

Aus der Chirurgischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Charité
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Erhöhung der perioperativen Sicherheit nach
Leberteilresektionen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Simon Franz Friedrich Wabitsch
aus Graz

Datum der Promotion: 06.03.2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abstract – deutsch	6
Abstract – englisch	7
1. Einleitung	9
1.1. Indikationen zur Leberteilresektion	9
1.2. Perioperative Sicherheit bei Leberteilresektionen – aktuelle Standards.....	9
1.3. Perioperative Sicherheit bei Leberteilresektionen – aktuelle Entwicklungen.....	10
1.4. Laparoskopische Leberteilresektionen	10
1.4.1. Komplexität der laparoskopischen Leberteilresektion	11
1.4.2. Lebensqualität nach laparoskopischen Lebereingriffen	11
1.5. Stammzelltherapie zur postoperativen Leberregeneration	11
1.6. Zielstellung	12
2. Methoden	12
2.1. Evaluation der <i>Iwate</i> -Kriterien für laparoskopische Leberteilresektionen (Publikation 1) und Erfassung der postoperativen Lebensqualität (Publikation 2).....	13
2.1.1. <i>Iwate</i> -Kriterien.....	13
2.1.2. Lebensqualität nach laparoskopischen Lebereingriffen	14
2.2. Murines Leberteilresektionsmodell und Stammzellapplikation (Publikation 3)	15
3. Ergebnisse	17
3.1. Validierung der <i>Iwate</i> -Kriterien für Patienten mit einem HCC (Publikation 1) und der Lebensqualität nach laparoskopischen Lebereingriffen (Publikation 2).....	17
3.1.1. <i>Iwate</i> -Kriterien.....	17
3.1.2. Lebensqualität nach laparoskopischen Lebereingriffen	18
3.2. Verbesserung der Leberregeneration durch Stammzellapplikation nach 70% Leberteilresektion bei BALB/c Nacktmäusen (Publikation 3)	19
4. Diskussion	20
4.1. Laparoskopische Leberchirurgie: <i>Iwate</i> -Kriterien	20
4.2. Laparoskopische Leberchirurgie: Lebensqualität	21
4.3. Unterstützung der Leberregeneration durch Stammzellapplikation	21
Literaturverzeichnis	23

Eidesstattliche Versicherung	26
Anteilerklärung an erfolgten Publikationen	27
Publikation 1	30
Publikation 2.....	39
Publikation 3.....	45
Lebenslauf	54
Publikationsliste	56
Danksagung.....	58

Abkürzungsverzeichnis

ALPPS	Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation
ASA	American Society of Anesthesiologists
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
CD	Cluster of Differentiation
CRLM	Kolorektale Lebermetastase
CT	Computer Tomographie
DSS	Difficulty Scoring System
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FNH	Fokale Noduläre Hyperplasie
GFP	Grün fluoreszierendes Protein
HALS	Hand-assisted laparoscopic surgery
HCA	Hepatozelluläres Adenom
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HGF	hepatocyte growth/scatter factor
HRQoL	Health related quality of Life
ICU	Intensive care unit
IL	Interleukin
LSEC	Liver sinusoidal endothelial cells
LiMAx	Maximum liver function capacity
LLR	Laparoskopische Leberteilesektion
MILL	Laparoscopic multiport surgery
MMP	Matrix Metal Proteasen
MSC	Mesenchymal stroma cells
OLR	Offene Leberteilesektion
PBS	Phosphatgepufferte Salzlösung

POD	Postoperative day
PVE	Portalvenenembolisation
s.c.	subkutan
SDF	Stromal cell-derived factor 1
Seg.	Segment
SILS	Single-incision laparoscopic surgery
TNF	Tumornekrosefaktor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

Abstract – deutsch

Einleitung

Die Leberteilresektion stellt für die meisten Tumore der Leber die einzige kurative Therapiealternative dar. Neben der richtigen Indikationsstellung ist eine Abschätzung des perioperativen Risikos essentiell. Insbesondere Resektionen von mehr als drei Segmenten sind immer noch mit einer hohen Rate an Leberinsuffizienz und assoziierter Morbidität vergesellschaftet. Nach Etablierung onkologischer Prinzipien in vergangenen Dekaden sind derzeitige Bestrebungen davon geprägt, die perioperative Sicherheit zu erhöhen und die Lebensqualität nach Leberteilresektion zu verbessern.

Methoden

Es erfolgte zunächst eine retrospektive Auswertung aller Patienten, bei denen im Zeitraum von 2010 bis 2017 an der Chirurgischen Klinik ein minimalinvasiver leberchirurgischer Eingriff durchgeführt wurde. Die *Iwate*-Kriterien zur Einschätzung des Schwierigkeitsgrads einer laparoskopischen Leberteilresektion wurden bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) zwischen 01/2010 und 11/2017 hinsichtlich der Vorhersagekraft der perioperativen Sicherheit evaluiert. Zudem erfolgte eine Befragung aller Patienten nach laparoskopischer und offener Leberteilresektion zwischen 06/2014 und 10/2016 hinsichtlich verschiedener Dimensionen der postoperativen Lebensqualität. Um die Bedeutung extrahepatischer Stammzellen zur Leberregeneration und damit Erhöhung der postoperativen Sicherheit zu untersuchen, erfolgten zudem experimentelle Studien. Balb/c nu-nu Knock-out Mäusen wurden humane mesenchymale Stammzellen (MSC) 24h nach 70% Leberteilresektion intraperitoneal (i.p.) appliziert. Zwei, 3 und 5 Tage nach der Leberteilresektion wurden die Tiere finalisiert und immunhistochemische Färbungen, Hämatoxylin-Eosin-Färbungen sowie Serumanalysen nach MSC Therapie durchgeführt.

Ergebnisse

Die *Iwate*-Kriterien zeigten eine Korrelation mit der Operationszeit, dem Aufenthalt und der postoperativen Komplikationsrate. Die Operationszeit verlängerte sich dabei analog zu den Schwierigkeitsgraden ($p < 0,001$).

Entgegen der eigentlichen Intention der *Iwate*-Kriterien korrelierte auch die postoperative Komplikationsrate mit der Komplexität der Eingriffe (Grad 4: 50%; Grad 1: 0%). Entsprechend war Schwierigkeitsgrad 4 auch mit einem signifikant längeren Gesamtaufenthalt assoziiert ($p = 0,008$).

Der Vergleich der *Health related quality of Life* (HRQoL) zeigte trotz einer signifikant höheren Rate von Nebenerkrankungen ($p=0,044$) und vorbestehender Leberzirrhose ($p=0,016$) in der Gruppe nach laparoskopischer Leberteilresektion eine zur Gruppe der konventionellen, offenen Leberchirurgie vergleichbare HRQoL.

Eine MSC-Therapie nach experimenteller Leberteilresektion im Mausmodell führte zu einer signifikant höheren Proliferationsrate von Hepatozyten ($p=0,0096$) und sinusoidalen Endothelzellen ($p=0,0019$). Es zeigte sich zudem eine inverse Korrelation zwischen der hepatozellulären Proliferationsrate und der hepatozytären Verfettung ($r^2= 0,4064$; $p=0,0079$), wobei keine mit MSC behandelte Maus den schwersten Steatosegrad aufwies.

Schlussfolgerung

Die *Iwate*-Kriterien haben neben der Einteilung der intraoperativen Komplexität bei laparoskopischen Leberteilresektionen auch einen Stellenwert zur Vorhersage der postoperativen Morbidität. Patienten mit Komorbiditäten profitieren möglicherweise aufgrund der schnelleren Rekonvaleszenz von einem minimalinvasiven Vorgehen. Die Stammzelltherapie scheint ein vielversprechender Ansatz zur Unterstützung der postoperativen Leberregeneration und könnte helfen, die postoperative Sicherheit zu verbessern.

Abstract – englisch

Titel: Improving perioperative safety after liver resection

Introduction

Liver resection represents the only curative therapy for tumors in the liver. Beside the correct indication for resection, an adequate perioperative risk assessment is essential. After resections of more than three liver segments, postoperative liver failure is associated with high mortality and morbidity. Moreover, several studies have indicated minimal-invasive procedures to be linked to faster recovery. Improving perioperative safety after liver resections is a topic of considerable recent scientific efforts and is of paramount importance.

Methods

A retrospective analysis of all patients who underwent a laparoscopic liver resection (LLR) between 2010 and 2017 at the Department of Surgery was performed.

To evaluate the prediction of the *Iwate* criteria, all patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who underwent a LLR between 01/2010 und 11/2017 were included, graded according to the *Iwate* criteria (level 1-4) and analyzed retrospectively. In addition, we performed a survey with

regard to dimensions of postoperative life quality of among all patients who underwent a LLR or open liver resection (OLR) between 06/2014 and 10/2016.

The pro-regenerative role of human mesenchymal stem cell (MSC) treatment after experimental hepatectomy was evaluated in Balb/c nu-nu knock-out mice. MSC were administrated i.p. 24h after 70% hepatectomy and animals were sacrificed 2d, 3d and 4d after surgery. We performed haematoxylin and eosin staining and immunostaining as well as serum analyses.

Results

The *Iwate* criteria showed a good correlation to operation time, hospital stay and postoperative complications. The operation time significantly correlated with increasing difficulty levels ($p < 0.001$). Likewise, postoperative complication rate correlated with the complexity of the procedures. Patients undergoing procedures for level 4 lesions showed a significant longer hospital stay ($p = 0.008$).

