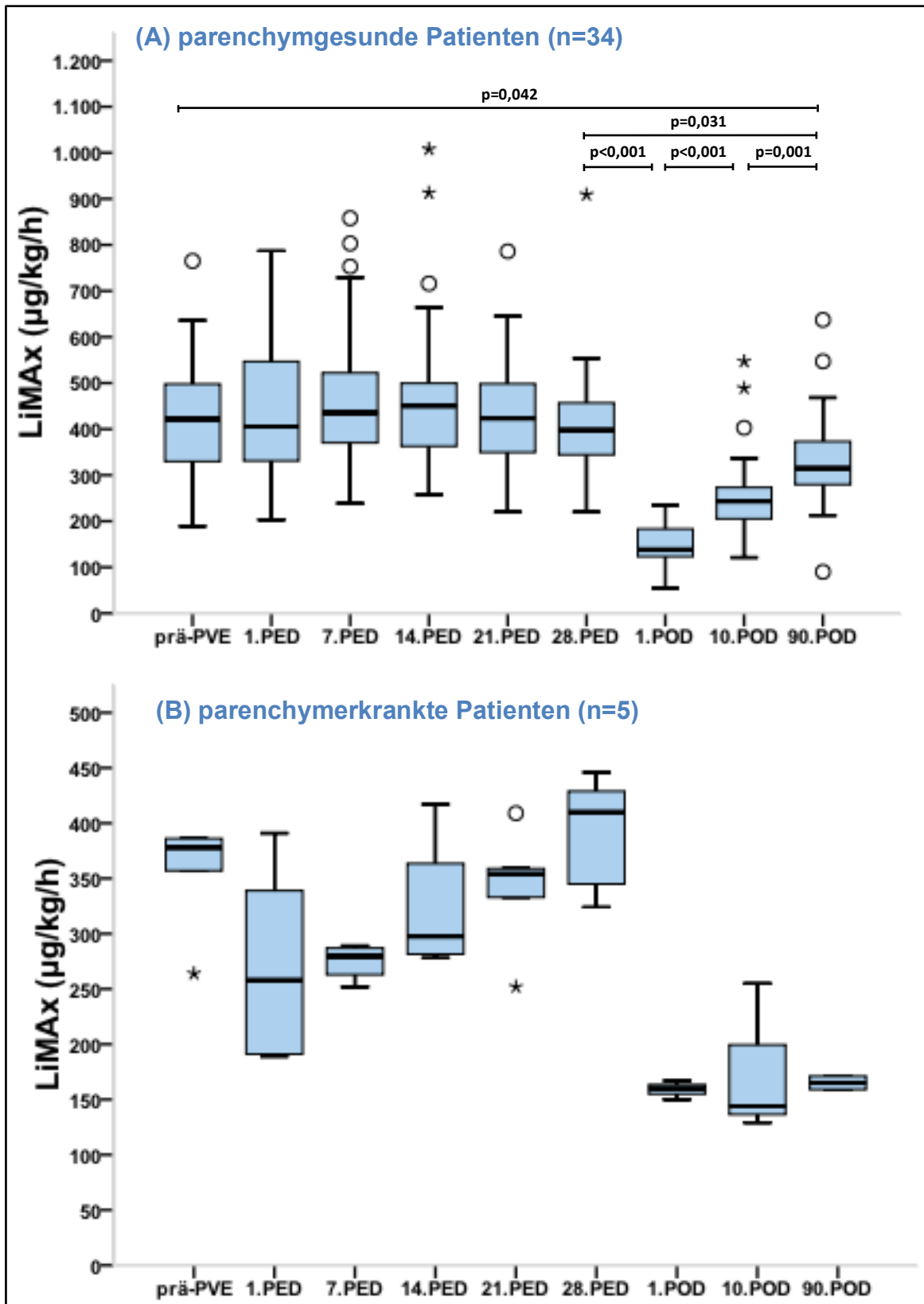


Abb. 8: Verlauf des LiMAX-Leberfunktionstests

PVE – portalvenöse Embolisation; PED – Tag post-Embolisation; POD – postoperativer Tag;
 LiMAX – Maximum Liver Function Capacity Test
 Zu beachten ist hier die bei parenchymerkrankten von parenchymgesunden Patienten abweichende Achseneinteilung.

Während sich der LiMAx-Test im parenchymgesunden Kollektiv am 1.PED nicht veränderte (422 ± 121 prä-PVE zu 426 ± 135 am 1.PED; $p=0,912$), fiel er bei parenchymerkrankten Patienten von $354 \pm 51,8$ auf 274 ± 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ($p=0,08$) ab (Abb. 8B). Zwar verfehlte diese Veränderung die Signifikanzgrenze, dennoch zeigte sich, dass diese Patienten stärker auf die Intervention reagierten als die parenchymgesunden Patienten. Bis zum 28.PED erhöhten sich die LiMAx-Werte kontinuierlich, jedoch ohne dabei das Signifikanzniveau zu erreichen. Postoperativ veränderte sich die Leberfunktion am 1. (159 ± 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), 10. (176 ± 69 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) und 90.POD (165 ± 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) kaum.

In beiden Patientenkollektiven bestanden zu keinem Zeitpunkt Zusammenhänge zwischen der mittels LiMAx-Test gemessenen Leberfunktion und der Höhe der Serumspiegel von HGF und TGF- β_1 oder deren prozentualen Veränderungen.

3.4. Ergebnisse der Serumspiegelveränderungen von HGF und TGF- β_1

3.4.1. Verlauf der HGF- und TGF- β_1 - Serumspiegel prä-PVE bis prä-OP

Prä-PVE und post-PVE wiesen parenchymerkrankte im Vergleich zu parenchymgesunden Patienten signifikant höhere HGF-Spiegel auf (Tab. 14). Am 1.PED zeigten beide Gruppen einen Anstieg der HGF-Konzentrationen im Serum. Am 1.PED wichen die HGF-Absolutwerte von parenchymerkrankten und parenchymgesunden Patienten voneinander ab ($p=0,002$), die prozentualen HGF-Anstiege zeigten keinen signifikanten Unterschied ($157 \pm 134\%$ vs. $109 \pm 120\%$; $p=0,334$). Im Kollektiv der parenchymgesunden Patienten konnte am 1.PED die höchste HGF-Konzentration im gesamten Zeitraum post-PVE beobachtet werden, danach fielen die Werte kontinuierlich ab und erreichten am 28.PED das Baseline-Niveau von prä-PVE ($p=0,083$; Abb. 9A). Parenchymerkrankte Patienten hingegen zeigten zwischen PVE und OP anhaltend erhöhte HGF-Spiegel, der Unterschied zu prä-PVE war jedoch nur bis einschließlich des 7.PED statistisch signifikant ($p=0,043$; Abb. 9B).

	parenchymgesunde Patienten (n=34)	parenchymerkrankte Patienten (n=5)	p
HGF-Serumspiegel			
prä-PVE	773,5 ± 320,8	2800,8 ± 2292,8	0,016
1.PED	1429,9 ± 689,9	6060,3 ± 3800,6	0,002
7.PED	1128,8 ± 613,5	6305,6 ± 4112,4	0,001
14.PED	1104,6 ± 553,5	5490,2 ± 1627,6	<0,001
21.PED	919,5 ± 386,8	5992,6 ± 2881,3	<0,001
28.PED	915,3 ± 429,5	2916,9 ± 1866,5	0,003
TGF- β_1-Serumspiegel			
prä-PVE	18791,1 ± 7024,4	16284,4 ± 3770,3	0,61
1.PED	16395,4 ± 5957,9	15600,6 ± 6818,2	0,61
7.PED	20350,5 ± 6538,3	18335 ± 3039,6	0,61
14.PED	21590,8 ± 6262,7	18963,7 ± 6931,4	0,48
21.PED	20076,5 ± 6465,8	17084,9 ± 6735,3	0,37
28.PED	16703,8 ± 5138,1	18872,2 ± 4984,9	0,33

Tab. 14: HGF- und TGF- β_1 -Serumspiegel präoperativ (in pg/ml)

HGF – Hepatocyte Growth Factor; TGF- β_1 – Transforming Growth Factor- β_1 ; PVE – portalvenöse Embolisation; PED – Tag post-Embolisation

Im Gegensatz zu HGF unterschieden sich die Patientenkollektive in Hinblick auf TGF- β_1 -Serumspiegel zu keinem Zeitpunkt voneinander (Tab. 14). Die Werte der parenchymerkrankten Patienten veränderten sich an keinem Testtag signifikant (Abb. 10 B), während das parenchymgesunde Kollektiv einen hochsignifikanten Abfall von TGF- β_1 um 12±14% am 1.PED aufwies (p<0,001; Abb. 10A). Letzteres zeigte dann vom 1. zum 7. PED einen ebenfalls hochsignifikanten Anstieg der TGF- β_1 -Spiegel um 27±23% (p<0,001), welche bis einschließlich des 14.PED verglichen zu prä-PVE erhöht blieben (p=0,002) und an diesem Tag ihr Maximum erreichten. In der Gruppe parenchymerkrankter Patienten fiel TGF- β_1 am 1.PED hingegen nur um 4±30% ab.

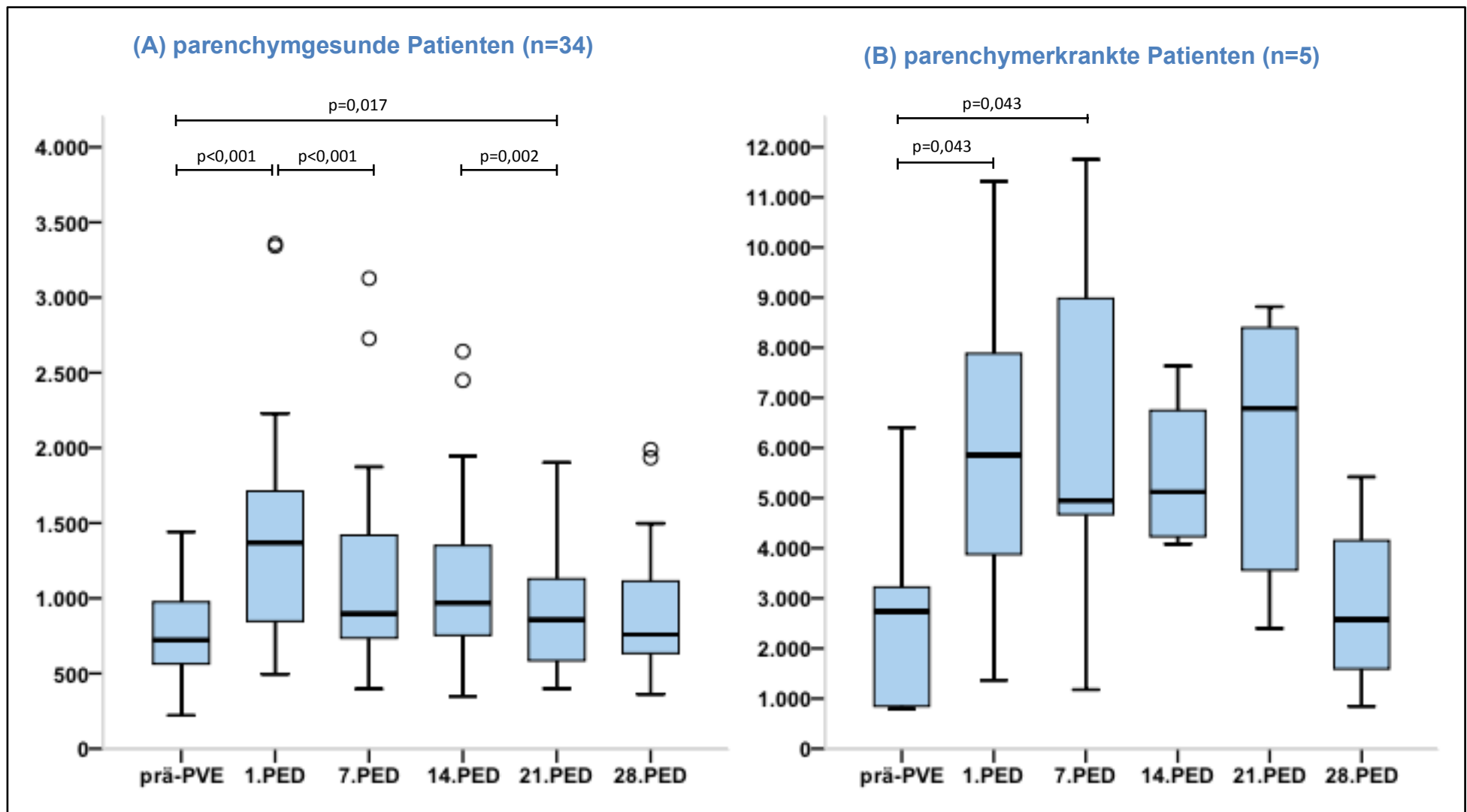


Abb 9: Verlauf der HGF-Serumspiegel präoperativ (in pg/ml)

HGF – Hepatocyte Growth Factor; PVE – portalvenöse Embolisation; PED – Tag post-Embolisation; Zu beachten ist hier die abweichende Achseneinteilung.

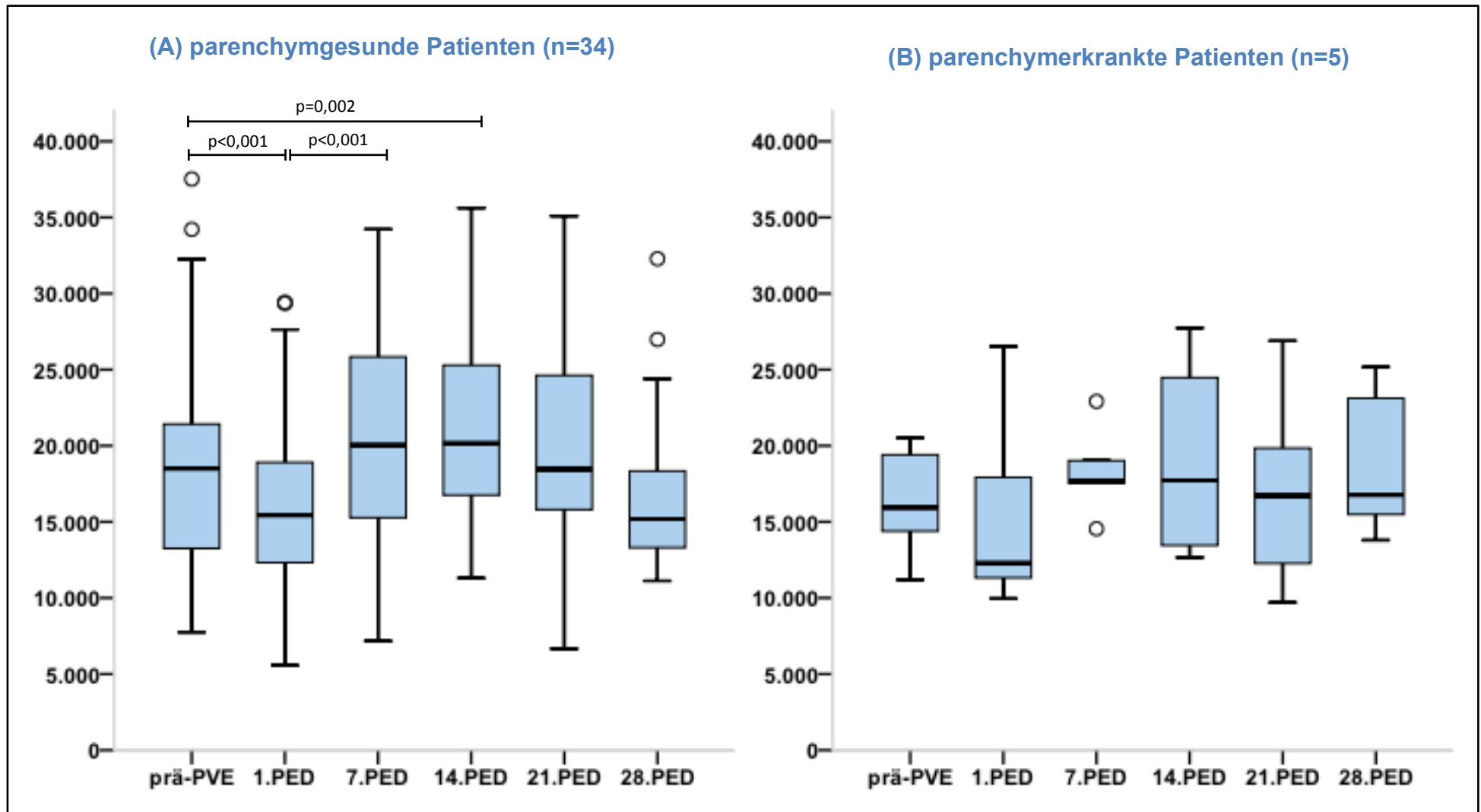


Abb. 10: Verlauf der TGF- β_1 -Serumspiegel präoperativ (in pg/ml)

TGF- β_1 – Transforming Growth Factor- β_1 ; PVE – portalvenöse Embolisation; PED – Tag post-Embolisation

3.4.2. Verlauf der HGF- und TGF- β_1 - Serumspiegel postoperativ

Die postoperativen HGF- bzw. TGF- β_1 –Serumspiegelveränderungen zeigten einen ähnlichen Verlauf wie post-PVE (Tab. 15; Abb. 11A-D).

	parenchymgesunde Patienten (n=29)	parenchymerkrankte Patienten (n=3)	p
HGF-Serumspiegel			
prä-OP	858,2 ± 356,4	3195,6 ± 1987,9	0,006
1.POD	5817,4 ± 2544,8	5282,5 ± 1722	0,947
10.POD	2396,8 ± 1878,8	3216,6 ± 1877,2	0,35
90.POD	764,9 ± 468,5	2511,2 ± 1660,4	0,025
TGF- β_1-Serumspiegel			
prä-OP	18515,6 ± 5737,6	18462,9 ± 4088,7	0,872
1.POD	14483,2 ± 6086,4	12723,3 ± 1398,5	0,974
10.POD	16891,8 ± 5850,4	17884,4 ± 718	0,688
90.POD	15574,1 ± 5368,2	14568,2 ± 4647,2	0,841

Tab. 15: HGF- und TGF- β_1 -Serumspiegel postoperativ (in pg/ml)

*HGF – Hepatocyte Growth Factor (in pg/ml); TGF- β_1 – Transforming Growth Factor- β_1 ;
POD – postoperativer Tag*

HGF stieg im parenchymgesunden Kollektiv am 1.POD 6-fach stärker an als am 1.PED (109±120% am 1.PED vs. 658±431% am 1.POD; $p < 0,001$); bei den parenchymerkrankten Patienten unterschieden sich beide Anstiege nicht (157±134% am 1.PED vs. 89±66% am 1.POD; $p = 0,285$). Bei den parenchymgesunden Patienten kam es hingegen zu einem deutlich stärkeren Anstieg am 1.POD (658±431% vs. 89±66%, $p = 0,006$). Am 90.POD erreichten beide Gruppen das Ausgangsniveau von prä-PVE, parenchymerkrankte Patienten zeigten auch hier signifikant höhere Werte als parenchymgesunde ($p = 0,025$).

