

Aus dem Institut für Tierpathologie  
Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin  
und  
aus der Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- u. Gefäßchirurgie  
der Medizinischen Fakultät – Universitätsklinikum Leipzig

**Leberinsuffizienz und Komplikationen nach  
rechtsseitiger Trisektorektomie bei Lebertumoren  
– Analyse unter spezieller Betrachtung  
des Restlebertumens**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades  
Doktors der Veterinärmedizin  
an der  
Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Christina Ullmann  
Tierärztin  
aus Hamburg

Berlin 2014

Journal-Nr.:3704

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek  
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Roland Rudolph  
Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Sven Jonas  
Dritter Gutachter: Prof. Dr. Rafael Nickel

*Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):*  
liverdiseases, livercancer, liverfunction, patients, postoperative complications

Tag der Promotion: 15.12.2014

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*  
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen  
Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über  
<<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-562-6

**Zugl.: Berlin, Freie Univ., Diss., 2014**

Dissertation, Freie Universität Berlin

**D 188**

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches, oder  
Teilen daraus, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in  
irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet,  
vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen, usw. in diesem Werk berechtigt auch  
ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der  
Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von  
jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written  
authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2014

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

[verlag@menschundbuch.de](mailto:verlag@menschundbuch.de) – [www.menschundbuch.de](http://www.menschundbuch.de)

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>3</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>5</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>6</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>7</b>
<b>2 LITERATURÜBERSICHT</b>	<b>8</b>
<b>2.1 LEBERFUNKTION</b>	<b>8</b>
<b>2.2 LEBERTEILRESEKTIONEN</b>	<b>9</b>
2.2.1 ENTWICKLUNG DER LEBERTEILRESEKTION	9
2.2.2 METHODEN	11
2.2.3 PFORTADEREMBOLISATION UND ARTERIELLE EMBOLISATION	14
<b>2.3 INDIKATIONEN FÜR EINE LEBERTEILRESEKTION</b>	<b>16</b>
2.3.1 MALIGNE TUMOREN	16
2.3.1.1 Hepatozelluläres Karzinom	16
2.3.1.2 Karzinome der Gallengangsepithelien	17
2.3.1.3 Gallenblasenkarzinom	20
2.3.1.4 Metastasen in der Leber	20
2.3.2 BENIGNE TUMOREN	20
<b>2.4 ZIELSETZUNGEN</b>	<b>21</b>
<b>3 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>22</b>
<b>3.1.1 PATIENTEN UND DATENERHEBUNG</b>	<b>22</b>
3.1.2 DIAGNOSTIK	22
3.1.2.1 Bildgebende Verfahren und Feinnadelpunktion	22
3.1.2.2 Blutuntersuchungen	23
3.1.2.3 Bestimmung spezieller Tumormarker	23
3.1.3 PFORTADEREMBOLISATION UND ARTERIELLE EMBOLISATION	24
3.1.4 RECHTSSEITIGE TRISEKTOREKTOMIE	24
3.1.5 BESTIMMUNG DES LEBERVOLUMENS	25
3.1.6 DIAGNOSE DER POSTOPERATIVEN LEBERINSUFFIZIENZ	25
3.1.7 PATHOLOGISCH-HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNG DES LEBERTUMORS	26
3.1.8 STATISTISCHE AUSWERTUNG	26

