

Aus der Chirurgischen Klinik, Campus Mitte / Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Messung der Leberfunktion nach großen abdominalchirurgischen
Operationen mittels Maximal Liver Function Capacity Test (LiMAX
Test) in Verbindung mit der farbkodierten Dopplersonographie der
Lebergefäße und dem Indocyaningrün Test

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Gabriel Josef **Stöger**

aus Korneuburg (Österreich)

Datum der Promotion: 18.09.2020

Inhaltsverzeichnis

I.	Abbildungsverzeichnis	4
II.	Tabellenverzeichnis.....	4
III.	Abstract (Deutsch).....	5
IV.	Abstract	7
1	Einleitung	9
2	Hypothesen.....	11
3	Methoden.....	12
3.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	12
3.2	Patient*innenkollektiv	12
3.3	Studienplanung	13
3.4	Leberfunktion	15
3.4.1	Maximum Liver Function Capacity (LiMAx Test).....	15
3.4.2	Indocyaningrün-Plasma-Verschwinde-Rate (ICG-PDR).....	16
3.4.3	Statische Leberfunktionsparameter	16
3.5	Sonografie der Lebergefäße.....	16
3.5.1	Resistivity-Index (RI).....	17
3.5.2	Maximale Flussgeschwindigkeit (Vmax.).....	17
3.5.3	Flussvolumen	17
3.6	Entzündungsreaktion	17
3.7	Statistische Methoden.....	17
4	Ergebnisse	19
4.1	Dynamische Leberfunktion	19
4.1.1	Maximum Liver Function Capacity (LiMAx Test).....	20
4.1.2	Indocyaningrün-Plasma-Verschwinde-Rate (ICG-PDR).....	20
4.2	Statische Leberfunktion Alanin Aminotransferase (ALT)	21
4.2.1	Aspartat Aminotransferase (AST).....	21
4.2.2	Gesamt-Bilirubin	21
4.2.3	International Normalised Ratio (INR).....	21
4.3	Sonografie der Lebergefäße.....	22
4.3.1	Resistivity Index (RI) Arteria hepatis communis.....	23
4.3.2	Maximale Flussgeschwindigkeit (Vmax.) Arteria hepatis communis	23
4.3.3	Flussvolumen Vena portae	23
4.3.4	Maximale Flussgeschwindigkeit (Vmax.) Vena portae	23
4.4	Entzündungsreaktion	24
4.4.1	Leukozyten	24
4.4.2	C-reaktives Protein (CRP).....	25

4.5	Offene versus laparoskopische Operationstechnik.....	25
4.5.1	Allgemeine Merkmale der Gruppen.....	25
4.5.2	Dynamische Leberfunktion.....	26
4.5.3	Statische Leberfunktion.....	27
4.5.4	Sonografie der Lebergefäße.....	29
4.5.5	Entzündung.....	30
4.5.6	Operation.....	31
4.5.7	Verlauf und Komplikationen.....	32
5	Diskussion.....	33
5.1	Untersuchung des Gesamtkollektivs.....	33
5.2	Offene versus laparoskopische Operationstechnik.....	38
5.3	Schlussfolgerung.....	40
5.4	Limitationen und Ausblick.....	40
6	Zusammenfassung.....	41
7	Literaturverzeichnis.....	43
	Eidesstattliche Versicherung.....	49
	Lebenslauf.....	50
	Danksagung.....	52

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlauf dynamische Leberfunktionsparameter	20
Abbildung 2: Verlauf statische Leberfunktionsparameter	22
Abbildung 3: Verlauf sonographische Untersuchung der Lebergefäße	24
Abbildung 4: Verlauf Entzündungsparameter.....	25
Abbildung 5: Gruppenvergleich Verlauf dynamische Leberfunktionsparameter.....	27
Abbildung 6: Gruppenvergleich Verlauf statische Leberfunktionsparameter	28
Abbildung 7: Gruppenvergleich Verlauf sonographische Messung der Lebergefäße	30
Abbildung 8: Gruppenvergleich Verlauf Entzündungsparameter.....	31

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienablauf.....	13
Tabelle 2: Erhobene Parameter	14
Tabelle 3: Patient*innen Charakteristika	19
Tabelle 4: Anzahl Patient*innen pro Untersuchung Sonographie	22
Tabelle 5: Vergleich Gruppen Charakteristika.....	26
Tabelle 6: Anzahl Patient*innen pro Untersuchung Sonographie	29
Tabelle 7: Operationsdaten Gruppe A konv versus Gruppe B lap.....	32
Tabelle 8: Postoperativer Verlauf Gruppe A konv versus Gruppe B lap.....	32

III. Abstract (Deutsch)

Hintergrund:

Große abdominelle Operationen sind mit einem erheblichen chirurgischen Trauma verbunden. Eine durch das Trauma ausgelöste systemische Entzündungsreaktion (SIRS) setzt den Körper massivem Stress aus. Dieser resultiert unter anderem in der veränderten Durchblutung der Organe. Die veränderte Durchblutung und die immunologische Entzündungsreaktion sind eine mögliche Ursache für eine postoperative Leberdysfunktion mit einem erhöhten Risiko eines Organversagens. Ziel dieser Studie war es, eine vermutete postoperative Leberfunktionseinschränkung aufzuzeigen und unterschiedliche Leberfunktionstests zu vergleichen. Des Weiteren wurden die minimal invasive laparoskopische und die konventionelle offene chirurgische Technik und ihre Auswirkungen auf ein postoperatives SIRS untersucht. Dafür wurde der neue dynamische Maximal Liver Function Capacity (LiMAx) Test eingesetzt und mit dem etablierten Indocyaningrün Test (Indocyaningrün-Plasma-Verschwinde-Rate – ICG-PDR) verglichen. Für die Messung der Leberdurchblutung wurde eine farbkodierte Dopplersonographie (FKDS) durchgeführt.

Material und Methoden:

Im Rahmen der Studie wurden 25 Patient*innen (7 Frauen und 18 Männer; Alter zwischen 55 und 72 Jahren), die sich an der Chirurgischen Klinik, Campus Mitte / Campus Virchow Klinikum der Medizinischen Fakultät der Charité, Universitätsmedizin Berlin einer großen abdominalchirurgischen Operation unterzogen, prospektiv untersucht. Präoperativ und an den postoperativen Tagen (POT) 1, 3, 5 und 10 wurden dynamische und statische Leberfunktionstests durchgeführt, Entzündungsparameter bestimmt, die Leberdurchblutung mittels FKDS bestimmt und der operative und klinische Verlauf dokumentiert. Zusätzlich zur Untersuchung des Kollektivs wurden offene und laparoskopische Operationstechnik verglichen.

Ergebnisse:

Die Werte des LiMAx Test am 1. POT fielen im Durchschnitt um 123 µg/kg/h oder 29,78 % ab. 56% der Patient*innen zeigten einen LiMAx-Wert unterhalb des Normwerts. Die Ergebnisse der ICG-PDR zeigten keinen Abfall, sondern erhöhte Werte. Die statischen Leberfunktionsparameter waren am 1. POT ebenfalls erhöht. Die Entzündungsparameter waren postoperativ erhöht. Die FKDS der Leber zeigte einen erhöhten Blutfluss in den Lebergefäßen.

Der Vergleich zwischen den Operationstechniken ergab bis auf eine verkürzte Operationszeit und Narkosedauer in der Gruppe der laparoskopischen Operationen keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung:

Der LiMAx Test konnte am 1. POT eine erniedrigte metabolische Kapazität der Leber messen, die bisher in der Literatur nicht beschrieben wurde. Die statischen Leberfunktionsparameter zeigten sich postoperativ nur leicht erhöht. Leberdysfunktion zeigen. Mit der ICG-PDR konnte eine hyperdynamische Leberdurchblutung gemessen werden, was in Kombination mit den erhöhten Entzündungsparametern auf eine postoperative Entzündungsreaktion schließen lässt. Zwischen den unterschiedlichen Operationstechniken konnte in Bezug auf operative Entzündungsreaktion und Komplikationen kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

IV. Abstract

Background:

Major abdominal surgery inflicts a substantial trauma. A systemic inflammatory reaction (SIRS) triggered by the trauma puts the body under a lot of stress and results among other things in an altered blood flow. The change in blood flow may cause postoperative liver dysfunction and might lead to a higher risk of postoperative organ failure. This study tried to detect postoperative liver dysfunction and to compare different liver function tests.

Furthermore, we investigated different surgical approaches, minimal invasive laparoscopic versus conventional open technique.

Materials and Methods:

This study prospectively investigated 25 patients (7 female and 18 male; age between 55 and 72 years), who undertook major abdominal surgery electively at the surgical Department, Campus Mitte / Campus Virchow clinic, of the medical faculty Charité – university medicine berlin. Preoperational and on the postoperative days (PODs) 1, 3, 5 and 10 we conducted dynamic and static liver function tests, inflammation parameters were measured, the liver blood flow was measured by duplex sonography and the clinical course was documented. In addition we divided the patients into two groups separated by the surgical approach in order to compare the clinical outcomes of the different surgical techniques.

Results:

The research shows that the maximum liver function capacity-Test (LiMAX) values declined 123 µg/kg/h, or 2978 percent, on the 1. POD on average. 56% of the patients had a metabolic liver function capacity on the 1. POD of less than the cut off value. The indocyanine green-plasma-dilution-Rate (ICG-PDR) showed no decline whatsoever, it indicated increased levels instead. The static parameters for liver function showed an increase on the 1. POD as well. The inflammation parameters especially C-reactive protein (CRP) showed elevated levels postoperatively. The duplex sonography showed a hyperdynamic perfusion of the liver other than that there was no indication for abnormalities.

The comparison between different surgical approaches showed no significant differences apart from the duration of operation and anaesthesia, which was longer in the laparoscopic group.

Conclusion:

The LiMAx indicates a decrease in metabolic liver function on the 1. POD, which was not reported before. Neither the static nor the ICG-PDR were able to detect a clear postoperative metabolic liver dysfunction. Elevated inflammation parameters and a hyperdynamic circulation detected by duplex sonography indicate a postoperative inflammatory reaction. The surgical approaches showed no significant differences in terms of inflammation or complications.

1 Einleitung

Die Leber ist ein unpaares Organ, das neben der Synthese von Proteinen und Gerinnungsfaktoren maßgeblich an der Entgiftung beziehungsweise der Umsetzung und Exkretion von Metaboliten im Körper beteiligt ist [1]. Die Leber zählt zu den wichtigsten Stoffwechselorganen des Körpers. Ihre vielseitigen Aufgaben machen es schwierig, eine Aussage über ihre globale Funktion zu treffen [2]. Gleichzeitig bietet diese Vielseitigkeit aber auch verschiedene Ansätze, die man sich zu Nutze machen kann, um ihre Funktion zu untersuchen. In neuerer Zeit wird zwischen statischen und dynamischen Leberfunktionstests unterschieden [3]. Mit statischen Parametern (Biomarkern im Blut) können Parenchymschäden (Alanin Aminotransferase, ALT und Aspartat Aminotransferase, AST), die exkretorische Funktion (Gesamt-Bilirubin) und die Syntheseleistung (International Normalised Ratio, INR) untersucht werden [4]. Dynamische Parameter wie die Maximal Liver Function Capacity (LiMAX Test) und die Indocyaningrün-Plasma-Verschwinde-Rate (ICG-PDR) geben Auskunft über die metabolische Kapazität (LiMAX) und über den Transport und die Exkretionskapazität (ICG-PDR) der Leber [2, 4].

Durch die Synthese unterschiedlicher Entzündungsmediatoren nimmt die Leber auch im Rahmen der Inflammation durch bakterielle Erreger (Sepsis) eine wichtige Rolle ein [1]. Bei einer Inflammation werden von Kupferschen Sternzellen und anderen nicht parenchymatösen Zellen in der Leber verstärkt proinflammatorisch kodierende Gene exprimiert, was zu einer vermehrten Ausschüttung von Zytokinen führt. Wichtigste proinflammatorische Entzündungsmediatoren sind der Tumor Nekrose Faktor α (TNF α) und die Interleukine 1 β (IL-1 β) und 6 (IL-6). Zusätzlich synthetisiert die Leber Akut Phase Proteine (z. B. C-reaktives Protein, CRP) und Komplementfaktoren. Diese Zytokine und Faktoren zählen zu den wichtigsten Bestandteilen der extrazellulären Abwehr von Pathogenen [5, 6]. In einer großen multizentrischen Studie konnte gezeigt werden, dass vorbestehende Lebererkrankungen und Leberversagen einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität im Rahmen einer Sepsis haben [7]. In diesem Zusammenhang konnten auch andere Autoren zeigen, dass eine reduzierte metabolische Leberfunktion mit einer schlechteren Überlebensprognose bei septischen Patient*innen einhergeht [8].

Aber auch nicht-infektiöse Auslöser führen zu einer immunologischen Antwort des Organismus, ähnlich der durch eine Sepsis ausgelöste Reaktion. In diesem Zusammenhang spricht man von einer systemischen inflammatorischen Antwort des Organismus (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) [6, 9]. Im Rahmen des SIRS, welches ungerichtet im

Körper abläuft, kommt es zu einem schnellen Anstieg von Akut Phase Proteinen und Zytokinen. Diese möglicherweise überschießende Entzündungsreaktion kann sich negativ auf den Kreislauf und die Organsysteme auswirken. Das SIRS wird anhand von klinisch erhobenen Kriterien definiert. Ein SIRS liegt vor, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind: Tachykardie $>90/\text{Min.}$; Tachypnoe $>20/\text{Min.}$; Fieber/Hypothermie $>38^\circ\text{C}/<36^\circ\text{C}$; Leukozytose/Leukozytopenie Leukozytenanzahl $>1200/\text{mm}^3/<4000\text{mm}^3$ [9, 10]. Häufige Ursachen für eine systemische Entzündungsreaktion unabhängig von einer Infektion sind Polytraumata oder schwere Operationen [11-13]. In Studien konnte gezeigt werden, dass polytraumatisierte Patient*innen regelmäßig ein SIRS entwickeln. Die durch die Gewebeschäden ausgelöste Aktivierung des Immunsystems kann bis zu einem Multiorganversagen führen und korreliert mit einem steigenden Mortalitätsrisiko [14, 15]. Die veränderte Durchblutung der unterschiedlichen Organsysteme im Rahmen eines SIRS ist ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf die Organfunktion [16, 17]. Speziell nach einem Trauma oder bei septischen Patient*innen konnte in älteren Untersuchungen gezeigt werden, dass die Durchblutung der Leber hochreguliert wird [17, 18]. Die Leberdurchblutung in den unterschiedlichen Phasen der inflammatorischen Reaktion wurde anhand des septischen Schocks untersucht. In der hyperdynamen Phase des septischen Schocks wurde in diesem Zusammenhang auch ein gesteigerter Metabolismus der Leber beschrieben [19]. Dieser Effekt zeigte sich sowohl bei gesunden Proband*innen, bei denen Toxine in die Blutbahn eingebracht wurden, als auch bei septischen Patient*innen [18, 19]. Zuerst kommt es zu der beschriebenen hyperdynamen Phase und in weiterer Folge durch zunehmende Kreislaufinsuffizienz zu einer hypodynamen Durchblutung der Leber und damit auch zu einer möglichen Unterversorgung [20, 21].

Um eine solche potenzielle Beeinträchtigung der Leberfunktion zu messen, werden in der klinischen Routine statische Leberfunktionsparameter (ALT, AST, Gesamt-Bilirubin) bestimmt. Diese gelten jedoch als unspezifische Biomarker, welche in einer Vielzahl von Geweben vorkommen. Einige Autoren sehen diese Parameter kritisch, weil es eine hohe interindividuelle Bandbreite gibt und somit kein klarer Cut off für eine akut pathologische Leberfunktion definiert werden kann [4, 22, 23]. Statische Parameter sind für die Diagnostik und Verlaufskontrolle von chronischen Lebererkrankungen wichtig. Für die Diagnostik einer akuten Leberinsuffizienz scheinen sie aber ungeeignet [24]. Demgegenüber bilden dynamische Parameter einen Teil der metabolischen Kapazität der Leber oder die Exkretionsfähigkeit der Leber in Echtzeit ab. Die beiden am weitesten verbreiteten Methoden sind der LiMAX Test und die ICG-PDR. Im Rahmen des LiMAX Tests macht man sich die Verstoffwechslung von $^{13}\text{CO}_2$

markiertem Kohlenstoff zu Nutzen. Der Vorgang findet selektiv in der Leber statt und anhand der Geschwindigkeit und der Menge des verstoffwechselten $^{13}\text{CO}_2$ kann auf die metabolische Kapazität der Leber rückgeschlossen werden [2]. Im Vergleich dazu misst die ICG-PDR die exkretorische Fähigkeit der Leber für ICG. Anstatt eines metabolischen Vorgangs werden hier die Konjugation, der Transport und die Ausscheidung gemessen [25].