Die TGF- β_1 -Spiegel fielen am 1.POD bei Parenchymgesunden fast doppelt so stark (-12±14% am 1.PED vs. -22±22% am 1.POD; $p = 0,048$), bei Parenchymerkrankten 7,5-fach stärker ab als am 1.PED (-4±30% am 1.PED vs. -30±9% am 1.POD; $p = 1$). Am 1.POD sanken die TGF- β_1 -Werte in beiden Kollektiven gleich stark (-30±9% vs. -22±22%; $p = 0,383$). TGF- β_1 stieg dann zum 10.POD an und fiel zum 90.POD erneut ab.

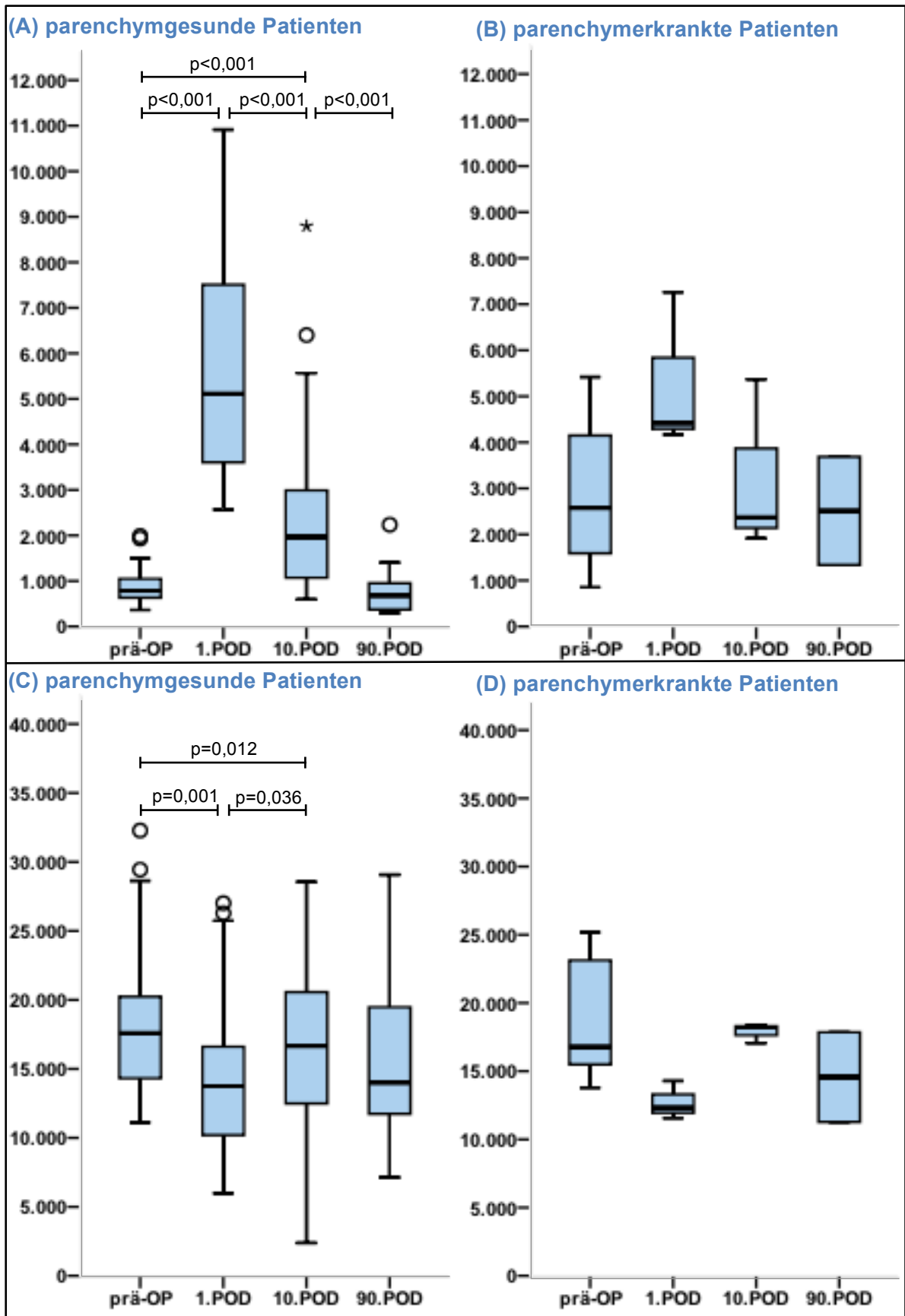


Abb. 11: Verlauf der HGF- (A, B) und TGF- β_1 -Serumspiegel (C, D) postoperativ (in pg/ml)

HGF – Hepatocyte Growth Factor; TGF- β_1 – Transforming Growth Factor- β_1 ; POD – postoperativer Tag

3.5. Zusammenhänge zwischen HGF- und TGF- β_1 – Serumspiegeln

Die HGF-Spiegel erreichten am 1.PED, die TGF- β_1 -Spiegel am 14.PED ihre Maxima im Beobachtungszeitraum post-PVE. Basierend auf dieser Beobachtung wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Anstiege beider antagonistisch wirkenden Zytokine bestehen könnte. Ein starker HGF-Anstieg am 1.PED ging mit einem starken TGF- β_1 -Anstieg am 14.PED einher ($r=0,476$; $p=0,003$; Abb. 12). Dies zeigte sich auch im parenchymgesunden Kollektiv ($r=0,479$; $p=0,006$) und überschritt bei den parenchymerkrankten Patienten knapp die Signifikanzgrenze ($r=0,942$; $p=0,058$).

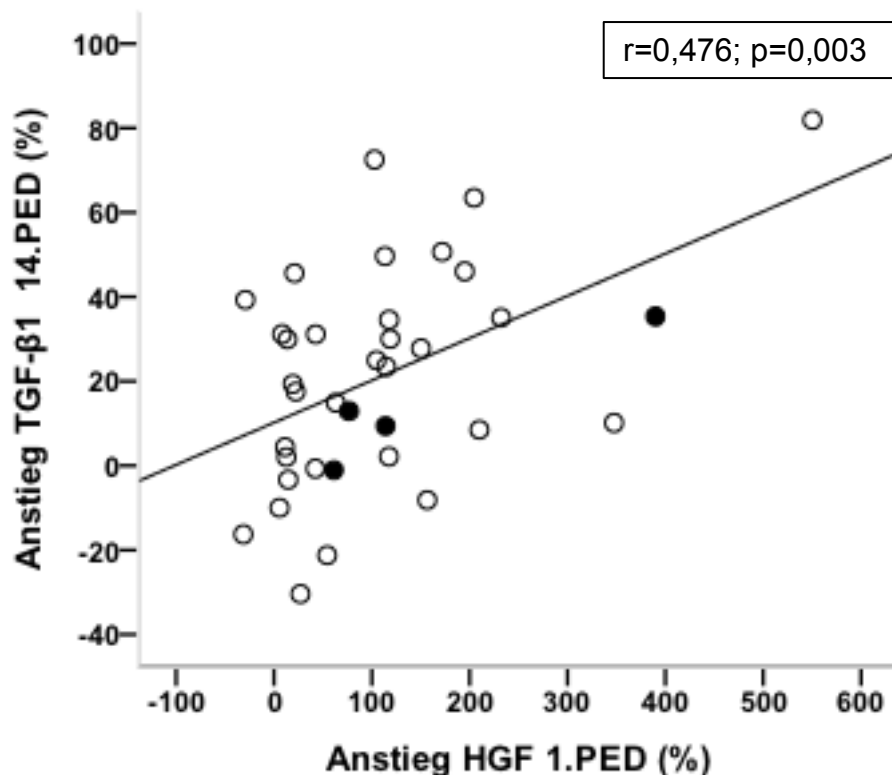


Abb. 12: Korrelation zwischen den prozentualen Serumspiegelanstiegen von HGF und TGF- β_1

HGF – Hepatocyte Growth Factor; TGF- β_1 – Transforming Growth Factor- β_1 ; PED – Tag post-Embolisation. Ausgefüllte Punkte entsprechen parenchymerkrankten Patienten. Für die prozentualen Serumspiegelveränderungen wurden die jeweiligen Testtage in Bezug zu prä-PVE gesetzt. Bei drei Patienten (davon ein parenchymerkrankter) lag am 14.PED kein Untersuchungsmaterial vor.

3.6. HGF/TGF- β_1 und Leberregeneration prä-PVE bis prä-OP

Die Tab. 16 und 17 zeigen die untersuchten bivariaten Korrelationen zwischen HGF und TGF- β_1 post-PVE und Wachstums- bzw. Atrophieparametern des LLV und RLV am 28.PED. Die Hypertrophie des LLV konnte mit HGF besser als mit TGF- β_1 vorhergesagt werden; hohe Spiegel führten zu einem geringeren Wachstum des LLV. Die Atrophie des RLV hingegen ließ sich besser durch TGF- β_1 prognostizieren; hohe Spiegel bewirkten eine ausgeprägtere Atrophie der Segmente V-VIII.

	Wachstum Seg. I-IV am 28.PED (%)		Degree of Hypertrophy Seg. I-IV am 28.PED		Atrophie Seg. V-VIII am 28.PED (%)		Degree of Atrophy Seg. V-VIII am 28.PED	
	r	p	r	p	r	p	r	p
HGF-Serumspiegel								
prä-PVE	-0,182	0,383	-0,072	0,734	0,066	0,753	-0,072	0,734
1.PED	-0,138	0,510	-0,153	0,467	-0,083	0,694	-0,153	0,467
7.PED	-0,277	0,180	-0,327	0,110	-0,183	0,382	-0,327	0,110
14.PED	-0,315	0,134	-0,542	0,006	-0,401	0,052	-0,542	0,006
Veränderung 1.PED (%)	0,063	0,767	0,024	0,909	-0,024	0,909	0,024	0,909
Veränderung 7.PED (%)	-0,101	0,630	-0,222	0,287	-0,193	0,356	-0,222	0,287
Veränderung 14.PED (%)	-0,160	0,456	-0,508	0,011	-0,495	0,014	-0,508	0,011
TGF-β₁-Serumspiegel								
prä-PVE	-0,178	0,395	0,341	0,096	0,616	0,001	0,341	0,096
1.PED	-0,191	0,362	0,344	0,092	0,622	0,001	0,344	0,092
7.PED	-0,201	0,335	0,308	0,134	0,566	0,003	0,308	0,134
14.PED	-0,094	0,655	0,119	0,580	0,244	0,250	0,119	0,580
Veränderung 1.PED (%)	-0,090	0,669	-0,094	0,655	-0,054	0,799	-0,094	0,655
Veränderung 7.PED (%)	-0,131	0,532	-0,057	0,785	0,013	0,949	-0,057	0,785
Veränderung 14.PED (%)	0,032	0,883	-0,348	0,096	-0,492	0,015	-0,348	0,096

Tab. 16: Korrelationsanalysen zwischen HGF/ TGF-β₁ und Wachstum der Segmente I-IV bzw. Atrophie der Segmente V-VIII am 28.PED (parenchymgesundes Kollektiv, n=34)

HGF – Hepatocyte Growth Factor; TGF-β₁ – Transforming Growth Factor- β₁; Seg. – Segment; PVE – portalvenöse Embolisation; PED – Tag post-Embolisation
Für die prozentualen Serumspiegelveränderungen wurden die jeweiligen Testtage in Bezug zu prä-PVE gesetzt.

	Wachstum Seg. I-IV am 28.PED (%)		Degree of Hypertrophy Seg. I-IV am 28.PED		Atrophie Seg. V-VIII am 28.PED (%)		Degree of Atrophy Seg. V- VIII am 28.PED	
	r	p	r	p	r	p	r	p
HGF-Serumspiegel								
prä-PVE	-0,384	0,523	-0,613	0,271	-0,335	0,581	-0,613	0,271
1.PED	-0,516	0,374	-0,533	0,355	-0,149	0,810	-0,533	0,355
7.PED	-0,104	0,868	-0,332	0,585	-0,315	0,606	-0,332	0,585
14.PED	0,827	0,173	0,966	0,034	0,527	0,473	0,966	0,034
Veränderung 1.PED (%)	0,061	0,922	0,220	0,722	0,144	0,817	0,220	0,722
Veränderung 7.PED (%)	0,228	0,712	0,165	0,791	-0,052	0,934	0,165	0,791
Veränderung 14.PED (%)	0,792	0,208	0,996	0,004	0,614	0,386	0,996	0,004
TGF-β_1-Serumspiegel								
prä-PVE	-0,314	0,607	0,115	0,854	0,338	0,578	0,115	0,854
1.PED	0,046	0,941	0,343	0,572	0,299	0,625	0,343	0,572
7.PED	-0,216	0,727	0,059	0,925	0,198	0,749	0,059	0,925
14.PED	-0,249	0,751	0,176	0,824	0,661	0,339	0,176	0,824
Veränderung 1.PED (%)	0,150	0,809	0,248	0,687	0,132	0,832	0,248	0,687
Veränderung 7.PED (%)	0,101	0,872	-0,274	0,655	-0,367	0,544	-0,274	0,655
Veränderung 14.PED (%)	-0,100	0,900	0,022	0,978	0,117	0,883	0,022	0,978

Tab. 17: Korrelationsanalysen zwischen HGF/ TGF- β_1 und Wachstum der Segmente I-IV bzw. Atrophie der Segmente V-VIII am 28.PED (parenchymerkranktes Kollektiv, n=5)

HGF – Hepatocyte Growth Factor; TGF- β_1 – Transforming Growth Factor- β_1 ; Seg. – Segment; PVE – portalvenöse Embolisation; PED – Tag post-Embolisation
Für die prozentualen Serumspiegelveränderungen wurden die jeweiligen Testtage in Bezug zu prä-PVE gesetzt.

Je höher die HGF-Werte bei Parenchymgesunden am 14.PED waren bzw. je stärker sie an diesem Tag prozentual anstiegen, desto geringer hypertrophierte der LLV gemessen am Degree of Hypertrophy bis zum 28.PED ($r = -0,542$; $p = 0,006$; Abb. 13 bzw. $r = -0,508$; $p = 0,011$; Tab. 16).

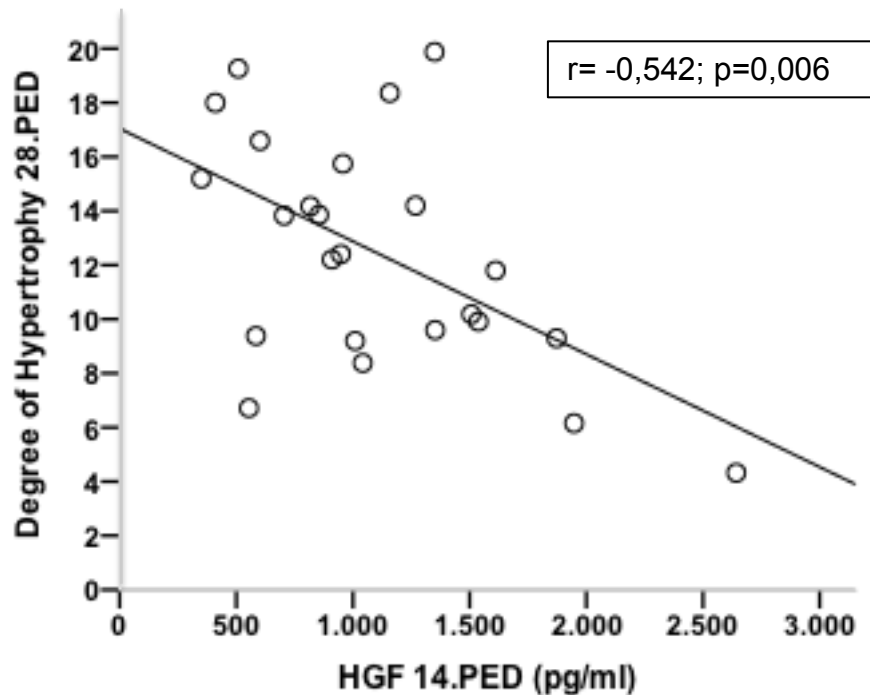


Abb. 13: Korrelation zwischen HGF am 14.PED und dem Degree of Hypertrophy am 28.PED (parenchymgesundes Kollektiv)

*HGF – Hepatocyte Growth Factor; PED – Tag post-Embolisation
Bei zwei Patienten lag am 14.PED kein Untersuchungsmaterial vor. Zwei Patienten wurden geplant am 14., sechs Patienten am 21.PED operiert.*

Im parenchymerkrankten Kollektiv stellte sich der Zusammenhang zwischen beiden Parametern gegensätzlich dar: Hier fiel der Degree of Hypertrophy des 28.PED umso größer aus, je höher HGF am 14.PED gemessen wurde ($r = 0,966$; $p = 0,034$; Tab. 17).

Die TGF- β_1 -Spiegel konnten weder bei parenchymgesunden noch bei parenchymerkrankten Patienten eine Vorhersage über das prozentuale Wachstum des LLV bzw. dessen Degree of Hypertrophy am 28.PED treffen (Tab. 16, 17).

Die Atrophie des RLV konnte bei Parenchymgesunden mit den TGF- β_1 -Spiegel prä-PVE sowie am 1. und 7.PED vorhergesagt werden. Je höher an den genannten Testtagen die TGF- β_1 -Werte lagen, desto stärker atrophierte der RLV prozentual

(prä-PVE $r=0,616$; $p=0,001$; 1.PED $r=0,622$; $p=0,001$; 7.PED $r=0,566$; $p=0,003$; Tab. 16; Abb. 14).