When comparing the health related quality of life (HRQoL), we observed despite a higher rate of comorbidities ($p = 0.044$) and liver cirrhosis ($p = 0.016$) in the OLR group, no differences regarding the HRQoL.

Mice of the MSC treatment group showed a significant higher hepatocellular ($p = 0.0096$) and liver sinusoidal endothelial cells (LSEC) proliferation rate ($p = 0.0019$). Additionally, there was an inverse correlation of steatosis and hepatocellular proliferation ($r^2 = 0.4064$; $p = 0.0079$) with no severe steatosis in the treatment group.

Conclusion

Postoperative complications after laparoscopic liver resections can be predicted by *Iwate* criteria. Particularly, patients with liver cirrhosis and comorbidities may profit from the minimally invasive approach because of a faster recovery.

MSC treatment is an encouraging approach to support postoperative liver regeneration and may improve the postoperative safety after major partial liver resections.

1. Einleitung

1.1. Indikationen zur Leberteilresektion

In Deutschland versterben circa 8000 Patienten im Jahr an malignen Lebertumoren; damit stellen Lebertumore die zweithäufigste Todesursache unter allen Krebserkrankungen bei Männern und die sechsthäufigste bei Frauen dar [1,2], wobei das HCC der häufigste Primarius der Leber ist [3]. Primäre Malignome der Leber entstehen häufig auf dem Boden prädisponierender Faktoren, z.B. der chronischen Virushepatitis (Hepatitis B und C) oder nutritiv-toxischer Faktoren [4,5]. Darüber hinaus gelten Metastasen, insbesondere kolorektaler Karzinome, als häufige Indikation zur Leberteilresektion [6]. Eine Vielzahl anderer, seltenerer Indikationen ist bekannt, wobei dabei vorrangig benigne Lebertumore und -läsionen, wie das Hämangiom, das HCA und die FNH genannt werden müssen. Während die Operationsindikation beim HCA in Abhängigkeit der Größe, des Verlaufs und des Geschlechts getroffen wird und Leitlinien folgt, ist das Vorgehen bei der FNH sowie beim Hämangiom meist individuell und abhängig von der klinischen Symptomatik [7].

1.2. Perioperative Sicherheit bei Leberteilresektionen – aktuelle Standards

Neben der onkologischen Sinnhaftigkeit, welche heutzutage standardmäßig in interdisziplinären Tumorboards diskutiert wird, muss vor einer Leberteilresektion immer die allgemeine Operabilität des Patienten und die technische Resektabilität geprüft werden. Die allgemeine Operabilität des Patienten wird anhand unterschiedlicher Scores präoperativ eingeschätzt. Hierbei sind der ASA-Score, der WHO/ECOG Performance Status und der Karnofsky-Index zur Einschätzung des Risikos üblich [8–10]. Dabei werden anhand von Vorerkrankungen und allgemeinem Zustand Punkte vergeben, sodass eine einheitliche Bewertung des Risikos möglich wird, wobei insbesondere die Kombination aus allen genannten Scores eine sichere Bewertung zulässt [11,12]. Voraussetzung für die Überwindung enger Grenzen im Hinblick auf die technische Resektabilität, war das bessere Verständnis der Leberanatomie vor ca. 60 Jahren. Diese Grundlagen dienten einer deutlichen Reduzierung der intra- und postoperativen Komplikationsrate. Die Leber wurde von Couinaud entsprechend ihrer vaskulären Anatomie strukturiert und in vier Sektoren und acht Lebersegmente unterteilt [13]. Die Orientierung anhand des sektoralen und segmentalen Aufbaus der Leber ist essentiell zur sicheren Planung und Durchführung einer Leberteilresektion. Entsprechend der Anzahl der resezierten Segmente kann zwischen **Minor-Resektionen** (<3 Segmente) und **Major-Resektionen** (≥3 Segmente) unterschieden werden [14]. Kriterien der technischen Resektabilität beziehen sich dabei auf den Erhalt essentieller anatomischer Strukturen, wie zu- und abführender Gefäße und Gallenwege, sowie ein ausreichendes funktionelles Restlebertumorenvolumen. Die präoperative Operationsplanung

umfasst dabei die Volumenberechnung des Restleber Volumens mittels CT-Volumetrie. In Kombination mit der Evaluierung der funktionellen Reserve, z.B. durch den an der Chirurgischen Klinik mitentwickelten Leberfunktionstest LiMAX, konnte die perioperative Morbidität und Mortalität weiter gesenkt werden [15].

1.3. Perioperative Sicherheit bei Leberteilresektionen – aktuelle Entwicklungen

Ziel aktueller Bestrebungen ist eine weitere Senkung der perioperativen Morbidität und Mortalität. Zwei Entwicklungen scheinen geeignet, zeitnah zu einer weiteren Erhöhung der perioperativen Sicherheit beitragen zu können: Leberteilresektionen werden an den meisten Zentren weltweit konventionell, also über das eröffnete Abdomen operiert. Die dafür notwendige Laparotomie birgt allerdings an sich ein hohes Komplikationspotential, z.B. Wundheilungsstörungen und Fasziendehiscenzen sowie Hernien und Verwachsungen im Langzeitverlauf. Aktuelle Bestrebungen bestehen in der Konzeptualisierung minimal-invasiver Ansätze und der Adaption bestehender Techniken auf ausgedehnte Resektionen. Ziel ist es, das Trauma des Zugangswegs weitgehend zu minimieren ohne die onkologische Radikalität zu kompromittieren. Neben der Minimierung des operativen Traumas stehen innovative Konzepte zur präoperativen Augmentation kleiner Restleber volumina im Fokus. Die postoperative Leberinsuffizienz nach Major-Resektion (≥ 3 Segmente) stellt insbesondere in der vorgeschädigten Leber fortan einen wichtigen limitierenden Faktor für das Überleben dar. Durch die Kombination der Volumenberechnung mittels CT-Volumetrie und der Berechnung der Leberfunktion durch LiMAX kann heutzutage das Risiko eines postoperativen Leberversagens zwar vorausgesagt werden [16]. Bis dato steht aber kein adäquates Leberersatzverfahren zur Verfügung, um ein postoperatives Leberversagen sicher bis zur *restitutio ad integrum* zu überbrücken [17]. Multipotente Stammzellen scheinen entsprechend der Studienlage sowohl im experimentellen Mausmodell als auch im Patienten nach Leberteilresektion pro-regeneratives Potential zu besitzen und werden hinsichtlich ihres therapeutischen Potentials intensiv erforscht [18–20].

1.4. Laparoskopische Leberteilresektionen

Der minimalinvasive Zugang hat in vielen Bereichen der Viszeralchirurgie bereits vor Jahren den konventionell-offenen Zugang als Standard abgelöst [21]. Dieser Trend erhielt aufgrund der Komplexität hepatobiliärer Eingriffe lange Zeit keinen flächendeckenden Einzug in die Chirurgie der Leber. Die erste laparoskopische Leberteilresektion wurde 1991 durchgeführt [22]. Im weiteren Verlauf der Entwicklung wurden technisch einfachere linkslaterale Resektionen (Segmente II und III) etabliert und in der Louisville Konferenz 2008 als Standardeingriff definiert [23]. Die retrospektive Analyse kleinerer Serien ließ einen Vorteil gegenüber der konventionellen Leberteilresektion bezüglich des Blutverlustes, der postoperativen Komplikationsrate sowie der

Verweildauer im Krankenhaus vermuten [24–26]. Mittlerweile werden an erfahrenen internationalen Zentren selbst Major-Resektionen laparoskopisch durchgeführt [27]. Allerdings gilt der minimalinvasive Zugang insbesondere bei Major-Resektionen weiterhin als ein innovatives Verfahren, welches ausgewählten Zentren vorbehalten ist.

1.4.1. Komplexität der laparoskopischen Leberteilresektion

Die präoperative Definition des Schwierigkeitsgrads scheint insbesondere bei minimalinvasiven Leberteilresektionen von übergeordneter Bedeutung für eine sichere Durchführung der Operation und ein optimales postoperatives Ergebnis. Der erste Schwierigkeitsscore (DSS) wurde 2014 von *Ban et al.* eingeführt, wobei laparoskopische Leberteilresektionen in Abhängigkeit der Tumorlast, der Leberfunktion und des Resektionsausmaßes, in drei Schwierigkeitsgrade eingeteilt wurden [28]. Aufgrund der zunehmenden Erweiterung der Indikationen und des Resektionsausmaßes wurden von einem Expertenpanel die *Iwate*-Kriterien definiert [29]. Hier werden sechs Parameter herangezogen. Inkludiert wurden neben der Lokalisation und der Größe des Tumors u.a. auch neuere Operationsmethoden wie die handassistierte Resektion sowie Hybridverfahren, da diese die Schwierigkeit dieser Eingriffe reduzieren. Die *Iwate*-Kriterien stellen den derzeit modernsten Ansatz dar zur Voraussage der intraoperativen Komplexität. Allerdings wurde die Voraussagekraft dieses Scores bisher noch nicht an einer Patientengruppe evaluiert. Zudem scheint unklar, ob eine Voraussage der postoperativen Komplikationsrate anhand der *Iwate*-Kriterien möglich ist.