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>27</b>
<b>4.1</b>	<b>DESKRIPTIVE DARSTELLUNG DER STICHPROBE</b>	<b>27</b>
4.1.1	EPIDEMIOLOGISCHE CHARAKTERISTIKA	27
4.1.2	PRÄOPERATIVE EMBOLISATION	28
4.1.3	PRÄ- UND POSTOPERATIVE LEBERVOLUMINA	29
4.1.4	POSTOPERATIVE LETALITÄT UND KOMPLIKATIONEN	29
<b>4.2</b>	<b>UNTERSUCHUNGEN VON EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS AUFTRETEN EINER LEBERINSUFFIZIENZ</b>	<b>30</b>
4.2.1	EINFLUSS DES ABSOLUTEN RESTLEBERVOLUMENS AUF DIE POSTOPERATIVE LEBERINSUFFIZIENZ	30
4.2.2	EINFLUSS DES RELATIVEN RESTLEBERVOLUMENS AUF DIE POSTOPERATIVE LEBERINSUFFIZIENZ	32
<b>4.3</b>	<b>UNTERSUCHUNGEN VON EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE LETALITÄT</b>	<b>33</b>
4.3.1	EINFLUSS DES ABSOLUTEN RESTLEBERVOLUMENS AUF DIE POSTOPERATIVE LETALITÄT	33
4.3.2	EINFLUSS DES RELATIVEN RESTLEBERVOLUMENS AUF DIE POSTOPERATIVE LETALITÄT	34
4.3.3	EINFLUSS PERIOPERATIVER CHARAKTERISTIKA AUF DIE POSTOPERATIVE LETALITÄT	36
<b>4.4</b>	<b>UNTERSUCHUNGEN DES ZUSAMMENHANGS ZWISCHEN RELATIVEM RESTLEBERVOLUMEN UND DER KOMPLIKATIONSHÄUFIGKEIT</b>	<b>39</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>43</b>
5.1	METHODENKRITIK	43
5.2	ERGEBNISSE	44
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>56</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>64</b>
<b>10</b>	<b>ERKLÄRUNG</b>	<b>65</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AFP	$\alpha_1$ -Fetoprotein
AHT	Arteria hepatica-Thrombose
Alb	Albumin
AP	Alkalische Phosphatase
AS	Aminosäure
AT III	Antithrombin III
AZ	Arzneimittel
Bili g	Direktes Bilirubin/Gesamtes Bilirubin
CA	Kohlenhydrat-Antigene
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom (hier: intrahepatisches CCC)
CEA	Karzinoembryonales Antigen
DDT	Dichlorodiphenyltrichloroethane
EK	Erythrozyten-Konzentrat
FNH	Fokale noduläre Hyperplasie
FFP	Fresh Frozen Plasma
FS	Fettsäure
GGA	Gallengangsatresie
GOT	Glutamatoxalacettransaminase (früher AST: Aspartat-Aminotransferase)
HA	Human Albumin
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCC/Z	Hepatozelluläres Karzinom mit Zirrhose
LIMAx	maximale Leberfunktionskapazität
LITT	Laser induzierte Tumorthherapie
MOV	Multiorganversagen
n	Anzahl

p	Signifikanz
PAT	Pfortaderthrombose
PBC	primäre biliäre Leberzirrhose
PCHE	Pseudocholinesterase
PPSB	Prothrombinkonzentrat (Faktor II [Prothrombin], Faktor VII [Prokonvertin], Faktor X [Stuart-Prower-Faktor], Faktor IX [antihämophiler Faktor B])
PSA	prostataspezifisches Antigen
R	Residual-Tumor
RI	Resistenz-Index
TNM	Stadieneinteilung nach Ausdehnung des Primärtumors (T), Befall der regionären Lymphknoten (N), Vorhandensein von Fernmetastasen (M)
UICC	Union international centre le cancer
Quick	Thromboplastinzeit
V.	Vena

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: FUNKTIONEN DER LEBER.....	8
ABBILDUNG 2: SEGMENTEINTEILUNG DER LEBER NACH COUINAUD (1957).....	10
ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG BEIDER LEBERHÄLFTEN MIT IHREN SEGMENTEN UND IHRER GEFÄßVERSORGUNG (SCHEELE, 2001) .....	12
ABBILDUNG 4: ARTERIELLE EMBOLISATION .....	15
ABBILDUNG 5: EINTEILUNG DER GALLENBLASEN- UND GALLENGANGSKARZINOME (SEEHOFER UND NEUHAUS, 2009) .....	18
ABBILDUNG 6: KLASSIFIKATION DER HILÄREN CHOLANGIOKARZINOME (KLATSKIN-KARZINOME) (SIEGHART, 2011).....	19
ABBILDUNG 7: ALTERSVERTEILUNG BEI 51 PATIENTEN MIT EINER RECHTSSEITIGEN TRISEKTOREKTOMIE .....	27
ABBILDUNG 8: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ABSOLUTEM RESTLEBERVOLUMEN UND LEBERINSUFFIZIENZ.....	31
ABBILDUNG 9: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN RELATIVEM RESTLEBERVOLUMEN UND LEBERINSUFFIZIENZ.....	32
ABBILDUNG 10: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN ABSOLUTEM RESTLEBERVOLUMEN UND LETALITÄT .....	34
ABBILDUNG 11: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN RELATIVEM RESTLEBERVOLUMEN UND LETALITÄT .....	35
ABBILDUNG 12: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN LEBERINSUFFIZIENZ UND LETALITÄT BEI 51 PATIENTEN MIT EINER RECHTSSEITIGEN TRISEKTOREKTOMIE.....	38
ABBILDUNG 13: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN EINEM RELATIVEM RESTLEBERVOLUMEN $\leq 20\%$ ODER $>20\%$ UND DER LETALITÄT.....	38
ABBILDUNG 14: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN EINEM RELATIVEM RESTLEBERVOLUMEN $\leq 20\%$ ODER $>20\%$ UND DER HÄUFIGKEIT DES NIERENVERSAGENS .....	41
ABBILDUNG 15: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN EINEM RELATIVEM RESTLEBERVOLUMEN $\leq 20\%$ ODER $>20\%$ UND DER HÄUFIGKEIT VON MULTIORGANVERSAGEN.....	41
ABBILDUNG 16: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN EINEM RELATIVEM RESTLEBERVOLUMEN $\leq 20\%$ ODER $>20\%$ UND DER HÄUFIGKEIT VON PNEUMONIEN .....	42