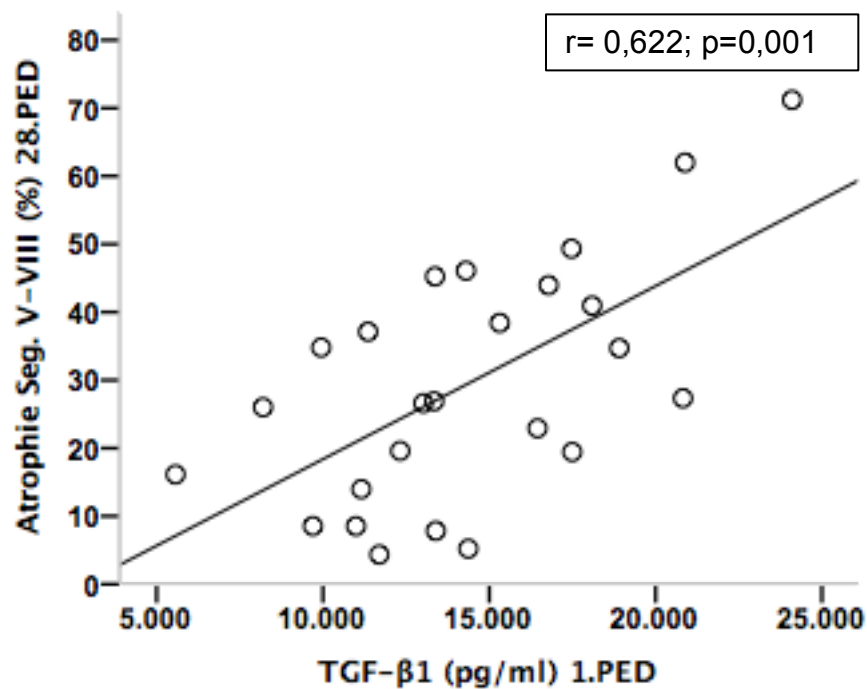


Abb. 14: Korrelation zwischen TGF-β₁ am 1.PED und der prozentualen Atrophie der Segmente V-VIII am 28.PED (parenchymgesundes Kollektiv)

*TGF-β₁ – Transforming Growth Factor- β₁; Seg. – Segment; PED – Tag post-Embolisation
Eine Patientin lehnte die Untersuchung am 28.PED ab. Zwei Patienten wurden geplant am 14., sechs Patienten am 21. PED operiert.*

Auch der Degree of Atrophy des RLV fiel umso geringer aus, je höher HGF am 14.PED gemessen wurde (absolute HGF-Spiegel: $r= -0,542$; $p=0,006$ bzw. prozentuale HGF-Erhöhung: $r= -0,508$; $p=0,011$; Tab. 16) Dies bestätigte sich auch gemessen an der prozentualen Atrophie ($r= -0,495$; $p=0,014$; Tab. 16). Diese Beziehung der Parameter ließ sich bei parenchymkranken Patienten analog zum Degree of Hypertrophy auch bei der Atrophie des RLV gegenteilig beobachten: Je höher die HGF-Spiegel waren, desto mehr atrophierten die Segmente V-VIII ($r=0,966$; $p=0,034$; Tab. 17).

In der sich anschließenden multivariaten linearen schrittweisen Regressionsanalyse mit listenweisem Fallausschluss (Tab. 18) bestätigte sich die in den bivariaten Analysen beobachtete Bedeutung des HGF-Spiegels am 14.PED und der TGF- β_1 -Werte des 1.PED für die Vorhersage des Degree of Hypertrophy der Segmente I-IV am 28.PED.

Degree of Hypertrophy am 28.PED	parenchymgesunde Patienten (n=23)		parenchymerkranke Patienten (n=3)	
	bivariate Analyse (p)	multivariate Analyse (p)	bivariate Analyse (p)	multivariate Analyse (p)
HGF-Serumspiegel				
prä-PVE	n.s.	0,169	n.s.	0,177
1.PED	n.s.	0,658	n.s.	0,508
7.PED	n.s.	0,608	n.s.	0,872
14.PED	0,006	0,002	0,034	0,615
Veränderung 1.PED (%)	n.s.	0,521	n.s.	0,604
Veränderung 7.PED (%)	n.s.	0,112	n.s.	0,660
Veränderung 14.PED (%)	0,011	0,133	0,004	0,004
TGF-β_1-Serumspiegel				
prä-PVE	n.s.	0,460	n.s.	0,085
1.PED	n.s.	0,013	n.s.	0,704
7.PED	n.s.	0,589	n.s.	0,642
14.PED	n.s.	0,189	n.s.	0,316
Veränderung 1.PED (%)	n.s.	0,623	n.s.	0,911
Veränderung 7.PED (%)	n.s.	0,915	n.s.	0,420
Veränderung 14.PED (%)	n.s.	0,422	n.s.	0,713

Tab. 18: Ergebnisse der multivariaten schrittweisen linearen Regressionsanalyse der HGF- und TGF- β_1 -Serumspiegel für den Degree of Hypertrophy der Segmente I-IV am 28.PED

HGF – Hepatocyte Growth Factor; TGF- β_1 – Transforming Growth Factor- β_1 ; PVE – portalvenöse Embolisation; PED – Tag post-Embolisation; n.s. – nicht signifikant

Für die prozentualen Serumspiegelveränderungen wurden die jeweiligen Testtage in Bezug zu prä-PVE gesetzt. Durch listenweisen Fallausschluss kam es zur Verkleinerung der Patientenkollektive.

Alle nicht signifikanten Variablen der multivariaten Analyse wurden aus dem schrittweisen Regressionsmodell ausgeschlossen.

Abb. 15 zeigt die Korrelation zwischen den aus der Regressionsgleichung vorhergesagten (Abszisse) und dem tatsächlich gemessenen Degree of Hypertrophy am 28.PED (Ordinate; $r=0,690$; $p<0,001$) mit Verlauf der Regressionsgeraden.

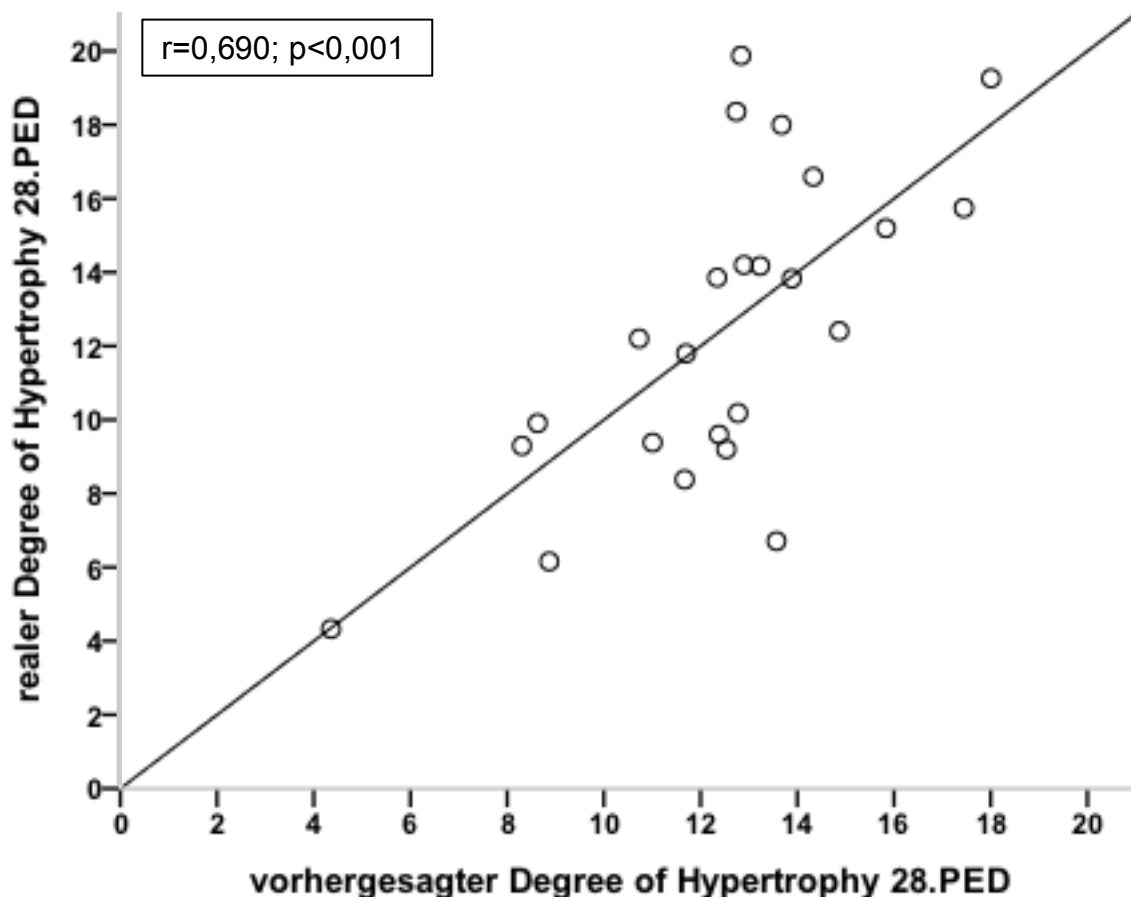


Abb. 15: Korrelation zwischen tatsächlichem (Ordinate) und durch die Regressionsgleichung vorhergesagtem Degree of Hypertrophy des 28.PED (Abszisse) im parenchymgesunden Kollektiv

PED – Tag post-Embolisation

Abgebildet ist die Regressionsgerade. Eine Patientin lehnte die Untersuchung am 28.PED ab. Zwei Patienten wurden geplant am 14., sechs Patienten am 21.PED operiert. Bei einem Patienten lag am 14.PED kein Untersuchungsmaterial vor.

3.7. HGF/TGF- β_1 und Leberregeneration post-OP

In den postoperativen Analysen konnte die Differenzierung der Ergebnisse für parenchymgesunde und parenchymerkrankte Patienten nicht mehr realisiert werden, da Letztere zu wenige Volumetriedaten aufwiesen. 2 der 5 parenchymerkrankten Patienten konnten durch ihr fortgeschrittenes Tumorleiden nicht operiert werden. Ein Patient lehnte am 10.POD aufgrund starken Unwohlseins die Durchführung eines MRT ab. Ein anderer Patient lehnte alle Untersuchungen am 90.POD ab. Der dritte resezierte parenchymerkrankte Patient konnte sowohl am 10. als auch am 90.POD wegen seines schlechten Allgemeinzustandes nicht im MRT untersucht werden. Daher konnten zunächst nur die parenchymgesunden Patienten analysiert werden.

Die prä- und postoperativen HGF-/ TGF- β_1 -Serumspiegel bzw. ihre prozentualen Veränderungen konnten keine signifikanten Zusammenhänge zum Leberwachstum an späteren Testtagen vorhersagen (Tab. 19). Am 10.POD zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem prozentualen TGF- β_1 -Serumspiegelanstieg und dem Degree of Hypertrophy: Je stärker TGF- β_1 an diesem Tag anstieg, desto stärker war die Leber bis dahin hypertrophiert ($r= 0,424$; $p=0,025$, Abb. 16).

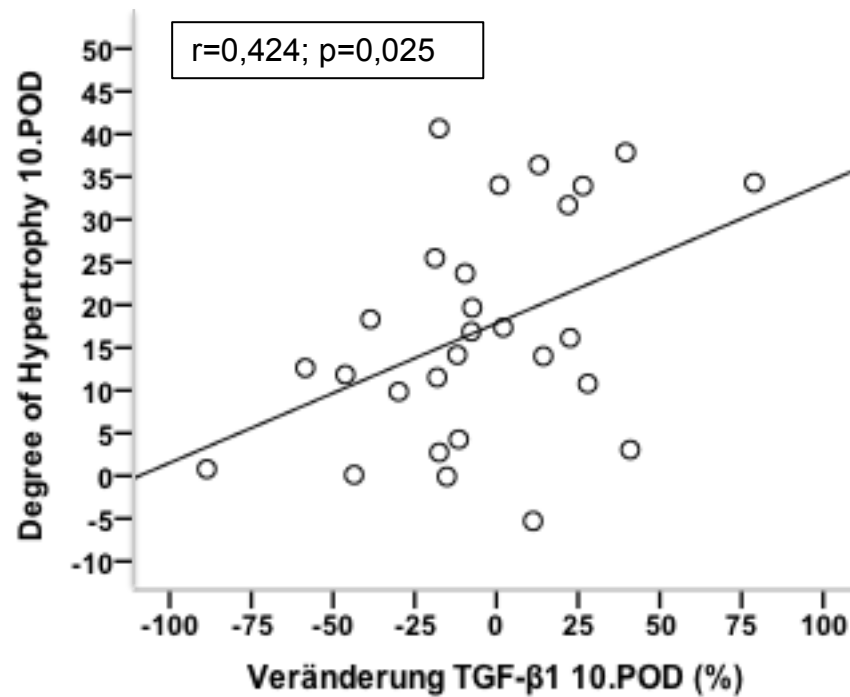


Abb. 16: Korrelation zwischen TGF- β_1 und Degree of Hypertrophy am 10.POD

TGF- β_1 – Transforming Growth Factor- β_1 ; POD – postoperativer Tag
Für die prozentuale Serumspiegelveränderung wurde der 10.POD in Bezug zu prä-OP gesetzt.
Ein Patient lehnte die Untersuchung am 10.POD ab.

	Leberwachstum 10.POD (%)		Degree of Hypertrophy 10.POD		Leberwachstum 90.POD (%)		Degree of Hypertrophy 90.POD	
	r	p	r	p	r	p	r	p
HGF-Serumspiegel								
prä-OP	-0,266	0,171	-0,297	0,125	-0,131	0,560	-0,153	0,498
1.POD	-0,051	0,800	-0,126	0,531	0,058	0,802	0,036	0,878
10.POD	-0,077	0,698	-0,059	0,764	0,065	0,774	0,004	0,985
Veränderung 1.POD (%)	0,197	0,324	0,175	0,382	0,163	0,481	0,181	0,432
Veränderung 10.POD (%)	0,098	0,619	0,161	0,413	0,098	0,665	0,067	0,767
TGF-β_1-Serumspiegel								
prä-OP	-0,195	0,319	-0,310	0,108	0,002	0,992	-0,080	0,725
1.POD	-0,227	0,245	-0,361	0,059	-0,074	0,745	-0,180	0,423
10.POD	0,146	0,458	0,149	0,448	0,108	0,634	0,161	0,473
Veränderung 1.POD (%)	-0,131	0,507	-0,201	0,306	-0,119	0,599	-0,189	0,399
Veränderung 10.POD (%)	0,295	0,128	0,424	0,025*	0,060	0,791	0,197	0,380

Tab. 19: Korrelationsanalysen zwischen HGF/ TGF- β_1 und postoperativem Leberwachstum (parenchymgesundes Kollektiv, n=29)

HGF – Hepatocyte Growth Factor; TGF- β_1 – Transforming Growth Factor- β_1 ; POD – postoperativer Tag
Für die prozentualen Serumspiegelveränderungen wurden die jeweiligen Testtage in Bezug zu prä-OP gesetzt.

* Zusammenhang in Abbildung 16 dargestellt.

Anschließend wurde der Einfluss des postoperativen Leberresidualvolumens in Relation zum präoperativen Gesamtlebervolumen auf die HGF- bzw. TGF- β_1 – Serumspiegelveränderungen und Wachstumsparameter untersucht. Der Median dieses Parameters lag bei 46% und teilte das Patientenkollektiv in 2 Subgruppen.

In beiden Gruppen wurden nun Zusammenhänge zwischen HGF bzw. TGF- β_1 sowie ihren jeweiligen prozentualen Veränderungen und dem postoperativen Leberwachstum untersucht (Tab. 20, 21). In beiden Kollektiven gelang es, das Leberwachstum vorherzusagen, jedoch unterschieden sich die dafür benötigten Parameter.

Patienten mit einem postoperativen Leberresidualvolumen <46% zeigten Zusammenhänge zwischen dem Wachstum am 90.POD und den prozentualen Serumspiegelveränderungen von HGF und TGF- β_1 am 10.POD. Die Leber hypertrophierte umso stärker, je höher HGF und TGF- β_1 am 10.POD waren (Tab. 20). Dies zeigte sich sowohl gemessen am prozentualen Leberwachstum (HGF: $r=0,572$; $p=0,041$; Abb. 18 bzw. TGF- β_1 : $r=0,509$, $p=0,076$) als auch am Degree of Hypertrophy (HGF: $r=0,541$; $p=0,056$ bzw. TGF- β_1 : $r=0,662$; $p=0,014$; Abb. 17).

Bei Patienten mit postoperativ verbliebenem Leberrest >46% gelangen keine signifikanten Vorhersagen für das Leberwachstum am 90.POD, dafür jedoch am 10. POD (Tab. 21). HGF und TGF- β_1 am 1.POD dienten in diesem Kollektiv als prognostische Parameter und zeigten gegensätzliche Zusammenhänge: Hohe HGF- bzw. TGF- β_1 -Spiegel am 1.POD führten zu einem geringeren prozentualen Wachstum (HGF: $r= -0,492$; $p=0,063$ bzw. TGF- β_1 : $r=0, -0,541$; $p=0,031$) und einem geringeren Degree of Hypertrophy (HGF: $r= -0,521$; $p=0,046$; Abb. 20 bzw. TGF- β_1 : $r= -0,542$; $p=0,030$; Abb. 19) am 10.POD.

Leberresidualvolumen <46%	Leberwachstum 10.POD (%)		Degree of Hypertrophy 10.POD		Leberwachstum 90.POD (%)		Degree of Hypertrophy 90.POD	
	r	p	r	p	r	p	r	p
HGF-Serumspiegel								
prä-OP	-0,498	0,083	-0,553	0,050	-0,478	0,098	-0,543	0,055
1.POD	0,124	0,686	0,238	0,434	0,098	0,751	0,181	0,553
10.POD	0,232	0,446	0,132	0,668	0,384	0,196	0,257	0,396
Veränderung 1.POD (%)	0,258	0,395	0,374	0,208	0,228	0,453	0,327	0,275
Veränderung 10.POD (%)	0,426	0,147	0,349	0,243	0,572	0,041***	0,509	0,076
TGF-β_1-Serumspiegel								
prä-OP	-0,285	0,345	-0,377	0,204	-0,332	0,268	-0,425	0,147
1.POD	-0,011	0,971	-0,138	0,653	0,020	0,948	-0,084	0,786
10.POD	0,351	0,240	0,381	0,199	0,266	0,379	0,292	0,334
Veränderung 1.POD (%)	0,263	0,386	0,181	0,553	0,349	0,243	0,292	0,333
Veränderung 10.POD (%)	0,504	0,079	0,612	0,026*	0,541	0,056	0,662	0,014**

Tab. 20: Korrelationsanalysen zwischen HGF/ TGF- β_1 und postoperativem Leberwachstum für <46% Leberresidualvolumen (n=16)

HGF – Hepatocyte Growth Factor; TGF- β_1 – Transforming Growth Factor- β_1 ; POD – postoperativer Tag
Für die prozentualen Serumspiegelveränderungen wurden die jeweiligen Testtage in Bezug zu prä-OP gesetzt.