1.4.2. Lebensqualität nach laparoskopischen Lebereingriffen

In der modernen Evaluation einer Behandlungsmethode nimmt die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine immer bedeutendere Rolle ein. Nicht nur das klinische Ergebnis, sondern auch die damit einhergehenden subjektiven Empfindungen des Patienten sollen bemessen werden. Der minimalinvasive im Vergleich zum offenen Zugang zeigte bezüglich der Nephrektomie und der Leistenhernienversorgung bereits positive Ergebnisse [30,31]; für die Appendektomie und die Inguinalhernienversorgung konnten keine Vorteile für den Patienten nachgewiesen werden [32,33]. Die Datenlage für laparoskopische leberchirurgische Eingriffe ist noch unzureichend, um einen möglichen Vorteil für den Patienten im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nachzuweisen [34].

1.5. Stammzelltherapie zur postoperativen Leberregeneration

Präoperative Konditionierungsverfahren des postoperativ verbleibenden Leberparenchyms, wie eine portalvenöse Embolisation der zu resezierenden Lebersegmente konnten das postoperative Leberversagen zwar signifikant senken, allerdings reicht die induzierte Hypertrophie

insbesondere bei vorgeschädigtem Parenchym oder stattgehabter Cholestase nicht aus [35,36]. Daher müssen hier neue Behandlungsstrategien entwickelt werden um weitere Patienten einer sicheren Resektion zuführen zu können [17]. Stammzellen könnten hierfür ein vielversprechender Therapieansatz sein. Bereits um 2000 wurde gezeigt, dass Stammzellen *in vitro* zu Hepatozyten differenzieren können. Später zeigte sich, dass es sich in relevantem Maße eher um eine Zellfusion handelte [37,38]. Trotz der dadurch gebremsten initialen Euphorie hinsichtlich des regenerativen Potentials von Stammzellen, waren folgende kleinere Serien im Patienten suggestiv für eine verbesserte Hypertrophie nach Stammzelltherapie. Weder Transdifferenzierung noch Fusion, vielmehr parakrine Effekte scheinen dabei für den Effekt der Stammzelltherapie verantwortlich [39]. Durch eine Stammzelltherapie kann die postoperative Inflammation und die Ausschüttung von Zytokinen moduliert werden, was indirekt beiträgt die Organregeneration zu verbessern [40]. Die Übertragung dieser Ergebnisse in eine bestätigende, klinische Studie gestaltete sich bisher aufgrund regulatorischer Auflagen allerdings schwierig.

1.6. Zielstellung

Es sollen folgende Ziele verfolgt werden:

1. Validierung der präoperativen Graduierung des Schwierigkeitsgrades einer laparoskopischer Leberteileresektion anhand der *Iwate*-Kriterien sowie die Erfassung der postoperativen Lebensqualität nach laparoskopischen leberchirurgischen Eingriffen
2. Tierexperimentelle Prüfung der Verbesserung der postoperativen Leberregeneration nach 70% Leberteileresektion durch humane MSC Administration an BALB/c Nacktmäusen zur Etablierung einer Zulassung zum klinischen Einsatz

2. Methoden

Zur Ausarbeitung oben genannter Ziele waren die retrospektive Analyse klinischer Daten (Publikation 1), die Durchführung der Befragung bereits laparoskopisch oder offen an der Leber operierter Patienten (Publikation 2) und die Etablierung und Durchführung des tierexperimentellen Versuches mit klinischer, laborchemischer und histologischer Auswertung der Ergebnisse (Publikation 3) notwendig.

2.1. Evaluation der *Iwate*-Kriterien für laparoskopische Leberteilresektionen (Publikation 1) und Erfassung der postoperativen Lebensqualität (Publikation 2)

2.1.1. *Iwate*-Kriterien

In die retrospektive Analyse wurden Patienten, die zwischen Januar 2010 und November 2017 in der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, operiert wurden, einbezogen. Die Studie wurde von der Ethikkommission geprüft und freigegeben (EA2/006/16). Einbezogen wurden alle Patienten, die aufgrund der Diagnose eines HCC operiert wurden. Es erfolgte eine Einteilung nach den *Iwate*-Kriterien, dem DSS und dem ASA Score. Als klinische Basisdaten wurden das Alter des Patienten, das Geschlecht, der BMI, bestehende Hepatitiden, Alkoholkonsum und Nikotinabusus erhoben. Zur Einschätzung der Leberfunktion wurde der LiMAX Test durchgeführt [15]. Alle Patienten wurden einem leitliniengerechtem präoperativen Staging unterzogen. Die Fälle wurden in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen. Die Diagnose des HCC wurde im resezierten Präparat histologisch bestätigt. Der minimalinvasive Zugang wurde entweder in Form einer MILL, HALS oder SILS Laparoskopie durchgeführt. Die Einteilung postoperativer Komplikationen erfolgte nach der *Clavien-Dindo*-Klassifikation [41]. Die *Iwate*-Kriterien wurde zur Vorhersage der Komplexität/ Schwierigkeit nach der Empfehlung der internationalen Konsensus-Konferenz für laparoskopische Leberteilresektionen errechnet (28), (Tabelle 1).

Tabelle 1: *Iwate*-Kriterien

Tumorlokalisation									
	Seg. I	Seg. II	Seg. III	Seg. IV a	Seg. IV b	Seg. V	Seg. VI	Seg. VII	Seg. VIII
Score	4	2	1	4	3	3	2	5	5
Tumorgroße									
	< 30 mm					≥ 30 mm			
Score	0					1			
Leberfunktion									
	Child A					Child B			
Score	0					1			
Ausdehnung der Resektion									
	Subsegment-resektion			Linkslaterale Resektion		Segment-ektomie		Ab Bisegment-ektomie	
Score	0			2		3		4	
Nähe zu großen hepatischen Venen, V. cava inferior, großen Ästen der Glisson-Trias									
	Ja					Nein			
Score	1					0			
HALS/ Hybrid									
	Ja					Nein			
Score	-1					0			

Folgende Schwierigkeitsgrade wurden ermittelt:

- Niedriger Schwierigkeitsgrad (Grad 1): 1-3 Punkte

- Mittlerer Schwierigkeitsgrad (Grad 2): 4-6 Punkte
- Fortgeschrittener Schwierigkeitsgrad (Grad 3): 7-9 Punkte
- Expertenniveau (Grad 4): 10-12 Punkte

Statistik- Die Schwierigkeitsgrade wurden korreliert mit der postoperativen Morbidität und Mortalität. Hierfür wurde der χ^2 Test oder der *Exakte Fisher-Test* zur univariaten Analyse für kategoriale Variablen herangezogen. Zur Analyse kontinuierlicher Variablen wurden der Kruskal-Wallis Test oder der Mann-Whitney *U*-Test angewandt. Um den prädiktiven Wert des Auftretens von postoperativen Komplikationen *Clavien-Dindo*-Grad > 2 zu bestimmen, wurde die Areal unter der *Receiver-Operating-Characteristic*-Kurve berechnet. Zur Determination der Anpassungsgüte wurde der *Hosmer-Lemeshow* χ^2 Test vorgenommen, wobei bei einem χ^2 Wert $> 0,05$ kein Unterschied zwischen vorhergesagter und eingetretener Morbidität gezeigt werden konnte. Die Darstellung der kontinuierlicher Variablen erfolgte mit Median und Range. Statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von $< 0,05$ definiert.

2.1.2. Lebensqualität nach laparoskopischen Lebereingriffen

In diese Analyse wurden alle Patienten einbezogen, die zwischen 1. Juni 2014 und 10. Oktober 2016 an dem oben genannten Zentrum einer Leberteileresektion unterzogen wurden. Exkludiert wurden Patienten nach folgenden Kriterien: Alter unter 18 Jahren, Unvollständigkeit der medizinischen Dokumentation, Biopsien der Leber nach vorangegangenen Operationen, Z.n. Leberzystentdachungen, gleichzeitige Resektion an anderen Organen, Operationsindikation aufgrund eines Traumas, Trisektorektomie, nicht in Deutschland wohnhaft oder unzureichende Sprachkenntnisse. Die Studie wurde von der Ethikkommission geprüft und genehmigt (EA2/006/16). Es erfolgte ein *Matching* der LLR und OLR nach Geschlecht, Alter und Tumorentität. Der SF-36 ist ein Fragenkatalog zur Bewertung der gesundheitsbasierten Lebensqualität [42]. Es werden 36 Fragen zum derzeitigen Gesundheitszustand gestellt, woraus sich zu jeder der 8 Domänen des Tests (Vitalität, Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Körperliche Rollenfunktion, Soziale Funktionsfähigkeit, Psychisches Wohlbefinden), eine Skala von 0-100 ergibt. Der Fragebogen wurde allen Patienten per Post zugesandt. Es wurden Alter, Geschlecht, BMI, Vorerkrankungen, ASA-score, Operationsdauer, Resektionsausmaß, Intensivaufenthalt, Gesamtaufenthalt im Krankenhaus und postoperative Komplikationen erhoben wobei diese nach *Clavien-Dindo* klassifiziert wurden [41].

Statistik- Die Statistik wurde mit der gleichen Methodik wie in 2.1.1 durchgeführt.