Der LiMAX Test zeigte im chirurgischen Kontext speziell bei der präoperativen Risikostratifizierung bei Leberresektionen und bei der Untersuchung der Lebertransplantatfunktion gute Ergebnisse [26, 27]. Stockmann et. al, entwickelten einen klinischen Algorithmus, bei dem das Ausmaß der Leberresektion vom LiMAX Wert abhängig gemacht wird [28]. Die Wertigkeit der Methodik des LiMAX Tests konnte in einer aktuellen Studie mit einer Auswertung von 10.000 Messungen noch einmal bestätigt werden [29]. Eine schon erwähnte Studie an septischen Patient*innen, die den direkten Vergleich der unterschiedlichen Leberfunktionstests beinhaltete, zeigte eine eindeutige Überlegenheit des LiMAX der ICG-PDR gegenüber sowie als zweites Ergebnis eine Korrelation zwischen einem niedrigen LiMAX und der Mortalität [8].

Während sich bisherige Studien mit schwerkranken oder mit an der Leber operierten Patient*innen beschäftigten, wurde der Einfluss eines SIRS bei leberunabhängigen Operationen nicht systematisch untersucht. Eine postoperativ passager verminderte Leberfunktion könnte beispielsweise zu einer eingeschränkten Gerinnung mit der Gefahr von Blutungen oder zu einer Akkumulation von hepatisch metabolisierten Medikamenten durch einen reduzierten Metabolismus führen.

Basierend auf diesen Annahmen sollte im Rahmen dieser Studie die Auswirkung eines chirurgischen Traumas auf die postoperative Leberfunktion untersucht werden. Die Studie wurde an einem lebergesunden Patient*innenkollektiv durchgeführt und untersucht im direkten Vergleich sowohl die unterschiedlichen Arten der Leberfunktionsmessung als auch andere Einflussfaktoren wie Entzündungsreaktion oder chirurgische Technik.

2 Hypothesen

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkung einer postoperativen Entzündungsreaktion auf die Leberfunktion zu untersuchen und eine potenzielle Leberdysfunktion mit dem LiMAX Test aufzuzeigen.

Folgende Hypothesen wurden formuliert:

- (i) Nach großen Operationen kommt es durch ein SIRS zu einer transienten Leberdysfunktion.
- (ii) Mit dem LiMAx Test kann die Leberdysfunktion quantifiziert werden.
- (iii) Es gibt einen Unterschied zwischen offener und laparoskopischer Operation hinsichtlich des Ausmaßes der Entzündungsreaktion und der Leberdysfunktion mit Einfluss auf den postoperativen Verlauf.

3 Methoden

Es wurde eine klinisch-prospektive Beobachtungsstudie geplant und vor Beginn der Rekrutierungsphase ein positives Votum von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin eingeholt (EA1/030/14). Die Patient*innen wurden zwischen Februar 2014 und März 2016 aus der Chirurgischen Klinik, Campus Mitte / Campus Virchow Klinikum der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Alle Patient*innen wurden vor dem Einschluss ausführlich über den Ablauf der Studie informiert und über etwaige Risiken der Untersuchungen aufgeklärt. Anschließend wurde ihr schriftliches Einverständnis eingeholt. Die Untersuchungen im Rahmen der Studie hatten keinen Einfluss auf die Therapie der Patient*innen.

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren eine geplante Ösophagektomie oder eine transhiatal erweiterte Gastrektomie und ein Alter zwischen 18 und 90 Jahren. Ausschlusskriterien waren eine vorbestehende Leberzirrhose Child-Pough B und C, eine immunsuppressive Therapie >5mg Kortisonäquivalent, eine Allergie gegen Methacetin, Paracetamol oder Indocyaningrün, ein geistiger Zustand, der eine Einwilligung unmöglich macht, und ein Alter <18 oder >90 Jahren. Patient*innen, die eine schwere septische Komplikation in den ersten 10 Tagen nach der Operation entwickelten, wurden im Verlauf ausgeschlossen (Dindo Klassifikation Grad IV und höher) [30].

3.2 Patient*innenkollektiv

55 Patient*innen wurden für die Teilnahme evaluiert. 23 Patient*innen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Die Gründe waren eine Lebererkrankung oder eine geplante Leberresektion. Von den verbliebenen 32 Patient*innen zogen sieben ihr Einverständnis zurück, so dass 25 Patient*innen untersucht werden konnten. Weitere 7 Patient*innen wurden

vor dem 10. postoperativen Tag (POT) entlassen. Das Kollektiv reduzierte sich am 10. POT auf 18 Patient*innen.

Um den möglichen Einfluss der Operationstechnik auf die Ergebnisse einschätzen zu können, wurden die Patient*innen in zwei Gruppen unterteilt. Die Gruppen wurden in allgemeinen Merkmalen verglichen und teilten sich wie folgt auf: Eine Gruppe A mit konventionell, offen (A konv) operierten (n=12) und eine Gruppe B mit laparoskopisch (B lap) operierten Patient*innen (n=13). Am 10. POT kam es aufgrund der schon entlassenen Patient*innen zu einer anderen Größenaufteilung der Gruppen. Gruppe A konv bestand nun aus n=10 und Gruppe B lap aus n=8 Patient*innen.

3.3 Studienplanung

Die Patient*innen wurden präoperativ, am 1., 3., 5. und 10. POT untersucht (Tabelle 1). Zu diesen Zeitpunkten wurden laborchemische Untersuchungen und der LiMAx Test durchgeführt, die ICG-PDR gemessen und eine farbkodierte Dopplersonographie (FKDS) durchgeführt (Tabelle 2).

Tabelle 1: Studienablauf

	Prä-OP	POT 1	POT 3	POT 5	POT 10
Einschluss	X				
Labor	X	X	X	X	X
LiMAx	X	X	X	X	X
FKDS	X	X	X	X	X
ICG	X	X	X	X	X
Operation und Verlauf*		X			X

Einschluss und Aufklärung; Labor, erhobene Laborparameter siehe Tabelle 2; LiMAx, maximale Leber-Funktionskapazität; FKDS, Farbkodierte-Dopplersonographie; ICG-PDR, Indocyaningrün Plasma-Verschwinde-Rate; Klinische Parameter; POT, postoperativer Tag

*Operation und Verlauf, Erhobene Operations- und Verlaufparameter siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Erhobene Parameter

Laborchemische Parameter
ALT (U/l)
AST (U/l)
Gesamt-Bilirubin (mg/dl)
CRP (mg/dl)
Hämoglobinkonzentration (g/ml)
INR
Leukozyten (Anzahl)

Operations- und Verlaufparameter
Operationsdauer (Min)
Anästhesiedauer (Min)
minimale Hämoglobinkonzentration (g/dl)
Infusionen total (ml)
Art der Infusionen (ml)
maximale Dosis Katecholamine ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
chirurgische Komplikationen (Anzahl)
Tag der Entlassung(POT der Entlassung (T))
ITS LDA (T)
Aufnahme bis Entlassung (LDA Krankenhaus(T))

Gezeigt Auflistung erhobener Parameter. ALT, Alanin Aminotransferase; AST, Aspartat Aminotransferase; CRP, C-reaktives Protein; INR, International Normalised Ratio; POT, postoperativer Tag; ITS, Intensivstation; LDA, Länge des Aufenthalts.

Die Blutproben wurden aus peripheren oder zentral-venösen Zugängen entnommen. Sämtliche laborchemischen Untersuchungen wurden durch das Labor Berlin durchgeführt (Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Berlin, Deutschland). Die Normwerte des Labors Berlin wurden in dieser Arbeit als Referenzwerte benutzt. Klinische Daten wurden aus den Patient*innenakten und den Patient*innen-Daten-Management-Systemen COPRA (COPRA System GmbH, Berlin, Deutschland), und SAP (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) gewonnen. Sämtliche Daten wurden in Papierakten geführt und in eine gesicherte Datenbank eingetragen. Die Patient*innen wurden bis zur Entlassung oder spätestens bis zum 10. POT beobachtet. Weitere Untersuchungen im Sinne eines „Follow up“ sind nicht erfolgt.

3.4 Leberfunktion

3.4.1 Maximum Liver Function Capacity (LiMAX Test)

Der LiMAX Test beruht auf der Metabolisierung von markierten Kohlenstoffatomen durch die Leber und wird mit Hilfe des LiMAX Testgeräts von speziell geschultem Personal wie folgt durchgeführt:

Zu Beginn wird bei den Patient*innen mit Hilfe des Messgeräts das Grundverhältnis von $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ bestimmt. Mit diesem Vorgang wird der Prozess individuell an die Patient*innen angepasst und das Messergebnis als so genannte Baseline festgelegt. Ein Bolus eines ^{13}C -markierten Kohlenstoffs, Methacetin (Humedics GmbH, Berlin, Deutschland), wird gewichtsadaptiert mit einer Dosierung von 2mg/kg/ Körpergewicht appliziert. Die Applikation des Methacetins erfolgt über einen venösen Zugang. Der Bolus muss innerhalb von 30 Sekunden appliziert sein und ist gefolgt von einem weiteren Bolus von 20ml 0,9%-iger Kochsalzlösung. Das Methacetin wird auf dem venösen Weg in die Leber transportiert und dort zu markiertem ^{13}C -Kohlenstoffdioxid umgewandelt ($^{13}\text{CO}_2$).

„[...] $^{13}\text{CO}_2$ ist ein natürlich vorkommendes, nicht radioaktives und stabiles Isotop des ^{12}C (Kohlenstoff) [...]“ [2], welches physiologisch nur in geringen Mengen im Körper vorkommt. Das $^{13}\text{CO}_2$ wird ausgeatmet. Die ausgeatmete Luft gelangt über eine Atemmaske in ein Messgerät (FANci 2 db-16, Fischer Analysen Instrumente, Leipzig, Deutschland), welches mit Hilfe von nichtdispersiver isotopenselektiver Infrarotspektroskopie (NDIRS) die Konzentration von $^{13}\text{CO}_2$ bestimmt [2].

Um den Test nicht durch eine externe Kohlenstoffquelle zu verfälschen, ist vor der Durchführung eine mindestens dreistündige Nahrungskarenz einzuhalten. Aus dem gemessenen Unterschied von der Baseline und der gemessenen maximalen $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration wird anschließend mit der folgenden Formel der LiMAX-Wert berechnet, er gibt Auskunft über die metabolische Leistungsfähigkeit der Leber zum Zeitpunkt der Messung:

$$\text{LiMAX} = (\text{DOB}_{\text{max}} \times \text{R}_{\text{PDB}} \times \text{P} \times \text{M}) / \text{BW} \text{ [}\mu\text{g/kg/h]}$$

(DOB_{max} = Delta over Baseline (die Veränderung der Konzentration von $^{13}\text{CO}_2$ gegenüber dem vorher bestimmten Grundwert); R_{PDB} = Pee Dee belemite Imestone (PDB) Ratio repräsentiert das Standardverhältnis von ^{13}C zu ^{12}C , des natürlichen Vorkommens von unterschiedlichen Kohlenstoffisotopen. Es ist festgelegt mit $\text{R}_{\text{PDB}} = 0,011237$; P = angenommene CO_2 -Produktion (300 [mmol/h]) in Bezug auf die Körperoberfläche; M = Molare Masse des ^{13}C -Methacetins; BW = Body weight (Körpergewicht) [2, 31])

Der Abbau von Methacetin erfolgt selektiv in der Leber. Es wird von den Hepatocyten spezifisch durch CYP 1A2 metabolisiert und hierbei entsteht $^{13}\text{CO}_2$ [2]. Ab einem Wert von $> 315\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ spricht man von einer normalen Leberfunktion [31].

3.4.2 Indocyaningrün-Plasma-Verschwinde-Rate (ICG-PDR)

Die ICG-PDR beruht auf der Entfernung eines Farbstoffs aus dem Blut durch die Leber. Indocyaningrün (ICG Pulsion, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) wird venös verabreicht und selektiv in der Leber aus dem Blut entfernt und über die Galle ausgeschieden. ICG rezirkuliert nicht über den enterohepatischen Kreislauf [32]. Der Farbstoff wird gewichtsadaptiert in einer Konzentration von $0,1\text{mg}/\text{kg}/\text{Körpergewicht}$ über einen venösen Zugang appliziert und anschließend mit zuerst 10ml destilliertem Wasser und dann mit 20ml 0,9%-iger Kochsalzlösung nachgespült, um eine möglichst rasche und gute Verteilung zu gewährleisten.

Eine transkutane Messvorrichtung (DDG Analyzer Finger-Probe TL 301 P), die am Zugang und auf dem Finger der Patient*innen angebracht ist, detektiert die ICG-Konzentration im Blut der Patient*innen vor Applikation, also zum Zeitpunkt 0. Anschließend wird die Konzentration von ICG mittels Finger-Spektralfotometers über 15min. kontinuierlich gemessen (DDG-2001k Dye Densitogram Analyzer, Nihon Kohden, Tokio, Japan). Die Messart ist prinzipiell mit der eines Pulsoximeters vergleichbar, die unterschiedlichen Absorptionsmaxima von Hämoglobin und ICG, 905nm und 805nm ermöglichen eine nicht invasive Messung im Blut [25]. Das Ergebnis wird dahingehend an die Patient*innen angepasst, dass Größe, Gewicht und die aktuelle Hämoglobinkonzentration in die Messung eingehen. Der Anstieg und kontinuierliche Abfall der ICG-Konzentration werden gemessen. Aus diesem Abfall wird die ICG-PDR berechnet. Eine normale ICG-PDR ist zwischen 18-25%/min. festgelegt [32].

3.4.3 Statische Leberfunktionsparameter

Gemessen wurden die ALT (normal $<41\text{U}/\text{l}$), die AST (normal $<50\text{U}/\text{l}$), das Gesamt-Bilirubin (normal $<1,2\text{mg}/\text{dl}$) und die INR (normal 0.9-1,25) [33].

3.5 Sonografie der Lebergefäße

Die Untersuchung wurde mithilfe eines 3,5MHz-Konvexscanners in der Farbdopplereinstellung (CFM-Sonografie) an einem Ultraschallgerät von GE (LOGIQ® S7 Pro, GE Healthcare GmbH, Solingen, Deutschland) durchgeführt. Der Winkel, in dem die Sonde auf der Haut platziert wird, sollte 60° nicht überschreiten. Die Arteria hepatis communis (Art.

hep. com.) wurde in dem Abschnitt nach Abzweigen des Truncus coeliacus und vor weiterer Aufteilung dargestellt [34]. Die Vena portae (V. portae) wurde unmittelbar vor der Aufspaltung in ihre intrahepatischen Hauptäste dargestellt [34].

3.5.1 Resistivity-Index (RI)

Bei der Art. hep. com. wurde der Resistivity-Index (RI) bestimmt. Dieser beschreibt den Gefäßwiderstand und wird mit folgender Formel ermittelt:

$$RI = (PSV-EDV)/PSV$$

(PSV = peak systolic velocity (Maximale systolische Geschwindigkeit); EDV = end diastolic velocity (Enddiastolische Geschwindigkeit) [34])

Der Normwert wurde mit 0,55-0,7 festgelegt [35].

3.5.2 Maximale Flussgeschwindigkeit (Vmax.)

Die Maximale Flussgeschwindigkeit des Blutes (Vmax.) wurde arteriell und venös gemessen. Sie repräsentiert die maximal erreichte Geschwindigkeit des Blutes gemessen mit der Maximalen Doppler-Frequenz zum Zeitpunkt der Messung.

Der Normalwert wurde arteriell mit 36-90cm/sec. und venös mit 15-88cm/sec. festgelegt [22, 23].

3.5.3 Flussvolumen

Das Blutflussvolumen beschreibt, welche Blutmenge ein Gefäß pro Zeiteinheit durchströmt. Es wird mit folgender Formel berechnet:

$$BF = TAV_{mean} \times A$$

(TAV mean = time-averaged maximum blood flow velocity (auf die Zeit gemittelte maximale Blutflussgeschwindigkeit; A = Fläche des Gefäßquerschnitts) [34])

Der Normwert für das Flussvolumen beträgt 630-1104ml/min. [36, 37].

3.6 Entzündungsreaktion

Als Parameter für die postoperative Entzündungsreaktion wurden die Leukozytenzahl (normal 3,9-10,5/nl) und das C-reaktive Protein (CRP; normal <5mg/dl) gewählt.

3.7 Statistische Methoden

Im Gesamtkollektiv wurden kontinuierliche Messdaten im Vergleich zwischen zwei Zeitpunkten untersucht. Die Daten des Gesamtkollektivs wurden mit dem Kologmorov-

Smirnov-Test auf ihre Normalverteilung hin untersucht. In Anbetracht der Gruppengröße wurde dieser mit dem Shapiro-Wilk-Test kombiniert. Je nachdem, ob eine Normalverteilung anzunehmen war oder nicht, wurden die Vergleiche mit dem T-Test für verbundene Stichproben oder dem Wilcoxon-Rang-Test durchgeführt. Alle Berechnungen wurden mit Hilfe von IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp., USA) vorgenommen.