*Die Korrelation zeigte sich konkordant zu den Beobachtungen im parenchymgesunden Kollektiv, siehe Tabelle 19 und Abbildung 16 .

** Zusammenhang in Abbildung 17 dargestellt.

*** Zusammenhang in Abbildung 18 dargestellt.

Leberresidualvolumen >46%	Leberwachstum 10.POD (%)		Degree of Hypertrophy 10.POD		Leberwachstum 90.POD (%)		Degree of Hypertrophy 90.POD	
	r	p	r	p	r	p	r	p
HGF-Serumspiegel								
prä-OP	-0,147	0,586	-0,139	0,608	-0,081	0,824	-0,114	0,753
1.POD	-0,492	0,063	-0,521	0,046**	-0,545	0,129	-0,576	0,105
10.POD	-0,003	0,990	0,005	0,986	-0,089	0,807	-0,128	0,725
Veränderung 1.POD (%)	-0,159	0,571	-0,184	0,512	-0,551	0,124	-0,528	0,144
Veränderung 10.POD (%)	0,256	0,339	0,271	0,310	0,038	0,917	0,020	0,955
TGF-β₁-Serumspiegel								
prä-OP	-0,436	0,092	-0,441	0,087	-0,343	0,332	-0,320	0,367
1.POD	-0,541	0,031	-0,542	0,030*	-0,553	-0,098	-0,535	0,111
10.POD	-0,038	0,890	-0,010	0,971	0,059	0,871	0,185	0,609
Veränderung 1.POD (%)	-0,379	0,147	-0,373	0,154	-0,517	0,126	-0,511	0,131
Veränderung 10.POD (%)	0,439	0,089	0,484	0,057	0,433	0,211	0,553	0,098

Tab. 21: Korrelationsanalysen zwischen HGF/ TGF-β₁ und postoperativem Leberwachstum für >46% Leberresidualvolumen (n=16)

HGF – Hepatocyte Growth Factor; TGF-β₁ – Transforming Growth Factor- β₁; POD – postoperativer Tag
Für die prozentualen Serumspiegelveränderungen wurden die jeweiligen Testtage in Bezug zu prä-OP gesetzt.

*Zusammenhang in Abbildung 19 dargestellt.

** Zusammenhang in Abbildung 20 dargestellt.

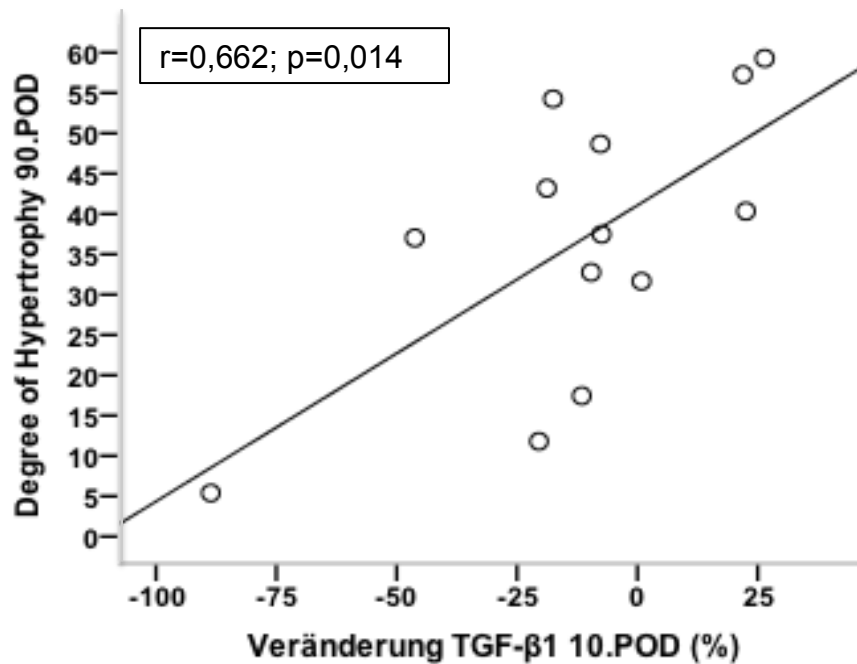


Abb. 17: Korrelation zwischen TGF-β₁ am 10.POD und dem Degree of Hypertrophy des 90.POD (<46% Leberresidualvolumen)

TGF-β₁ – Transforming Growth Factor- β₁; POD – postoperativer Tag
 Die prozentuale Serumspiegelveränderung wurde in Bezug zu prä-OP gesetzt.
 Eine Patientin verstarb vor dem 90.POD, zwei Patienten konnten aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes nicht magnetresonanztomographisch untersucht werden.

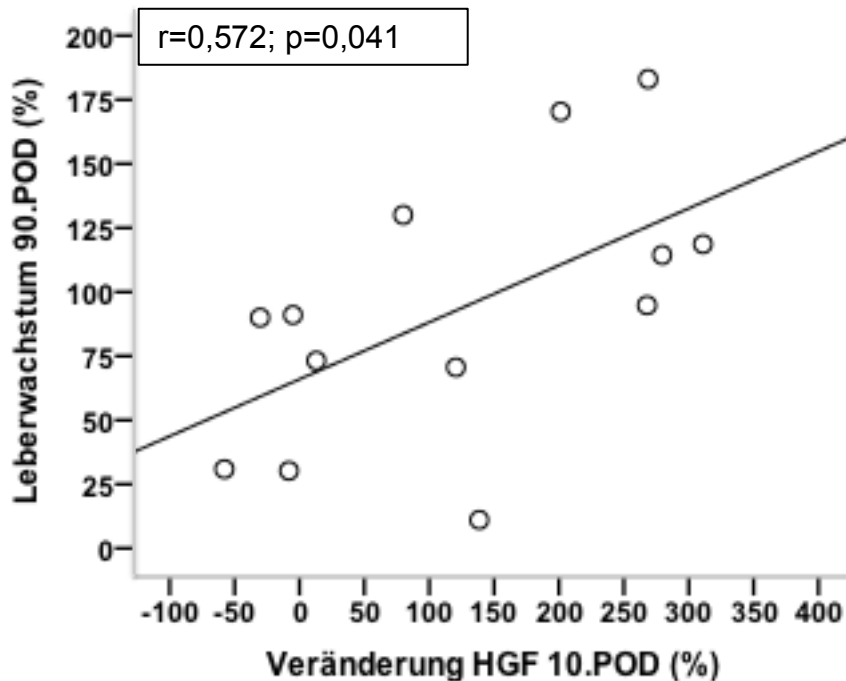


Abb. 18: Korrelation zwischen HGF am 10.POD und dem prozentualen Leberwachstum des 90.POD (<46% Leberresidualvolumen)

HGF – Hepatocyte Growth Factor; POD – postoperativer Tag
 Die prozentuale Serumspiegelveränderung wurde in Bezug zu prä-OP gesetzt.

Eine Patientin verstarb vor dem 90.POD, zwei Patienten konnten aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustandes nicht magnetresonanztomographisch untersucht werden.

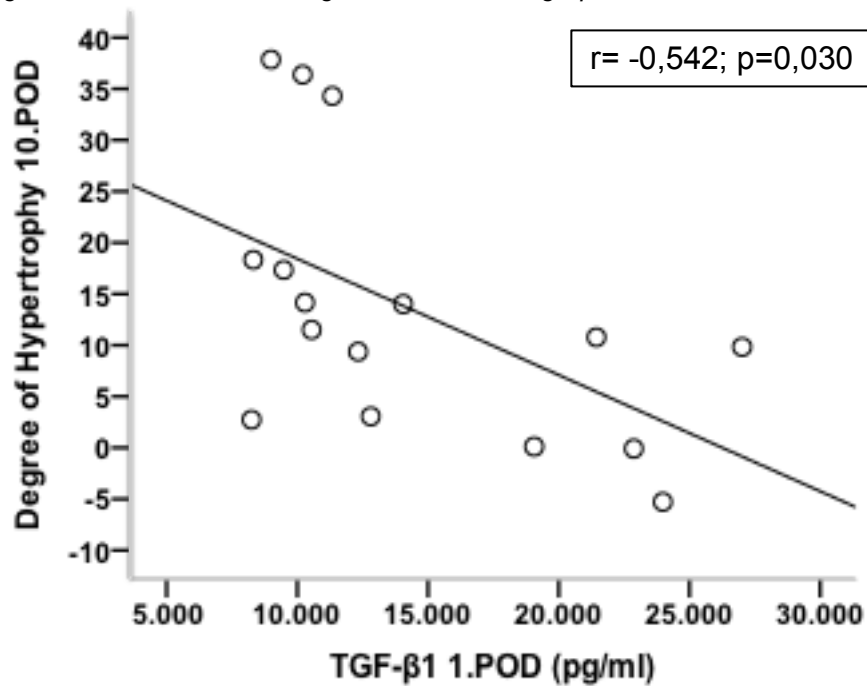


Abb. 19: Korrelation zwischen TGF- β_1 am 1.POD und dem Degree of Hypertrophy des 10.POD (>46% Leberresidualvolumen)

TGF- β_1 – Transforming Growth Factor- β_1 ; POD – postoperativer Tag

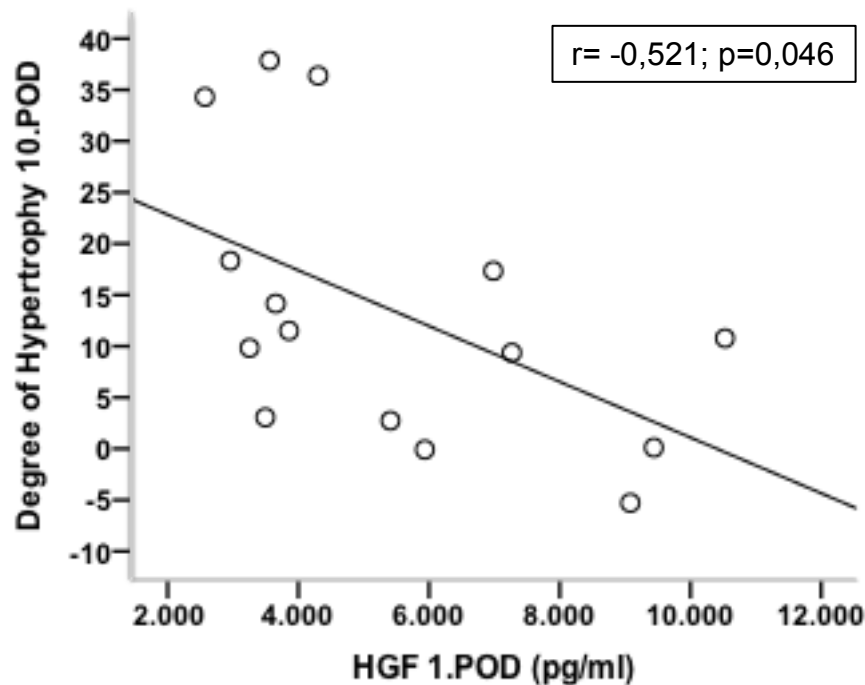


Abb. 20: Korrelation zwischen HGF am 1.POD und dem Degree of Hypertrophy des 10.POD (>46% Leberresidualvolumen)

HGF – Hepatocyte Growth Factor; POD – postoperativer Tag
Bei einer Patientin lag am 1.POD kein Untersuchungsmaterial vor.

4. Diskussion

4.1. Bedeutung der portalvenösen Embolisation

Die PVE stellt ein etabliertes Verfahren zur Präkonditionierung der Leber vor ausgedehnten Resektionen dar. Neben der Behandlung primärer Malignome der Leber und Gallenwege, deren Inzidenz in den letzten Jahren stetig stieg¹³, kommt der PVE auch eine zunehmend größere Bedeutung in der Therapie von Lebermetastasen zu. Noch vor wenigen Jahren stellten beispielsweise kolorektale Lebermetastasen meist eine palliative Situation dar. Durch Leberpräkonditionierung mittels PVE können jedoch bis zu 80% der Leber reseziert werden¹⁰⁰; dadurch sind auch Patienten mit multiplen Metastasen in kurativer Intention operabel.

4.2. Stärken und Limitationen der Studie

4.2.1. Patientenkollektiv

Alle analysierten Patienten dieser Studie waren bei Studieneinschluss mit einem ASA-Code bis maximal 3 in einem sehr guten bis guten Allgemeinzustand. Durch die nur gering begrenzten Einschluss- und wenigen Ausschlusskriterien der Studie wurden die Patienten nicht hochselektioniert. Dadurch sind die Ergebnisse auf die allgemeine Population übertragbar. Die PVE erwies sich als ein komplikationsarmer, sicherer Eingriff. Bei keinem der Patienten kam es zu einer Rekanalisation des rechten Pfortaderastes; somit gelang bei allen Studienteilnehmern eine dauerhafte, suffiziente portale Stase im rechten Leberlappen. Alle untersuchten Individuen reagierten daraufhin mit Veränderungen im Volumen sowohl des rechten als auch des linken Leberlappens, das Ausmaß dieser Veränderungen zeigte jedoch eine hohe Streubreite.

Das parenchymerkrankte Patientenkollektiv dieser Studie repräsentierte selektionierte Zirrhotiker mit verhältnismäßig guter Leberfunktion. An Leberzirrhose erkrankte Patienten in schlechtem Allgemeinzustand bzw. fortgeschrittenem Child-Turcotte-Pugh-Score würden für so ausgedehnte Leberresektionen, wie sie in dieser Studie durchgeführt wurden, nicht evaluiert werden. Mit 5 Patienten war diese Patientengruppe klein. Dennoch war es durch die Behandlung dieser Patienten möglich, die unterschiedlichen Auswirkungen der Intervention PVE auf die parenchymgesunde und die vorgeschädigte Leber zu beobachten.

Die vorliegende Studie wies mit einem Studienabbruch bei 27 von 66 eingeschlossenen Patienten eine hohe Dropoutquote von 41% auf. In 78% der Fälle (21 Patienten) geschah der Abbruch durch eine Änderung des Therapieregimes nach der Befundung des im Rahmen der Studie durchgeführten MRT prä-PVE. Neben der Bevorzugung eines anderen Resektionstyps, bei dem eine vorherige PVE nicht sinnvoll gewesen wäre, stellten sich auch palliative Befundkonstellationen dar. Dies verdeutlicht den Stellenwert einer hochauflösenden Bildgebung bei einer Evaluation zur PVE bzw. vor einer endgültigen Therapieentscheidung bei Malignomen der Leber. Der Entschluss zur PVE und somit zum Einschluss in diese Studie wurde auf der Grundlage von CT-Bildern getroffen. Erst durch die nach Studieneinschluss durchgeführten MR-Aufnahmen offenbarten sich Befunde, die eine Änderung des therapeutischen Vorgehens erforderten. Neben einer pathologisch-anatomischen Begutachtung des Lokalbefundes im MRT, der maßgeblich den Resektionstyp und die Notwendigkeit einer vorherigen PVE bestimmt, können so wertvolle Informationen für eine Volumen-Funktions-Planung eruiert werden. Mit den vorliegenden Daten kann demnach eine deutliche Empfehlung zur Evaluation für eine PVE mithilfe eines MRT ausgesprochen werden.

4.2.2. LiMAx-Leberfunktionstest

Der LiMAx-Leberfunktionstest ist ein neuartiger und innovativer Test zur Erfassung der quantitativen Leberfunktion, repräsentiert durch CYP1A2. Der LiMAx-Test als unkomplizierter und für den Patienten wenig belastender Bedside-Test ermöglicht es, die Leberfunktion in Echtzeit zu erfassen und in Zusammenschau mit vorliegenden Volumetrieanalysen der Leber ein individuelles Risikoprofil für eine geplante Leberresektion zu erstellen³⁴. Bei einer FLRV-Funktion $>150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ besteht ein geringes Risiko für postoperatives Leberversagen, bei Werten zwischen $100 - 150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ist ein anderer Resektionstyp oder eine Leberpräkonditionierung in Form einer PVE zu erwägen³⁴. Beide Patientenkollektive dieser Studie hatten prä-PVE eine FLRVF von 88 ± 32 bzw. $92 \pm 24 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und erfüllten somit laut Algorithmus von Stockmann et al. die Indikation zur Leberpräkonditionierung vor OP. Für ausgedehnte Leberresektionen, wie sie in dieser Studie durchgeführt wurden, liefert der LiMAx-Test wertvolle Informationen für das postoperative Management.

Bislang sind jedoch alle Studien, die den LiMAX-Test in verschiedenen klinischen Fragestellungen verwenden, aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité. Außerdem wird der LiMAX-Test bisher nur an wenigen Zentren genutzt und gehört noch nicht zum Standardassessment vor geplanter Leberresektion.

CYP1A2 ist ein Enzym, das sich durch seine geringe Beeinflussbarkeit auszeichnet. Dennoch existieren Störfaktoren wie beispielsweise Nikotinkonsum⁹⁴. Potenziell könnten noch weitere, bislang nicht identifizierte Einflussfaktoren auf das Ergebnis des LiMAX-Tests bestehen.

Bei der portalvenösen Embolisation kommt es durch den Verschluss des rechten Pfortaderastes zur Atrophie der betreffenden Segmente V bis VIII, sodass hier neben dem Verlust an portal perfundiertem Lebervolumen auch von einer Reduktion der Leberfunktion auszugehen ist, die nicht proportional zur Abnahme des portal durchbluteten Lebergewebes verlaufen muss. Gleichzeitig ist es wahrscheinlich, dass der LLV zunehmend die Funktion des RLV kompensiert. Mittels LiMAX-Test, aber auch mit allen anderen etablierten Leberfunktionstests, ist es nicht möglich, den Einfluss beider Leberlappen auf die globale Leberfunktion zu differenzieren. Im Zeitraum zwischen PVE und OP veränderten sich in dieser Studie die Leberfunktionswerte des LiMAX-Tests zu keinem Zeitpunkt signifikant. Da durch die Asymmetrie der Leber der embolisierte RLV größer ist als der LLV³³, müssten sich die Funktionseinbußen im LiMAX-Test, der die globale Leberfunktion abbildet, widerspiegeln. Vermutlich kommt es durch die hepatoarterielle Blutflusssteigerung bei portalvenöser Stase¹⁰¹ zunächst zu einer Kompensation der fehlenden portalen Perfusion, sodass ein Abfall der Leberfunktion erst zu einem späteren Zeitpunkt eintreten würde.