## Tabellenverzeichnis

TABELLE 1:	LEBERTEILRESEKTIONEN NACH DER BRISBANE-KLASSIFIKATION (STRASBERG, 2005).....	13
TABELLE 2:	EPIDEMIOLOGISCHE CHARAKTERISTIKA BEI 51 PATIENTEN MIT EINER RECHTSSEITIGEN TRISEKTOREKTOMIE .....	28
TABELLE 3:	PRÄOPERATIVE EMBOLISATION BEI 51 PATIENTEN MIT EINER RECHTSSEITIGEN TRISEKTOREKTOMIE .....	28
TABELLE 4:	LEBERVOLUMINA BEI 51 PATIENTEN MIT EINER RECHTSSEITIGEN TRISEKTOREKTOMIE.....	29
TABELLE 5:	MORTALITÄT UND POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN BEI 51 PATIENTEN MIT EINER RECHTSSEITIGEN TRISEKTOREKTOMIE (MEHRFACHNENNUNGEN).....	30
TABELLE 6:	EINFLUSS DES ABSOLUTEN RESTLEBERVOLUMENS AUF DIE POSTOPERATIVE LEBERINSUFFIZIENZ BEI 51 PATIENTEN MIT EINER RECHTSSEITIGEN TRISEKTOREKTOMIE .....	31
TABELLE 7:	EINFLUSS DES RELATIVEN RESTLEBERVOLUMENS AUF DIE POSTOPERATIVE LEBER- INSUFFIZIENZ BEI 51 PATIENTEN MIT EINER RECHTSSEITIGEN TRISEKTOREKTOMIE .....	32
TABELLE 8:	EINFLUSS DES ABSOLUTEN RESTLEBERVOLUMENS AUF DIE POSTOPERATIVE LETALITÄT BEI 51 PATIENTEN MIT EINER RECHTSSEITIGEN TRISEKTOREKTOMIE .....	33
TABELLE 9:	EINFLUSS DES RELATIVEN RESTLEBERVOLUMENS AUF DIE POSTOPERATIVE LETALITÄT BEI 51 PATIENTEN MIT EINER RECHTSSEITIGEN TRISEKTOREKTOMIE .....	35
TABELLE 10:	EINFLUSS PERIOPERATIVERCHARAKTERISTIKE AUF DIE POSTOPERATIVE LETALITÄT BEI 51 PATIENTEN MIT EINER RECHTSSEITIGEN TRISEKTOREKTOMIE .....	36
TABELLE 11:	EINFLUSS DES RESTLEBERVOLUMENS AUF POSTOPERATIVE KOMPLIKATIONEN BEI 51 PATIENTEN MIT EINER RECHTSSEITIGEN TRISEKTOREKTOMIE.....	39