Quantitative Merkmale der Gruppen wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests in Verbindung mit dem Shapiro-Wilk-Test auf eine Normalverteilung hin untersucht. Nach der Untersuchung der Merkmale auf Normalverteilung wurde entweder ein T-Test für unverbundene Stichproben oder ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Bei Merkmalen von qualitativer Ausprägung kam der CHI-Quadrat-Test oder der Fisher-Exact-Test zum Einsatz. Der Vergleich der kontinuierlich gemessenen Werte zwischen den Gruppen verlief analog zu dem für das Kollektiv beschriebenen Schema. Die unterschiedlichen Parameter wurden auf ihre Normalverteilung hin untersucht und anschließend mit den oben genannten Tests zwischen den Gruppen zu den Messzeitpunkten verglichen.

Die Werte wurden sowohl in Text als auch in Diagrammen und Tabellen dargestellt. Aufgrund der unterschiedlichen Verteilungen wurde eine einheitliche Darstellung in Median- und Quartilsabstand von 25.-75. Perzentile in Klammern gewählt oder die Werte wurden in absoluten Häufigkeiten und prozentualen Anteilen dargestellt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p wurde in allen Fällen mit $<0,05$ als signifikant angenommen und in signifikanten Fällen einzeln aufgezählt.

Die Abbildungen wurden entweder mit IBM SPSS Statistics 22 oder PRISM 7 (GraphPad software, Inc. La Jolla, CA, USA) erstellt. Die Abbildungen umfassen Box- und Whiskers-Plots und einfache Liniendiagramme mit Quartilsabstandsbalken. Die Tabellen wurden mit Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) aus mit IBM SPSS Statistics 22 kalkulierten Werten zusammengestellt. In den Diagrammen wurden Tests, die ein $p < 0,05$ ergaben, mit einem *, solche mit $p < 0,01$ mit ** und solche mit $p < 0,001$ mit *** markiert.

Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin, Deutschland beriet bei der Planung und Auswertung der Studie.

4 Ergebnisse

32 Patient*innen wurden in die Studie eingeschlossen und es konnten die Untersuchungsergebnisse von 25 Patient*innen ausgewertet werden. Die Operationsindikation war entweder ein maligner Tumor des Ösophagus oder des Magens. Die Einschlussmerkmale des Gesamtkollektivs sind in der Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Patient*innen Charakteristika

Patient*innen	25
Transhiatal erweiterte Gastrektomie	9 (36,0%)
Laparoskopie	3 (33,33%)
Laparotomie	6 (66,66%)
Ösophagektomie	16 (64%)
Laparoskopie	10 (62,5%)
Laparotomie	6 (37,5%)
Geschlecht (m/w)	18 (72,0%) / 7 (28,0%)
Alter (Jahre)	62 (55,5 - 71,5)
BMI (kg/m ²)	24,11 (22,47 - 29,48)
LiMAx (µg/kg/h)	413,0 (339,0 - 507,0)
ICG-PDR (%/min)	20,7 (16,8 - 23,15)
Gesamt-Bilirubin (mg/dl)	0,35 (0,24 - 0,46)
INR	1,07 (1,01 - 1,16)
ALT (U/l)	23 (15-31,5)
AST (U/l)	25 (18-33)
Thrombozyten (Tsd./mikrol)	236 (171-268)
Laktat (mg/dl)	10 (8,5-12,5)
Leukozyten (/nl)	5,82 (4,63 - 7,48)
CRP (mg/dl)	1,9 (0,75 - 5,55)

Daten gezeigt als Median und Quartilsabstand (25-75 Perzentile) oder Häufigkeiten und Prozentsätze. BMI, Body mass index; LiMAx, maximale Leber Funktionskapazität; ICG-PDR, Indocyaningrün Plasma-Dilutions-Rate; INR, International Normalised Ratio; ALT, Alanin Aminotransferase; AST, Aspartat Aminotransferase; CRP, C-reaktives Protein.

4.1 Dynamische Leberfunktion

Der LiMAx Test konnte am 5. POT in einem Fall wegen Nahrungsaufnahme kurz vor dem Test nicht durchgeführt werden. Hierdurch reduzierte sich die Gruppengröße beim LiMAx Test am 5. POT auf 24 Patient*innen.

Der ICG-Tests war am 1. POT in einem Fall und am 5. POT in zwei Fällen wegen schwacher peripherer Pulse nicht durchführbar. Hierdurch reduzierte sich die Gruppengröße beim ICG-Test am 1. POT auf 24 und am 5. POT auf 23 Patient*innen.

4.1.1 Maximum Liver Function Capacity (LiMAx Test)

Das Gesamtkollektiv zeigte präoperativ einen LiMAx-Wert von $413\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (339-507) und fiel signifikant auf $290\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (231-368; $p<0,001$) zum 1. POT ab. Im weiteren Verlauf stieg der LiMAx-Wert wieder signifikant auf $348\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (264-414,5; $p>0,05$) an. Am 5. POT stieg er weiter signifikant auf $495\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (378-570,5; $p<0,001$) an und fiel anschließend am 10. POT wieder auf $437,5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (357,5-585,75) ab. Er blieb damit über dem Ausgangsniveau (Abbildung 1A).

4.1.2 Indocyaningrün-Plasma-Verschwinde-Rate (ICG-PDR)

Die ICG-PDR des Gesamtkollektivs betrug präoperativ $20,7\%/ \text{min}$. (16,8-23,15). Am 1. POT stieg der Wert auf $24,3\%/ \text{min}$. (18,93-28,48; $p<0,01$) signifikant an. Am 3. POT stieg der Wert mit $25,6\%/ \text{min}$. (22,3-30,1) über den Normwert an und tat dies weiter am 5. POT auf $25,8\%/ \text{min}$. (25,1-29,2), um schließlich am 10. POT signifikant auf $21,9\%/ \text{min}$. (19,18-26,75; $p<0,01$) abzufallen und damit wieder in den Normbereich zu gelangen (Abbildung 1B).

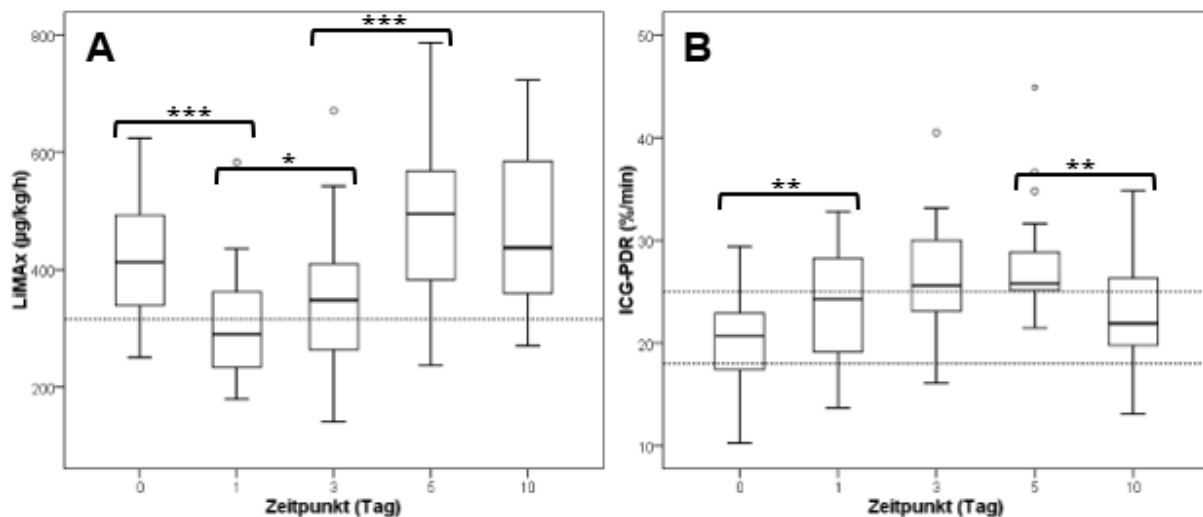


Abbildung 1: Verlauf dynamische Leberfunktionsparameter (A) Maximal Liver Function Capacity (LiMAx) norm. $>315\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; (B) Indocyaningrün Plasma-Dilutions-Rate (ICG-PDR) norm. $18-25\%/ \text{min}$.; Mittelbalken der Boxplots repräsentieren Mediane; obere und untere Begrenzung zeigen die Quartilen (25. und 75. Perzentile); Schnurrhaare zeigen Maximum und Minimum; Kreise zeigen Ausreißer; horizontale punktierte Linien zeigen den Normalbereich; Signifikanzniveaus wurden mit $p<0,05$, *, $p<0,01$, **, $p<0,001$, *** markiert.

4.2 Statische Leberfunktion Alanin Aminotransferase (ALT)

Der Ausgangswert des Gesamtkollektivs von ALT betrug 23U/l (15-31,5). Der Wert stieg zum 1. POT auf 82U/l (49,5-124,5; $p < 0,001$) signifikant an. Im Verlauf fiel der Wert am 3. POT auf 38U/l (28,5-55; $p < 0,001$) signifikant ab und setzte dieses am 5. POT signifikant fort auf 32U/l (23-37,5; $p < 0,01$). Am 10. POT stieg der Wert wieder auf 38,5U/l (25,75-59,5) an und lag damit im Normbereich (Abbildung 2A).

4.2.1 Aspartat Aminotransferase (AST)

Die AST des Gesamtkollektivs betrug präoperativ 25U/l (18-33). Am 1. POT stieg der Wert signifikant auf 83U/l (61-109; $p < 0,001$) an und lag damit über dem Normbereich. Am 3. POT fiel der Wert signifikant auf 29U/l (21-31,5; $p < 0,001$) ab. Am 5. POT fiel der Wert auf 26U/l (16,5-35) ab und stieg am 10. POT wieder signifikant auf 30,5U/l (24,25-39,5; $p < 0,05$) an und blieb damit im Normbereich (Abbildung 2B).

4.2.2 Gesamt-Bilirubin

Der Ausgangswert des Gesamtkollektivs von Gesamt-Bilirubin lag bei 0,35mg/dl (0,24-0,46). Das Gesamt-Bilirubin stieg am 1. POT signifikant auf 0,52mg/dl (0,37-0,65; $p < 0,001$) an und fiel am 3. POT wieder signifikant auf 0,3mg/dl (0,21-0,39; $p < 0,001$) ab. Am 5. POT fiel der Wert weiter signifikant auf 0,22mg/dl (0,18-0,27; $p < 0,01$) ab. Am 10. POT stieg er wieder leicht auf 0,23mg/dl (0,16-0,27) an. Der Parameter blieb im gesamten Verlauf unterhalb der Normschwelle (Abbildung 2C).

4.2.3 International Normalised Ratio (INR)

Die INR des Gesamtkollektivs stieg von 1,07 (1,01-1,16) präoperativ signifikant auf 1,26 (1,18-1,4; $p < 0,001$) am 1. POT an. Am 3. POT fiel die INR signifikant ab auf 1,18 (1,15-1,27; $p < 0,01$). Am 5. POT fiel sie weiter signifikant auf 1,08 (1,06-1,16; $p < 0,001$) ab. Am 10. POT stieg sie wieder leicht auf 1,14 (1,1-1,23) an und blieb damit im Normbereich (Abbildung 2D).

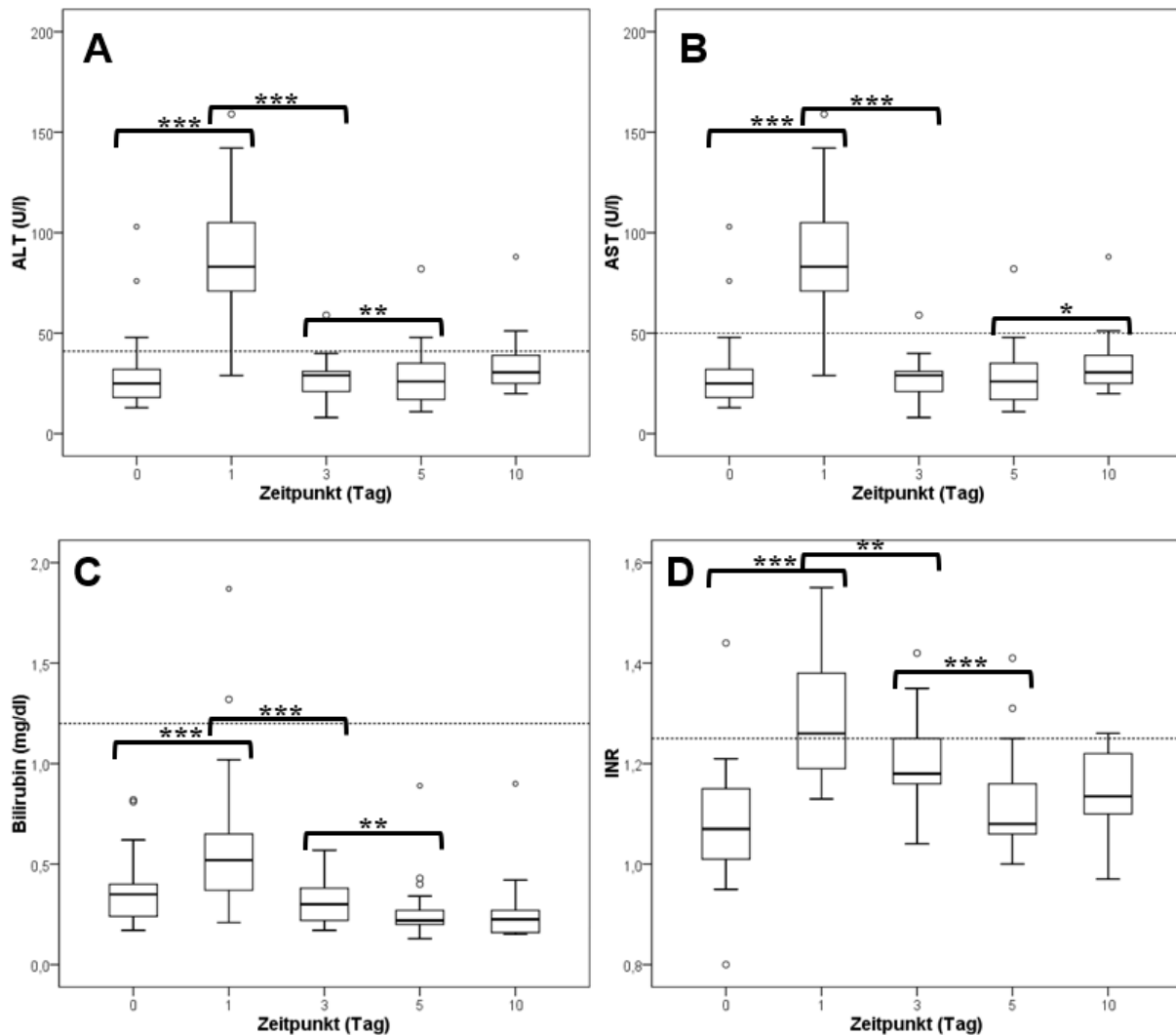


Abbildung 2: Verlauf statische Leberfunktionsparameter (A) Alanin Aminotransferase (ALT) norm. < 41U/l; (B) Aspartat Aminotransferase (AST) norm. <50U/l; (C) Gesamt-Bilirubin norm. <1.20mg/dl; (D) International Normalised Ratio (INR) norm. <1.25; Mittelbalken der Boxplots repräsentieren Mediane; obere und untere Begrenzung zeigen die Quartilen (25. und 75. Perzentile); Schnurrhaare zeigen Maximum und Minimum; Kreise zeigen Ausreißer; horizontale punktierte Linien zeigen den Normalbereich; Signifikanzniveaus wurden mit p<0,05, *, p<0,01, **, p<0,001, *** markiert.

4.3 Sonografie der Lebergefäße

Tabelle 4: Anzahl Patient*innen pro Untersuchung Sonographie

	Art. hep. com.		V. port.	
	Vmax.(n)	RI(n)	Vmax.(n)	Flussvol.(n)
präoperativ	17	16	18	14
1. POT	18	18	18	14
3. POT	17	17	17	12
5. POT	14	14	14	14
10. POT	7	7	7	7

Gezeigt absolute Anzahl (n) Patientin*innen pro Untersuchung aufgeteilt nach arteriellem und venösem Gefäß zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten; Art. Hep. com., Arteria hepatis communis; V. port., Vena Portae; RI, Resisitivity-Index; Vmax., maximale Flussgeschwindigkeit; Flussvol., Flussvolumen; POT, postoperativer Tag.

4.3.1 Resistivity Index (RI) Arteria hepatis communis

Der RI der Art. Hep. com. lag im Gesamtkollektiv präoperativ bei 0,7 (0,6-0,77). Am 1. POT fiel der Wert auf 0,68 (0,61-0,73) ab und fiel am 3. POT weiter auf einen Wert von 0,62 (0,59-0,69). Am 5. POT stieg der Wert wieder auf 0,65 (0,6-0,68) an und setzte diese Entwicklung zum 10. POT fort mit 0,66 (0,6-0,7). Der Wert bewegte sich über den gesamten Verlauf innerhalb des Referenzbereichs (Abbildung 3A).

4.3.2 Maximale Flussgeschwindigkeit (Vmax.) Arteria hepatis communis

Die Vmax. der Art. hep. com. betrug im Gesamtkollektiv präoperativ 46cm/sec. (39-60). Am 1. POT stieg sie signifikant auf 85,5cm/sec. (75,75-116,75; $p < 0,01$) an. Am 3. POT stieg der Wert weiter signifikant auf 116cm/sec. (83-134; $p < 0,05$) an. Am 5. POT fiel der Wert signifikant auf 93,5cm/sec. (65,25-123,75; $p < 0,05$) ab. Am 10. POT fiel der Wert weiter auf 80cm/sec. (63-129) ab und blieb damit im Median innerhalb des Normbereichs (Abbildung 3B).