Im parenchymgesunden Kollektiv präsentierte sich die durch den LiMAX-Test gemessene Leberfunktion post-PVE nahezu konstant. Parenchymerkrankte hingegen zeigten am 1.PED einen Abfall ihrer LiMAX-Werte von $354 \pm 51,8$ auf $274 \pm 90 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ($p=0,08$). Zwar verfehlte dieser Abfall das Signifikanzniveau, dennoch ließ sich erkennen, dass die vorerkrankte Leber stärker auf die Intervention reagierte und am 1., 7. und 14.PED signifikant schlechtere LiMAX-Werte als das parenchymerkrankte Kollektiv aufwies. Am 1.POD unterschieden sich beide Patientengruppen nicht voneinander (parenchymerkrankte Patienten $159 \pm 9 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$

vs. parenchymgesunde Patienten $147 \pm 44 \mu\text{g/kg/h}$; $p=0,389$). Jedoch stieg die Leberfunktion der Parenchymgesunden hochsignifikant zum 10. und 90.POD an, während sie bei den Parenchymerkrankten nahezu gleich blieb, obwohl die Leber an Volumen zunahm. Am 90.POD war der LiMAx-Test der Parenchymerkrankten deutlich schlechter (165 ± 8 vs. 336 ± 113 ; $p=0,035$). Dennoch war die Leberfunktion der parenchymgesunden Patienten auch am 90.POD noch nicht komplett wiederhergestellt; sie war um $11,6 \pm 33,5\%$ niedriger als prä-PVE ($p=0,042$).

4.2.3. Volumetrische Daten

Es wurden bereits zahlreiche Studien, die das Wachstum des LLV post-PVE untersuchten, publiziert^{88-90,102-107}. Die vorliegende Arbeit stellt jedoch die erste dar, die durch die engmaschige, wöchentlich stattgefundene Bildgebung die Dynamik des Wachstums zwischen PVE und OP abbilden kann. Außerdem wurden zeitgleich Wachstumsfaktoren im Serum bestimmt, um einen potenziellen kausalen Zusammenhang zwischen diesen und guten bzw. schlechten Regenerationserfolgen aufzudecken.

Bei der volumetrischen Analyse der vorliegenden MR-Aufnahmen umkreist der darin erfahrene Untersucher die Konturen der Leber bzw. ihrer Segmente mithilfe eines Computerprogrammes. Dieses berechnet dann unter Berücksichtigung der Schichtdicke der Aufnahmen die gewünschten Volumina. Jede Volumetrie wurde von mindestens einem weiteren erfahrenen Untersucher supervidiert und validiert. Trotz großer Erfahrung und Sorgfalt bei der Volumetrie kann es dennoch zu Ungenauigkeiten kommen, sodass die Ergebnisse stets kleineren Abweichungen unterliegen könnten.

Prä-PVE betrug der prozentuale Anteil der Segmente II und III am TFLV $21,5 \pm 5,3\%$. In einer Studie von Shoup et al. erlitten 90% der Patienten postoperativ Leberfunktionsstörungen, wenn das verbleibende Leberrestvolumen nach Trisegmentektomie $\leq 25\%$ betrug¹⁰⁸. Die PVE war für das Patientenkollektiv zusätzlich zur Indikation durch den von Stockmann entwickelten LiMAx-Algorithmus³⁴ auch durch das Volumen des FLRV indiziert. Durch die PVE erhöhte sich das Verhältnis von FLRV zu TFLV von $22 \pm 5\%$ auf $30 \pm 6\%$ innerhalb von 28 Tagen ($p < 0,001$). Dies verdeutlicht, dass die PVE für diese Studienpopulation essenziell war

und das postoperative Risiko mithilfe dieser Intervention deutlich reduziert werden konnte.

War das Verhältnis der Segmente II und III zum Gesamtlebervolumen bereits vor PVE hoch, so konnte gezeigt werden, dass bei diesen Patienten das Wachstum geringer ausfiel. Analog dazu regenerierten die Lebern von Patienten mit kleinem Anteil des FLRV am TFLV stärker. Diese Beobachtungen waren konform mit denen von Malinowski et al.⁹¹. Ebenso konnte mit den Daten dieser Studie gezeigt werden, dass die Leber bei geringem postoperativen Residualvolumen stärker hypertrophierte. Am 1.POD unterschieden sich die absoluten Volumina in den Gruppen <46% bzw. 46% Residualvolumen ($p=0,010$), jedoch nicht mehr am 10. ($p=0,154$) und 90.POD ($p=0,780$). Dies erklärte sich durch das stärkere prozentuale Wachstum der Patienten mit <46% Leberresidualvolumen (10.POD $55,6 \pm 10,9$ vs. $24,7 \pm 7,6$; $p=0,020$ bzw. 90.POD $92,9 \pm 14,3$ vs. $32,7 \pm 5,2$; $p=0,003$). Schlussfolgernd ist das Ausmaß sowie die Geschwindigkeit von Leberwachstum und -regeneration unter anderem abhängig vom jeweiligen Ausgangsvolumen.

Trotz hypertrophierendem LLV und atrophierendem RLV änderte sich das funktionelle Gesamtlebervolumen (TFLV) zu keinem Zeitpunkt post-PVE signifikant. Dies zeigte, dass auch in dieser besonderen Situation von gleichzeitigem Wachstum und Atrophie nach PVE das Gesamtlebervolumen eng reguliert und an die Körperoberfläche des Individuums angepasst blieb^{1,2}.

Die Regeneration der Leber schien am 90.POD noch nicht abgeschlossen zu sein: das Lebervolumen war verglichen zu prä-PVE um $24,9 \pm 14\%$ kleiner ($p < 0,001$). Auch die Serumspiegel von TGF- β_1 erwiesen sich signifikant niedriger ($p=0,009$). Die HGF-Werte des 90.POD unterschieden sich jedoch nicht von denen prä-PVE ($p=0,79$).

Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen parenchymgesunden und parenchymerkrankten Patienten in der Regeneration post-PVE. Dies könnte ebenso dadurch erklärbar sein, dass es sich hierbei um selektierte Zirrhotiker mit vergleichsweise guter Leberfunktion handelte. Fortgeschrittene Leberzirrhosen, die primär nicht für so ausgedehnte Operationen infrage kämen, würden wahrscheinlich schlechte Regenerationsleistungen nach PVE aufweisen. Auch Ribero et al. konnten in ihrer Studie mit 112 Patienten, von denen 31 Patienten eine Leberzirrhose

aufwiesen, keine Unterschiede im Degree of Hypertrophy zwischen beiden Patientengruppen ($p=0,126$) detektieren⁹³.

4.2.4. Operative Verfahren und postoperativer Verlauf

Alle 32 operierten Patienten erhielten eine ausgedehnte Leberresektion, von denen nur bei 2 Patienten das Segment IV erhalten wurde ($\hat{=}$ Hemihepatektomie rechts). 2 der 5 parenchymerkrankten (40%) und 4 der 34 parenchymgesunden Patienten (12%) zeigten intraoperativ eine inoperable Tumorausdehnung. Bei gleicher OP-Dauer ($p=0,422$) und Komplikationsrate nach Dindo ($p=0,893$) zeigten parenchymerkrankte Patienten den Trend eines längeren stationären Aufenthalts ($p=0,065$). 19 (66%) der parenchymgesunden Patienten entwickelten kein PHLF nach ISGLS, 9 (31%) jedoch ein PHLF Grad C, von denen 3 verstarben ($\hat{=}$ Clavien-Dindo V). Zwar war die Fallzahl parenchymerkrankter Patienten dieser Studie gering, jedoch kann auch mit diesen Daten die Schlussfolgerung gezogen werden, dass eine Leberzirrhose per se keine Kontraindikation für eine Leberresektion darstellt, wie auch schon Bara oder Ruzzennente beschrieben^{109,110}. Selektierte Zirrhosepatienten mit einem Child-Turcotte-Pugh-Score bis B, in gutem Allgemeinzustand und mit guter Leberfunktion können für ausgedehnte Leberresektionen evaluiert werden.

4.2.5. Serumspiegelveränderungen von HGF und TGF- β_1

4.2.5.1. Stärken und Schwächen der Messmethodik

Zur Messung der Zytokine HGF und TGF- β_1 wurde in dieser Studie die Methode des ELISA genutzt. Der ELISA unterliegt wie alle antikörperbasierten Nachweisverfahren, obgleich die Messbedingungen stets einheitlich gestaltet werden, einer gewissen Störanfälligkeit für äußere Einflüsse wie beispielsweise Temperatur- oder Luftdruckschwankungen. Bei geringfügigen Serumspiegelveränderungen zwischen zwei Testtagen könnte sich dies negativ auf die Messgenauigkeit auswirken.

Das Serum zur quantitativen Bestimmung von HGF und TGF- β_1 wurde durch eine periphere Blutentnahme gewonnen. Bei einer gleichzeitig ablaufenden Atrophie des RLV sowie Hypertrophie des LLV stellt das so gewonnene Probenmaterial ein Gemisch aus den von beiden Leberlappen produzierten Wachstumsfaktoren dar. Zur genauen Differenzierung der jeweils synthetisierten Mengen wäre Probenmaterial aus den venae hepaticae genauer. Dies würde jedoch zu einer weit invasiveren, risikobehafteten Blutentnahme führen, die vermutlich nur tierexperimentell umsetzbar

wäre. Des Weiteren kommt HGF in der extrazellulären Matrix der Leber vor¹¹¹; eine differenzierte Untersuchung der extrazellulären Flüssigkeit beider Leberlappen auf ihren HGF- bzw. TGF- β_1 -Gehalt könnte noch genauere Zusammenhänge zu Parametern der Leberregeneration offenlegen.

Obwohl der Hauptteil des zirkulierenden HGF von der Leber produziert wird, kommt der Wachstumsfaktor in geringen Mengen auch in anderen Geweben wie beispielsweise der Lunge oder Milz vor^{112,113}. Maligne Tumore wie die HCC können zu einer HGF-Erhöhung im Serum führen¹¹⁴. TGF- β_1 wird größtenteils durch Stellatzellen der Leber hergestellt⁷³, wirkt aber als proliferations- und differenzierungsregulierender Faktor auch auf andere Gewebe oder Immunzellen¹¹⁵.

Die Regeneration der Leber ist ein komplexer Prozess, in den diverse Einflussfaktoren involviert sind. In dieser Studie wurden als Auslöser des Wachstums HGF bzw. TGF- β_1 für die Atrophie betrachtet. Viele weitere Zytokine, wie Transforming Growth Factor- α ^{116,117}, Interleukin-6^{118,119} oder Tumor Necrosis Factor- α ¹²⁰, sind jedoch am Wachstumsprozess beteiligt.

Trotz aller Limitationen dieser Methode besteht ein außerordentlich großes klinisches Interesse, mithilfe einer einfachen peripheren Blutentnahme post-PVE das individuelle Wachstum des LLV durch Parameter wie HGF oder TGF- β_1 vorherzusagen. Hohe Fallzahlen umfassende Studien sind hier zur Ermittlung eines Cut-Off-Wertes bzw. Referenzbereichs nötig.

4.2.5.2. Serumspiegelverläufe von HGF/TGF- β_1

Prä-PVE sowie an allen Testtagen post-PVE hatten parenchymerkrankte Patienten hochsignifikant höhere HGF-Spiegel als parenchymgesunde Patienten. In der Literatur ist bereits bekannt, dass Patienten mit Leberzirrhose in Abhängigkeit ihres Leberfunktionsverlustes erhöhte HGF-Serumspiegel aufweisen^{60,64-66}.

Sowohl bei parenchymgesunden als auch bei parenchymerkrankten Patienten kam es am 1.PED zu einem starken Anstieg der HGF-Serumspiegel im Vergleich zu prä-PVE. Obwohl sich die Absolutwerte beider Kohorten am 1.PED deutlich unterschieden (1429,9 \pm 689,9 pg/ml vs. 6060,3 \pm 3800,6 pg/ml; p=0,002), war der prozentuale Anstieg der HGF-Spiegel jedoch ähnlich hoch (109 \pm 120% vs. 157 \pm 134%; p=0,334). Zunächst löste die Intervention PVE in Hinblick auf den HGF-

Anstieg demnach in beiden Patientengruppen den gleichen Effekt aus, der nachfolgende Verlauf unterschied sich jedoch in beiden Kohorten fundamental. Parenchymgesunde Patienten zeigten nach dem HGF-Maximum am 1.PED einen sukzessiven Abfall ihres HGF-Spiegels bis zu Erreichen des Baselinenniveaus, während parenchymkrankte Patienten im gesamten Zeitraum post-PVE anhaltend erhöhte Werte aufwiesen.

Das HGF-Maximum wurde innerhalb der Parenchymgesunden am 1.PED erreicht. Die erste Blutentnahme erfolgte 24 Stunden post-PVE. Möglicherweise wurde das reale Maximum von HGF, welches innerhalb der ersten Stunden post-PVE gelegen haben könnte, verpasst. Auch Hayashi et al. verzeichneten das Maximum der HGF-Serumspiegel post-PVE am 1.PED¹²¹. Das stärkste Wachstum des LLV fand innerhalb der ersten Woche nach PVE statt; in diesem Zeitraum könnte ein engmaschigeres Serumspiegelmonitoring erwogen werden.

Auch am 1.POD kam es in beiden Kohorten zu einem signifikanten Anstieg von HGF im Serum. Das parenchymgesunde Kollektiv zeigte jedoch einen stärkeren Anstieg der HGF-Serumspiegel als das parenchymkrankte ($658 \pm 431\%$ vs. $89 \pm 66\%$; $p=0,006$). Außerdem war bei den parenchymgesunden Patienten der HGF-Serumspiegelanstieg am 1.POD im Vergleich zu post-PVE 6-fach stärker ($109 \pm 120\%$ vs. $658 \pm 431\%$; $p<0,001$). Bei einer PVE soll der rechte Leberlappen durch Unterbrechung der portalen Perfusion in seiner Funktion eingeschränkt werden und dadurch atrophieren. Dennoch ändert sich das Gesamtlebervolumen nach PVE zunächst nicht. Nach einer Leberresektion hingegen fehlt plötzlich funktionsfähiges Gewebe, welches schnellstmöglich wiederhergestellt werden muss. Die parenchymgesunden Patienten dieser Studie waren in der Lage, auf diesen Unterschied mit ihren unterschiedlich starken HGF-Anstiegen post-PVE bzw. post-OP zu reagieren. Bei den parenchymkrankten Patienten wurden hingegen nach beiden Interventionen prozentual ähnliche Anstiege beobachtet ($157 \pm 134\%$ vs. $89 \pm 66\%$; $p=0,285$). Auch postoperativ würden zusätzliche Messzeitpunkte eine genauere Analyse des HGF-Verlaufs ermöglichen. Da in dieser Studie jedoch die Leberregeneration post-PVE im Vordergrund stand, wurde der Fokus auf den Zeitraum zwischen PVE und OP gelegt.

Die TGF- β_1 -Verläufe beider Kohorten zeigten am 1.PED einen Abfall gegenüber prä-PVE, der jedoch nur bei den Parenchymgesunden signifikant war ($p<0,001$). In der

ersten Woche post-PVE fand das stärkste Wachstum des LLV statt; gleichzeitig lagen am 1.PED die niedrigsten Spiegel des mitoseinhibierenden TGF- β_1 vor. Anschließend erhöhten sich bei parenchymgesunden Patienten die TGF- β_1 -Werte bis zum 14.PED; mit zunehmendem Wachstum des LLV erhöhte sich demnach das antiproliferativ wirkende TGF- β_1 . Danach fielen die Werte wieder auf das Ausgangsniveau ab. TGF- β_1 fiel auch in der Studie von Hayashi et al. post-PVE ab, die niedrigsten Konzentrationen wurden hier am 3.PED ($p=0,002$) mit einem nachfolgenden Anstieg beschrieben¹²¹.

Infolge der frühen Umbauprozesse der extrazellulären Matrix kommt es wenige Stunden nach Hepatektomie zu einer massiven Freisetzung der dort gespeicherten Wachstumsfaktoren HGF und TGF- β_1 ³. Nach sehr kurzzeitiger Erhöhung in der Zirkulation¹²² wird TGF- β_1 dann durch α_2 -Makroglobulin gebunden⁷⁹. Da die erste postoperative Blutentnahme in dieser Studie 24 h nach OP erfolgte, ist hier davon auszugehen, dass der initiale Anstieg von TGF- β_1 mit Maximum 1-3 Stunden post-Hepatektomie³ verpasst wurde.

Am 1.POD fielen die TGF- β_1 -Spiegel in beiden Gruppen ab, wobei sich auch hier nur der Abfall bei den parenchymgesunden Patienten als signifikant erwies ($p=0,001$). Bereits am 10. POD erreichte die Leber ein Volumen von 65% verglichen mit dem Ausgangsbefund prä-PVE; gleichzeitig war an diesem Testtag das Maximum der postoperativen TGF- β_1 -Konzentrationen im Serum zu beobachten. Durch den postoperativen Parenchymverlust bestand ein hoher Wachstumsbedarf, der sich bei den parenchymgesunden Patienten in einer Reduktion der wachstumshemmenden TGF- β_1 -Spiegel bei gleichzeitig massiver Erhöhung der proliferationsfördernden HGF-Serumspiegel ausgedrückt haben könnte. Die TGF- β_1 -Erhöhung am 10.POD war möglicherweise essentiell um ein überschießendes Wachstum der Leber zu verhindern.

Letztlich ließ sich feststellen, dass es bei den parenchymerkrankten Patienten weder post-PVE noch post-OP zu signifikanten Veränderungen der TGF- β_1 -Spiegel kam. Die vorgeschädigte Leber war demnach nicht in der Lage, auf unterschiedliche Wachstumsreize im Sinne einer TGF- β_1 -Serumspiegeländerung zu reagieren.

4.2.5.3. Interaktion zwischen HGF- und TGF- β_1 – Serumspiegeln

Im Zeitraum post-PVE erreichten die Serumspiegel von HGF am 1.PED und von TGF- β_1 am 14.PED ihr jeweiliges Maximum. Je stärker die HGF-Spiegel am 1.PED prozentual anstiegen, desto stärker stiegen auch die TGF- β_1 -Spiegel am 14.PED an ($r=0,476$; $p=0,003$). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die antagonistisch wirkenden Zytokine HGF und TGF- β_1 einer Rückkopplung unterliegen, wie sie in der Einleitung dieser Arbeit beschrieben und in Abb.3 illustriert wurde. Nach PVE könnte es zunächst zu einem Wachstumssignal in Form von signifikant erhöhten HGF-Spiegeln am 1.PED gekommen sein, welches am 14.PED, nachdem sich das stärkste Wachstum des LLV vollzog, durch TGF- β_1 gebremst wurde.