## 1 Einleitung

Es besteht Einigkeit darüber, dass die ideale Therapie eines Lebertumors in dessen Entfernung mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand zum kranken Gewebe besteht. Allerdings stellt sich die Frage, ob das restliche Lebergewebe zum Überleben des Patienten ausreicht, denn eine gefürchtete Komplikation großer Leberteilresektionen, wie sie die rechtsseitige Trisektorektomie darstellt, ist die mit hoher Letalität einhergehende postoperative Leberinsuffizienz. Diese entsteht vor allem, wenn das verbliebene Restgewebe nicht ausreicht, um die umfangreichen Aufgaben einer gesunden Leber zu erfüllen (Cohnert et al., 1997; Lee und Hwang, 2005; Garcea et al., 2009; Laca et al., 2009). Daher wird die Indikation zur rechtsseitigen Trisektorektomie vorsichtig gestellt, und nur wenige Studien analysierten bisher ausschließlich ein Kollektiv aus Patienten mit rechtsseitiger Trisektorektomie (Ettorre et al., 2001; Rui et al., 2003; Lindner et al., 2006).

Jedoch ist bis heute nur wenig darüber bekannt, welches Restvolumen der Leber für eine Aufrechterhaltung ihrer Funktion unbedingt erforderlich ist, d.h. bei welchem Restvolumen eine vergleichsweise günstige Prognose gestellt werden kann. Daher soll im Rahmen der vorliegenden Untersuchung durch die retrospektive Auswertung der Daten eines großen Patientenkollektivs der Frage nachgegangen werden, ob man eine relevante Referenzgröße angeben kann, ab deren Unterschreitung mit einer postoperativen Leberinsuffizienz und Letalität zu rechnen ist.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Leberfunktion

Die Leber ist das größte innere Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers und erfüllt vielseitige Aufgaben, deren Funktionieren nicht nur von der Mikroarchitektur, der Blutversorgung und dem Galleabfluss sondern auch vom Volumen des Leberparenchyms abhängen. Die wichtigsten Funktionen der Leber bestehen unter anderem in der allgemeinen Energieverteilung durch die Umwandlung von Aminosäuren, Fettsäuren und Glukose sowie in der Sekretion von Gallensäuren und Bildung der Gallensäuren (Abbildung 1).

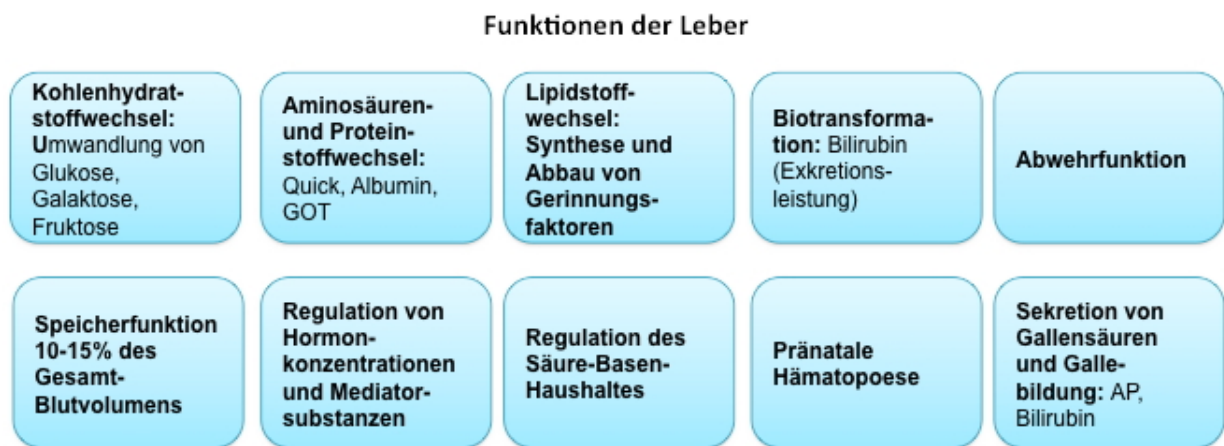


Abbildung 1: Funktionen der Leber  
(Zusätzlich zu den wichtigsten Leberfunktionen sind in der Abbildung einige klinisch relevante Blutparameter aufgeführt.)

Die Leber besteht zu 80-84% aus Zellen und zu 16-20% aus dem Extrazellulärraum, der von den Sinusoiden, dem Disseschen Raum, den Gallengängen und der extrazellulären Matrix gebildet wird. Als häufigster Zelltyp sind mit 74% epitheliale Parenchymzellen, die Hepatozyten, vertreten, die übrigen 6% setzen sich aus verschiedenen mesenchymalen sinusiodalen Nicht-Parenchymzellen zusammen (Vanderkerken et al., 1995; Gressner, 2003).