2.2. Murines Leberteilresektionsmodell und Stammzellapplikation (Publikation 3)

Tiere und Leberteilresektion- Es wurde bei 7-9 Wochen alten BALB/c AnNRj-Foxn1nu Mäusen (Jackson Laboratory, Bar Harbor, USA) eine 70 % Leberteilresektion durchgeführt. Das Projekt wurde durch das Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin (Projektnummer G 0279/15) geprüft und genehmigt. Den o.g. Tieren fehlt der FoxN1 Transkriptionsfaktor, sodass keine epitheliale Zelldifferenzierung erfolgt und somit keine T-Zell-Reifung [43]. Humane Stammzellen werden daher vom Empfänger nicht eliminiert [44]. Die Tiere wurden durch Isofluraninhalation und einer Gabe von Ketamin (10 mg/kg, s.c.) und Medetomidin (0,1 mg/kg, s.c.) mittels Injektion narkotisiert. Die 70% Leberteilresektion erfolgte durch Entfernung des links-anterioren, links-posterioren und rechts-anterioren Leberlappens [45]. Hierfür wurden zwei Ligaturen gesetzt und die Lappen entfernt. Zur Schmerztherapie erhielten die Tiere Caprofen (5 mg/kg, s.c.) und Metamizol (700 mg/l) im Trinkwasser. Die Tiere wurden alle 12 Stunden gewogen und auf schmerzbezogene Verhaltensauffälligkeiten geprüft.

Mesenchymale Stammzellen und Administration- Die humanen MSC wurden von der *apceth Biopharma GmbH*, München bereitgestellt. Es erfolgte eine Knochenmarkspunktion zur Gewinnung der MSC. Dies wurde durch die Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer geprüft und genehmigt (Projektnummer 13099). Die MSC wurden mit Plastikadhärenz isoliert und in einem von der Firma *apceth* patentierten Medium kultiviert. Die MSC werden hierbei mittels *TrypLE Select* (Invitrogen, Carlsbad, USA) abgelöst und mit einem Vektor der GFP und Luciferase exprimiert, retroviral transduziert. Diese Zellen wurden mit *Puromycin* (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) angereichert und danach kryokonserviert. Es erfolgte die Analyse der MSC Oberflächen Marker (CD73+, CD90+, CD105+; CD19-, CD34-, CD45-) mittels Durchflusszytometrie (FC500, Beckman, Coulter, Brea, USA). Die Differenzierungskapazität wurde mit *STemMACS* (Miltenyi Biotech, Bergisch Gladbach, Deutschland) gemäß den Herstellerinformationen getestet. Die MSC wurden vor der Applikation im Wasserbad aufgetaut und ein Teil mit Trypanblau angefärbt, sodass die lebendenden Zellen gezählt werden konnten. Danach wurden sie in PBS in einer Konzentration von $6,67 \cdot 10^6$ vitale Zellen/ml resuspendiert. Die Tiere erhielten eine intraperitoneale Gabe von $1.0005 \cdot 10^6$ MSC in 150 µl PBS in der Behandlungsgruppe oder 150 µl PBS in der Kontrollgruppe 24h nach der Leberteilresektion.

Finalisierung- Die Tiere wurden 2, 3, und 5 Tage nach der Leberteilresektion finalisiert. Die Anästhesie erfolgte wie oben beschrieben, die Finalisierung erfolgte durch eine Herzpunktion. Es

wurden 54 Tiere verwendet; jeweils 8 Tiere bildeten die Behandlungsgruppe und 8 Tiere die Kontrollgruppe. Zusätzlich waren 2 Sham Tiere pro Finalisierungszeitpunkt vorgesehen.

Lebergewicht, Transaminasen- und Serumbilirubinwerte- Die frisch entnommene Leber wurde gewogen und 2 repräsentative Proben für die weitere histologische Aufarbeitung asserviert. Der Rest der Leber wurde für 24 h bei 60°C getrocknet, um das Trockengewicht der Leber zu ermitteln. ALT und AST sowie das Serumbilirubin wurden mit dem Roche COBAS Analyser (Roche Diagnostic, Rotkreuz, Schweiz) gemessen.

Cytokinlevels- Es wurden mausspezifisches TNF-alpha, VEGF, HGF, IL-10, IL-6 und IL-1 β und humanes VEGF, HGF, SDF1- α und MMP 1 und 8 mittels 2 Multianalysekits gemessen (Magnetic Luminex Assay, R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA).

Histologische Auswertung- Das Gewebe wurde in 10% Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Daraus wurden Schnitte mit einer Stärke von 2 μ M angefertigt. Es erfolgte die Färbung mit HE und Siriusrot (Abcam, Camebridge, Großbritannien) zur Bestimmung des Fibrosegrades. Nekroseareale wurden wie bereits beschrieben ermittelt [46].

Die Verfettung der Leberzellen wurde wie bereits beschrieben [40], wie folgt klassifiziert:

- a) Steatose: % der verfetteten Hepatozyten zu Gesamtzahl der Hepatozyten
- b) Steatosegrad: Zahl der Fetteinschlüsse pro Hepatozyt; dadurch wurde -milde, -moderate und -schwere Steatose klassifiziert

Zur Bestimmung der Proliferation der Hepatozyten und der LSEC führten wir eine immunhistochemische Färbung mit anti-Maus (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA, SoIA15) und anti-Humanem Ki-67 (Agilent Technologies, Santa Clara, USA, cline MIB-1, Nr. M7240) durch. Es wurden von jedem Schnitt 5 Bilder in 20-facher Vergrößerung angefertigt und die angefärbten Zellen mit der ImageJ Software gezählt.

Statistik- Die Daten werden mit Mittelwert \pm der Standardabweichung angegeben. Kontinuierliche Variablen zweier Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney U Test verglichen. Als statistisch signifikant wurden Unterschiede bei einem p-Wert < 0,05 definiert. Wir wandten eine Two-way ANOVA und ein Turkey-Mehrfachvergleichstest an, zum Vergleich von mehr als 2 Gruppen. Es erfolgte die Berechnung der Pearson Korrelation r von linear in Beziehung stehender Variablen.

3. Ergebnisse

3.1. Validierung der *Iwate*-Kriterien für Patienten mit einem HCC (Publikation 1) und der Lebensqualität nach laparoskopischen Lebereingriffen (Publikation 2)

3.1.1. *Iwate*-Kriterien

Im Beobachtungszeitraum wurden 224 LLR durchgeführt, wovon 77 Patienten aufgrund eines postoperativ histologisch bestätigten HCC operiert wurden. Segment VI war das am häufigsten betroffene Segment (35%, n=27), der maximale Tumordurchmesser war in 47% mehr als 30 mm, 18% der Patienten waren bereits abdominell voroperiert. Ein Patient zeigte eine Child B Zirrhose. Bei 34% der Patienten wurde eine Segmentektomie und in 39% der Fälle eine ausgedehnte Resektion von mindestens einer Bisegmentektomie durchgeführt. Als Zugang wurde in 79% der Fälle der MILL gewählt und in 21% HALS. Die Nähe zu großen hepatischen Venen bzw. der Glisson-Trias wurden in 45% der Fälle festgestellt. Daraus ergab sich die Zuteilung der Resektionen nach den Schwierigkeitsstufen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Klinische Basiskriterien der Patienten mit HCC und Zuteilung nach *Iwate*-Kriterien

Klinische Basischarakteristika					
HCC, n (%)	77 (31,5)				
Alter, Median (Range)	69 (26-87)				
Geschlecht männlich, n (%)	57 (74)				
Voroperationen, n (%)	14 (18)				
BMI (kg/m ²), Median (Range)	27 (17,8-43,6)				
Iwate Kriterien	Grad 1 (n=8)	Grad 2 (n =29)	Grad 3 (n =28)	Grad 4 (n=12)	p Wert
Alter, Median (Range)	66 (55-77)	72 (52-87)	67 (26-81)	69 (58-76)	0,132**
Geschlecht männlich, n (%)	5 (62)	21 (72)	21 (75)	10 (83,4)	0,743*
BMI (kg/m ²), Median (Range)	27,1 (23,5-39,1)	28 (21,9-36,6)	24,4 (17,8-34,6)	28,4 (22,3-43,6)	0,055**
Hospitalisierungszeit, Tage; Median (Range)	6 (5-20)	7 (4-10)	6,5 (4-14)	10 (6-48)	0,008**
Aufenthalt ICU, Tage; Median (Range)	1 (1-6)	1 (0-10)	1 (0-5)	1 (1-42)	0,294**
Operationsdauer, Minuten; Median (Range)	175 (112-250)	180 (57-288)	255 (143-461)	324 (123-435)	<0,001**
Clavien-Dindo I-II, n (%)	3 (37,5)	6 (20,7)	3 (10,7)	1 (8,4)	0,04*
Clavien-Dindo > II, n (%)	0 (0)	3 (10,3)	1 (3,6)	6 (50)	

* χ^2 Test für den Trend oder Fisher's Test für kategorische Variablen; **Kruskal-Wallis Test oder Mann-Whitney *U*-Test für kontinuierliche Variablen

Mittlerer und fortgeschrittener Schwierigkeitsgrad wurden demnach am häufigsten verzeichnet. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang des Schwierigkeitsgrades zu einzelnen klinischen Parametern wie Alter, Geschlecht und BMI. Auch die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zeigte keinen Zusammenhang mit dem Schwierigkeitsgrad der Operation. Der Gesamtaufenthalt im Krankenhaus war signifikant länger bei Patienten des Grades 4 im Vergleich zum Grad 1 ($p=0,008$). Kein Unterschied zeigte sich diesbezüglich bei den Graden 1-3. Die Operationszeit stieg signifikant mit den Schwierigkeitsstufen an ($p<0,001$). So war die Operationszeit in der Gruppe Grad 1 im Median 123 min (Range 101-164 min) und in der Gruppe Grad 4 371 min (224-519 min). Die postoperative Komplikationsrate zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Schwierigkeitsgraden. In der Gruppe Grad 4 hatten 50% der Patienten eine Komplikation höher als Grad II wobei in der Gruppe Grad 1 keiner der Patienten eine Komplikation ab Grad II zeigte ($p=0,04$). Der Vergleich des DSS und des ASA Scores mit den *Iwate*-Kriterien zeigte die größte AUC für die *Iwate*-Kriterien (AUC=0,74; 95% CI: 0,54-0,92; $p=0,016$) und die beste Kalibrierung ($\chi^2=0,4$; $p=0,53$). Die AUC des DSS war niedriger und erreichte keine statistische Signifikanz.