4.2.6. Zusammenhänge von HGF/TGF- β_1 und der Leberregeneration post-PVE

In den statistischen Analysen wurden beide Zytokine sowohl auf die Volumenveränderungen des rechten als auch des linken Leberlappens bezogen. Es zeigte sich aber, dass das Wachstum des LLV besser mit dem proliferationsfördernden HGF und die Atrophie des RLV mit dem antiproliferativen TGF- β_1 vorhergesagt werden konnte. Diese Beobachtungen liefern Hinweise dafür, dass HGF v.a. im LLV, TGF- β_1 hauptsächlich im RLV synthetisiert werden und dort ihre Wirkung entfalten. Kusaka et al. untersuchten die unterschiedliche Expression von TGF- β_1 im rechten und linken Leberlappen nach PVE. Es zeigte sich, dass TGF- β_1 im rechten Leberlappen von $48,1\pm 16,1\%$, im linken jedoch von $<20\%$ der Hepatozyten exprimiert wurde ($p<0,001$). Normales Lebergewebe wies hingegen nur $1,3\pm 1,3\%$ TGF- β_1 -Expression auf ($p=0,01$)¹⁰⁷. Uemura et al. untersuchten ebenfalls HGF und TGF- β_1 nach portalvenöser Ligatur (PVL) an Ratten, einer im Tierexperiment angewandten Prozedur zur Nachahmung einer PVE. Hier zeigte sich eine verstärkte Expression der HGF – m-RNA innerhalb der ersten 48 h nach PVL ausschließlich im nicht-embolisierten Leberlappen; die Expression der TGF- β_1 - m-RNA hingegen steigerte sich nur im embolisierten Leberlappen¹²³. Folglich bestätigen die Ergebnisse dieser Studie die von Kusaka sowie Uemura et al. im experimentellen Modell beobachteten Mechanismen. Diese Studie konnte somit im humanen Modell die Auswirkungen der differenzierten Expression von HGF und TGF- β_1 auf den linken und rechten Leberlappen zeigen.

Das stärkste Wachstum des LLV fand mit $19,4\pm 11,1\%$ ($p<0,001$) bzw. einem Degree of Hypertrophy von $6,2\pm 3,2$ innerhalb der ersten Woche post-PVE statt. Gleichzeitig

konnten die höchsten HGF- und die niedrigsten TGF- β_1 -Spiegel am 1.PED beobachtet werden, was einen Zusammenhang zwischen Zytokinserumspiegeln und Leberwachstum als wahrscheinlich erscheinen lässt.

Die Patienten dieser Studie wiesen 28 Tage post-PVE einen durchschnittlichen Volumenzuwachs des LLV von $30 \pm 14,9\%$ mit einer hohen Streubreite von 9,9 bis 69,7% auf. Eingangs wurde die Hypothese formuliert, dass schlechte Regenerationserfolge womöglich auf erhöhte mitoseinhibierende TGF- β_1 - und erniedrigte proliferationsfördernde HGF-Spiegel zurückzuführen sein könnten. Es zeigten sich jedoch in beiden Patientenkollektiven keine Zusammenhänge zwischen den TGF- β_1 -Serumspiegeln und der Hypertrophie des LLV. Weiterhin konnte bei parenchymgesunden Patienten gezeigt werden, dass sich genau das Gegenteil der gestellten Hypothese als zutreffend erwies: Je höher die HGF-Spiegel am 14.PED waren, desto kleiner fiel der Degree of Hypertrophy am 28.PED aus (Absolutspiegel $r = -0,542$; $p = 0,006$ bzw. prozentualer Serumspiegelanstieg $r = -0,508$; $p = 0,011$). Die Parenchymerkrankten hingegen zeigten stärkere Hypertrophieraten, je höher HGF am 14.PED war (Absolutspiegel $r = 0,966$; $p = 0,034$ bzw. prozentualer Serumspiegelanstieg $r = 0,996$; $p = 0,004$). Parenchymerkrankte Patienten wiesen gegenüber parenchymgesunden prä- sowie post-PVE signifikant höhere HGF-Spiegel auf. Möglicherweise ließ sich dadurch dieser Unterschied zwischen den HGF-Spiegeln und dem Leberwachstum in beiden Gruppen erklären: Die vorerkrankte Leber war bereits an die erhöhten HGF-Spiegel adaptiert und benötigte deutlichere Signale, um eine Volumenänderung signaltransduktorisch auszulösen. Die parenchymgesunde Leber hingegen reagierte bereits auf geringere Abweichungen der Serumspiegel. Denkbar in Anbetracht der Gruppengröße der Parenchymerkrankten ist jedoch auch, dass es sich hierbei um ein statistisches Zufallsergebnis handelt, denn die HGF-Spiegel der Parenchymerkrankten änderten sich post-PVE zu keinem Testtag signifikant und blieben anhaltend erhöht. Auch Hayashi et al. zeigten, analog zu den Ergebnissen der parenchymgesunden Patienten dieser Studie, eine negative Korrelation zwischen HGF des 14.PED und dem Wachstum des FLRV. Je höher die HGF-Spiegel an diesem Testtag gemessen wurden, desto geringer fiel auch hier das Wachstum 26 ± 4 Tage post-PVE aus ($r = -0,490$; $p = 0,021$)¹²¹. Die Ergebnisse dieser Studie konnten demnach die Relevanz der HGF-Spiegel des 14.PED bestätigen und in der sich anschließenden

Regressionsanalyse deren fundamentale Bedeutung für das linkslaterale Leberwachstum nach PVE herausstellen.

Während mit den TGF- β_1 -Spiegeln keine Voraussagen für das Wachstum des LLV möglich waren, zeigten sich Korrelationen mit hoher Effektstärke für die Atrophie des RLV. Bereits prä-PVE ($r=0,616$; $p=0,001$) sowie am 1. ($r=0,622$; $p=0,001$) und 7.PED ($r=0,566$; $p=0,003$) konnte hochsignifikant gezeigt werden, dass der RLV stärker atrophierte, je höher die TGF- β_1 -Spiegel waren.

In der schrittweisen linearen Regressionsanalyse konnte schließlich die herausragende Bedeutung von HGF und TGF- β_1 zur Vorhersage der Leberhypertrophie nach PVE bestätigt werden. Mithilfe von HGF am 14. und TGF- β_1 am 1.PED gelang bei den parenchymgesunden Patienten eine hochsignifikante Prognose des Degree of Hypertrophy am 28.PED ($r=0,690$; $p<0,001$). Abb. 15 verdeutlicht, dass es mithilfe einer unkompliziert durchführbaren Serumspiegelbestimmung am 1. und 14.PED mit Messung zweier antagonistisch wirkender Zytokine möglich war, das individuelle Leberwachstum eines Patienten mit hoher Präzision vorherzusagen. Bei den parenchymerkrankten Patienten wurden diese beiden Parameter nicht in das Regressionsmodell eingeschlossen, hier erwies sich nur die prozentuale Serumspiegelveränderung von HGF am 14.PED als signifikant ($p=0,004$); aufgrund der durch listenweisen Fallauschluss geringen Fallzahl von $n=3$ kann es sich jedoch auch hier um ein statistisches Zufallsergebnis gehandelt haben.

4.2.7. Zusammenhänge von HGF/TGF- β_1 und der Leberregeneration post-OP

Postoperativ gelang es weder mithilfe der absoluten Serumspiegel noch ihrer prozentualen Veränderungen das Leberwachstum für das Gesamtkollektiv vorherzusagen. Allerdings bestand eine hohe Streubreite im resezierten Lebervolumen von 475 bis 1661 ml; damit einhergehend unterschieden sich auch die postoperativen Leberresidualvolumina der Patienten von 501 bis 1197 ml. Da der Wachstumsbedarf der residuellen Leber mit der Resektionsradikalität ansteigt wurden potenzielle Zusammenhänge mit den HGF- bzw. TGF- β_1 -Serumspiegeln für </> 46% Leberresidualvolumen untersucht.

Obwohl sich die Gruppen nicht in ihren HGF- oder TGF- β_1 -Serumspiegeln unterschieden, zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen den Zytokinspiegeln und dem Leberwachstum.

Bei einem Leberresidualvolumen <46% zeigten die Patienten ein stärkeres Wachstum am 90.POD, je stärker die Serumspiegel von HGF bzw. TGF- β_1 am 10.POD prozentual erhöht waren (HGF: $r=0,572$, $p=0,041$ bzw. TGF- β_1 $r=0,662$; $p=0,014$). Ein hoher Parenchymverlust ging mit einem erhöhten Wachstumsbedarf einher, welcher möglicherweise durch eine stärkere Dynamik der Zytokine zwischen prä-OP und dem 10.POD kompensiert werden konnte.

Die Leber wuchs bei einem Residualvolumen >46% innerhalb der ersten 10 Tage post-OP umso stärker, je niedriger HGF am 1.POD ($r= -0,521$; $p=0,046$) und TGF- β_1 ($r= -0,542$; $p=0,030$) waren. Diese Zusammenhänge scheinen zunächst im Gegensatz zu denen der Patienten <46% Residualvolumen zu stehen. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass hier zwei unterschiedliche Zeitpunkte und unterschiedliche Parameter betrachtet werden. In den ersten postoperativen Tagen besteht der stärkste Wachstumsbedarf, da hier die Diskrepanz zwischen benötigtem und tatsächlich vorhandenem Leberparenchym am größten ist. Am 10.POD betrug der Degree of Hypertrophy bereits $16,8 \pm 13$ und erhöhte sich innerhalb von 80 Tagen, bis zum 90.POD, vergleichsweise gering auf $28,8 \pm 16,5$. Dies zeigte, dass in den ersten post-OP Tagen das stärkste Wachstum stattfand, nach dem 10.POD jedoch die Hypertrophiegeschwindigkeit rapide abnahm. Da es aber vor allem in den ersten postoperativen Tagen nach Leberteilresektion zu einem PHLF kommen kann, wäre es gerade für Patienten mit geringem Leberresidualvolumen wünschenswert, das Wachstum innerhalb dieser besonders vulnerablen Tage mithilfe früherer Zytokinspiegelbestimmungen vorhersagen zu können. Des Weiteren stellen absolute Serumspiegel einen quantifizierbaren, aber starren Wert ohne Verlaufsbeurteilung dar; prozentuale Serumspiegelveränderungen jedoch bilden die individuelle Dynamik eines Parameters ab. Daher sind diese Kenngrößen nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Auch Lehnert et al. sowie Malinowski et al. zeigten, wie bei den Patienten >46% Leberresidualvolumen dieser Studie, dass hohe HGF-Spiegel präoperativ bzw. in der frühen postoperativen Phase nach Hepatektomie zu einer schlechteren Leberregeneration führten^{124,125}.

Beide Kollektive unterschieden sich nicht in Hinblick auf ihre HGF- und TGF- β_1 -Spiegel. Bis zum 90.POD regenerierten Patienten >46% Leberresidualvolumen um $32,7 \pm 5,2\%$, Patienten <46% Leberresidualvolumen hingegen um $92,9 \pm 14,3\%$ ($p=0,003$). Möglicherweise beeinflusst die Resektionsradikalität die Sensitivität für Signale von Wachstumsfaktoren und erklärt so die unterschiedlichen Hypertrophieraten trotz gleicher Zytokinspiegel.

Möglicherweise wäre es gelungen, Wachstumsvorhersagen für das Gesamtkollektiv zu treffen, wenn zwischen dem 1. und 10. POD ein engmaschigeres Serumspiegelmonitoring stattgefunden hätte. Da in dieser Studie jedoch die Dynamik des Leberwachstums post-PVE im Fokus stand, wurden nur 3 Messzeitpunkte post-OP festgelegt. In zukünftigen Studien könnte die besondere Situation des Leberwachstums nach Hepatektomie bei vorheriger Leberpräkonditionierung durch PVE durch engmaschigere Serumspiegeluntersuchungen Berücksichtigung finden.

4.3. Unterschiede der Leberregeneration post-PVE und post-Hepatektomie

Nach Hepatektomie kommt es zu einem Anstieg sowohl der HGF- als auch kurzzeitig der TGF- β_1 -Werte^{3,122}. Jedoch konnten Hayashi et al.¹²¹ als auch diese Studie einen Anstieg der HGF- bei gleichzeitigem Abfall der TGF- β_1 -Spiegel post-PVE zeigen. Die besondere Situation nach PVE des atrophierenden rechten und gleichzeitig hypertrophierenden linken Leberlappens, lässt folgende Interpretation zu: nach PVE scheint ein verändertes Verhältnis von HGF und TGF- β_1 zueinander nötig zu sein, damit der linke Leberlappen wachsen kann. In der ersten Woche post-PVE fand das stärkste Wachstum des LLV statt; gleichzeitig lagen am 1.PED die höchsten HGF- und die niedrigsten TGF- β_1 -Spiegel vor. Der differente Verlauf der TGF- β_1 -Serumspiegel post-PVE, verglichen zur Situation nach Hepatektomie, könnte somit ein grundlegender Unterschied in beiden Situationen der Leberregeneration darstellen.

Des Weiteren ließ sich feststellen, dass bei parenchymgesunden Patienten die HGF-Serumspiegel postoperativ 6-fach stärker anstiegen als post-PVE ($p<0,001$). Nach PVE verringert sich das funktionsfähige Lebervolumen sukzessive, während es nach Hepatektomie sofort geringer ist. Dieser fundamentale Unterschied beider Interventionen bildete sich auch in den unterschiedlich stark ausgeprägten HGF-Anstiegen ab.

4.4. Fundamentale Unterschiede beider Patientenkollektive

Die vorliegende Studie bot erstmals die Möglichkeit, die Auswirkungen der Intervention PVE auf die parenchymgesunde sowie auf die parenchymvorgeschädigte Leber zu untersuchen und somit Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Regenerationsprozess aufzudecken. Wie bereits mehrmals erwähnt stellen die parenchymerkrankten Patienten mit einer Fallzahl von $n=5$ eine kleine Kohorte dar, dennoch muss beachtet werden, dass die Diagnose einer Leberzirrhose aktuell in vielen Kliniken als Kontraindikation für ausgedehnte Leberresektionen bewertet wird.

Die Kohorten unterschieden sich im Intervall zwischen PVE und OP an jedem Zeitpunkt signifikant in ihren HGF-, jedoch nicht in ihren TGF- β_1 –Werten. Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass bei Parenchymerkrankten durch die eingeschränkte Leberfunktion ständig ein erhöhter Regenerationsbedarf besteht, welcher sich in dauerhaft erhöhten HGF-Spiegeln ausdrückt und der weniger durch das antagonistisch wirkende, antiproliferative TGF- β_1 gebremst werden darf.

Weiterhin waren fundamentale Unterschiede der Serumspiegelveränderungen beider Patientenkollektive post-PVE bzw. post-OP zu verzeichnen. Bei hochsignifikant voneinander abweichenden HGF-Absolutspiegeln sowohl prä-PVE ($p=0,016$) als auch am 1.PED ($p=0,002$) bewirkte die PVE einen prozentual gleichen Serumspiegelanstieg ($p=0,334$) in beiden Patientengruppen. Allerdings sistierten die parenchymerkrankten Patienten nachfolgend auf ihrem erhöhten HGF-Spiegelniveau, während es bei parenchymgesunden Patienten zu einem sukzessiven Absinken ihrer HGF-Serumspiegel kam. Schließlich waren die parenchymgesunden Patienten in der Lage, auf den plötzlichen postoperativen Parenchymverlust mit einem 6-fach stärkeren HGF-Serumspiegelanstieg verglichen mit den Werten post-PVE zu reagieren ($p<0,001$). Die parenchymerkrankten Patienten zeigten hingegen trotz dieses radikalen Eingriffs einen ähnlich hohen HGF-Serumspiegelanstieg wie post-PVE ($p=0,285$).

Während parenchymgesunde Patienten bessere Hypertrophieraten post-PVE bei niedrigeren HGF-Spiegeln zeigten ($r= -0,542$; $p=0,006$), regenerierten die Lebern der parenchymerkrankten Patienten besser, je höher die HGF-Spiegel waren ($r=0,966$; $p=0,034$). Die Beobachtung dieser Studie könnte, wie bereits im Kapitel

„Zusammenhänge zwischen HGF/ TGF- β_1 und der Leberregeneration post-PVE“ beschrieben, einen echten Unterschied in der Regeneration der parenchymgesunden und vorerkrankten Leber darstellen oder möglicherweise auf einem statistischen Zufall beruhen.

Die Leberregeneration post-PVE wies keine Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen auf. Obwohl sich keine Unterschiede im Lebervolumen zwischen beiden Kollektiven ergaben, zeigte der LiMAX-Test am 1., 7. und 14.PED signifikant schlechtere Werte. Schlussfolgernd reagierte die vorgeschädigte Leber stärker auf die Intervention PVE im Sinne eines durch den LiMAX-Test erfassten Funktionsabfalls. Auch postoperativ kam es zum Zuwachs des Lebervolumens bei parenchymkranken Patienten, die Leberfunktion gemessen am LiMAX-Test hingegen veränderte sich kaum (1.POD 159 ± 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, 10.POD 176 ± 69 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, 90.POD 165 ± 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Möglicherweise kam es hier zum Wachstum von minderwertigem, funktionsarmem Parenchym.

4.5. Optimaler Resektionszeitpunkt post-PVE

Es existiert bislang keine eindeutige Empfehlung über die genaue Länge des Intervalls zwischen PVE und OP. Dieses stellt stets einen Kompromiss zwischen der postoperativen Risikoreduktion durch Hypertrophie des LLV und rascher onkologischer Therapie dar. Der Zeitraum zwischen PVE und OP wird bisher in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben und erstreckt sich von 2-3 Wochen⁹² bis hin zu 8 Wochen⁹³.

Mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit kann eine Leberresektion 4 Wochen nach PVE empfohlen werden. Das Wachstum des LLV erwies sich bis einschließlich des 28.PED als statistisch signifikant, dennoch fiel mit jeder vergangenen Woche post-PVE das Wachstum geringer aus. Zwischen 21. und 28.PED waren die Veränderungen der einzelnen Wachstumsparameter zwar signifikant, aber deutlich kleiner als in der ersten Woche post-PVE. Die HGF-Werte unterschieden sich am 28.PED nicht von ihren Baselinewerten vor der Intervention ($p=0,271$). Auch die TGF- β_1 -Serumspiegel zeigten am 28.PED ihr Ausgangsniveau von prä-PVE ($p=0,491$). Es scheint daher nicht ratsam, länger als 4 Wochen post-PVE auf das Wachstum des LLV bis zur Resektion zu warten. Diese Empfehlung wird gestützt durch die Beobachtungen von Ribero et al., die den Degree of Hypertrophy nach

PVE bei 112 Patienten untersuchten. Sie zeigten, dass sich zwischen dem 21. und 56. PED ein Plateau einstellte, in dem sich das FLRV nicht mehr signifikant vergrößerte⁹³.