Bei den Hepatozyten handelt es sich um die Energielieferanten des Stoffwechsels. In den zahlreich vorhandenen Mitochondrien finden sich die Enzyme des Zitratzyklus, der Atmungskette und der  $\beta$ -Oxidation, im rauen endoplasmatischen Retikulum ereignet sich die Proteinsynthese und im glatten endoplasmatischen Retikulum finden der Fettstoffwechsel, die Bio-

transformation toxischer Substanzen sowie die Steroidhormonsynthese statt. Die sogenannten Kupffer-Zellen liegen innerhalb der endothelialen Sinuswandauskleidungen und zählen zum mononukleären Phagozytosesystem. Neben ihrer Beteiligung an der Phagozytose von gelösten Substanzen, Mikroorganismen, Zellfragmenten und avitalen Blutzellen bauen sie das Hämoglobin aus Erythrozyten ab. Unter bestimmten Bedingungen können sich die Kupffer-Zellen in Fibroblasten umwandeln und extrazelluläre Matrix produzieren. Gleiches gilt für die Ito-Zellen, deren Funktion unter physiologischen Bedingungen die Fettspeicherung ist. Sie liegen subendothelial im Disseschen Raum. Die Pit-Zellen kommen im Sinusoid-Endothel vor und beteiligen sich als natürliche Killerzellen an immunologischen Prozessen (Vanderkerken et al., 1990; Marzi et al., 1994; Vanderkerken et al., 1995; Gressner, 2003).

Die Stoffwechselprozesse laufen im Lebergewebe in bestimmten Zonen ab: Im periportalen Bereich herrscht ein hoher Sauerstoffpartialdruck und dort sind die nötigen Enzyme und Substrate für die Glukoneogenese, Harnstoffsynthese und Oxidationsprozesse vorhanden. Im perivenösen Bereich finden die Glykolyse, Glykogensynthese, Fettsäuresynthese sowie die Glutaminsynthese statt. Diese Vorgänge sind unabhängig vom Sauerstoffangebot und nutzen Glukose als Energieträger für die Enzyme (Sallmann und Fuhrmann, 2004; Vaupel, 2004).

## **2.2 Leberteilresektionen**

### **2.2.1 Entwicklung der Leberteilresektion**

Bereits 3500 v. Chr. wurde in mesopotamischen Keilschriften der Akkader, Sumerer und Babylonier die Anatomie der Leber beschrieben. 129-199 v. Chr. führte Galenus Untersuchungen und Beobachtungen an verschiedenen Spezies durch und begründete den Galenismus - eine umfassende Lehre, die mehrere Jahrhunderte das medizinische Denken und Handeln bestimmte. Im 17. Jahrhundert finden sich erste Hinweise auf Eingriffe an der Leber einschließlich Leberteilresektionen. Durch die hohen operativen Risiken, insbesondere die Gefahr einer unstillbaren Blutung, wurden Leberoperationen aber erst ab Ende des 19. Jahrhunderts weiter erforscht (Eckart, 2005).

Im Jahr 1888 führte der Berliner Arzt Carl J. A. Langenbuch die Entfernung eines „Schnürlappens“ – die erste erfolgreiche Leberteilresektion – durch (Rau et al., 2001). Der australische Chirurg James Hogarth Pringle nahm 1908 zum ersten Mal eine Okklusion des Ligamentum hepatoduodenale vor, um eine intraoperative Blutstillung beziehungsweise Blutungskontrolle zu erreichen (Pringle, 1980). Diese als „Pringle-Manöver“ bezeichnete Methode wurde erst nach vielen Experimenten durch Hugué weiter angewendet, der zeigte, dass

Patienten Ischämiezeiten von bis zu 60 Minuten tolerieren (Huguet et al., 1978; Huguet et al., 1992).