4.3.3 Flussvolumen Vena portae

Präoperativ betrug das Flussvolumen im Gesamtkollektiv 687ml/min. (373,5-1083,75). Es stieg am 1. POT signifikant auf 1487,5ml/min. (1012,5-2609,25; $p < 0,05$) an. Diesen Verlauf setzte der Wert am 3. POT weiter fort und stieg auf 1420,5ml/min. (803-2031,5) an. Der Wert fiel am 5. POT wieder auf 1177ml/min. (790-1860,75) ab. Am 10. POT fiel der Wert wieder unter den Normbereich mit 1050ml/min. (556-1150) ab (Abbildung 3C).

4.3.4 Maximale Flussgeschwindigkeit (Vmax.) Vena portae

Präoperativ betrug die Geschwindigkeit im Gesamtkollektiv 22cm/sec. (18,53-26,25). Am 1. POT blieb der Wert bei 22cm/sec. (19,38-37,03). Am 3. POT stieg der Wert auf 28cm/sec. (19-30,5) an. Am 5. POT stieg der Wert weiter auf 30,5cm/sec. (20,25-35,25) an, um am 10. POT wieder auf 25,5cm/sec. (21,2-34,03) abzufallen. Die Vmax. bewegte sich im gesamten Verlauf im Normbereich (Abbildung 3D).

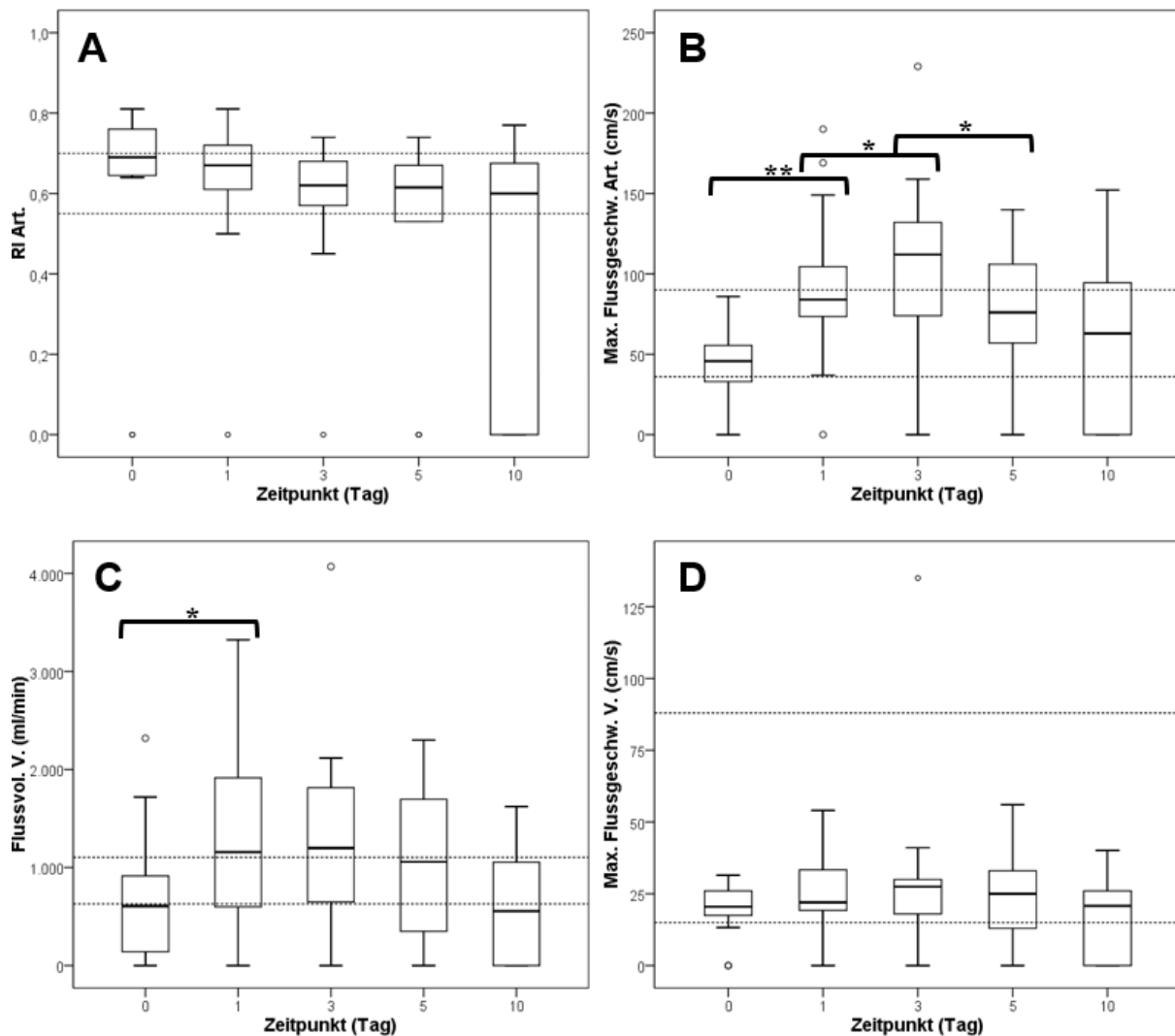


Abbildung 3: Verlauf sonographische Untersuchung der Lebergefäße (A) Resistivity Index (RI) norm. 0,55-0,7; (B) Maximale Flussgeschwindigkeit (Vmax.) Arteria hepatis communis norm. 36-90cm/sec.; (C) Flussvolumen Vena Portae norm. 630-1104ml/min.; (D) Maximale Flussgeschwindigkeit (Vmax.) Vena Portae norm. 15-88cm/sec.; Mittelbalken der Boxplots repräsentieren Mediane; obere und untere Begrenzung zeigen die Quartilen (25. und 75. Perzentile); Schnurrhaare zeigen Maximum und Minimum; Kreise zeigen Ausreißer; horizontale punktierte Linien zeigen den Normalbereich; Signifikanzniveaus wurden mit $p < 0,05$, *; $p < 0,01$, **; $p < 0,001$, *** markiert.

4.4 Entzündungsreaktion

4.4.1 Leukozyten

Das Gesamtkollektiv der Patient*innen zeigte am Beginn der Studie normwertige Entzündungszeichen mit einer Leukozytenanzahl von 5,82/nl (4,63-7,48). Am 1. POT stieg der Wert auf 10,87/nl (7,67-13,24; $p < 0,001$) signifikant an. Im weiteren Verlauf fiel die Leukozytenzahl am 3. POT auf 8/nl (7,05-10,23; $p < 0,01$) signifikant ab. Am 5. POT fielen die Leukozyten weiter signifikant auf 7,58/nl (5,78-9,52; $p < 0,01$) ab. Am 10. POT stiegen die Leukozyten wieder an auf 9,8/nl (6,09-11,92), blieben im Median nach dem 1. POT aber normwertig (Abbildung 4A).

4.4.2 C-reaktives Protein (CRP)

Der Ausgangswert des CRP lag im Gesamtkollektiv bei 1,9mg/dl (0,75-5,55). Am 1. POT stieg dieser Wert auf 83,4 mg/dl (66,88-115,53; $p < 0,001$) signifikant an. Im Verlauf stieg das CRP am 3. POT weiter signifikant auf 136,3mg/dl (85,8-188,3; $p < 0,01$) an und fiel erst am 5. POT signifikant auf 66,6mg/dl (40,5-89,9; $p < 0,001$) ab. Der Wert am 10. POT betrug 45,05mg/dl (14,43-104,98) und blieb über dem Normbereich (Abbildung 4B).

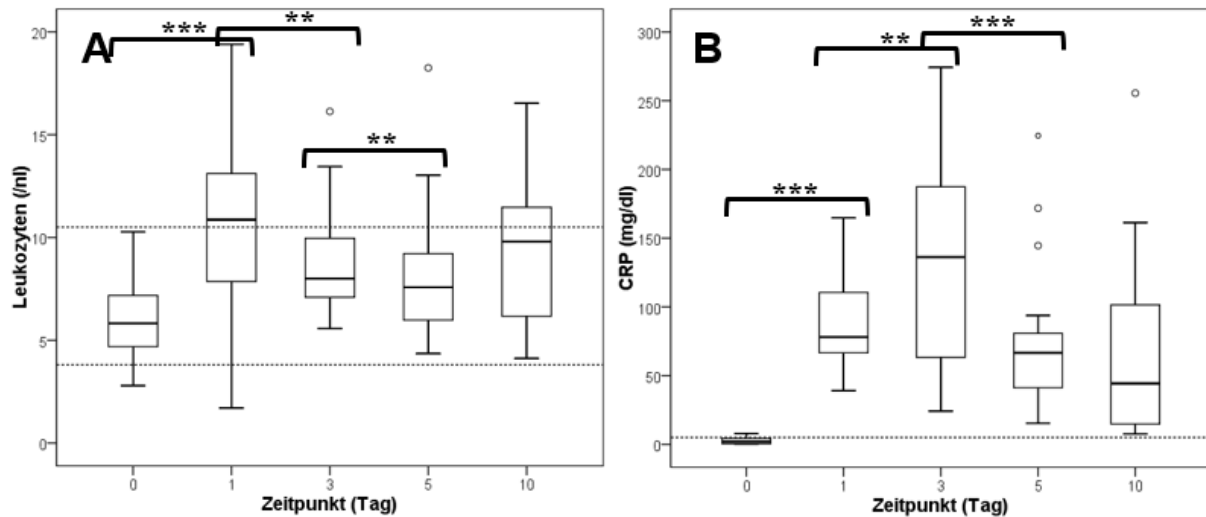


Abbildung 4: Verlauf Entzündungsparameter (A) Leukozyten/ml norm. 3,9-10,5/ml; (B) C-reaktives Protein (CRP) norm. <5mg/dl; Mittelbalken der Boxplots repräsentieren Mediane; obere und untere Begrenzung zeigen die Quartilen (25. und 75. Perzentile); Schnurrhaare zeigen Maximum und Minimum; Kreise zeigen Ausreißer; horizontale punktierte Linien zeigen den Normalbereich; Signifikanzniveaus wurden mit $p < 0,05$, *, $p < 0,01$, **, $p < 0,001$, *** markiert.

4.5 Offene versus laparoskopische Operationstechnik

4.5.1 Allgemeine Merkmale der Gruppen

Die Gruppen unterscheiden sich den allgemeinen Merkmalen nach nicht signifikant voneinander (Tabelle 5).

Tabelle 5: Vergleich Gruppen Charakteristika

	Gruppe A konv(n=12)		Gruppe B lap(n=13)		p
M/W	7 (58,33%) / 5 (41,66%)		11 (84,62%) / 2 (15,38%)		0,2
Alter	62,5	54,75-70,25	62	55-72	0,85
BMI	23,64	22,05-27,02	27,76	22,47-30,1	0,46
LiMAx (µg/kg/h)	398	346,5-514	430	327,5-486,5	0,98
ICG (%/Min.)	22,15	19,28-24,45	17,5	15,65-21,75	0,07
Gesamt-Bilirubin (mg/dl)	0,35	0,26-0,48	0,36	0,22-0,5	0,77
INR	1,12	1,06-1,19	1,03	0,99-1,09	0,22
ALT (U/l)	21,5	13,5-49,25	24	18-30,5	0,65
AST (U/l)	21	18-38,25	27	20-33	0,44
Thrombozyten (/nl)	240,5	180-285,5	201	160,5-263	0,65
Laktat (mg/dl)	10	8,25-12,75	12	8,5-13	0,69
Leukozyten (/nl)	5,8	3,94-6,98	5,82	4,9-8,71	0,50
CRP (mg/dl)	2,1	1,45-6,58	1,3	0,45-3,35	0,21

Daten werden als Median und Quartilenabstand (25.-75. Perzentile) oder absolute Häufigkeiten und Prozent angegeben; p, Signifikanz; BMI, Body mass index; LiMAx, Maximal Liver Function Capacity; ICG-PDR, Indocyaningrün Plasma-Dilutions-Rate; INR, International Normalised Ratio; ALT, Alanin Aminotransferase; AST, Aspartat Aminotransferase; CRP, C-reaktives Protein.

4.5.2 Dynamische Leberfunktion

Der LiMAx-Wert unterschied sich am 10. POT signifikant zwischen den Gruppen (A konv 566,5µg/kg/h. versus B lap 355µ/kg/h.; $p < 0,01$). Gruppe A konv hat hier den höheren Wert und durchbricht damit den Verlauf, Gruppe B lap lag vom Zeitpunkt vor der Operation bis zum 5. POT höher oder gleich auf wie Gruppe A konv (Abbildung 5A).

Die ICG-PDR unterschied sich signifikant am 5. POT (A konv 28,3%/min. versus B lap 25,15%/min.; $p < 0,01$). Des Weiteren lag der ICG-Wert bei Gruppe A konv an allen anderen Tagen nicht signifikant höher als bei Gruppe B lap und vom 1. bis zum 10. POT über dem Normbereich. Gruppe B lap begann präoperativ unter der unteren Begrenzung des Normbereichs (Abbildung 5B).

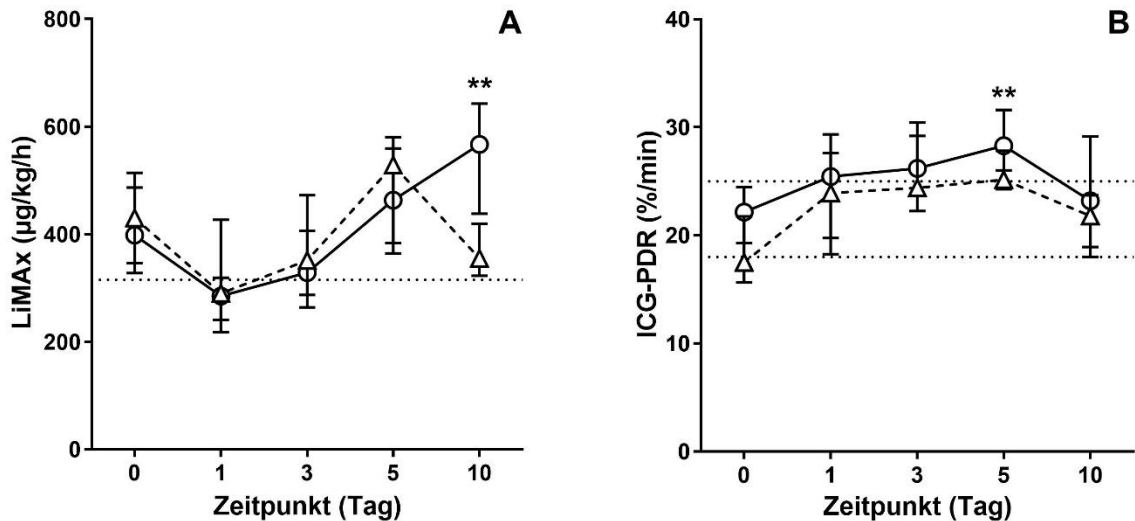


Abbildung 5: Gruppenvergleich Verlauf dynamische Leberfunktionsparameter (A) Maximal Liver Function Capacity (LiMAX) norm. $>315\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; (B) Indocyaningrün Plasma-Dilutions-Rate (ICG-PDR) norm. 18-25%/min.; Kreise repräsentieren Gruppe A konventionell, Testtage verbunden mit durchgehender Linie; Dreiecke repräsentieren Gruppe B laparoskopisch Testtage verbunden mit gestrichelter Linie; Schnurrhaare zeigen Quartilenabstand (25.-75. Perzentile); horizontale punktierte Linien zeigen den Normalbereich; Signifikanzniveaus wurden mit $p<0,05$, *; $p<0,01$, **; $p<0,001$, *** markiert.

4.5.3 Statische Leberfunktion

Die statische Leberfunktion unterschied sich zwischen den Gruppen im Fall der INR zu den Zeitpunkten 3. POT (A konv 1,23 versus B lap 1,17; $p<0,05$) und 5. POT (A konv 1,15 versus B lap 1,107; $p<0,05$) signifikant voneinander (Abbildung 6D). Es sind keine weiteren signifikanten Ergebnisse zu beobachten, aber folgende Trends:

Die INR lag im Median in der Gruppe A konv mit 1,29 über dem festgelegten Normwert, nicht aber in der Gruppe B lap mit 1,24; dieser Unterschied war nicht signifikant (Abbildung 6D).

Die Transaminasen AST und ALT zeigten am 1. POT in Gruppe B lap die im Folgenden aufgeführten höheren Werte. Im Fall von AST waren diese in: Gruppe A konv 73,5U/l versus Gruppe B lap 97U/l. Im Fall von ALT waren diese in Gruppe A konv 66U/l versus Gruppe B lap 91U/l. Der Wert für ALT blieb in Gruppe A konv bis zum 3. POT über dem Normbereich, nicht aber in Gruppe B lap (A 34U/l versus B 44U/l) (Abbildungen 6A, B). Das Gesamtbilirubin zeigte keine signifikanten Unterschiede oder Abweichungen zwischen den Gruppen und blieb im untersuchten Zeitraum unter der Referenzschwelle (Abbildung 6C).