3.1.2. Lebensqualität nach laparoskopischen Lebereingriffen

Es erfüllten 211 Patienten die Inklusionskriterien, wobei 131 (62%) Patienten kontaktiert werden konnten und der Studienteilnahme zugestimmt haben. 68 Fragebögen wurden beantwortet, zwei mussten ausgeschlossen werden da die Beantwortung unvollständig war, sodass letztendlich 66 Patienten in die Untersuchung inkludiert werden konnten. Davon waren 33 (50%) in der LLR Gruppe und 33 (50%) in der OLR Gruppe. Wir stellten keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Geschlecht, Alter, BMI, ASA-Score, Entität der Raumforderung sowie Resektionsausmaß in beiden Gruppen fest. Der Anteil von Patienten mit einer Leberzirrhose die Rate an Komorbiditäten war in der LLR Gruppe signifikant höher als in der OLR Gruppe (Zirrhose, $p=0,016$; Komorbiditäten, $p=0,044$). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Operationszeit sowie im Aufenthalt auf der Intensivstation. Die Gesamtmorbidität lag bei 26%, ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Bei den aufgetretenen Komplikationen fanden sich signifikant weniger pulmonale Komplikation in der LLR Gruppe als in der OLR Gruppe ($p=0,039$). Der Gesamtaufenthalt im Krankenhaus war signifikant kürzer in der LLR Gruppe (LLR, Median 10 Tage, Range 5-32 Tage versus OLR, Median 14 Tage, Range 6-59 Tage, $p=0,014$).

Der SF-36 Test zeigte gute Lebensqualitätswerte sowohl hinsichtlich der physischen als auch der psychischen Aspekte ohne signifikante Unterschiede zwischen beiden Resektionsgruppen. Wir zogen nun klinische Parameter heran und analysierten den Einfluss auf die HRQoL. Patienten mit mehr als einer Vorerkrankung, hatten signifikant niedrigere Scores hinsichtlich der Skala Körperliche Funktionsfähigkeit ($p=0,013$), Körperliche Rollenfunktion ($p=0,027$) und

Allgemeine Gesundheitswahrnehmung ($p=0,006$). Patienten, welche an einem Diabetes mellitus Typ 2 litten, hatten ebenfalls eine reduzierte Lebensqualität (Körperlicher Funktionsfähigkeit, $p=0,020$). Bei Patienten, bei denen die Operation weniger als 6 Monate vor Ausfüllen des Fragebogens zurücklag, konnte ein signifikant höherer Wert hinsichtlich der Körperlichen Rollenfunktion ermittelt werden verglichen mit Patienten, welche vor mehr als einem halben Jahr operiert wurden ($p=0,020$). Darüber hinaus zeigte sich bei höherem Alter ein höherer Wert für Soziale Funktionsfähigkeit ($p=0,038$). Weibliche Patienten hatten höhere Scores auf den Skalen Körperliche Funktionsfähigkeit ($p=0,031$) und Körperliche Rollenfunktion ($p=0,040$).

3.2. Verbesserung der Leberregeneration durch Stammzellapplikation nach 70% Leberteileresektion bei BALB/c Nacktmäusen (Publikation 3)

Von den 54 operierten Tieren verstarben fünf Tiere während der Operation, alle restlichen Tiere überlebten den Zeitraum bis zur Finalisierung. Es zeigten sich keine Unterschiede im klinischen Status, allerdings war der relative Gewichtsverlust am POD 2 und 3 in der Behandlungsgruppe signifikant vermindert ($p=0,001$).

Die AST ging in beiden Gruppen im postoperativen Verlauf zurück und zeigte keine signifikanten Unterschiede wobei höhere Levels in der Kontrollgruppe festgestellt wurden ($p=0,0532$). Das Feuchtgewicht der explantierten Leber war in der Behandlungsgruppe am POD 2 signifikant erhöht ($p=0,0379$). Das Trockengewicht der explantierten Lebern allerdings zeigte nur einen Trend zu einem höheren Trockengewicht in der Behandlungsgruppe am POD 2 ($p=0,1949$). Die Ergebnisse der histologischen Auswertung sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Histologische Auswertung des Lebergewebes

		POD 2				p Wert
Steatose %, Median (Range)	MSC	50 (0-90)				ns**
	PBS	40 (5-95)				
		keine	milde	moderat	schwer	
Steatosegrad n (%)	MSC	1 (12,5)	2 (25)	5 (62,5)	0 (0)	0,055*
	PBS	0 (0)	2 (25)	3 (37,5)	3 (37,5)	
		POD 3				
Hepatozelluläre Proliferation, Median	MSC	94				0,0096**
	PBS	31				
		POD 5				
Endotheliale Proliferation, Median	MSC	17				0,0019**
	PBS	7				

*Pearson's Chi-Quadrat Test χ^2 für kategorische Variablen; **Mann-Whitney *U* Test für kontinuierliche Variablen; Hepatozelluläre Proliferation und endotheliale Proliferation, Median der Ki-67-positiven Zellen pro Bild ($n=5$) in 20-facher Vergrößerung

Eine Steatose zeigte sich nur an POD 2. Der prozentuelle Anteil steatotischer Zellen zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Ein schwerer Steatosegrad wurde allerdings nur in der Kontrollgruppe festgestellt. Die hepatozelluläre Proliferationsrate am POD 3 ($p=0,0096$) sowie von LSEC am POD 5 ($p=0,0019$) waren in der MSC Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Die hepatozelluläre Proliferationsrate korrelierte gegenläufig mit dem Steatosegrad am POD 2 ($r^2=0,4064$; $p=0,0079$). Die Färbung mit humanem Ki-67 zeigte allerdings keine positiven Zellen. Die Bestimmung der murinen Zytokine IL- 6, IL- 10, HGF, VEGF, TNF- β und TNF- α zeigte signifikant niedrigere Levels in der Behandlungsgruppe für IL- 6, HGF und IL- 10 am POD 3 (IL- 6: $p=0,0366$; HGF: $p= 0,0330$; IL-10: $p=0,0348$). Die Bestimmung der humanen Zytokine VEGF, HGF, SDF1- α , MMP- 1 und MMP- 8 zeigte keine messbaren Levels.

4. Diskussion

4.1. Laparoskopische Leberchirurgie: *Iwate*-Kriterien

Die Leberchirurgie wurde zuletzt erheblich von der Einführung des minimalinvasiven Zugangs geprägt. Um die Indikationsstellung dieses Zugangs zu optimieren und damit die Sicherheit für den Patienten zu erhöhen, wurden Scores zur Einschätzung der Schwierigkeit dieser Eingriffe entwickelt [47]. Der anfänglich angewandte DSS wurde durch die *Iwate*-Kriterien weiterentwickelt und in dieser Arbeit anhand eines Patientenguts verglichen und mit den postoperativen Komplikationen korreliert. Das Expertenniveau als schwierigste Stufe wurde im Gegensatz zum DSS ergänzt; auch der HALS Zugang floss beim DSS noch nicht in die Bewertung ein. Unsere Arbeit bestätigte, dass 21% der minimalinvasiven Lebereingriffe als HALS durchgeführt wurden, und die *Iwate*-Kriterien somit einen wichtigen Aspekt berücksichtigen. Auch die Neueinführung des Expertenniveaus erwies sich anhand unserer Ergebnisse als sinnvoll, da diese Gruppe im Gegensatz zu den drei anderen Gruppen mit einer deutlich erhöhten (50%) postoperativen Komplikationsrate assoziiert ist. Gerade diese Eingriffe müssen nach unserer Sicht besonders sorgfältig evaluiert werden, um eine sichere Durchführung zu gewährleisten. In unserem Zentrum werden seit 2014 laparoskopische Lebereingriffe im Rahmen eines strukturierten Programms

durchgeführt. Wir registrierten eine Zunahme der Schwierigkeitsstufen über die Jahre. Die Vorhersagekraft postoperativer Komplikationen war aber unverändert gut, sodass von einer guten Anwendbarkeit der *Iwate*-Kriterien auch bei komplexeren Eingriffen ausgegangen werden kann. Unsere Erfahrung und die Anderer zeigt zudem, dass für die Komplexität der Eingriffe unter anderem auch ein BMI über 35kg/m^2 , eine präoperative Chemotherapie sowie bereits durchgeführte Leberteileresektionen eine wichtige Rolle spielen [48]. Diese Parameter fließen in die *Iwate* Kriterien nicht ein. Daher sind weitere Analysen und ggf. die Etablierung neuer Scores

notwendig, um noch präziser festzustellen, ob eine verbesserte Voraussage und Reduzierung der Komplikationsrate möglich sind.

4.2. Laparoskopische Leberchirurgie: Lebensqualität

Die Erfassung der Lebensqualität nach therapeutischen Eingriffen ist ein bedeutender Outcome-Parameter [49]. Der laparoskopische Zugang ist in diesem Zusammenhang bei Leberteilresektionen noch unzureichend evaluiert. Der Vergleich der HRQoL zeigte in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede allerdings war die Rate der Komorbiditäten in der LLR signifikant höher. Bei eingehender Analyse zeigte sich eine Korrelation von Vorerkrankungen und der postoperativen Lebensqualität. Trotzdem war die erzielte postoperative HRQoL gleich, sodass davon ausgegangen werden kann, dass schwerer vorerkrankte Patienten besonders von der kürzeren Hospitalisierungsdauer, die mit dem minimalinvasiven Zugang vergesellschaftet ist, profitieren.