Anatomische Untersuchung der Leber, besonders der Gefäßverläufe, führten den französischen Chirurgen Couinaud 1957 zu einer Einteilung des Organs in acht Segmente, die wegen ihrer separaten Blutgefäßversorgung entsprechend reseziert werden können (Abbildung 2, Abbildung 3). Bresnick berichtete 1971 über die Regenerationsfähigkeit des Leberparenchyms, die auch ausgedehnte Leberteilresektionen ermöglicht (Bresnick, 1971). Parallel fanden Untersuchungen zum Ersatz des erkrankten Organs statt, und 1963 führte Starzl die erste Lebertransplantation durch (Starzl et al., 1975). Allerdings waren solche Operationen aufgrund der immunologischen Organabwehr beziehungsweise der noch nicht vorhandenen Immunsuppressiva von hoher Mortalität begleitet. Dies änderte sich erst zu Beginn der 1980er Jahre mit Einführung des Immunsuppressivums Cyclosporin. Adson und van Heerden standardisierten mit Hilfe des sogenannten Karnofsky Performance Status Index die Kriterien für eine Leberteilresektion (Adson und Van Heerden, 1980), und die Aussichten für die Patienten verbesserten sich weiter.

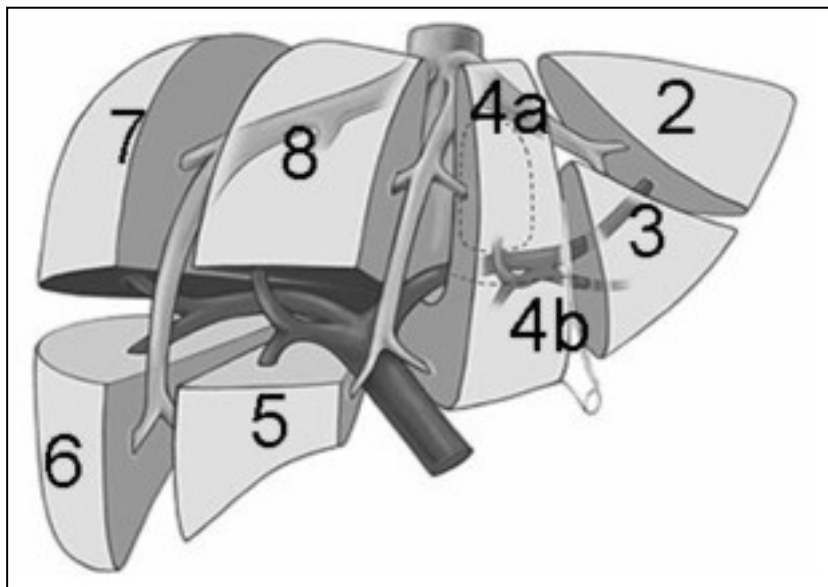


Abbildung 2: Segmenteinteilung der Leber nach Couinaud (1957)

(Das Segment 1, der kleine Lobus caudatus, befindet sich auf der Rückseite der Leber und ist auf der Abbildung nicht sichtbar.)

## 2.2.2 Methoden

Bei Tumorerkrankungen stellt die Leberteilektomie die Therapie der Wahl dar, wenn mit ihrer Hilfe als kurativer Eingriff alle Tumorbestandteile entfernt werden können und die Funktion der restlichen Leber ausreichend ist. Sollte der Tumor nicht mehr kurativ behandelt werden können, muss die Entscheidung individuell gefällt werden. Hier stehen die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten sowie eine eventuelle Lebensverlängerung im Vordergrund. Eine postoperative Leberinsuffizienz durch ein zu geringes restliches Leberparenchym würde das Letalitätsrisiko für den Patienten drastisch erhöhen.

Die Intention der operativen Therapie ist die komplette Entfernung des Tumors mit dem Ziel der Heilung des Patienten. Sie liegt vor, wenn kein Tumorrestgewebe mehr vorhanden ist, d. h. eine R0-Resektion erfolgt ist und keine Fernmetastasen vorhanden sind. Die Anzahl und Größe der Herde und Metastasen spielt vornehmlich keine Rolle. Von entscheidender Bedeutung ist das ausreichende funktionelle Restleberparenchym, um die Leberfunktion gewährleisten zu können.

Im Vorherein sollte die Operabilität der Lebertumoren festgestellt werden, um Komplikationen, bzw. Risiken zu vermeiden. Hierzu gehören: Artdiagnose des Tumors, Tumorausdehnung (Nachweis aller Läsionen, Segmentlokalisierung, Größenbestimmung), Abschätzung der Funktion des verbleibenden Restleberparenchyms (Laborchemie und Leberfunktionsparameter, zu erwartende Restleberparenchymgröße, Zirrhoseanzeichen, Aszites, Cholestase), komplizierende Faktoren (zentrale Tumorage, Ummauerung, Gallenwegsobstruktionen, organüberschreitendes Wachstum) und prognostische Kriterien (Fernmetastasen, regionale Lymphknotenmetastasen, Anzahl der intrahepatischen Läsionen, sowie weitere komplizierende Faktoren).