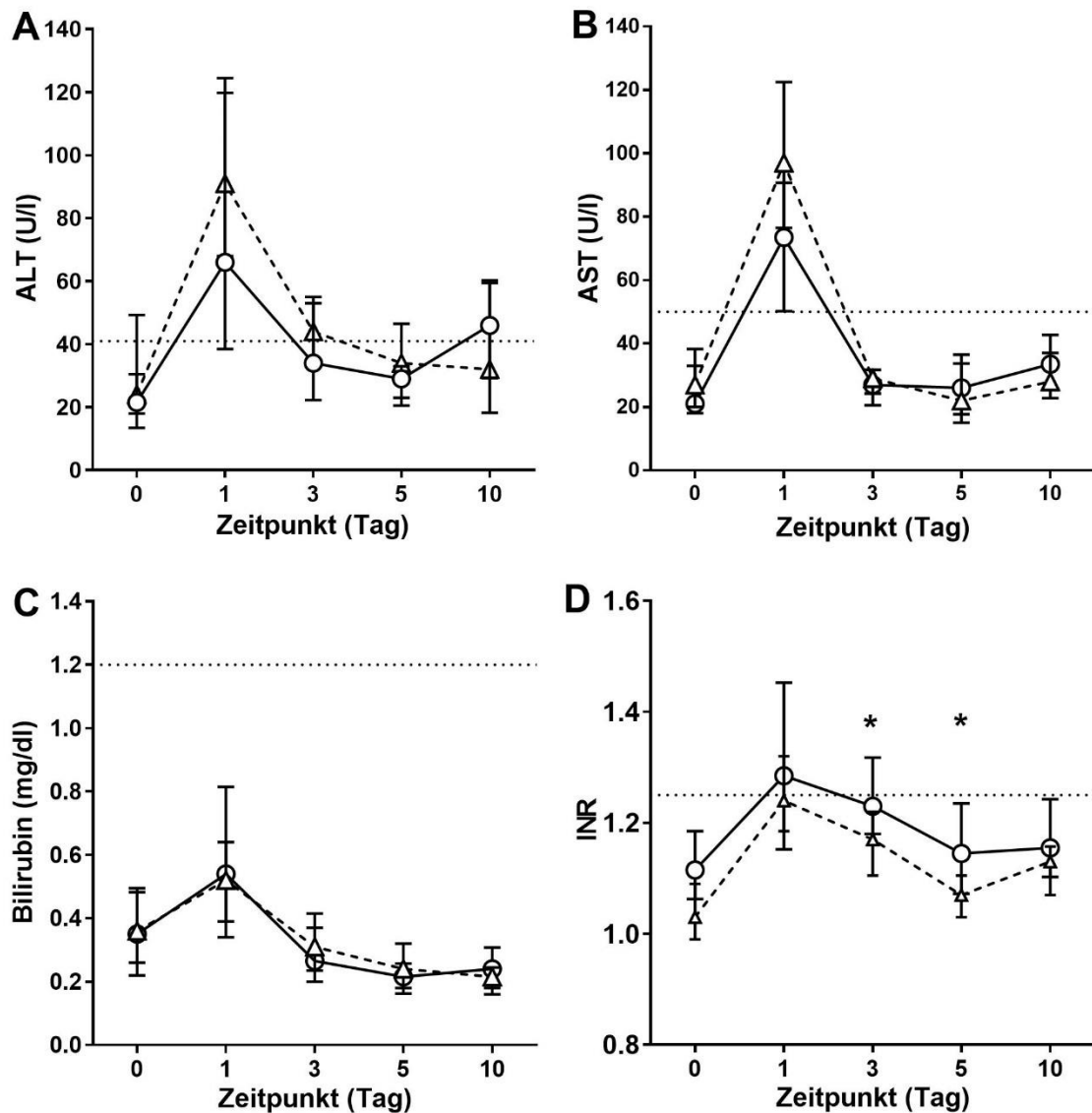


Abbildung 6: Gruppenvergleich Verlauf statische Leberfunktionsparameter (A) Alanin Aminotransferase (ALT) norm. < 41U/l; (B) Aspartat Aminotransferase (AST) norm. <50U/l; (C) Gesamt-Bilirubin norm. <1.20mg/dl; (D) International Normalised Ratio (INR) norm. <1.25; Kreise repräsentieren Gruppe A konventionell, Testtage verbunden mit durchgehender Linie; Dreiecke repräsentieren Gruppe B laparoskopisch, Testtage verbunden mit gestrichelter Linie; Schnurhaare zeigen Quartilenabstand (25.-75. Perzentile); horizontale punktierte Linien zeigen den Normalbereich; Signifikanzniveaus wurden mit $p < 0,05$, *, $p < 0,01$, **, $p < 0,001$, *** markiert.

4.5.4 Sonografie der Lebergefäße

Tabelle 6: Anzahl Patient*innen pro Untersuchung Sonographie

	Art. hep. com. Vmax.(n)	Art. hep. com. RI(n)	V. port. Vmax.(n)	V. port. Flussvol.(n)
Präoperativ	A 8 / B 9	A 8 / B 8	A 9 / B 9	A 7 / B 7
1. POT	A 10 / B 8	A 10 / B 8	A 10 / B 8	A 7 / B 7
3. POT	A 9 / B 8	A 9 / B 8	A 9 / B 8	A 5 / B 7
5. POT	A 6 / B 8	A 6 / B 8	A 6 / B 8	A 6 / B 8
10. POT	A 4 / B 3	A 4 / B 3	A 4 / B 3	A 4 / B 3

Gezeigt absolute Anzahl (n) Patientin*innen pro Untersuchung aufgeteilt nach arteriellem und venösem Gefäß, unterschiedlichen Parametern und Gruppen zu den unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten; Art. hep. com., Arteria hepatis communis; V. port., Vena Portae; RI, Resistivity-Index; Vmax., maximale Flussgeschwindigkeit; Flussvol., Flussvolumen; A, konventionell Operierte; B, laparoskopisch Operierte; POT, postoperativer Tag.

Die maximale Flussgeschwindigkeit der V. port. unterschied sich am 5. POT signifikant zwischen den Gruppen. Gruppe A konv lag höher als Gruppe B lap (A 33,7cm/sec. versus B 21,3cm/sec.; $p < 0,01$) (Abbildung 7C). Des Weiteren verzeichnete das Flussvolumen der V. port. in Gruppe B lap einen nicht signifikanten Trend, denn es lag ab dem 1. POT außerhalb des Normbereichs und höher als in Gruppe A konv. Gruppe B lap lag zu Beginn unter dem Referenzbereich (Abbildung 7D). Ein weiterer nicht signifikanter Trend zeichnete sich bei der Vmax. der Art. hep. com. ab. Nach dem 1. POT stiegen die Werte beider Gruppen über den Normbereich hinaus - bei Gruppe B lap höher als bei Gruppe A konv (Abbildung 7A). Des Weiteren lag der Wert des RI bei Gruppe B lap zu Beginn der Untersuchung höher als bei Gruppe A konv und über dem Normbereich (Abbildung 7B).

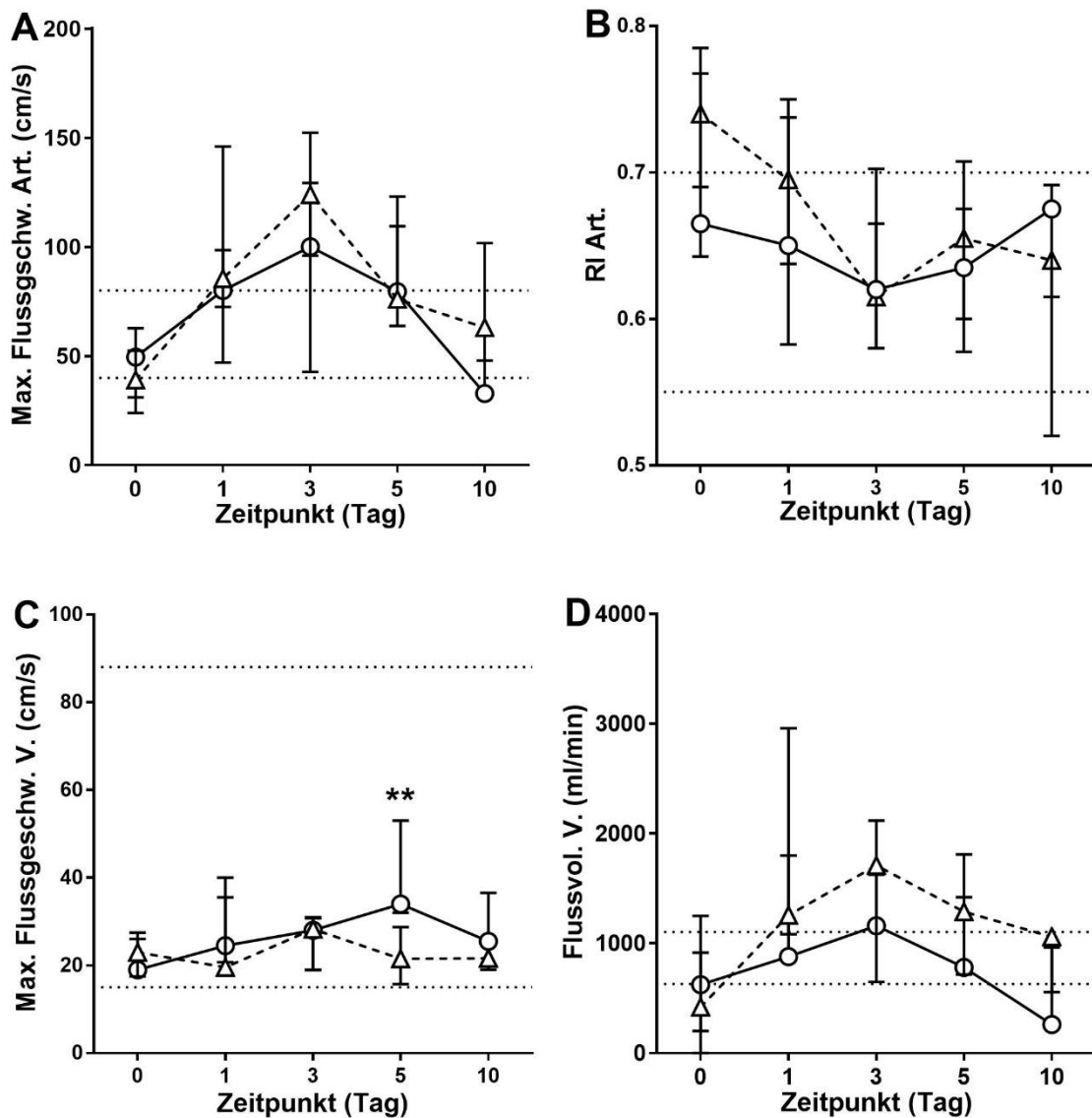


Abbildung 7: Gruppenvergleich Verlauf sonographische Messung der Lebergefäße (A) Maximale Flussgeschwindigkeit (Vmax.) Arteria hepatis communis norm. 36-90cm/sec.; (B) Resistivity Index (RI) norm. 0,55-0,7; (C) Maximale Flussgeschwindigkeit (Vmax.) Vena Portae norm. 15-88cm/sec.; (D) Flussvolumen Vena Portae norm. 630-1104ml/min.; Kreise repräsentieren Gruppe A konventionell, Testtage verbunden mit durchgehender Linie; Dreiecke repräsentieren Gruppe B laparoskopisch, Testtage verbunden mit gestrichelter Linie; Schnurrhaare zeigen Quartilenabstand (25.-75. Perzentile); horizontale punktierte Linien zeigen den Normalbereich; Signifikanzniveaus wurden mit $p < 0,05$, *, $p < 0,01$, **, $p < 0,001$, *** markiert.

4.5.5 Entzündung

Die Patient*innen der Gruppe B lap zeigten ab dem 1. POT höhere Entzündungswerte, die aber keinen statistisch signifikanten Unterschied ergaben (Abbildung 8A, B). Ein Unterschied bestand bei den Leukozyten am 1. POT, hier lag Gruppe B lap mit 12,05/nl versus Gruppe A konv 10,65/nl höher und über dem Normwert, aber ohne signifikanten Unterschied (Abbildung 8A). Das CRP lag postoperativ über dem Normbereich und fiel bis zum Ende des Untersuchungszeitraums nicht mehr auf die Ausgangswerte ab. Der höchste Wert zeigte sich

am 3. POT bei Gruppe B lap mit 136,9mg/dl versus Gruppe A konv mit 124mg/dl. Die Gruppe B lap zeigte ab dem 3. POT höhere Werte als Gruppe A konv, signifikante Unterschiede zeigten sich nicht (Abbildung 8 B).

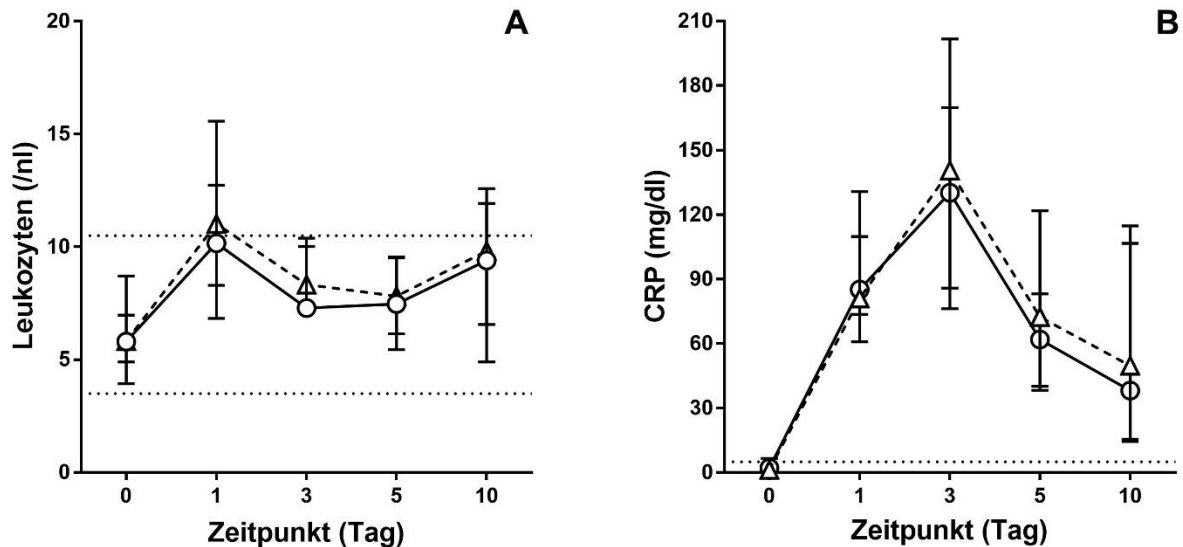


Abbildung 8: Gruppenvergleich Verlauf Entzündungsparameter (A) Leukozyten norm. 3,9-10,5/nl; (B) C-reaktives Protein (CRP) norm. <5mg/dl; Kreise repräsentieren Gruppe A konventionell, Testtage verbunden mit durchgehender Linie; Dreiecke repräsentieren Gruppe B laparoskopisch, Testtage verbunden mit gestrichelter Linie; Schnurhaare zeigen Quartilenabstand (25.-75. Perzentile); horizontale punktierte Linien zeigen den Normalbereich.

4.5.6 Operation

Die beiden Gruppen A konv und B lap unterschieden sich nur in Operations- und Narkosedauer signifikant ($p < 0,05$) voneinander. Alle anderen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Operationsdaten Gruppe A konv versus Gruppe B lap

	Gruppe A konv (n=12)		Gruppe B lap (n=13)		p
OP (Gastrekt./Ösophagekt.)	6 (50%) / 6 (50%)		3 (23,08%) / 10 (76,92%)		0,23
Dauer OP (min.)	382	301,25-424	435	382-527	0,04
Dauer Narkose (min.)	466	357-546,25	542	495-637,5	0,04
Volumengabe (ml)	4000	3500-6312,5	5000	3750-6750	0,5
FFP (TE)	0	0-8,25	0	0-0	0,3
EK (TE)	0,5	0-3,5	0	0-0,5	0,17
Hb. min. (g/dl)	8,7	7,7-9,6	9	8,1-11,15	0,17
RR. Syst. min. (mmHG)	92,5	90-98,75	90	90-97,5	0,57
Noradrenalin ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,15	0,08-0,25	0,12	0,1-0,18	0,5

Daten werden als Median und Quartilenabstand (25.-75. Perzentile) oder absolute Häufigkeiten und Prozent angegeben, p, Signifikanz; Gastrekt., Gastrektomie; Ösophagekt., Ösophagektomie; FFP, fresh frozen plasma; EK, Erythrozyten Konzentrat; Hb., Hämoglobin; RR. Syst., systolischer Blutdruck.