4.6. Fazit

Die vorliegende Arbeit im Design einer Pilotstudie konnte erstmalig die Dynamik der Lebervolumenveränderung nach PVE und simultan dazu die Dynamik der dazugehörigen Surrogatparameter HGF als Proliferationsmarker und TGF- β_1 als Mitoseinhibitor darstellen. Mithilfe dieser Daten konnte die Hypothese widerlegt werden, dass ein insuffizientes Wachstums des LLV nach PVE durch zu niedrige HGF- oder zu hohe TGF- β_1 -Spiegel verursacht wird. Weiterhin konnten aussagekräftige Vorhersagen für das Wachstum des LLV post-PVE mithilfe des HGF-Spiegels am 14.PED getroffen werden. Auch die Atrophie des RLV ließ sich durch TGF- β_1 prä-PVE sowie am 1. und 7.PED hochsignifikant voraussagen. Schließlich gelang es darüberhinaus, mithilfe der Serumspiegel von HGF am 14.PED und TGF- β_1 am 1.PED, den Degree of Hypertrophy mit hoher Präzision ($r=0,690$; $p<0,001$) vorherzusagen. Mittels unkomplizierter Serumspiegelbestimmungen war es demnach möglich, mit geringer Invasivität und hoher Genauigkeit abzuschätzen, wie stark der individuelle Regenerationserfolg eines Patienten nach PVE ausfallen wird.

Das Vorliegen einer Leberzirrhose sollte per se nicht als Kontraindikation für ausgedehnte Leberresektionen angesehen werden. Neben den klassischen Evaluationsparametern, wie beispielsweise der Child-Turcott-Pugh-Score, sollten auch der LiMAx-Test, der die individuelle quantitative Leberfunktion ermittelt, sowie die Möglichkeit einer Leberpräkonditionierung durch PVE berücksichtigt werden.

Weitere Studien mit noch höheren Fallzahlen sollten der nachfolgende Schritt dieser Pilotstudie zur Ermittlung jeweiliger Cut-Off-Werte und Referenzbereiche der Zytokine HGF und TGF- β_1 sein. Darüberhinaus sollte die Differenzierung der Auswirkungen einer PVE auf die parenchymgesunde und vorgeschädigte Leber erforscht werden, womit im Rahmen dieser Studie ein erster Impuls geliefert wurde.

5. Literaturverzeichnis

1. Mangnall D, Bird NC, Majeed AW. The molecular physiology of liver regeneration following partial hepatectomy. *Liver Int* 2003;23:124-38.
2. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, Lerut J, Materne R, Wang X, Encarnacion A, Herron D, Mathey C, Ferrari G, Charnsangavej C, Do KA, Denys A. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl* 2002;8:233-40.
3. Michalopoulos GK. Liver regeneration. *Journal of cellular physiology* 2007;213:286-300.
4. Ackermann E. [Pharmacokinetics in liver cirrhosis]. *Z Gesamte Inn Med* 1977;32:29-33.
5. Schenk WG, Jr., Mc DJ, Mc DK, Drapanas T. Direct measurement of hepatic blood flow in surgical patients: with related observations on hepatic flow dynamics in experimental animals. *Annals of surgery* 1962;156:463-71.
6. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *The New England journal of medicine* 1999;341:1368-78.
7. Stavrou GA, Donati M, Faiss S, Jenner RM, Niehaus KJ, Oldhafer KJ. [Perihilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor)]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2014;85:155-65; quiz 66-7.
8. Neuhaus P, Thelen A. Radical surgery for right-sided klatskin tumor. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2008;10:171-3.
9. Niu ZS, Niu XJ, Wang M. Management of hepatocellular carcinoma: Predictive value of immunohistochemical markers for postoperative survival. *World journal of hepatology* 2015;7:7-27.
10. Shirabe K, Shimada M, Gion T, Hasegawa H, Takenaka K, Utsunomiya T, Sugimachi K. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *Journal of the American College of Surgeons* 1999;188:304-9.
11. Faber W, Stockmann M, Schirmer C, Mollerand A, Denecke T, Bahra M, Klein F, Schott E, Neuhaus P, Seehofer D. Significant impact of patient age on outcome after liver resection for HCC in cirrhosis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2014;40:208-13.
12. Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Arase Y, Chayama K, Kumada H, Watanabe G, Tsurumaru M. Risk factors for tumor recurrence and prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1993;71:19-25.
13. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians* 2010;60:277-300.
14. Pestana C, Reitemeier RJ, Moertel CG, Judd ES, Dockerty MB. The Natural History of Carcinoma of the Colon and Rectum. *American journal of surgery* 1964;108:826-9.
15. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *The British journal of surgery* 2006;93:465-74.

16. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, Poston G, Rougier P, Rubbia-Brandt L, Sobrero A, Tabernero J, Teh C, Van Cutsem E, Jean-Nicolas Vauthey of the Eg. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The oncologist* 2012;17:1225-39.
17. Couinaud C. *Le Foie. Études Anatomiques et Chirurgicales*. New York: NY: Masson Publishing USA Inc.; 1957.
18. Kämmer JC FP. Segmenteinteilung der Leber. <http://de.scribd.com/doc/22580929/Lebersegmente-Sono#scribd2009>.
19. Tucker ON, Heaton N. The 'small for size' liver syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:150-5.
20. Lock JF, Reinhold T, Malinowski M, Pratschke J, Neuhaus P, Stockmann M. The costs of postoperative liver failure and the economic impact of liver function capacity after extended liver resection--a single-center experience. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2009;394:1047-56.
21. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003;138:1198-206; discussion 206.
22. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Annals of surgery* 2006;243:373-9.
23. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, Koch M, Makuuchi M, Dematteo RP, Christophi C, Banting S, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Yokoyama Y, Fan ST, Nimura Y, Figueras J, Capussotti L, Buchler MW, Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011;149:713-24.
24. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, Kofler B, Sutedja N, Elbers H, Buchler MW, Weitz J. Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection. *The British journal of surgery* 2011;98:836-44.
25. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, Durand F. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Annals of surgery* 2005;242:824-8, discussion 8-9.
26. Arnold D, Rummeny EJ, Kirchner T, Ridwelski K, Oettle H, Hartmann JT, Moehler M, Holscher A, Lang H, Schlitt HJ, Neuhaus P. [Diagnosis and treatment of liver metastases from primary colorectal tumour]. *Onkologie* 2009;32 Suppl 2:7-12.
27. Lim KC, Chow PK, Allen JC, Siddiqui FJ, Chan ES, Tan SB. Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *The British journal of surgery* 2012;99:1622-9.
28. Helling TS. Liver failure following partial hepatectomy. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2006;8:165-74.
29. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery* 1986;10:803-8.
30. Tanaka H, Hirohashi K, Kubo S, Shuto T, Higaki I, Kinoshita H. Preoperative portal vein embolization improves prognosis after right hepatectomy for

hepatocellular carcinoma in patients with impaired hepatic function. *The British journal of surgery* 2000;87:879-82.

31. Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y. Mechanisms of hepatic regeneration following portal vein embolization and partial hepatectomy: a review. *World journal of surgery* 2007;31:367-74.

32. Komori K, Nagino M, Nimura Y. Hepatocyte morphology and kinetics after portal vein embolization. *The British journal of surgery* 2006;93:745-51.

33. May BJ, Madoff DC. Portal vein embolization: rationale, technique, and current application. *Seminars in interventional radiology* 2012;29:81-9.

34. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2010;12:139-46.

35. Benedeto-Stojanov D, Nagorni A, Bjelakovic G, Stojanov D, Mladenovic B, Djenic N. The model for the end-stage liver disease and Child-Pugh score in predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and esophageal variceal bleeding. *Vojnosanit Pregl* 2009;66:724-8.

36. MacFarlane GD, Shaw LM, Venkataramanan R, Mullins R, Scheller DG, Ersfeld DL. Analysis of whole blood tacrolimus concentrations in liver transplant patients exhibiting impaired liver function. *Ther Drug Monit* 1999;21:585-92.

37. Joerger M, Huitema AD, Huizing MT, Willemsse PH, de Graeff A, Rosing H, Schellens JH, Beijnen JH, Vermorken JB. Safety and pharmacology of paclitaxel in patients with impaired liver function: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:622-33.

38. Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am* 2004;84:355-73.

39. Wheeler HO, Cranston WI, Meltzer JI. Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958;99:11-4.

40. Lee CF, Yu MC, Kuo LM, Chan KM, Jan YY, Chen MF, Lee WC. Using indocyanine green test to avoid post-hepatectomy liver dysfunction. *Chang Gung Med J* 2007;30:333-8.

41. Lam CM, Fan ST, Lo CM, Wong J. Major hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with an unsatisfactory indocyanine green clearance test. *The British journal of surgery* 1999;86:1012-7.

42. Reemtsma K, Hottinger GC, Degraff AC, Jr., Creech O, Jr. The estimation of hepatic blood flow using indocyanine green. *Surg Gynecol Obstet* 1960;110:353-6.

43. Ohlsson EG, Rutherford RB, Haalebos M, Wagner HN, Jr., Zuidema GD. The distribution of portal blood flow before and after hepatic resection in dogs. *The Journal of surgical research* 1969;9:657-63.

44. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Wakamiya N, Ueng YF, Guengerich FP, Inui Y. Characterization of microsomal cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of xenobiotic chemicals in human fetal liver and adult lungs. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* 1996;24:515-22.

45. Jiang Z, Dragin N, Jorge-Nebert LF, Martin MV, Guengerich FP, Aklillu E, Ingelman-Sundberg M, Hammons GJ, Lyn-Cook BD, Kadlubar FF, Saldana SN, Sorter M, Vinks AA, Nassr N, von Richter O, Jin L, Nebert DW. Search for an

association between the human CYP1A2 genotype and CYP1A2 metabolic phenotype. *Pharmacogenetics and genomics* 2006;16:359-67.

46. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S, Niehues SM, Schwabe M, Lemke AJ, Neuhaus P. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Annals of surgery* 2009;250:119-25.
47. Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;122:1450-9.
48. Gohda E, Tsubouchi H, Nakayama H, Hirono S, Sakiyama O, Takahashi K, Miyazaki H, Hashimoto S, Daikuhara Y. Purification and partial characterization of hepatocyte growth factor from plasma of a patient with fulminant hepatic failure. *J Clin Invest* 1988;81:414-9.
49. Weidner KM, Arakaki N, Hartmann G, Vandekerckhove J, Weingart S, Rieder H, Fonatsch C, Tsubouchi H, Hishida T, Daikuhara Y, et al. Evidence for the identity of human scatter factor and human hepatocyte growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:7001-5.
50. Seki T, Hagiya M, Shimonishi M, Nakamura T, Shimizu S. Organization of the human hepatocyte growth factor-encoding gene. *Gene* 1991;102:213-9.
51. Mars WM, Kim TH, Stolz DB, Liu ML, Michalopoulos GK. Presence of urokinase in serum-free primary rat hepatocyte cultures and its role in activating hepatocyte growth factor. *Cancer Res* 1996;56:2837-43.
52. Nakamura T, Nawa K, Ichihara A, Kaise N, Nishino T. Purification and subunit structure of hepatocyte growth factor from rat platelets. *FEBS Lett* 1987;224:311-6.
53. Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, Chan AM, Kmieciak TE, Vande Woude GF, Aaronson SA. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. *Science* 1991;251:802-4.
54. Sonnenberg E, Meyer D, Weidner KM, Birchmeier C. Scatter factor/hepatocyte growth factor and its receptor, the c-met tyrosine kinase, can mediate a signal exchange between mesenchyme and epithelia during mouse development. *J Cell Biol* 1993;123:223-35.
55. Kinoshita T, Tashiro K, Nakamura T. Marked increase of HGF mRNA in non-parenchymal liver cells of rats treated with hepatotoxins. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;165:1229-34.
56. Noji S, Tashiro K, Koyama E, Nohno T, Ohyama K, Taniguchi S, Nakamura T. Expression of hepatocyte growth factor gene in endothelial and Kupffer cells of damaged rat livers, as revealed by in situ hybridization. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;173:42-7.
57. Schirmacher P, Geerts A, Pietrangelo A, Dienes HP, Rogler CE. Hepatocyte growth factor/hepatopietin A is expressed in fat-storing cells from rat liver but not myofibroblast-like cells derived from fat-storing cells. *Hepatology* 1992;15:5-11.
58. Schuppan D, Schmid M, Somasundaram R, Ackermann R, Ruehl M, Nakamura T, Riecken EO. Collagens in the liver extracellular matrix bind hepatocyte growth factor. *Gastroenterology* 1998;114:139-52.
59. Miyazawa K, Shimomura T, Naka D, Kitamura N. Proteolytic activation of hepatocyte growth factor in response to tissue injury. *J Biol Chem* 1994;269:8966-70.

60. Tomiya T, Nagoshi S, Fujiwara K. Significance of serum human hepatocyte growth factor levels in patients with hepatic failure. *Hepatology* 1992;15:1-4.
61. Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, Seki T, Shimonishi M, Sugimura A, Tashiro K, Shimizu S. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor. *Nature* 1989;342:440-3.
62. Stoker M, Gherardi E, Perryman M, Gray J. Scatter factor is a fibroblast-derived modulator of epithelial cell mobility. *Nature* 1987;327:239-42.
63. Bardelli A, Longati P, Albero D, Goruppi S, Schneider C, Ponzetto C, Comoglio PM. HGF receptor associates with the anti-apoptotic protein BAG-1 and prevents cell death. *EMBO J* 1996;15:6205-12.
64. Shiota G, Okano J, Kawasaki H, Kawamoto T, Nakamura T. Serum hepatocyte growth factor levels in liver diseases: clinical implications. *Hepatology* 1995;21:106-12.
65. Tsubouchi H, Hirono S, Gohda E, Nakayama H, Takahashi K, Sakiyama O, Miyazaki H, Sugihara J, Tomita E, Muto Y, et al. Clinical significance of human hepatocyte growth factor in blood from patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1989;9:875-81.
66. Tsubouchi H, Kawakami S, Hirono S, Miyazaki H, Kimoto M, Arima T, Sekiyama K, Yoshiba M, Arakaki N, Daikuhara Y. Prediction of outcome in fulminant hepatic failure by serum human hepatocyte growth factor. *Lancet* 1992;340:307.
67. Roberts AB, Frolik CA, Anzano MA, Sporn MB. Transforming growth factors from neoplastic and nonneoplastic tissues. *Fed Proc* 1983;42:2621-6.
68. Bissell DM, Roulot D, George J. Transforming growth factor beta and the liver. *Hepatology* 2001;34:859-67.
69. Roberts AB, Lamb LC, Newton DL, Sporn MB, De Larco JE, Todaro GJ. Transforming growth factors: isolation of polypeptides from virally and chemically transformed cells by acid/ethanol extraction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1980;77:3494-8.
70. Massague J. The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol* 1990;6:597-641.
71. Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA, Miller DM, Sporn MB. Transforming growth factor-beta in human platelets. Identification of a major storage site, purification, and characterization. *J Biol Chem* 1983;258:7155-60.
72. Bissell DM, Wang SS, Jarnagin WR, Roll FJ. Cell-specific expression of transforming growth factor-beta in rat liver. Evidence for autocrine regulation of hepatocyte proliferation. *J Clin Invest* 1995;96:447-55.
73. Ikeda H, Nagoshi S, Ohno A, Yanase M, Maekawa H, Fujiwara K. Activated rat stellate cells express c-met and respond to hepatocyte growth factor to enhance transforming growth factor beta1 expression and DNA synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;250:769-75.
74. Lawrence DA, Pircher R, Kryceve-Martinerie C, Jullien P. Normal embryo fibroblasts release transforming growth factors in a latent form. *Journal of cellular physiology* 1984;121:184-8.
75. Taipale J, Miyazono K, Heldin CH, Keski-Oja J. Latent transforming growth factor-beta 1 associates to fibroblast extracellular matrix via latent TGF-beta binding protein. *J Cell Biol* 1994;124:171-81.

76. Taipale J, Koli K, Keski-Oja J. Release of transforming growth factor-beta 1 from the pericellular matrix of cultured fibroblasts and fibrosarcoma cells by plasmin and thrombin. *J Biol Chem* 1992;267:25378-84.
77. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGFbeta activation. *J Cell Sci* 2003;116:217-24.
78. Massague J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998;67:753-91.
79. LaMarre J, Hayes MA, Wollenberg GK, Hussaini I, Hall SW, Gonias SL. An alpha 2-macroglobulin receptor-dependent mechanism for the plasma clearance of transforming growth factor-beta 1 in mice. *J Clin Invest* 1991;87:39-44.
80. Houck KA, Cruise JL, Michalopoulos G. Norepinephrine modulates the growth-inhibitory effect of transforming growth factor-beta in primary rat hepatocyte cultures. *Journal of cellular physiology* 1988;135:551-5.
81. Houck KA, Michalopoulos GK. Altered responses of regenerating hepatocytes to norepinephrine and transforming growth factor type beta. *Journal of cellular physiology* 1989;141:503-9.
82. Kogure K, Zhang YQ, Maeshima A, Suzuki K, Kuwano H, Kojima I. The role of activin and transforming growth factor-beta in the regulation of organ mass in the rat liver. *Hepatology* 2000;31:916-21.
83. Ignatz RA, Massague J. Transforming growth factor-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J Biol Chem* 1986;261:4337-45.
84. Roberts AB, McCune BK, Sporn MB. TGF-beta: regulation of extracellular matrix. *Kidney Int* 1992;41:557-9.
85. Gohda E, Matsunaga T, Kataoka H, Yamamoto I. TGF-beta is a potent inhibitor of hepatocyte growth factor secretion by human fibroblasts. *Cell Biol Int Rep* 1992;16:917-26.
86. Pediaditakis P, Lopez-Talavera JC, Petersen B, Monga SP, Michalopoulos GK. The processing and utilization of hepatocyte growth factor/scatter factor following partial hepatectomy in the rat. *Hepatology* 2001;34:688-93.
87. Sakamoto T, Liu Z, Murase N, Ezure T, Yokomuro S, Poli V, Demetris AJ. Mitosis and apoptosis in the liver of interleukin-6-deficient mice after partial hepatectomy. *Hepatology* 1999;29:403-11.
88. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, Denys A, Sauvanet A. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Annals of surgery* 2003;237:208-17.
89. Geisel D, Malinowski M, Powerski MJ, Wustefeld J, Heller V, Denecke T, Stockmann M, Gebauer B. Improved hypertrophy of future remnant liver after portal vein embolization with plugs, coils and particles. *Cardiovascular and interventional radiology* 2014;37:1251-8.
90. Malinowski M, Geisel D, Stary V, Denecke T, Seehofer D, Jara M, Baron A, Pratschke J, Gebauer B, Stockmann M. Portal vein embolization with plug/coils improves hepatectomy outcome. *The Journal of surgical research* 2015;194:202-11.
91. Malinowski M, Stary V, Lock JF, Schulz A, Jara M, Seehofer D, Gebauer B, Denecke T, Geisel D, Neuhaus P, Stockmann M. Factors influencing hypertrophy of

the left lateral liver lobe after portal vein embolization. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2015.