Couinaud beschrieb im Jahr 1957 die Aufteilung der Leber in die Segmente I bis VIII. Die Cantlie'sche Linie stellt die funktionelle Trennungslinie zwischen dem rechten und dem linken Leberlappen dar, die durch die Hauptaufzweigung der Pfortader entsteht und die Leber in zwei funktionelle und unabhängige Hälften teilt. Diese Linie erstreckt sich von der Mitte des Gallenblasenbettes bis zur medialen Seite der V. cava. Der Lobus caudatus wird von beiden Gefäßstämmen versorgt (Couinaud, 1957). Jedes Segment stellt eine unabhängige Einheit dar, wodurch die Segmente einzeln reseziert werden können.

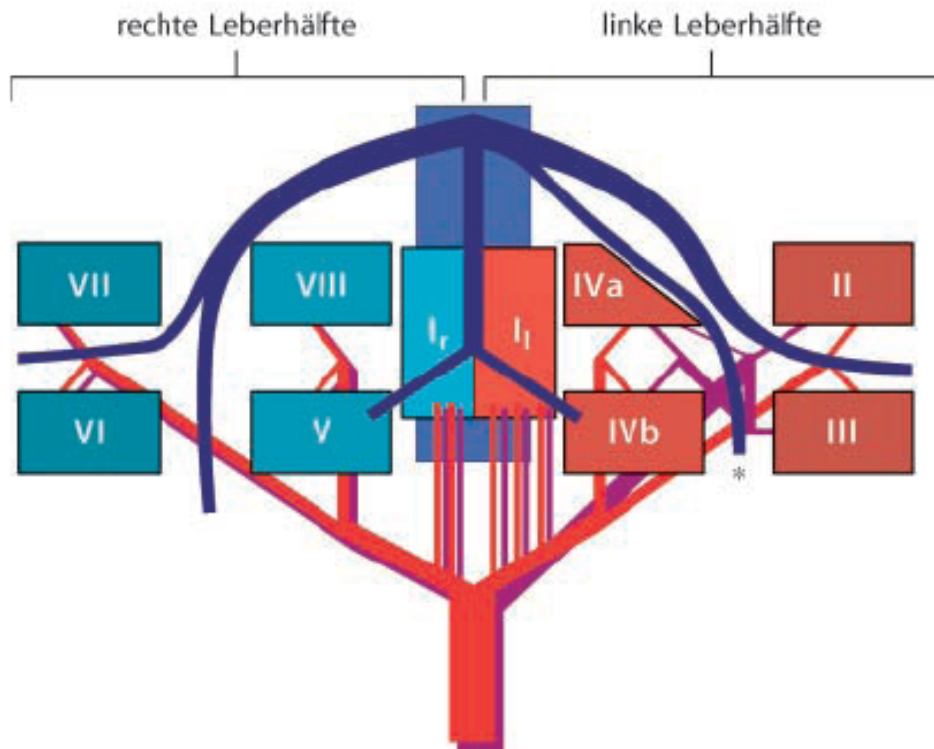


Abbildung 3: Schematische Darstellung beider Leberhälfte mit ihren Segmenten und ihrer Gefäßversorgung (Scheele, 2001)

Die Aufzweigung der Pfortader (violett) für die linke Leberhälfte weicht von jener für die A. hepatica (hellrot) und den (nicht eingezeichneten) Gallengang ab. Zwischen dem medialen und lateralen Sektor der linken Leberhälfte verläuft die V. umbilicalis (\*).

Anatomiegerechte Resektionen werden in verschiedene Formen unterschieden und aktuell nach der in Tabelle 1 gezeigten Brisbane-Klassifikation eingeteilt (Strasberg, 2005).