4.5.7 Verlauf und Komplikationen

Die Patient*innen unterschieden sich in der Komplikationshäufigkeit nicht signifikant voneinander. Es zeichnete sich bei der Aufenthaltsdauer ein nicht signifikanter Trend ab, wonach Gruppe B lap im Median einen Tag früher die Intensivstation, einen Tag früher nach der Operation und drei Tage früher nach der Aufnahme das Krankenhaus verlassen konnten (Tabelle 8).

Tabelle 8: Postoperativer Verlauf Gruppe A konv versus Gruppe B lap

	Gruppe A konv (n=12)	Gruppe B lap (n=13)	p
ITS LDA (T)	5 (3-10)	4 (3-5,5)	0,25
LDA Krankenhaus (T)	19 (14,5-40,5)	16 (12-18)	0,12
POT der Entlassung (T)	13,50 (11,25-20,5)	12 (10-14)	0,15
Komplikationen			
chirurgisch	2 (16,66%)	1 (7,69%)	0,59
nicht chirurgisch	7 (58,33%)	8 (61,54%)	1,00

Daten werden als Median und Quartilenabstand (25.-75. Perzentile) oder absolute Häufigkeiten und Prozent angegeben, p, Signifikanz; ITS, Intensivstation; LDA, Länge des Aufenthalts.

5 Diskussion

Mit der vorliegenden Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass es nach großen elektiven abdominalchirurgischen Operationen zu einer passageren Einschränkung der Leberfunktion kommen kann. Andere Untersuchungen konnten dies bisher nicht nachweisen. Diese Studien wählten konventionelle statische Serum-Parameter, die eine Leberdysfunktion nur unzureichend messen können [38-40]. Mit dem neueren dynamischen Leberfunktionstest, dem LiMAX Test, steht ein verlässliches diagnostisches Verfahren zu Verfügung, welches die Leberfunktion sensitiver quantifizieren kann [2, 8, 26, 28, 31, 41, 42]. Der LiMAX Test war in der vorliegenden Studie der ICG-PDR überlegen. Zusammen mit Serum-Entzündungsparametern und der FKDS der Leber konnte gezeigt werden, dass abdominalchirurgische Patient*innen regelmäßig ein postoperatives SIRS mit einer hyperdynamen Leberdurchblutung entwickeln. Bis auf eine kürzere OP- und Anästhesiedauer konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Leberfunktion und der Entwicklung eines postoperativen SIRS zwischen laparoskopischer und konventioneller Operationstechnik gemessen werden.

5.1 Untersuchung des Gesamtkollektivs

Im Gesamtkollektiv war ein signifikanter Abfall der LiMAX-Werte am 1.POT zu beobachten. Der LiMAX-Wert fiel im Durchschnitt um $123\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (29,78%) vom Ausgangswert ab. Ähnliche Ergebnisse hat eine andere Studie gezeigt, in der die Leberdysfunktion bei septischen Patient*innen untersucht wurde. Hier kam es ebenfalls zu LiMAX-Werten unterhalb des Normbereiches 24-48h nach Beginn der septischen Inflammation. [8].

Interessanterweise konnte in der vorliegenden Studie ein Anstieg der ICG-PDR im postoperativen Verlauf beobachtet werden. Nachdem bei septischen Patient*innen erniedrigte Werte und damit ein verminderter intrahepatischer Transport des ICG als Ausdruck einer Transportdysfunktion der Leber gemessen wurde, scheint das postoperative SIRS einer anderen Pathophysiologie zu unterliegen und zu einer hyperdynamen Situation in der Leber zu führen [8]. Eines der Kriterien für ein SIRS ist die Tachykardie und nach großen abdominalchirurgischen Operationen kommt es regelmäßig zu einem gesteigerten Cardiac Output [9, 43-45]. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die ICG-PDR von der Durchblutung der Leber abhängig und die Eliminationsrate des ICG bei gesteigertem Blutfluss erhöht ist [44, 46]. Auch im Tiermodell konnten bei einer hyperdynamen Durchblutungssituation der Leber niedrigere ICG-Retentionswerte beobachtet werden. Die Autoren folgerten daraus, dass die Leber nicht nur in Abhängigkeit von ihrer exkretorischen

Funktion ICG aus dem Blut eliminiert, sondern auch durch eine erhöhte Durchblutung vermehrt ICG ausgeschieden wird [47].

Im Gegensatz dazu scheint der LiMAX weniger abhängig von Blutdruckschwankungen zu sein. Die enzymatische Metabolisierung des Methacetins über das Cytochrom P450 1A2 ist möglicherweise stabiler. Darauf weisen auch die Ergebnisse bei septischen Patient*innen hin, die ein sensitiveres Ansprechen des LiMAX Tests zeigten [8]. Die LiMAX-Kinetik ist hauptsächlich von externen ¹³Kohlenstoff Quellen (Ernährung oder Infusionen) und durch Induktion von Cytochrom P450 1A2 durch Medikamente oder Rauchen beeinflussbar [2]. In einer neueren Studie wurde der LiMAX in Bezug auf Genauigkeit und Zuverlässigkeit untersucht. Dafür wurden 10.000 Untersuchungen retrospektiv ausgewertet und die Autoren kamen zu dem Schluss, dass der LiMAX effektiv die metabolische Funktion der Leber widerspiegelt. Die Leberdurchblutung wurde nicht explizit untersucht, aber es konnte gezeigt werden, dass der Nikotinkonsum Haupteinflussfaktor zu sein scheint [29]. Auch andere Studien zeigten eine hohe Sensitivität des LiMAX Tests hinsichtlich der Bestimmung der quantitativen Leberfunktion [2, 8, 26-28, 31, 41, 42, 48-50].

In weiteren Studien konnte in unterschiedlichen Situationen die Überlegenheit des LiMAX Tests gegenüber der ICG-PDR gezeigt werden. Eine Untersuchung von Patient*innen nach Lebertransplantation zeigte, dass die ICG-PDR zwar ein Parameter für die Bestimmung der initialen Transplantatfunktion ist, aber die ICG-PDR anders als der LiMAX Test nicht die Patient*innen mit initialer Transplantat-Dysfunktion identifizieren konnte [27]. Auch eine Studie mit leberresezierten Patient*innen zeigte ähnliche Ergebnisse. Im direkten Vergleich konnte nur ein erniedrigter LiMAX Wert mit einem postoperativen Leberversagen und einer erhöhten Mortalitätsrate korreliert werden [31]. In einer speziellen Fragestellung bei Patient*innen mit Kurzdarmsyndrom konnte eine Korrelation zwischen dem Vorliegen von Risikofaktoren für Kurzdarmsyndrom assoziierte Lebererkrankungen und einem erniedrigten LiMAX hergestellt werden. Die ICG-PDR zeigte keine Korrelation [48]. Des Weiteren konnten Kaffarnik et al. an Patient*innen mit einer septisch bedingten Leberinsuffizienz den überlegenen prädiktiven Wert des LiMAX in Bezug auf die Letalität im Kollektiv zeigen. Patient*innen, die einen LiMAX-Wert von unter 100µg/kg/h hatten, zeigten eine deutlich höhere Letalität als Patient*innen mit einem LiMAX über 100µg/kg/h. Die ICG-PDR konnte hier keinen klaren Cut off erzielen [8]. In den vorangestellten Studien wurde die Leberdurchblutung nicht explizit untersucht. Sie scheint aber aufgrund der Durchblutungsabhängigkeit der ICG-PDR für die Interpretation der Ergebnisse und den Nachweis des postoperativen SIRS von besonderer Bedeutung zu sein. Die im Rahmen dieser

Studie erhobenen FKDS-Werte zeigten eine erhöhte Durchblutung der Lebergefäße am 1. und 3. POT und stützen damit die These, dass die Leberdurchblutung durch ein postoperatives SIRS erhöht ist. Damit konnten die Ergebnisse anderer Untersuchungen bestätigt werden, die zeigen konnten, dass ein chirurgisches Trauma und die darauf folgende Entzündungsreaktion zu einer erhöhten Durchblutung der Leber führt [16, 17, 51]. Eine weitere Studie untersuchte die Entwicklung eines SIRS bei Patient*innen mit nekrotisierender Pankreatitis. Über die Hälfte der Patient*innen zeigten klinische Symptome eines SIRS [52]. In Bezug auf den Nachweis einer Entzündungsreaktion zeigte sich in den drei vorangestellten Studien zusätzlich zu der klinischen Symptomatik des SIRS eine Erhöhung des CRPs und eine Leukozytose. Dies kann als Hinweis interpretiert werden, dass es bei einem SIRS, unabhängig von der Ursache, zu einem Anstieg der unterschiedlichen Entzündungsparameter kommt. Hiki et al. konnten in einem Tiermodell mit Schweinen nach Gastrektomie eine vermehrte Expression proinflammatorisch kodierender Gene nachweisen und in weiterer Folge eine verstärkte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie TNF alpha, IL-1 β und IL-6. Dieser Zytokin-Anstieg wurde ebenfalls unter den kontrollierten Bedingungen als direkte Folge des chirurgischen Traumas gewertet [38]. Watt et al. kamen zusätzlich zu dem Ergebnis, dass der Anstieg der Entzündungswerte, insbesondere CRP und IL-6, bei elektiv operierten Patient*innen durch das chirurgische Trauma bedingt war und auch mit dessen Ausmaß korrelierte. Eine Leukozytose trat ebenfalls auf, diese korrelierte allerdings im Gegensatz zum CRP und zum IL-6 nicht mit dem Ausmaß des chirurgischen Traumas [53]. Der Anstieg und Verlauf der Entzündungsparameter in der vorliegenden Studie unterstützen diese Ergebnisse. Das CRP zeigte sich vom 1. POT bis zum Ende des Untersuchungszeitraums erhöht und zusätzlich entwickelten die Patient*innen am 1. POT ebenfalls eine Leukozytose, die aber am 3. POT nicht mehr nachweisbar war.

Die Leber ist einer der Hauptsyntheseorte für proinflammatorische Zytokine. Die nachgewiesene erhöhte Durchblutung in Kombination mit den erhöhten Entzündungsparametern ist ein deutlicher Hinweis auf eine postoperative Entzündungsreaktion, ausgelöst durch das chirurgische Trauma.

Als Marker für eine Zellschädigung, ein Synthesedefizit und die exkretorische Funktion der Leber stehen die statischen Leberfunktionsparameter zur Verfügung. Sie sind gut evaluiert, bilden für sich jeweils ein Teilgebiet der Leberfunktion ab und erzielen in der Kombination mit Scoring Systemen gute prädiktive Werte [4, 54-56]. Allen voran bilden die Transaminasen AST und ALT die in der klinischen Routine am häufigsten verwendeten Parameter für Parenchymschäden der Leber. Einige Studien konnten zeigen, dass sich AST und ALT als

Verlaufparameter für Lebererkrankungen eignen und eine akute Leberzellschädigung abbilden können [57-59]. In mehreren Untersuchungen kritisch kranker Patient*innen korrelierte ein akuter AST-Anstieg mit einer erhöhten Mortalitätsrate [60]. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen interpretierten andere Autoren diese Werte kritisch, weil sie eine hohe interindividuelle Bandbreite hätten und wenig spezifisch seien [22, 23]. Transaminasen werden auch durch andere Gewebe, beispielsweise Herz- und Muskelzellen, ausgeschüttet und können zusätzlich im Fettgewebe gefunden werden. Demnach sind Transaminasen keine originären leberspezifischen Biomarker [23]. Des Weiteren sehen andere Autoren die festgelegten Normwerte kritisch, weil sich in dem von ihnen untersuchten Patient*innenkollektiv möglicherweise Patient*innen mit undiagnostizierten Lebererkrankungen wie zum Beispiel einer chronischen Hepatitis befanden [23]. In einer großen älteren Untersuchung lebergesunder Blutspender*innen lagen die Normwerte wesentlich niedriger und waren abhängig von Größe, Gewicht und Geschlecht. Deshalb schlugen die Autoren eine an diese Parameter adaptierte Bewertung der Transaminasen vor [61]. Eine weitere Studie konnte zeigen, dass bei ambulanten Patient*innen mit wenig erhöhten Leberwerten diese in 30% der Fälle ohne medizinische Konsequenz blieben und sich spontan wieder normalisierten [62]. Diese heterogenen Ergebnisse deuten auf eine niedrige Sensitivität und Spezifität der Transaminasen hin und eine Erhöhung der ALT und AST sollte immer im klinischen Kontext der individuellen Patient*innen bewertet werden [22, 23]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten eine Erhöhung der Transaminasen am 1. POT. Dies könnte ein Hinweis auf eine Leberzellschädigung sein. Der Transaminasenverlauf bei postoperativen Patient*innen scheint aber einer eigenen Dynamik zu unterliegen. Nach Leberresektionen ist eine Erhöhung der Transaminasen erklärbar. In mehreren Studien, wie auch in dieser Studie, konnte ein postoperativer Anstieg auch ohne Leberresektion beobachtet werden. Die Autoren sahen einerseits die manuelle Manipulation an den inneren Organen und Geweben, andererseits die intraoperative manuelle Retraktion der Leber mittels Haken als ursächlich dafür [38, 39]. Interessanterweise wurden erhöhte Transaminasen auch nach laparoskopischen Cholezystektomien beobachtet. Bei diesem speziellen Patient*innenkollektiv wurde eine verminderte Durchblutung der Leber, ausgelöst durch den Druck des Pneumoperitoneums, als Ursache postuliert [40]. In allen drei Studien wurden lebergesunde Patient*innen beziehungsweise Tiere untersucht. Dieses Ergebnis wird in der Analyse der unterschiedlichen chirurgischen Techniken auch in unserer Studie bestätigt. Die laparoskopisch operierte Gruppe zeigt einen stärkeren Transaminasenanstieg als die konventionell operierten Patient*innen. Generell erhöhten sich die Transaminasen um etwa das Doppelte der Norm, was laut zwei

Übersichtsarbeiten, die sich mit erhöhten Leberwerten bei asymptomatischen Patient*innen auseinandersetzen, nicht als fulminant anzusehen ist. In diesen Arbeiten wurde die These aufgestellt, dass ein transienter Transaminasenanstieg ohne korrelierende klinische Symptomatik kein Hinweis auf eine Leberdysfunktion darstellt [22, 23]. Einige Studien, welche die postoperative Leberdysfunktion oder Leberdysfunktion bei kritisch Kranken mittels statischer Parameter untersucht haben, untersuchten Endpunkte wie Leberversagen oder Letalität. In diesen Studien zeigten sich die Transaminasen mindestens um das Doppelte erhöht. Eine transiente Leberdysfunktion mit nur leicht erhöhten Transaminasen, wie in der vorliegenden Studie, konnte nicht abgebildet werden [57, 59, 60]. Somit hat eine gering ausgeprägte Transaminasenerhöhung möglicherweise keine eindeutige prognostische Aussagekraft. Transaminasen sind bei chronischen Leberkrankungen ein wichtiger Verlaufsparemeter und auch in der postoperativen Kontrolle von großen Leberoperationen ein guter Parameter zur Beurteilung der Leberfunktion. Als Parameter für eine inflammatorisch verursachte postoperative Leberdysfunktion ohne fulminanten Verlauf scheinen sie nicht geeignet zu sein.

Eine weitere Funktion der Leber ist die Synthese von Gerinnungsfaktoren, welche mit der INR abgebildet werden kann. In großen retrospektiven Studien mit über 21.000 chirurgischen Patient*innen konnte gezeigt werden, dass schon bei einer präoperativen INR zwischen 1,25 und 1,5 ein erhöhtes Risiko für intraoperative und postoperative Komplikationen und eine erhöhte Mortalitätsrate bestand. Die Gründe für die präoperative Verlängerung der INR im Untersuchungskollektiv dieser Studie waren hauptsächlich eine chronische Antikoagulation mittels Vitamin-K-Antagonisten und vorbestehende Lebererkrankungen. Der Einfluss der Operation auf eine verlängerte INR wurde nicht untersucht [63, 64]. Darüber hinaus konnte bei kritisch kranken Patient*innen auch eine Korrelation zwischen erhöhter INR und einer erhöhten Mortalitätsrate gezeigt werden [55]. In der vorliegenden Studie konnten keine nachhaltigen Veränderungen im Verlauf der INR beobachtet werden. Auch zwischen den unterschiedlichen chirurgischen Techniken zeigten sich keine Unterschiede. Dennoch weist die signifikante Erhöhung der INR am 1. POT auf eine verlängerte Blutgerinnungszeit hin, was wiederum auf ein Synthesedefizit der Leber hindeuten kann. Vorbestehende Lebererkrankungen wurden im Rahmen unserer Studie ausgeschlossen und in keinem Fall wurde eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten durchgeführt. Des Weiteren war die INR nur gering erhöht und die Gerinnung normalisierte sich nach einem Tag wieder. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die INR-Erhöhung ursächlich auf dem Einfluss der Operation beruht und somit im Rahmen der

inflammatorischen Reaktion entstanden ist und unterstützen die Ergebnisse anderer Studien, welche die postoperativen INR-Veränderungen auf äußere Faktoren zurückführen [63, 64].