92. Nagino M, Kamiya J, Nishio H, Ebata T, Arai T, Nimura Y. Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up. *Annals of surgery* 2006;243:364-72.

93. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *The British journal of surgery* 2007;94:1386-94.

94. George J, Murray M, Byth K, Farrell GC. Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. *Hepatology* 1995;21:120-8.

95. Palmer CN, Coates PJ, Davies SE, Shephard EA, Phillips IR. Localization of cytochrome P-450 gene expression in normal and diseased human liver by in situ hybridization of wax-embedded archival material. *Hepatology* 1992;16:682-7.

96. Guengerich FP, Krauser JA, Johnson WW. Rate-limiting steps in oxidations catalyzed by rabbit cytochrome P450 1A2. *Biochemistry* 2004;43:10775-88.

97. 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. *Annals of surgery* 2004;240:205-13.

98. Niehues SM, Unger JK, Malinowski M, Neymeyer J, Hamm B, Stockmann M. Liver volume measurement: reason of the difference between in vivo CT-volumetry and intraoperative ex vivo determination and how to cope it. *European journal of medical research* 2010;15:345-50.

99. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994;20:15-20.

100. Lang H, Gassmann P, . *Chirurgische Standards und Resektionsausmaß. Viszeralmedizin* 2012;28:14–20

101. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol* 2010;16:6046-57.

102. Mise Y, Aloia TA, Conrad C, Huang SY, Wallace MJ, Vauthey JN. Volume Regeneration of Segments 2 and 3 After Right Portal Vein Embolization in Patients Undergoing Two-Stage Hepatectomy. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2014.

103. Kasai Y, Hatano E, Iguchi K, Seo S, Taura K, Yasuchika K, Mori A, Kaido T, Tanaka S, Shibata T, Uemoto S. Prediction of the remnant liver hypertrophy ratio after preoperative portal vein embolization. *Eur Surg Res* 2013;51:129-37.

104. Leung U, Simpson AL, Araujo RL, Gonen M, McAuliffe C, Miga MI, Parada EP, Allen PJ, D'Angelica MI, Kingham TP, DeMatteo RP, Fong Y, Jarnagin WR. Remnant growth rate after portal vein embolization is a good early predictor of post-hepatectomy liver failure. *Journal of the American College of Surgeons* 2014;219:620-30.

105. Fischman AM, Ward TJ, Horn JC, Kim E, Patel RS, Nowakowski FS, Lookstein RA. Portal vein embolization before right hepatectomy or extended right

hepatectomy using sodium tetradecyl sulfate foam: technique and initial results. *Journal of vascular and interventional radiology* : JVIR 2014;25:1045-53.

106. Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, Curley SA, Huang SY, Mahvash A, Gupta S, Wallace MJ, Vauthey JN. Safety and efficacy of portal vein embolization before planned major or extended hepatectomy: an institutional experience of 358 patients. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2014;18:45-51.

107. Kusaka K, Imamura H, Tomiya T, Takayama T, Makuuchi M. Expression of transforming growth factor-alpha and -beta in hepatic lobes after hemihepatic portal vein embolization. *Digestive diseases and sciences* 2006;51:1404-12.

108. Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH, Tuorto S, Blumgart LH, Fong Y. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2003;7:325-30.

109. Bara F GP, Haier J, Senninger N, Krieglstein CF. Leberzirrhose als Kontraindikation zur Leberresektion beim Hepatozellulären Karzinom? 122 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. München2005.

110. Ruzzenente A, Valdegamberi A, Campagnaro T, Conci S, Pachera S, Iacono C, Guglielmi A. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with portal hypertension: is liver resection always contraindicated? *World J Gastroenterol* 2011;17:5083-8.

111. Masumoto A, Yamamoto N. Sequestration of a hepatocyte growth factor in extracellular matrix in normal adult rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;174:90-5.

112. Matsumoto K, Nakamura T. Emerging multipotent aspects of hepatocyte growth factor. *J Biochem* 1996;119:591-600.

113. Stella MC, Comoglio PM. HGF: a multifunctional growth factor controlling cell scattering. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31:1357-62.

114. Osada S, Kanematsu M, Imai H, Goshima S. Clinical significance of serum HGF and c-Met expression in tumor tissue for evaluation of properties and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 2008;55:544-9.

115. Letterio JJ, Roberts AB. Regulation of immune responses by TGF-beta. *Annu Rev Immunol* 1998;16:137-61.

116. Bucher NL, Patel U, Cohen S. Hormonal factors concerned with liver regeneration. *Ciba Found Symp* 1977:95-107.

117. Webber EM, Wu JC, Wang L, Merlino G, Fausto N. Overexpression of transforming growth factor-alpha causes liver enlargement and increased hepatocyte proliferation in transgenic mice. *Am J Pathol* 1994;145:398-408.

118. Fey GH, Hattori M, Hocke G, Brechner T, Baffet G, Baumann M, Baumann H, Northemann W. Gene regulation by interleukin 6. *Biochimie* 1991;73:47-50.

119. Geisterfer M, Richards C, Baumann M, Fey G, Gywnne D, Gauldie J. Regulation of IL-6 and the hepatic IL-6 receptor in acute inflammation in vivo. *Cytokine* 1993;5:1-7.

120. Webber EM, Bruix J, Pierce RH, Fausto N. Tumor necrosis factor primes hepatocytes for DNA replication in the rat. *Hepatology* 1998;28:1226-34.

121. Hayashi H, Beppu T, Sugita H, Masuda T, Okabe H, Takamori H, Baba H. Serum HGF and TGF-beta1 levels after right portal vein embolization. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2010;40:311-7.
122. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science* 1997;276:60-6.
123. Uemura T, Miyazaki M, Hirai R, Matsumoto H, Ota T, Ohashi R, Shimizu N, Tsuji T, Inoue Y, Namba M. Different expression of positive and negative regulators of hepatocyte growth in growing and shrinking hepatic lobes after portal vein branch ligation in rats. *International journal of molecular medicine* 2000;5:173-9.
124. Lehnert T, Gazis A, Kakabadze M, Wetter A, Bourquain H, Bechstein W, Mack M, Vogl T. Human growth factor (HGF) – Quantitative Evaluation des Zytokins HGF vor Intervention: Prognostische Aussagekraft für die Leberregeneration. *Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und bildgebenden Verfahren* 2005:177 - VO_3047.
125. Malinowski M, Schulz A, Lock J, Neuhaus P, Stockmann M. Verlauf der Leberregeneration nach einer Leberteileresektion: Eine Pilotstudie. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2010:P1_26.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Lebersegmente nach Couinaud	11
Abb. 2: MRT der Leber vor (A) und 28 Tage nach (B) portalvenöser Embolisation rechts	14
Abb. 3: Interaktionen zwischen HGF und TGF- β_1 bei der Leberregeneration	18
Abb. 4: Direkte Portographie vor (A,B) und nach (C,D) portalvenöser Embolisation.	24
Abb. 5: Ablauf des LiMAx-Tests.....	27
Abb. 6: eingeschlossene Studienpatienten.....	34
Abb. 7: Einfluss des Verhältnisses der Segmente II und III (FLRV) am funktionellen Lebervolumen (TFLV) prä-PVE auf das prozentuale Wachstum der Segmente II, III am 28.PED.....	40
Abb. 8: Verlauf des LiMAx-Leberfunktionstests	43
Abb 9: Verlauf der HGF-Serumspiegel präoperativ	46
Abb. 10: Verlauf der TGF- β_1 -Serumspiegel präoperativ	47
Abb. 11: Verlauf der HGF- (A, B) und TGF- β_1 -Serumspiegel (C, D) postoperativ ..	49
Abb. 12: Korrelation zwischen den prozentualen Serumspiegelanstiegen von HGF und TGF- β_1	50
Abb. 13: Korrelation zwischen HGF am 14.PED und dem Degree of Hypertrophy am 28.PED (parenchymgesundes Kollektiv)	54
Abb. 14: Korrelation zwischen TGF- β_1 am 1.PED und der prozentualen Atrophie der Segmente V-VIII am 28.PED (parenchymgesundes Kollektiv).....	55
Abb. 15: Korrelation zwischen tatsächlichem (Ordinate) und durch die Regressionsgleichung vorhergesagtem Degree of Hypertrophy des 28.PED (Abszisse) im parenchymgesunden Kollektiv	57
Abb. 16: Korrelation zwischen TGF- β_1 und Degree of Hypertrophy am 10.POD	58
Abb. 17: Korrelation zwischen TGF- β_1 am 10.POD und dem Degree of Hypertrophy des 90.POD (<46% Leberresidualvolumen)	63
Abb. 18: Korrelation zwischen HGF am 10.POD und dem prozentualen Leberwachstum des 90.POD (<46% Leberresidualvolumen).....	63
Abb. 19: Korrelation zwischen TGF- β_1 am 1.POD und dem Degree of Hypertrophy des 10.POD (>46% Leberresidualvolumen)	64
Abb. 20: Korrelation zwischen HGF am 1.POD und dem Degree of Hypertrophy des 10.POD (>46% Leberresidualvolumen)	64

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Anatomische Resektionstypen	12
Tab. 2: Durchgeführte Untersuchungen.....	22
Tab. 3: Berechnete Volumenparameter der Leber	29
Tab. 4: Erfasste Laborparameter	31
Tab. 5: Einteilung von Komplikationen nach Clavien-Dindo	32
Tab. 6: Einteilung des postoperativen Leberversagens nach ISGLS	33
Tab. 7: Charakteristika der Studienpopulation.....	35
Tab. 8: Leberfunktionsparameter der Studienpopulation.....	37
Tab. 9: Operative Verfahren und postoperativer Verlauf	38
Tab. 10: Veränderungen der Lebervolumina	39
Tab. 11: Dynamik der Volumenveränderungen des linken (Segmente I-IV) und rechten Leberlappens (Segmente V-VIII)	41
Tab. 12: postoperatives Leberwachstum	41
Tab. 13: Postoperatives Leberwachstum <46% bzw. >46% Leberresidualvolumen .	42
Tab. 14: HGF- und TGF- β_1 -Serumspiegel präoperativ	45
Tab. 15: HGF- und TGF- β_1 -Serumspiegel postoperativ.....	48
Tab. 16: Korrelationsanalysen zwischen HGF/ TGF- β_1 und Wachstum der Segmente I-IV bzw. Atrophie der Segmente V-VIII am 28.PED (parenchymgesundes Kollektiv, n=34).....	52
Tab. 17: Korrelationsanalysen zwischen HGF/ TGF- β_1 und Wachstum der Segmente I-IV bzw. Atrophie der Segmente V-VIII am 28.PED (parenchymerkranktes Kollektiv, n=5)	53
Tab. 18: Ergebnisse der multivariaten schrittweisen linearen Regressionsanalyse der HGF- und TGF- β_1 -Serumspiegel für den Degree of Hypertrophy der Segmente I-IV am 28.PED.....	56
Tab. 19: Korrelationsanalysen zwischen HGF/ TGF- β_1 und postoperativem Leberwachstum (parenchymgesundes Kollektiv, n=29)	59
Tab. 20: Korrelationsanalysen zwischen HGF/ TGF- β_1 und postoperativem Leberwachstum für <46% Leberresidualvolumen (n=16)	61
Tab. 21: Korrelationsanalysen zwischen HGF/ TGF- β_1 und postoperativem Leberwachstum für >46% Leberresidualvolumen (n=16)	62
Tab. 22: Ergebnisse der Wiederfindungsexperimente für TGF - β_1	97
Tab. 23: Ergebnisse der Wiederfindungsexperimente für HGF	98

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, [Annekathrin Baron], versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Bedeutung der Wachstumsfaktoren HGF und TGF- β_1 für das linkslaterale Leberwachstum nach selektiver portalvenöser Embolisation rechts“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

9. Lebenslauf

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

10. Publikationsliste

Annekathrin Baron hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Malinowski M, Geisel D, Stary V, Denecke T, Seehofer D, Jara M, Baron A, Pratschke J, Gebauer B, Stockmann M. Portal vein embolization with plugs/ coils improves hepatectomy outcome. Journal of Surgical Research 2015 Mar;194(1):202-11.

Beitrag im Einzelnen: Studienplanung, Patienteneinschluss und –betreuung, Durchführung der Studienvsiten, Datenakquirierung und –validierung, statistische Datenanalyse

Geisel D, Lüdemann L, Fröling V, Malinowski M, Stockmann M, Baron A, Gebauer B, Seehofer D, Prasad V, Denecke T. Imaging-based evaluation of liver function: comparison of ^{99m}Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. European Society of Radiology 2015 May;25(5):1384-91.

Beitrag im Einzelnen: Studienplanung, Patienteneinschluss und –betreuung, Durchführung der Studienvsiten, Datenakquirierung und –validierung, statistische Datenanalyse

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers Prof. Dr.med. Martin Stockmann

Unterschrift der Doktorandin Annekathrin Baron

11. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Martin Stockmann dafür, ein Teil seiner Arbeitsgruppe sein sowie über dieses Thema promovieren zu dürfen. Ebenso möchte ich meinem Betreuer Dr. med. Maciej Malinowski und seiner Frau Dr. med. Antje Schulz-Malinowski für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Studie und dem Schreiben der Dissertation vielmals danken. Ich bin dankbar für alles, was ich im Rahmen der Promotion bei Euch lernen durfte. Ich danke ebenso allen Mitgliedern unserer Arbeitsgruppe für unsere gewissenhafte und angenehme Zusammenarbeit.

Des Weiteren gilt mein aufrichtiger und ehrfürchtiger Dank allen Studienpatienten, die in dieser schweren Phase ihres Lebens an der Studie teilnahmen und damit meine Dissertation überhaupt ermöglichten.

Darüberhinaus möchte ich mich bei PD Dr. med. Timm Denecke und der radiologischen Abteilung des CVK herzlich für die Unterstützung und Flexibilität zur Anfertigung der MRT-Aufnahmen bedanken.

Herzlich danken möchte ich weiterhin auch allen Ärzten und Pflegenden der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des CVK für die freundliche Unterstützung bei der Umsetzung dieser Studie.

Einen besonderen Dank möchte ich meinem Partner Robert für seine liebevolle Unterstützung und unendliche Geduld bei technischen Fragen aussprechen.

Von ganzem Herzen danke ich meinen geliebten Eltern, die mir während meines Studiums zu jeder Zeit tatkräftig zur Seite standen. Danke für eure Liebe und euer Vertrauen.

12. Anhang

12.1. Validierung der DuoSet-Sandwich-ELISA's

Vor der Benutzung der DuoSet-ELISA-Kits wurden diese für den Gebrauch von Serum in Hinblick auf potenzielle Matrixeffekte zwischen Serum und dem nachzuweisenden Analyten validiert. Dazu wurden Serumproben gesunder Probanden in jeweils zwei Aliquots aufgeteilt; eines diente als reine Probe, das andere wurde mit einer definierten Menge des Kitstandards versetzt und als sogenannter Probenspike seriell bis 1:16 verdünnt. Aus diesen Ansätzen konnte nach der Messung die Wiederfindung berechnet werden, d. h. die Relation des primär hinzugefügten Analyten zur tatsächlich im ELISA gemessenen Menge. Durch die Verdünnungsreihe konnte beurteilt werden, ob die Werte parallel zur Standardkurve verlaufen oder ob sich die Wiederfindung in zunehmender Verdünnung durch das Ausdünnen der Interferenzfaktoren erhöht. Außerdem wurden mehrere Standardreihen für HGF getestet, die in zunehmendem Umfang den Eigenschaften des Serums angeglichen wurden. So wurden als Verdünnungsmedien die kiteigene Dilutionslösung sowie 10% bzw. 25% und 50% FCS in PBS getestet.

Zur Messung von TGF- β_1 wurde das Probenmaterial durch die bereits bei der Serumaktivierung bedingte hohe Verdünnung von 1:40 nicht noch stärker verdünnt (Tab. 22).

Verdünnungsmedium	Verdünnung	Wiederfindung (Schwankungsbereich)
Reagent Diluent 1 (n=3)	unverdünnt	80,36% (74,96% - 87,9%)
	1:2	108,05% (102,3% - 111,67%)
	1:4	111,6% (102,48% - 120,61%)
	1:8	118,71% (114,7% - 126,53%)
	1:16	128,99% (120,42% - 139,69%)

Tab. 22: Ergebnisse der Wiederfindungsexperimente für TGF - β_1

TGF - β_1 – Transforming Growth Factor- β_1

Für HGF konnte die beste Wiederfindung bei Verwendung von 50% FCS in PBS erzielt werden (Tab. 23). Die Serumproben wurden mit dem Verdünnungsfaktor 2 im Assay verwendet.

Verdünnungsmedium	Verdünnung	Wiederfindung (Schwankungsbereich)
Reagent Diluent 2 (n=2)	unverdünnt	60,05% (58,93% - 61,16%)
	1:2	117,88% (116,02% - 119,73%)
	1:4	123,9% (120,83% - 126,96%)
	1:8	130,33% (127,25% - 133,41%)
	1:16	135,88% (135,21% - 136,55%)
10% FCS in PBS (n=1)	unverdünnt	49,53%
	1:2	130,97%
	1:4	131,86%
	1:8	176%
	1:16	165,64%
25% FCS in PBS (n=1)	unverdünnt	73,22%
	1:2	127,33%
	1:4	106,16%
	1:8	127,35%
	1:16	110,46%
50% FCS in PBS (n=1)	unverdünnt	104,74%
	1:2	97,85%
	1:4	98,9%
	1:8	95,09%
	1:16	98,27%

Tab. 23: Ergebnisse der Wiederfindungsexperimente für HGF

FCS – Fetales Kälberserum; PBS – Phosphatgepufferte Salzlösung; HGF – Hepatocyte Growth Factor