Eine Limitation der Studie ist möglicherweise der Einschluss von Patienten mit CRLM. Die häufig mehrmals durchgeführten Resektionen bei Patienten mit CRLM könnten zu einer größeren Einschränkung der Lebensqualität führen, sodass diese Patienten separat betrachtet werden müssten [50]. Allerdings zeigen unsere Ergebnisse Vorteile für vorerkrankte Patienten, sodass gerade hier der minimalinvasive Zugang gewählt werden sollte.

4.3. Unterstützung der Leberregeneration durch Stammzellapplikation

Bei ausgedehnten Leberteilresektionen ist die postoperative Leberinsuffizienz weiterhin ein wichtiger Grund für die hohe Morbidität und Mortalität dieser Eingriffe [51]. Die Unterstützung der Leberfunktion mit MSC ist in der Literatur bereits beschrieben und zeigt positive Ergebnisse wobei sich die Eigenschaften von Stammzellen in Abhängigkeit von ihrem Ursprung unterscheiden [52,53]. Die hier untersuchten MSC werden bereits klinisch angewendet, sodass eine klinische Anwendung zur Unterstützung der Leberregeneration leicht möglich wäre. In unserer Kleintier-Studie konnte eine erhöhte Proliferationsrate von Hepatozyten und LSEC, sowie tendenzielle Verbesserungen bezüglich des Maus- und Lebergewichts nach MSC Therapie nachgewiesen werden. Allerdings konnten Transdifferenzierung oder Fusion der MSC in Leberzellen wie in bereits publizierten Daten, auch in unserer Arbeit nicht gezeigt werden [54]. Nach einer Leberteilresektion steigt die Fettakkumulation der Leberzellen an, wobei ein überschießender Fettgehalt zu einer eingeschränkten Leberfunktion führt [55]. Unsere Ergebnisse zeigten eine inverse Korrelation der hepatozellulären Proliferation und des Fettgehaltes der Leberzellen im Mausmodell. Es wurde keine schwere Verfettung der Leber bei den Mäusen der Behandlungsgruppe festgestellt, wodurch die höhere Proliferationsrate von Hepatozyten und LSEC erklärbar ist.

Leberregeneration ist prinzipiell mit einer Akkumulation von Fett in den Hepatozyten verbunden, da intrazelluläre Triglyceride zur DNA-Synthese nach einer Leberteilesektion benötigt werden (55, 56). Allerdings führen die intrazelluläre Anreicherung von Säuren zu oxidativen Stress in den Mitochondrien [57,58]. Dies führt u.a. in Kupfer-Zellen zur Aktivierung einer proinflammatorischen Kaskade und der Freisetzung von IL-6 und IL-1 β [59]. IL-6 zeigte sich in unserer Studie in den behandelten Tieren vermindert. Dies könnte Ausdruck einer antioxidativen Wirkung der Stammzelltherapie sein, die bereits bei anderen Krankheitsbildern gezeigt werden konnte [60–62]. Dieser Mechanismus könnte in der Leber zu einer Modulation der Immunantwort mit damit verbundenem Schutz vor schwerer postoperativer hepatozellulärer Fetteinlagerung führen.

Zusammenfassend konnten wir positive Effekte der MSC Therapie nach einer Leberteilesektion nachweisen, wobei die parakrinen Signalwege noch nicht entschlüsselt werden konnten. Eine klinische Studie ist notwendig und auf der Basis unserer Ergebnisse wahrscheinlicher geworden.

Literaturverzeichnis

1. kid_2017_c22_leber.pdf [Internet]. [zitiert 3. August 2018]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c22_leber.pdf?__blob=publicationFile
2. Zahl der Krebstodesfällen von Männern weltweit nach Krebsart 2012 | Statistik [Internet]. Statista. [zitiert 3. August 2018]. Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/286636/umfrage/zahl-der-krebstodesfaellen-von-maennern-weltweit-nach-krebsart/>
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* März 2015;65(2):87–108.
4. Purohit V, Rapaka R, Kwon OS, Song BJ. Roles of alcohol and tobacco exposure in the development of hepatocellular carcinoma. *Life Sci.* 17. Januar 2013;92(1):3–9.
5. Barazani Y, Hiatt JR, Tong MJ, Busuttil RW. Chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* Juni 2007;31(6):1243–8.
6. Ito K, Govindarajan A, Ito H, Fong Y. Surgical treatment of hepatic colorectal metastasis: evolving role in the setting of improving systemic therapies and ablative treatments in the 21st century. *Cancer J.* April 2010;16(2):103–10.
7. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol.* 2016;65(2):386–98.
8. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* Dezember 1982;5(6):649–55.
9. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology.* Oktober 1978;49(4):239–43.
10. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM, ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer.* New York: Columbia Press. 1949;
11. Young J, Badgery-Parker T, Dobbins T, Jorgensen M, Gibbs P, Faragher I, Jones I, Currow D. Comparison of ECOG/WHO Performance Status and ASA Score as a Measure of Functional Status. *Journal of Pain and Symptom Management.* 1. Februar 2015;49(2):258–64.
12. Mayr R, May M, Martini T, Lodde M, Pycha A, Comploj E, Wieland WF, Denzinger S, Otto W, Burger M, Fritsche H-M. Predictive capacity of four comorbidity indices estimating perioperative mortality after radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int.* September 2012;110(6 Pt B):E222–227.
13. Couinaud C. *Études anatomiques et chirurgicales.* Paris: Masson & Cie; 1957. 9–33 S.
14. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2005;12(5):351–5.
15. Jara M, Bednarsch J, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, Jung T, Stockmann M. Reliable assessment of liver function using LiMAx. *J Surg Res.* Januar 2015;193(1):184–9.
16. 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. *Langenbecks Arch Surg.* Februar 2015;400(2):237–46.
17. Dokmak S, Ftériche FS, Borscheid R, Cauchy F, Farges O, Belghiti J. 2012 Liver resections in the 21st century: we are far from zero mortality. *HPB (Oxford).* November 2013;15(11):908–15.
18. Tautenhahn H-M, Brückner S, Baumann S, Winkler S, Otto W, von Bergen M, Bartels M, Christ B. Attenuation of Postoperative Acute Liver Failure by Mesenchymal Stem Cell Treatment Due to Metabolic Implications. *Ann Surg.* März 2016;263(3):546–56.
19. Schmelzle M, Duhme C, Junger W, Salhanick SD, Chen Y, Wu Y, Toxavidis V, Csizmadia E, Han L, Bian S, Fürst G, Nowak M, Karp SJ, Knoefel WT, Esch JS am, Robson SC. CD39 Modulates Hematopoietic Stem Cell Recruitment and Promotes Liver Regeneration in Mice and Humans After Partial Hepatectomy. *Ann Surg.* April 2013;257(4):693–701.
20. am Esch JS, Schmelzle M, Fürst G, Robson SC, Krieg A, Duhme C, Tustas RY, Alexander A, Klein HM, Topp SA, Bode JG, Häussinger D, Eisenberger CF, Knoefel WT. Infusion of CD133+ bone marrow-derived stem cells after selective portal vein embolization enhances functional hepatic reserves after extended right hepatectomy: a retrospective single-center study. *Ann Surg.* Januar 2012;255(1):79–85.
21. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, Asbun H, O'Rourke N, Tanabe M, Koffron AJ, Tsung A, Soubrane O, Machado MA, Gayet B, Troisi RI, Pessaux P, Van Dam RM, Scatton O, Abu Hilal M, Belli G, Kwon CHD, Edwin B, Choi GH, Aldrighetti LA, Cai X, Cleary S, Chen K-H, Schön MR, Sugioka A, Tang C-N, Herman P, Pekolj J, Chen X-P, Dagher I, Jarnagin W, Yamamoto M, Strong R, Jagannath P, Lo C-M, Clavien P-A, Kokudo N, Barkun J, Strasberg SM. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg.* April 2015;261(4):619–29.
22. Reich H, McGlynn F, DeCaprio J, Budin R. Laparoscopic excision of benign liver lesions. *Obstet Gynecol.* November 1991;78(5 Pt 2):956–8.

23. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, Koffron AJ, Thomas M, Gayet B, Han HS, Wakabayashi G, Belli G, Kaneko H, Ker C-G, Scatton O, Laurent A, Abdalla EK, Chaudhury P, Dutson E, Gamblin C, D'Angelica M, Nagorney D, Testa G, Labow D, Manas D, Poon RT, Nelson H, Martin R, Clary B, Pinson WC, Martinie J, Vauthey J-N, Goldstein R, Roayaie S, Barlet D, Espat J, Abecassis M, Rees M, Fong Y, McMasters KM, Broelsch C, Busuttil R, Belghiti J, Strasberg S, Chari RS. World Consensus Conference on Laparoscopic Surgery. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg.* November 2009;250(5):825–30.
24. Lee JJ, Conneely JB, Smoot RL, Gallinger S, Greig PD, Moulton C-A, Wei A, McGilvray I, Cleary SP. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma at a North-American Centre: a 2-to-1 matched pair analysis. *HPB (Oxford).* April 2015;17(4):304–10.
25. Schiffman SC, Kim KH, Tsung A, Marsh JW, Geller DA. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer: a metaanalysis of 610 patients. *Surgery.* Februar 2015;157(2):211–22.
26. Takahara T, Wakabayashi G, Beppu T, Aihara A, Hasegawa K, Gotohda N, Hatano E, Tanahashi Y, Mizuguchi T, Kamiyama T, Ikeda T, Tanaka S, Taniai N, Baba H, Tanabe M, Kokudo N, Konishi M, Uemoto S, Sugioka A, Hirata K, Taketomi A, Maehara Y, Kubo S, Uchida E, Miyata H, Nakamura M, Kaneko H, Yamaue H, Miyazaki M, Takada T. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* Oktober 2015;22(10):721–7.
27. Zhang Y, Chen X-M, Sun D-L. Short-term Outcomes of Laparoscopic Versus Open Right Hemihepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* Dezember 2016;26(6):e157–60.
28. Ban D, Tanabe M, Ito H, Otsuka Y, Nitta H, Abe Y, Hasegawa Y, Katagiri T, Takagi C, Itano O, Kaneko H, Wakabayashi G. A novel difficulty scoring system for laparoscopic liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* Oktober 2014;21(10):745–53.
29. Wakabayashi G. What has changed after the Morioka consensus conference 2014 on laparoscopic liver resection? *Hepatobiliary Surg Nutr.* August 2016;5(4):281–9.
30. Myers E, Browne KM, Kavanagh DO, Hurley M. Laparoscopic (TEP) versus Lichtenstein inguinal hernia repair: a comparison of quality-of-life outcomes. *World J Surg.* Dezember 2010;34(12):3059–64.
31. Harryman OA, Davenport K, Keoghane S, Keeley FX, Timoney AG. A comparative study of quality of life issues relating to open versus laparoscopic nephrectomy: a prospective pragmatic study. *J Urol.* März 2009;181(3):998–1003; discussion 1003.
32. Clarke T, Katkhouda N, Mason RJ, Cheng BC, Olasky J, Sohn HJ, Moazzez A, Algra J, Chaghouri E, Berne TV. Laparoscopic versus open appendectomy for the obese patient: a subset analysis from a prospective, randomized, double-blind study. *Surg Endosc.* April 2011;25(4):1276–80.
33. Sr D, Kraljevi D, Krni D, Bilan K. Quality of Life Analysis after Open and Laparoscopic Inguinal Hernia Repair - Retrospective Study. :4.
34. Giuliani A, Migliaccio C, Ceriello A, Aragiusto G, La Manna G, Calise F. Laparoscopic vs. open surgery for treating benign liver lesions: assessing quality of life in the first year after surgery. *Updates Surg.* Juni 2014;66(2):127–33.
35. Abdalla EK, Denys A, Chevalier P, Nemr RA, Vauthey J-N. Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. *Surgery.* April 2004;135(4):404–10.
36. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, Curley SA, Vauthey J-N. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg.* Oktober 2009;250(4):540–8.
37. Wang X, Willenbring H, Akkari Y, Torimaru Y, Foster M, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M, Olson S, Grompe M. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature.* 24. April 2003;422(6934):897–901.
38. Vassilopoulos G, Wang P-R, Russell DW. Transplanted bone marrow regenerates liver by cell fusion. *Nature.* 24. April 2003;422(6934):901–4.
39. Winkler S, Hempel M, Brückner S, Tautenhahn H-M, Kaufmann R, Christ B. Identification of Pathways in Liver Repair Potentially Targeted by Secretory Proteins from Human Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 9. Juli 2016;17(7).
40. Despeyroux A, Duret C, Gondeau C, Perez-Gracia E, Chuttoo L, de Boussac H, Briolotti P, Bony C, Noël D, Jorgensen C, Larrey D, Daujat-Chavanieu M, Herrero A. Mesenchymal stem cells seeded on a human amniotic membrane improve liver regeneration and mouse survival after extended hepatectomy. *J Tissue Eng Regen Med.* April 2018;12(4):1062–73.
41. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* August 2009;250(2):187–96.
42. Ware JE, Kosinski M, Gandek B, Aaronson NK, Apolone G, Bech P, Brazier J, Bullinger M, Kaasa S, Leplège A, Prieto L, Sullivan M. The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol.* November 1998;51(11):1159–65.

43. Balciunaite G, Keller MP, Balciunaite E, Piali L, Zuklys S, Mathieu YD, Gill J, Boyd R, Sussman DJ, Holländer GA. Wnt glycoproteins regulate the expression of FoxN1, the gene defective in nude mice. *Nat Immunol*. November 2002;3(11):1102–8.
44. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*. September 1991;9(5):641–50.
45. Higgins G.M., Anderson R.M. Experimental pathology of the liver. I Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. 1931;186–202.
46. van Poll D, Parekkadan B, Cho CH, Berthiaume F, Nahmias Y, Tilles AW, Yarmush ML. Mesenchymal stem cell-derived molecules directly modulate hepatocellular death and regeneration in vitro and in vivo. *Hepatology*. Mai 2008;47(5):1634–43.
47. Tanaka S, Kubo S, Kanazawa A, Takeda Y, Hirokawa F, Nitta H, Nakajima T, Kaizu T, Kaneko H, Wakabayashi G. Validation of a Difficulty Scoring System for Laparoscopic Liver Resection: A Multicenter Analysis by the Endoscopic Liver Surgery Study Group in Japan. *J Am Coll Surg*. August 2017;225(2):249-258.e1.
48. Kawaguchi Y, Fuks D, Kokudo N, Gayet B. Difficulty of Laparoscopic Liver Resection: Proposal for a New Classification. *Ann Surg*. Januar 2018;267(1):13–7.
49. Li L, Yeo W. Value of quality of life analysis in liver cancer: A clinician's perspective. *World J Hepatol*. 18. Juli 2017;9(20):867–83.
50. Fretland ÅA, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, Hausken J, Tønnessen TI, Abildgaard A, Barkhatov L, Yaqub S, Røsok BI, Bjørnbeth BA, Andersen MH, Flatmark K, Aas E, Edwin B, Oslo-CoMet study group. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 27. Juni 2017;
51. Dokmak S, Ftériche FS, Borscheid R, Cauchy F, Farges O, Belghiti J. 2012 Liver resections in the 21st century: we are far from zero mortality. *HPB (Oxford)*. November 2013;15(11):908–15.
52. Phinney DG, Prockop DJ. Concise Review: Mesenchymal Stem/Multipotent Stromal Cells: The State of Transdifferentiation and Modes of Tissue Repair—Current Views. *STEM CELLS*. 1. November 2007;25(11):2896–902.
53. Lavoie JR, Rosu-Myles M. Uncovering the secrets of mesenchymal stem cells. *Biochimie*. Dezember 2013;95(12):2212–21.
54. Schmelzle M, Duhme C, Junger W, Salhanick SD, Chen Y, Wu Y, Toxavidis V, Csizmadia E, Han L, Bian S, Fürst G, Nowak M, Karp SJ, Knoefel WT, Esch JS am, Robson SC. CD39 Modulates Hematopoietic Stem Cell Recruitment and Promotes Liver Regeneration in Mice and Humans After Partial Hepatectomy. *Ann Surg*. April 2013;257(4):693–701.
55. Shteyer E, Liao Y, Muglia LJ, Hruz PW, Rudnick DA. Disruption of hepatic adipogenesis is associated with impaired liver regeneration in mice. *Hepatology*. Dezember 2004;40(6):1322–32.
56. Veteläinen R, van Vliet AK, van Gulik TM. Severe Steatosis Increases Hepatocellular Injury and Impairs Liver Regeneration in a Rat Model of Partial Hepatectomy. *Ann Surg*. Januar 2007;245(1):44–50.
57. Marcos A, Fisher RA, Ham JM, Shiffman ML, Sanyal AJ, Luketic VA, Sterling RK, Fulcher AS, Posner MP. Liver regeneration and function in donor and recipient after right lobe adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation*. 15. April 2000;69(7):1375–9.
58. Ypsilantis P, Tentis I, Lambropoulou M, Anagnostopoulos K, Papadopoulos N, Kortsaris A, Simopoulos C. Prophylaxis with mesna prevents oxidative stress induced by ischemia reperfusion in the intestine via inhibition of nuclear factor-kappaB activation. *J Gastroenterol Hepatol*. Februar 2008;23(2):328–35.
59. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 18. April 2002;346(16):1221–31.
60. Inan M, Bakar E, Cerkezayabekir A, Sanal F, Ulucam E, Subaşı C, Karaöz E. Mesenchymal stem cells increase antioxidant capacity in intestinal ischemia/reperfusion damage. *Journal of Pediatric Surgery*. 1. Juli 2017;52(7):1196–206.
61. Liu Y-L, Zhou Y, Sun L, Wen J-T, Teng S-J, Yang L, Du D-S. Protective effects of Gingko biloba extract 761 on myocardial infarction via improving the viability of implanted mesenchymal stem cells in the rat heart. *Mol Med Rep*. April 2014;9(4):1112–20.
62. El-Far M, Gabr M, Elhalawani S, Rana Y, Khater S, Refaie A, Ghoneim M. Novel evidence of restoring and augmenting antioxidant defense after treatment of diabetic rats using stem cells. *Current Topics in Biochemical Research*. 1. Januar 2012;14:25–37.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Simon Franz Friedrich Wabitsch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel Erhöhung der perioperativen Sicherheit nach Leberteilresektionen 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/der Betreuer/in, 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 StGB) sind mir bekannt und bewusst.“

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Simon Franz Friedrich Wabitsch hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Krenzien F, **Wabitsch S**, Haber P, Kamali C, Brunnbauer P, Benzing C, Atanasov G, Wakabayashi G, Öllinger R, Pratschke J, Schmelzle M. Validity of the Iwate criteria for patients with hepatocellular carcinoma undergoing minimally invasive liver resection. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018 Sep;25(9):403-411

25 Prozent*

Beitrag im Einzelnen:

Datenerhebung:

Initiierung und Mithilfe bei der Erstellung der Datenbank zur Erfassung der laparoskopischen Leberteileresektionen an der Chirurgischen Klinik, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum.