Verschiedene Studien haben das Gesamt-Bilirubin als Marker für die exkretorische Leberfunktion untersucht. Die meisten Autoren kamen zu dem Schluss, dass das Gesamt-Bilirubin geeignet sei, eine Leberdysfunktion zu beschreiben [54-56, 59, 65]. Studien, welche septische Patient*innen untersucht haben, zeigten aber kein gutes prädiktives Ergebnis bezüglich der Entwicklung eines akuten Leberversagens. Gesamt-Bilirubin war in diesem Patient*innenkollektiv nicht geeignet, eine Vorhersage über die Mortalitätsrate oder schwere Verläufe zu treffen [8, 66]. Gesamt-Bilirubin reagiert bei akuten Leberschädigungen verzögert und es besteht die Gefahr, die Leberdysfunktion zu unterschätzen [59]. Ein Grund hierfür könnte eine gestörte Biotransformation in der Leber, ausgelöst durch das akute Entzündungsgeschehen, sein [5]. Der Verlauf des Gesamt-Bilirubins in der vorliegenden Studie bestätigte diese Ergebnisse. Es konnte zwar ein Anstieg der Gesamt-Bilirubin-Werte beobachtet werden, aber die Werte stiegen nicht über den oberen Cut off des Normalbereichs an. Damit konnte kein SIRS-abhängiges postoperatives exkretorisches Defizit der Leber bestätigt werden.

5.2 Offene versus laparoskopische Operationstechnik

In den letzten Jahren wurden viele Studien durchgeführt, welche mögliche Unterschiede zwischen der konventionell-offenen und laparoskopischen Technik der abdominalen Operation untersucht haben. Die größten Unterschiede lagen in der Operationsdauer, dem Blutverlust, der postoperativen Entzündungsreaktion und im Langzeitergebnis. Die Operations- und Narkosedauer wurde im Rahmen von zwei Studien bei Ösophagektomien untersucht. Es konnte eine signifikant längere Operationsdauer bei den laparoskopisch operierten Patient*innen festgestellt werden [67, 68]. Im Fall von Gastrektomien zeigt sich in der Literatur aber kein signifikanter Unterschied in der Operationsdauer [69, 70]. Die Daten unserer Studie zeigen ebenfalls eine signifikant längere Operations- und Narkosedauer bei den Patient*innen der Gruppe B lap. Ein Unterschied zwischen Gastrektomie und Ösophagektomie konnte im Rahmen dieser Studie nicht gezeigt werden. Allerdings waren die Subgruppen auch sehr klein. Ein weiterer Faktor, der in der Literatur von vielen Autoren untersucht wurde, ist der intraoperative Blutverlust. Mehrere Autoren beschrieben bei beiden Eingriffsarten einen vermehrten Blutverlust bei konventionell operierten Patient*innen und nur ein Autor bei minimal invasiven Eingriffen [70-72]. Problematisch an diesen Ergebnissen ist die Bestimmungsmethode des Blutverlusts. In drei der vier oben genannten Studien wurde der geschätzte Blutverlust angegeben, in einer Studie wurden intraoperative Transfusionen

ausgewertet und als Marker benutzt. Als Parameter in unserer Studie wurden der geringste intraoperativ gemessene Hämoglobinwert und die Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate herangezogen. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Die Untersuchung der dynamischen Leberfunktion ergab einen signifikanten Unterschied am 10. POT. Die Werte von Gruppe A konv lagen höher, allerdings verblieben die Werte beider Gruppen im Normbereich. Dieses Ergebnis ist nicht systematisch erklärbar und unter Umständen auf die kleine Gruppengröße zurückzuführen.

Die Gruppe B lap zeigte über den gesamten Verlauf niedrigere Werte der ICG-PDR als Gruppe A konv. Die FKDS-Werte ergaben einen gegenläufigen Trend mit einer nicht signifikanten Tendenz zu einer höheren Durchblutung in der Gruppe B lap. Hinsichtlich der Hypothese, dass eine erhöhte Durchblutung der Leber eine beschleunigte ICG-PDR mit höheren Werten zur Folge haben müsste, ist dieses Ergebnis unplausibel. In der Literatur fanden mehrere Studien eine geringer ausgeprägte Entzündungsreaktion bei laparoskopisch operierten Patient*innen [13, 73, 74]. Weitere ältere Untersuchungen zeigten, dass auch die Verwendung von Kohlenstoffdioxid bei laparoskopischen Eingriffen im Gegensatz zur Exposition mit Raumluft bei offenen Operationen die Entzündungsreaktion eher unterdrückt [75, 76]. Diesen Erkenntnissen zufolge müsste auch die Durchblutung geringer sein als bei offen operierten Patient*innen. Dieser Trend zeigte sich in unserer Studie nicht, auch die Entzündungsparameter unterschieden sich in unserer Untersuchung nicht signifikant zwischen den Gruppen. Eine mögliche andere Erklärung für die erhöhte Durchblutung könnte die signifikant längere Operationsdauer und damit verbundene höhere Narkoseexposition in der laparoskopisch operierten Gruppe sein. In einer älteren Studie konnte gezeigt werden, dass längere Narkose beziehungsweise Operationsdauer mit einer höheren Komplikationsrate einhergeht. Die Durchblutung und das SIRS wurde in dieser Untersuchung nicht gemessen [77]. Unter dieser Maßgabe und in Anbetracht der nicht signifikanten Unterschiede könnte eine mögliche Erklärung dafür auch ein statistisches Phänomen, ausgelöst durch die kleinen Gruppengrößen, sein. Dieses Ergebnis müsste in einer Studie mit einer größeren Patient*innenzahl überprüft werden.

Die statischen Leberfunktionsparameter ALT und AST waren in Gruppe B lap stärker erhöht als in Gruppe A konv. Sie lagen am 1. POT in beiden Fällen über dem festgelegten Normwert mit einem stärkeren Anstieg in Gruppe B lap. Singal et al. und Tan et al. beschreiben in ihren Arbeiten ähnliche Erhöhungen der Transaminasen. Sie postulierten eine verminderte Durchblutung des Abdomens und damit auch der Leber durch das Pneumoperitoneum und

dadurch eine direkte Leberschädigung [40, 78]. Die INR zeigt einen gegenläufigen Trend, sie stieg bei Gruppe A konv am 1. POT über den Normwert und blieb auch danach höher als die INR der Gruppe B lap. Signifikante Unterschiede ergaben sich am 3. und 5. POT, systematisch ist die Ursache für diese gegenläufigen Trends allerdings nicht eindeutig erklärbar. Eine Studie, welche laparoskopische und offene Operationstechniken bei Cholezystektomien untersuchte, fand keine signifikanten Unterschiede in der Blutgerinnung zwischen den Gruppen [79].

Darüber hinaus sind keine weiteren signifikanten Unterschiede erkennbar. Ein nicht signifikanter Trend dazu, dass Patient*innen, die laparoskopisch operiert wurden, im Durchschnitt früher entlassen und kürzer auf der Intensivstation behandelt wurden, konnte beobachtet werden. Ähnliche Ergebnisse sind schon in anderen Studien vorbeschrieben [40, 67-70, 72, 80-82].

5.3 Schlussfolgerung

Lebergesunde Patient*innen können postoperativ eine metabolische Leberdysfunktion entwickeln. Der LiMAx zeigte sich im Rahmen dieser Studie als adäquates diagnostisches Werkzeug, um diese nachzuweisen. Nach großen abdominalchirurgischen Operationen kommt es regelmäßig zu einer durch das chirurgische Trauma ausgelösten Entzündungsreaktion, welche mit erhöhten Entzündungsparametern und einer gesteigerten Durchblutung der Leber einhergeht. Der ICG-Test zeigte sich aufgrund seiner Durchblutungsabhängigkeit für die Beschreibung einer postoperativen Leberdysfunktion als nicht verlässlich. Bis auf eine längere Operations- und Anästhesiedauer konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den chirurgischen Techniken beobachtet werden.

5.4 Limitationen und Ausblick

Die Studie ist limitiert durch die Begrenzung auf ein Klinikum und das kleine Untersuchungskollektiv. Im Sinne der wissenschaftlichen Reproduzierbarkeit ist es unabdingbar, die gezeigten Daten in einer an mehreren Zentren, mit einem größeren Kollektiv durchgeführten Studie zu überprüfen, bevor man sie in den klinischen Alltag implementiert. Des Weiteren sind die sonographischen Messwerte, welche die Leberdurchblutung abbilden, nicht als exakt reproduzierbar anzusehen. Die Ultraschalluntersuchung ist eine ausgezeichnete Methode, um schnell und nicht invasiv zu untersuchen. Sie ist schwierig zu standardisieren, weil sie von Patient*innen-Faktoren (z. B. Luftüberlagerungen, Adipositas, Ausführung von Atemkommandos) und individuell von den Untersuchenden abhängig ist. Einheitliche Normwerte unterliegen ebenfalls diesem Bias. Die in dieser Studie verwendeten Richtwerte

stammen aus mehreren publizierten Untersuchungen an lebergesunden Proband*innen und sollen aufgrund des aktuellen Stands der Publikationen eine Orientierungshilfe bieten.

Wichtig war es, die metabolische Leberdysfunktion postoperativ aufzuzeigen und einen Ansatz für künftige Projekte zu schaffen. Eine genauere Erforschung der Umstände und Auswirkungen ist nur in großen multizentrisch angelegten Studien möglich, wobei hier auch leber vorgeschädigte Patient*innen untersucht werden sollten. Das würde die zusätzliche Möglichkeit bieten, den Einfluss der postoperativen Leberdysfunktion im Vergleich von lebergesunden zu leber vorgeschädigten Patient*innen präziser herauszuarbeiten. Nichtsdestotrotz sollten in Anbetracht dieser neuen Erkenntnisse im Vorfeld von großen abdominalchirurgischen Operationen Maßnahmen getroffen werden, um möglichst leberprotektiv vorzugehen. Zum Beispiel sollten Medikamente vermieden werden, welche speziell über die Leber abgebaut werden. Auch die anästhesiologischen und intensivmedizinischen Strategien sollten mit dem Wissen um die potenzielle Leberdysfunktion ausgewählt werden.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen von großen abdominalchirurgischen Operationen auf die Leberfunktion zu untersuchen und eine mögliche Leberdysfunktion zu messen. Die Studie wurde mit einem Patient*innenkollektiv ohne Lebererkrankungen und ohne operative Manipulation an der Leber und seiner Gefäßversorgung durchgeführt.

Konventionelle statische Leberfunktionsparameter sind nicht geeignet, ein globales Leberfunktionsdefizit aufzuzeigen. Dynamische Leberfunktionstests wie die ICG-PDR und der LiMAX Test können eine Leberdysfunktion valider nachweisen. Der LiMAX Test hat gegenüber der ICG-PDR den Vorteil, dass er sensitiver ist und auch leichte Leberfunktionsstörungen quantifizieren kann.

Mit dem LiMAX Test konnte erstmals eine postoperative Leberdysfunktion nach großen abdominalchirurgischen Operationen gemessen werden. Die ICG-PDR und die Messung der Leberdurchblutung zeigten eine hyperdynamische Kreislaufsituation. Damit konnte die Entwicklung eines postoperativen SIRS valide belegt werden. Klassische statische Leberfunktionsparameter waren nicht geeignet, eine Leberdysfunktion nachzuweisen. Unterschiede zwischen konventionell-offen und laparoskopisch operierten Patient*innen hinsichtlich der Ausprägung der Leberdysfunktion konnten nicht beobachtet werden. Mit der vorliegenden Studie ist erstmalig belegt worden, dass ein chirurgisches Trauma eine Leberdysfunktion auslösen kann. Klinisch relevant können diese Ergebnisse bei hepatisch

vorerkrankten Patient*innen sein. In diesem Kollektiv sollten potenziell leberschädigende Operationstechniken und Therapien vermieden werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Piper, W., *Innere Medizin*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2013: p. 391f.
2. Stockmann, M., *Wertigkeit eines neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion in der Leberchirurgie (LiMAx-Test)*. Habilitationsschrift Charité-Universitätsmedizin Berlin, 2009.
3. Brockmoller, J. and I. Roots, *Assessment of liver metabolic function. Clinical implications*. Clin Pharmacokinet, 1994. **27**(3): p. 216-48.
4. De Gasperi, A., E. Mazza, and M. Prosperi, *Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery?* World J Hepatol, 2016. **8**(7): p. 355-67.
5. Bauer, M., A.T. Press, and M. Trauner, *The liver in sepsis: patterns of response and injury*. Curr Opin Crit Care, 2013. **19**(2): p. 123-7.
6. Watt, D.G., P.G. Horgan, and D.C. McMillan, *Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review*. Surgery, 2015. **157**(2): p. 362-80.
7. Alberti, C., C. Brun-Buisson, S.V. Goodman, D. Guidici, J. Granton, R. Moreno, M. Smithies, O. Thomas, A. Artigas, and J.R. Le Gall, *Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(1): p. 77-84.
8. Kaffarnik, M.F., J.F. Lock, H. Vetter, N. Ahmadi, C. Lojewski, M. Malinowski, P. Neuhaus, and M. Stockmann, *Early diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and its prognostic impact on survival: a prospective study with the LiMAx test*. Crit Care, 2013. **17**(5): p. R259.
9. Marik, P.E. and A.M. Taeb, *SIRS, qSOFA and new sepsis definition*. J Thorac Dis, 2017. **9**(4): p. 943-945.
10. Balk, R.A., *Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today?* Virulence, 2014. **5**(1): p. 20-6.
11. Fink-Neuboeck, N., J. Lindenmann, S. Bajric, A. Maier, R. Riedl, A.M. Weinberg, and F.M. Smolle-Juettner, *Clinical impact of interleukin 6 as a predictive biomarker in the early diagnosis of postoperative systemic inflammatory response syndrome after major thoracic surgery: A prospective clinical trial*. Surgery, 2016. **160**(2): p. 443-53.
12. Baigrie, R.J., P.M. Lamont, D. Kwiatkowski, M.J. Dallman, and P.J. Morris, *Systemic cytokine response after major surgery*. Br J Surg, 1992. **79**(8): p. 757-60.
13. Okholm, C., J.P. Goetze, L.B. Svendsen, and M.P. Achiam, *Inflammatory response in laparoscopic vs. open surgery for gastric cancer*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2014. **49**(9): p. 1027-1034.
14. Lenz, A., G.A. Franklin, and W.G. Cheadle, *Systemic inflammation after trauma*. Injury, 2007. **38**(12): p. 1336-45.
15. Li, Y., Q. Zhao, B. Liu, A. Dixon, L. Cancio, M. Dubick, and J. Dalle Lucca, *Early complementopathy predicts the outcomes of patients with trauma*. Trauma Surg Acute Care Open, 2019. **4**(1): p. e000217.
16. Trager, K., A. Brinkmann, M. Georgieff, and P. Radermacher, *[The effect of hepatosplanchnic circulation in treatment of trauma and sepsis. Beyond O₂-supply O₂-uptake relationship?]*. Anaesthesist, 2000. **49**(5): p. 451-4.
17. Dahn, M.S., R.F. Wilson, P. Lange, A. Stone, and L.A. Jacobs, *Hepatic parenchymal oxygen tension following injury and sepsis*. Arch Surg, 1990. **125**(4): p. 441-3.
18. Fong, Y.M., M.A. Marano, L.L. Moldawer, H. Wei, S.E. Calvano, J.S. Kenney, A.C. Allison, A. Cerami, G.T. Shires, and S.F. Lowry, *The acute splanchnic and peripheral*

- tissue metabolic response to endotoxin in humans.* J Clin Invest, 1990. **85**(6): p. 1896-904.
19. Dahn, M.S., R.A. Mitchell, M.P. Lange, S. Smith, and L.A. Jacobs, *Hepatic metabolic response to injury and sepsis.* Surgery, 1995. **117**(5): p. 520-30.
 20. Eipel, C., K. Abshagen, and B. Vollmar, *Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited.* World J Gastroenterol, 2010. **16**(48): p. 6046-57.
 21. Spapen, H., *Liver perfusion in sepsis, septic shock, and multiorgan failure.* Anat Rec (Hoboken), 2008. **291**(6): p. 714-20.
 22. Pratt, D.S. and M.M. Kaplan *Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients.* New England Journal of Medicine, 2000. **342**(17): p. 1266-1271.
 23. Lee, T.H., W.R. Kim, and J.J. Poterucha, *Evaluation of Elevated Liver Enzymes.* Clinics in Liver Disease, 2012. **16**(2): p. 183-198.
 24. Wlodzimirow, K.A., S. Eslami, A. Abu-Hanna, M. Nieuwoudt, and R.A. Chamuleau, *Systematic review: acute liver failure - one disease, more than 40 definitions.* Aliment Pharmacol Ther, 2012. **35**(11): p. 1245-56.
 25. Sakka, S.G., K. Reinhart, and A. Meier-Hellmann, *Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients.* Chest, 2002. **122**(5): p. 1715-20.
 26. Stockmann, M., J.F. Lock, M. Malinowski, D. Seehofer, G. Puhl, J. Pratschke, and P. Neuhaus, *How to define initial poor graft function after liver transplantation? - a new functional definition by the LiMAx test.* Transpl Int, 2010. **23**(10): p. 1023-32.
 27. Lock, J.F., E. Schwabauer, P. Martus, N. Videv, J. Pratschke, M. Malinowski, P. Neuhaus, and M. Stockmann, *Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation.* Liver Transpl, 2010. **16**(2): p. 172-80.
 28. Stockmann, M., J.F. Lock, M. Malinowski, S.M. Niehues, D. Seehofer, and P. Neuhaus, *The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery.* HPB (Oxford), 2010. **12**(2): p. 139-46.
 29. Rubin, T.M., K. Heyne, A. Luchterhand, B. Jan, W.R.V. F, G. Polychronidis, M. Malinowski, A. Nikolic, H.M. Tautenhahn, M. Jara, T. Wunsch, M. Stockmann, and J. Friso Lock, *Kinetic validation of the LiMAx test during 10 000 intravenous (13)C-methacetin breath tests.* J Breath Res, 2017. **12**(1): p. 016005.
 30. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.* Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
 31. Stockmann, M., J.F. Lock, B. Riecke, K. Heyne, P. Martus, M. Fricke, S. Lehmann, S.M. Niehues, M. Schwabe, A.J. Lemke, and P. Neuhaus, *Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity.* Ann Surg, 2009. **250**(1): p. 119-25.
 32. Faybik, P. and H. Hetz, *Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction.* Transplant Proc, 2006. **38**(3): p. 801-2.
 33. Sakka, S.G., *Assessing liver function.* Curr Opin Crit Care, 2007. **13**(2): p. 207-14.
 34. Ignee, A., M. Gebel, W.F. Caspary, and C.F. Dietrich, *[Doppler imaging of hepatic vessels - review].* Z Gastroenterol, 2002. **40**(1): p. 21-32.
 35. McNaughton, D.A. and M.M. Abu-Yousef, *Doppler US of the liver made simple.* Radiographics, 2011. **31**(1): p. 161-88.
 36. Sabba, C., G. Ferraioli, P. Genecin, L. Colombato, P. Buonamico, E. Lerner, K.J. Taylor, and R.J. Groszmann, *Evaluation of postprandial hyperemia in superior mesenteric artery and portal vein in healthy and cirrhotic humans: an operator-blind echo-Doppler study.* Hepatology, 1991. **13**(4): p. 714-8.