Auswertung:

Mithilfe bei Analyse der erhobenen Daten.

Interpretation:

Mithilfe bei der Interpretation der erhobenen Daten.

Manuskript:

Kritische Überarbeitung des Manuskripts.

Publikation 2:

Benzing C, Krenzien F, Gohlke D, Andreou A, Haber P, **Wabitsch S**, Biebl M, Zorron R, Atanasov G, Strücker B, Raschzok N, Bahra M, Öllinger R, Pratschke J, Schmelzle M. Health-related quality of life after laparoscopic liver resection. J Minim Access Surg. 2017 Sep: DOI: 10.4103/jmas.JMAS_137_17

5 Prozent*

Beitrag im Einzelnen:

Manuskript:

Kritische Überarbeitung des Manuskripts.

Publikation 3

Wabitsch S, Benzing C, Krenzien F, Splith K, Haber PK, Arnold A, Nösser M, Knitter S, Kamali C, Hermann F, Günther C, Hirsch D, Sauer IM, Pratschke J, Schmelzle M. Human mesenchymal stem cells attenuate metabolic alterations and promote liver regeneration after partial hepatectomy in BALB/c nude mice. *J Surg Res.* 2019 Mar;239:191-200

60 Prozent*

Beitrag im Einzelnen:

Tierversuche:

Durchführung 50 von 54 experimentellen Leberteileresektionen in der Mause und Betreuung der Tiere postoperativ. Finalisierung der Tiere und Aufarbeitung des Materials.

Probenbearbeitung:

Weiterverarbeitung der Proben für die biochemischen Analysen, sowie Aufarbeitung der Proben für die histologischen und immunohistologischen Färbungen.

Datenerhebung:

Durchführung der biochemischen Analysen (Zytokinbestimmung durch Luminex, Laborparameter). Mithilfe bei der Anfertigung sämtlicher (immuno-) histologischer Färbungen (H&E, Ki67).

Auswertung:

Mithilfe bei Analyse aller (immuno-) histologischen Präparate. Erhebung der Daten der biochemischen Analysen. Statistische Auswertung der erhobenen Daten.

Interpretation:

Mithilfe bei der Interpretation der erhobenen Daten.

Manuskript:

Verfassung des Manuskripts, sowie Anfertigung sämtlicher Abbildungen.

^{*}Die prozentuale Anteilsbewertung erfolgte entsprechend dem Vorgehen für die Bewertung der AutorInnenposition bei der Erfassung der Publikationsdaten durch den GB Forschung der Charité (Leistungserfassung 2018)

Publikation 1

Krenzien F, Wabitsch S, Haber P, Kamali C, Brunnbauer P, Benzing C, Atanasov G, Wakabayashi G, Öllinger R, Pratschke J, Schmelzle M. Validity of the Iwate criteria for patients with hepatocellular carcinoma undergoing minimally invasive liver resection. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018 Sep;25(9):403-411.

(<https://doi.org/10.1002/jhbp.576> [DOI:10.1002/jhbp.576])

Publikation 2

Benzing C, Krenzien F, Gohlke D, Andreou A, Haber P, Wabitsch S, Biebl M, Zorron R, Atanasov G, Strücker B, Raschzok N, Bahra M, Öllinger R, Pratschke J, Schmelzle M. Health-related quality of life after laparoscopic liver resection. J Minim Access Surg. 2017 Sep.

(https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS_137_17 [DOI: 10.4103/jmas.JMAS_137_17])

Publikation 3

Wabitsch S, Benzing C, Krenzien F, Splith K, Haber PK, Arnold A, Nösser M, Knitter S, Kamali C, Hermann F, Günther C, Hirsch D, Sauer IM, Pratschke J, Schmelzle M. Human mesenchymal stem cells attenuate metabolic alterations and promote liver regeneration after partial hepatectomy in BALB/c nude mice. *J Surg Res.* 2019 Mar;239:191-200.
(<https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.02.010> [DOI: 10.1016/j.jss.2019.02.010])

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Wabitsch S, Benzing C, Krenzien F, Splith K, Haber PK, Arnold A, Nösser M, Knitter S, Kamali C, Hermann F, Günther C, Hirsch D, Sauer IM, Pratschke J, Schmelzle M. Human mesenchymal stem cells attenuate metabolic alterations and promote liver regeneration after partial hepatectomy in BALB/c nude mice. J Surg Res. 2019 Mar;239:191-200

IF: 2,051

Wabitsch S, Haber PK, EkwelleN, Kästner A, Krenzien F, Benzing C, Atanasov G, Bellingrath JS, Bauer G, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Schmelzle M. Minimally Invasive Liver Surgery in Elderly Patients-A Single-Center Experience. J Surg Res. 2019 Feb;239:92-97

IF: 2,051

Wabitsch S, Denecke T, Geisel D, von Brünneck A-C, Andreou A, Biebl M, Pratschke J, Schmelzle M. Single-Incision laparoscopic liver resection in ruptured liver adenoma. CRSLs. Mär: DOI: 10.4293/CRSLs.2017.00003.

Schmelzle M*, **Wabitsch S***, Haber PK, Krenzien F, Kästner A, Biebl M, Öllinger R, Pratschke J. Laparoscopic Liver Surgery - a Single Centre Series of 250 Consecutive Cases. Zentralbl Chir. 2018 Oct: DOI: 10.1055/a-0712-5434.

*contributed equally

IF: 0,420

Haber PK, **Wabitsch S**, Krenzien F, Benzing C, Andreou A, Schöning W, Öllinger R, Pratschke J, Schmelzle M. Laparoscopic liver surgery in cirrhosis - Addressing lesions in posterosuperior segments. Surg Oncol. 2019 Mar;28:140-144.

IF: 2,558

Plewe JM, **Wabitsch S**, Krenzien F, Haber P, Denecke T, Gebauer B, Öllinger R, Pratschke J, Schmelzle M. Single-incision laparoscopic surgery portal vein embolisation before extended hepatectomy. J Minim Access Surg. 2019 Jan: DOI: 10.4103

IF: 1,137

Andreou A, Struecker B, Raschzok N, Krenzien F, Haber P, **Wabitsch S**, Waldbaur C, Touet EM, Eichelberg AC, Atanasov G, Biebl M, Bahra M, Öllinger R, Schmelzle M, Pratschke J. Minimal-invasive versus open hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Comparison of postoperative outcomes and long-term survivals using propensity score matching analysis. *Surg Oncol*. 2018 Dec;27(4):751-758.

IF: 2,558

Brunnbauer P, Leder A, Kamali C, Kamali K, Keshi E, Splith K, **Wabitsch S**, Haber P, Atanasov G, Feldbrügge L, Sauer IM, Pratschke J, Schmelzle M, Krenzien F. The nanomolar sensing of nicotinamide adenine dinucleotide in human plasma using a cycling assay in albumin modified simulated body fluids. *Sci Rep*. 2018 Oct;8(1):16110.

IF: 4,122

Krenzien F, **Wabitsch S**, Haber P, Kamali C, Brunnbauer P, Benzing C, Atanasov G, Wakabayashi G, Öllinger R, Pratschke J, Schmelzle M. Validity of the Iwate criteria for patients with hepatocellular carcinoma undergoing minimally invasive liver resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018 Sep;25(9):403-411

IF: 2,877

Benzing C, Krenzien F, Gohlke D, Andreou A, Haber P, **Wabitsch S**, Biebl M, Zorron R, Atanasov G, Strücker B, Raschzok N, Bahra M, Öllinger R, Pratschke J, Schmelzle M. Health-related quality of life after laparoscopic liver resection. *J Minim Access Surg*. 2017 Sep: DOI: 10.4103/jmas.JMAS_137_17

IF: 1,137

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die es ermöglicht haben und mitgeholfen haben, dass ich diese Publikationspromotion anfertigen konnte. In erster Linie möchte ich mich bei Herrn Professor Pratschke für die Mögliche bedanken, diese Arbeit in der in ihm geleiteten Abteilung durchführen zu dürfen und die stete Unterstützung die er mir dabei zukommen hat lassen. Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Professor Igor Sauer bedanken, durch dessen Organisation im Labor und Expertise im Bereich der experimentellen Forschung, diese Arbeit tatkräftig unterstützt wurde.

Im Besonderen gilt mein Dank Herrn PD Dr. med. Moritz Schmelzle, der im gesamten Zeitraum der Betreuung immer zu jeder Hilfestellung zur Verfügung stand und durch dessen kompetente und lösungsorientierte Unterstützung sowie das stets offenen Ohr, diese Arbeit erst möglich wurde.

Mein besonderer Dank gilt zudem Frau Kästner, Herrn PD Dr. Krenzien und Herrn PD Dr. Benzing für die anregenden Gespräche und konstruktive wissenschaftliche Zusammenarbeit über die letzten Jahre.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, für deren Unterstützung zu jeder Zeit.