37. Haag, K., M. Rossle, A. Ochs, M. Huber, V. Siegerstetter, M. Olschewski, E. Berger, S. Lu, and H.E. Blum, *Correlation of duplex sonography findings and portal pressure in 375 patients with portal hypertension*. AJR Am J Roentgenol, 1999. **172**(3): p. 631-5.
38. Hiki, N., N. Shimizu, H. Yamaguchi, K. Imamura, K. Kami, K. Kubota, and M. Kaminishi, *Manipulation of the small intestine as a cause of the increased inflammatory response after open compared with laparoscopic surgery*. British Journal of Surgery, 2006. **93**(2): p. 195-204.
39. Kitajima, T., H. Shinohara, S. Haruta, K. Momose, M. Ueno, and H. Udagawa, *Prevention of transient liver damage after laparoscopic gastrectomy via modification of the liver retraction technique using the Nathanson liver retractor*. Asian Journal of Endoscopic Surgery, 2015. **8**(4): p. 413-418.
40. Singal, R., R.P. Singal, K. Sandhu, B. Singh, G. Bhatia, A. Khatri, and B.P. Sharma, *Evaluation and comparison of postoperative levels of serum bilirubin, serum transaminases and alkaline phosphatase in laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy*. J Gastrointest Oncol, 2015. **6**(5): p. 479-86.
41. Jara, M., J. Bednarsch, E. Valle, J.F. Lock, M. Malinowski, A. Schulz, D. Seehofer, T. Jung, and M. Stockmann, *Reliable assessment of liver function using LiMAx*. J Surg Res, 2015. **193**(1): p. 184-9.
42. Lock, J.F., T. Westphal, T. Rubin, M. Malinowski, A. Schulz, M. Jara, J. Bednarsch, and M. Stockmann, *LiMAx Test Improves Diagnosis of Chemotherapy-Associated Liver Injury Before Resection of Colorectal Liver Metastases*. Ann Surg Oncol, 2017. **24**(9): p. 2447-2455.
43. Ishikawa, M., M. Nishioka, N. Hanaki, T. Kikutsuji, T. Miyauchi, Y. Kashiwagi, and H. Miki, *Postoperative metabolic and circulatory responses in patients that express SIRS after major digestive surgery*. Hepatogastroenterology, 2006. **53**(68): p. 228-33.
44. Sharpe, D.A., I.M. Mitchel, E.A. Kay, J.P. McGoldrick, C.M. Munsch, and P.H. Kay, *Enhancing liver blood flow after cardiopulmonary bypass: the effects of dopamine and dopexamine*. Perfusion, 1999. **14**(1): p. 29-36.
45. Marik, P.E. and M. Flemmer, *The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment*. J Trauma Acute Care Surg, 2012. **73**(4): p. 801-8.
46. Rowell, L.B., J.R. Blackmon, and R.A. Bruce, *Indocyanine green clearance and estimated hepatic blood flow during mild to maximal exercise in upright man*. J Clin Invest, 1964. **43**: p. 1677-90.
47. Janssen, M.W.W., K.T. Druckrey-Fiskaaen, L. Omid, G. Sliwinski, C. Thiele, B. Donaubaer, N. Polze, U.X. Kaisers, J. Thiery, C. Wittekind, J.P. Hauss, and M.R. Schön, *Indocyanine green R15 ratio depends directly on liver perfusion flow rate*. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 2010. **17**(2): p. 180-185.
48. Bluthner, E., J. Bednarsch, U.F. Pape, M. Karber, S. Maasberg, U.A. Gerlach, A. Pascher, B. Wiedenmann, J. Pratschke, and M. Stockmann, *Advanced liver function assessment in patients with intestinal failure on long-term parenteral nutrition*. Clin Nutr, 2019.
49. Alizai, P.H., I. Lurje, A. Kroh, S. Schmitz, T. Luedde, J. Andruszkow, U.P. Neumann, and F. Ulmer, *Noninvasive Evaluation of Liver Function in Morbidly Obese Patients*. Gastroenterol Res Pract, 2019. **2019**: p. 4307462.
50. Heucke, N., T. Wuensch, J. Mohr, M. Kaffarnik, R. Arsenic, B. Sinn, T. Muller, J. Pratschke, M. Stockmann, I. Sack, and H. Tzschatzsch, *Non-invasive structure-function assessment of the liver by 2D time-harmonic elastography and the dynamic Liver MAXimum capacity (LiMAx) test*. J Gastroenterol Hepatol, 2019.

51. Poeze, M., G. Ramsay, W.A. Buurman, J.W. Greve, M. Dentener, and J. Takala, *Increased hepatosplanchnic inflammation precedes the development of organ dysfunction after elective high-risk surgery*. Shock, 2002. **17**(6): p. 451-8.
52. Tan, C., L. Yang, F. Shi, J. Hu, X. Zhang, Y. Wang, Z. Deng, J. Li, H. Yuan, T. Shi, C. Li, Y. Xiao, Y. Peng, W. Xu, and Y. Huang, *Early Systemic Inflammatory Response Syndrome Duration Predicts Infected Pancreatic Necrosis*. J Gastrointest Surg, 2019.
53. Watt, D.G., P.G. Horgan, and D.C. McMillan, *Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: A systematic review*. Surgery, 2015. **157**(2): p. 362-380.
54. Bolondi, G., F. Mocchegiani, R. Montalti, D. Nicolini, M. Vivarelli, and L. De Pietri, *Predictive factors of short term outcome after liver transplantation: A review*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(26): p. 5936-49.
55. Kim, T., D. Lee, J.H. Lee, Y.S. Lee, B.J. Oh, K.S. Lim, and W.Y. Kim, *Predictors of poor outcomes in patients with wild mushroom-induced acute liver injury*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(7): p. 1262-1267.
56. Koch, A., K. Streetz, J. Tischendorf, C. Trautwein, and F. Tacke, *Abnormal liver function tests in the intensive care unit*. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2013. **108**(7): p. 599-610.
57. Wróblewski, F., *The clinical significance of transaminase activities of serum*. The American Journal of Medicine, 1959. **27**(6): p. 911-923.
58. Green, R.M. and S. Flamm, *AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests*. Gastroenterology, 2002. **123**(4): p. 1367-84.
59. Lescot, T., C. Karvellas, M. Beaussier, and S. Magder, *Acquired liver injury in the intensive care unit*. Anesthesiology, 2012. **117**(4): p. 898-904.
60. Van den Broecke, A., L. Van Coile, A. Decruyenaere, K. Colpaert, D. Benoit, H. Van Vlierberghe, and J. Decruyenaere, *Epidemiology, causes, evolution and outcome in a single-center cohort of 1116 critically ill patients with hypoxic hepatitis*. Ann Intensive Care, 2018. **8**(1): p. 15.
61. Prati, D., E. Taioli, A. Zanella, E. Della Torre, S. Butelli, E. Del Vecchio, L. Vianello, F. Zanuso, F. Mozzi, S. Milani, D. Conte, M. Colombo, and G. Sirchia, *Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels*. Ann Intern Med, 2002. **137**(1): p. 1-10.
62. Lazo, M., E. Selvin, and J.M. Clark, *Brief communication: Clinical implications of short-term variability in liver function test results*. Annals of Internal Medicine, 2008. **148**(5): p. 348-352.
63. Rudasill, S.E., J. Liu, and A.F. Kamath, *Revisiting the International Normalized Ratio (INR) Threshold for Complications in Primary Total Knee Arthroplasty: An Analysis of 21,239 Cases*. J Bone Joint Surg Am, 2019. **101**(6): p. 514-522.
64. Tamim, H., M. Habbal, A. Saliba, K. Musallam, M. Al-Taki, J. Hoballah, S. Jamali, and A. Taher, *Preoperative INR and postoperative major bleeding and mortality: A retrospective cohort study*. J Thromb Thrombolysis, 2016. **41**(2): p. 301-11.
65. Green, R.M. and S. Flamm, *AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests*. Gastroenterology, 2002. **123**(4): p. 1367-1384.
66. Kaulen, S.A., C. Hubner, J. Mieth, K. Spindler, R. Schwab, R. Wimmer, J. Wilhelm, M. Amoury, M. Girndt, K. Werdan, and H. Ebel, *[Indocyanine green elimination for the evaluation of liver function : Prognostic value in patients with community-acquired sepsis]*. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2014. **109**(7): p. 531-40.
67. Biere, S.S., M.I. van Berge Henegouwen, K.W. Maas, L. Bonavina, C. Rosman, J.R. Garcia, S.S. Gisbertz, J.H. Klinkenbijn, M.W. Hollmann, E.S. de Lange, H.J. Bonjer,

- D.L. van der Peet, and M.A. Cuesta, *Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial*. *Lancet*, 2012. **379**(9829): p. 1887-92.
68. Sihag, S., A.S. Kosinski, H.A. Gaissert, C.D. Wright, and P.H. Schipper, *Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Comparison of Early Surgical Outcomes From The Society of Thoracic Surgeons National Database*. *Ann Thorac Surg*, 2016. **101**(4): p. 1281-8; discussion 1288-9.
 69. Chen, K., Y. Pan, S.T. Zhai, W.H. Yu, J.H. Pan, Y.P. Zhu, Q.L. Chen, and X.F. Wang, *Totally laparoscopic versus open total gastrectomy for gastric cancer: A case-matched study about short-term outcomes*. *Medicine (Baltimore)*, 2017. **96**(38): p. e8061.
 70. van der Wielen, N., J. Straatman, M.A. Cuesta, F. Daams, and D.L. van der Peet, *Short-term outcomes in minimally invasive versus open gastrectomy: the differences between East and West. A systematic review of the literature*. *Gastric Cancer*, 2017.
 71. Chen, X.B. and M.Q. Xu, *Primary graft dysfunction after liver transplantation*. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2014. **13**(2): p. 125-37.
 72. Smithers, B.M., D.C. Gotley, I. Martin, and J.M. Thomas, *Comparison of the outcomes between open and minimally invasive esophagectomy*. *Ann Surg*, 2007. **245**(2): p. 232-40.
 73. Shibata, J., S. Ishihara, N. Tada, K. Kawai, N.H. Tsuno, H. Yamaguchi, E. Sunami, J. Kitayama, and T. Watanabe, *Surgical stress response after colorectal resection: a comparison of robotic, laparoscopic, and open surgery*. *Tech Coloproctol*, 2015. **19**(5): p. 275-80.
 74. Skjold Kingo, P., J. Palmfeldt, R. Norregaard, M. Borre, and J.B. Jensen, *Perioperative Systemic Inflammatory Response following Robot-Assisted Laparoscopic Cystectomy vs. Open Mini-Laparotomy Cystectomy: A Prospective Study*. *Urol Int*, 2017. **99**(4): p. 436-445.
 75. West, M.A., D.J. Hackam, J. Baker, J.L. Rodriguez, J. Bellingham, and O.D. Rotstein, *Mechanism of decreased in vitro murine macrophage cytokine release after exposure to carbon dioxide: relevance to laparoscopic surgery*. *Ann Surg*, 1997. **226**(2): p. 179-90.
 76. Shimotakahara, A., J.F. Kuebler, G. Vieten, M. Kos, M.L. Metzelder, and B.M. Ure, *Carbon dioxide directly suppresses spontaneous migration, chemotaxis, and free radical production of human neutrophils*. *Surg Endosc*, 2008. **22**(8): p. 1813-7.
 77. Routh, J.C., D.R. Bacon, B.C. Leibovich, H. Zincke, M.L. Blute, and I. Frank, *How long is too long? The effect of the duration of anaesthesia on the incidence of non-urological complications after surgery*. *BJU Int*, 2008. **102**(3): p. 301-4.
 78. Tan, M., F.F. Xu, J.S. Peng, D.M. Li, L.H. Chen, B.J. Lv, Z.X. Zhao, C. Huang, and C.X. Zheng, *Changes in the level of serum liver enzymes after laparoscopic surgery*. *World J Gastroenterol*, 2003. **9**(2): p. 364-7.
 79. Sakorafas, G., G. Anagnostopoulos, V. Stafyla, T. Koletis, N. Kotsifopoulos, S. Tsiakos, and G. Kassaras, *Elevation of serum liver enzymes after laparoscopic cholecystectomy*. *N Z Med J*, 2005. **118**(1210): p. U1317.
 80. Inokuchi, M., S. Otsuki, N. Ogawa, T. Tanioka, K. Okuno, K. Gokita, T. Kawano, and K. Kojima, *Postoperative Complications of Laparoscopic Total Gastrectomy versus Open Total Gastrectomy for Gastric Cancer in a Meta-Analysis of High-Quality Case-Controlled Studies*. *Gastroenterol Res Pract*, 2016. **2016**: p. 2617903.
 81. Brenkman, H.J.F., S.S. Gisbertz, A.E. Slaman, L. Goense, J.P. Ruurda, M.I. van Berge Henegouwen, and R. van Hillegersberg, *Postoperative Outcomes of Minimally Invasive Gastrectomy Versus Open Gastrectomy During the Early Introduction of*

Minimally Invasive Gastrectomy in the Netherlands: A Population-based Cohort Study. Ann Surg, 2017.

82. Van den Broek, W.T., O. Makay, F.J. Berends, J.Z. Yuan, A.P. Houdijk, S. Meijer, and M.A. Cuesta, *Laparoscopically assisted transhiatal resection for malignancies of the distal esophagus.* Surg Endosc, 2004. **18**(5): p. 812-7.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Gabriel Stöger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Messung der Leberfunktion nach großen abdominalchirurgischen Operationen mittels Maximal Liver Function Capacity Test (LiMAX Test) in Verbindung mit der farbkodierten Dopplersonographie der Lebergefäße und dem Indocyaningrün Test.“ 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, Grafiken 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

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Gabriel Stöger hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Kaffarnik, M., Stoeger, G., Liebich, J., Grieser, C., Pratschke, J., Stockmann, M., *Liver Function, Quantified by LiMAX Test, After Major Abdominal Surgery. Comparison Between Open and Laparoscopic Approach.* World J Surg, 2017.

Beitrag im Einzelnen: Studiendurchführung, Datensammlung, Aufbereitung und Validierung, statistische Auswertung, Mitarbeit beim Verfassen des Manuskripts.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

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

Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Betreuer Herrn Dr. Magnus Kaffarnik und meinem Doktorvater Herrn Prof. Martin Stockmann bedanken. Ihr leuchtendes wissenschaftliches Ethos galt mir unter anderem als Motivation und Vorbild. Die hingebungsvolle Betreuung und Möglichkeit des Diskurses auf Augenhöhe waren mir eine große Hilfe auf dem Weg dieser Forschungsarbeit.

Ich möchte mich auch bei meinen Angehörigen, allen voran meinen Eltern, meiner Mutter Gabriele und meinem Vater Josef, für ihre unermüdliche und selbstlose Unterstützung bedanken.

Des Weiteren möchte ich meiner Partnerin ebenfalls für Ihre Unterstützung, die mir entgegengebrachte Liebe und das Verständnis danken.

Ohne die oben genannten Menschen wäre dieses Vorhaben in der Form nicht möglich gewesen.