Tabelle 1: Leberteilresektionen nach der Brisbane-Klassifikation (Strasberg, 2005)

Couinaud-Segmente	Leberresektion
Segment V-VIII (+/- Segment 1)	Hepatektomie rechts oder Hemihepatektomie rechts
Segment II-IV (+/- Segment 1)	Hepatektomie links oder Hemihepatektomie links
Segment IV-VIII (+/- Segment 1)	Trisektorektomie rechts oder erweiterte Hepatektomie rechts
Segment II-V und VIII (+/- Segment 1)	Trisektorektomie links oder erweiterte Hepatektomie links
eines der Segmente I bis VIII	Segmentektomie
zwei zusammenhängende Segmente von I bis VIII	Bisegmentektomie

Resektion richtet sich nicht nach anatomischen Grenzen. Es werden lediglich Anteile der Leber entfernt. Diese Resektion findet bei einer diagnostischen Resektion in der Leberoberfläche, Metastasen oder benignen Tumoren statt.

Die in der vorliegenden Untersuchung verwendete rechtsseitige Trisektorektomie erfolgt an der klassischen Cantlie'schen Linie. Dabei werden drei der vier Doppelsegmente der rechten Seite nach Couinaud (1957) reseziert, mit/ohne Segment I und nur die lateralen Segmente II und III oder VI und VII werden im Körper belassen. Nach Bismuth werden allerdings bei der Resektion drei einzelne Segmente reseziert (Birth und Hildebrand, 2010).

Diese anatomiegerechte Operationsmöglichkeit, d.h. die Orientierung an der Einteilung der Leber in portale Segmente stellt durch die gewebssparende Methode eine Therapieoption dar. Maximal sollten 7-9 (Teil-)Segmente entfernt werden, wobei die Grenzen zwischen den Segmenten durch die Ebenen der rechten, intermediären und der linken Lebervene sowie der Portalebene bestimmt werden (Gläser, 1993; Pfeifer, 1993; Birth und Hildebrand, 2010).

Auch hinsichtlich der Dissektionstechniken haben sich zahlreiche Verbesserungen und Modifizierungen ergeben. Hierbei bietet die weiche Struktur der Lebergewebes Schwierigkeiten, da sich einerseits größere Gefäße während der Resektion zurückziehen und andererseits klassische Durchstechungsligaturen wenig Halt finden und ausreißen. Es ergibt sich also die Notwendigkeit, größere Gefäße vor der Durchtrennung aus dem Parenchymverband lösen

und separat verschließen zu müssen. Die zunächst praktizierte Methode einer Isolierung der Gefäße durch Zerquetschen des Gewebes zwischen den Fingern („Fingerfraktion“) wurde durch die stumpfe Dissektion mit Klemmchen abgelöst, die bis heute verwendet wird. Andere aktuell verwendete Verfahren, die selektiv die anatomischen Gegebenheiten nutzen, ist die Isolierung der Gefäße und Gallengänge mittels Jet-Cutter oder Wasserstrahlaspirator (Rau et al., 2001). In gefäßfreien Regionen kann nicht-selektiv mit Skalpell und Schere oder Hochfrequenzkoagulatoren sowie dem Laser vorgegangen werden (Rau et al., 2001; Birth und Hildebrand, 2010).

### 2.2.3 Pfortaderembolisation und arterielle Embolisation

Durch eine selektive Embolisation des Astes der V. porta, die zum tumortragenden Teil führt, wird im Idealfall eine Atrophie des embolisierten Leberteils und eine Hypertrophie des gesunden Leberteils bewirkt, d. h. eine höhere funktionelle Reserve der Leber wird erzielt und der Tumor für die bevorstehende Operation verkleinert. Dieses ist insbesondere von Bedeutung, um einem postoperativem Leberversagen aufgrund eines zu geringen verbleibenden Lebervolumens vorzubeugen. Außer der portalvenösen Embolisation kann ein arterieller Zugang gewählt werden (Abbildung 4). Bei der arteriellen Embolisation wird in die entsprechende zum Tumor führende Arterie ein Katheter eingeschoben. Hierbei wird der Umstand genutzt, dass der Tumor hauptsächlich durch das arterielle Gefäßnetz und die Leber durch das portalvenöse Gefäßnetz versorgt wird. Diese Behandlung erfolgt in der Regel bei einem hepatozellulären Karzinom und der Inoperabilität von Lebermetastasen mit Doxorubicin/Gelfoam oder Cisplatin/Lipiodol (Pfeifer, 1993; Hager, 1996; Bruhn et al., 2003; Gallkowski et al., 2003).



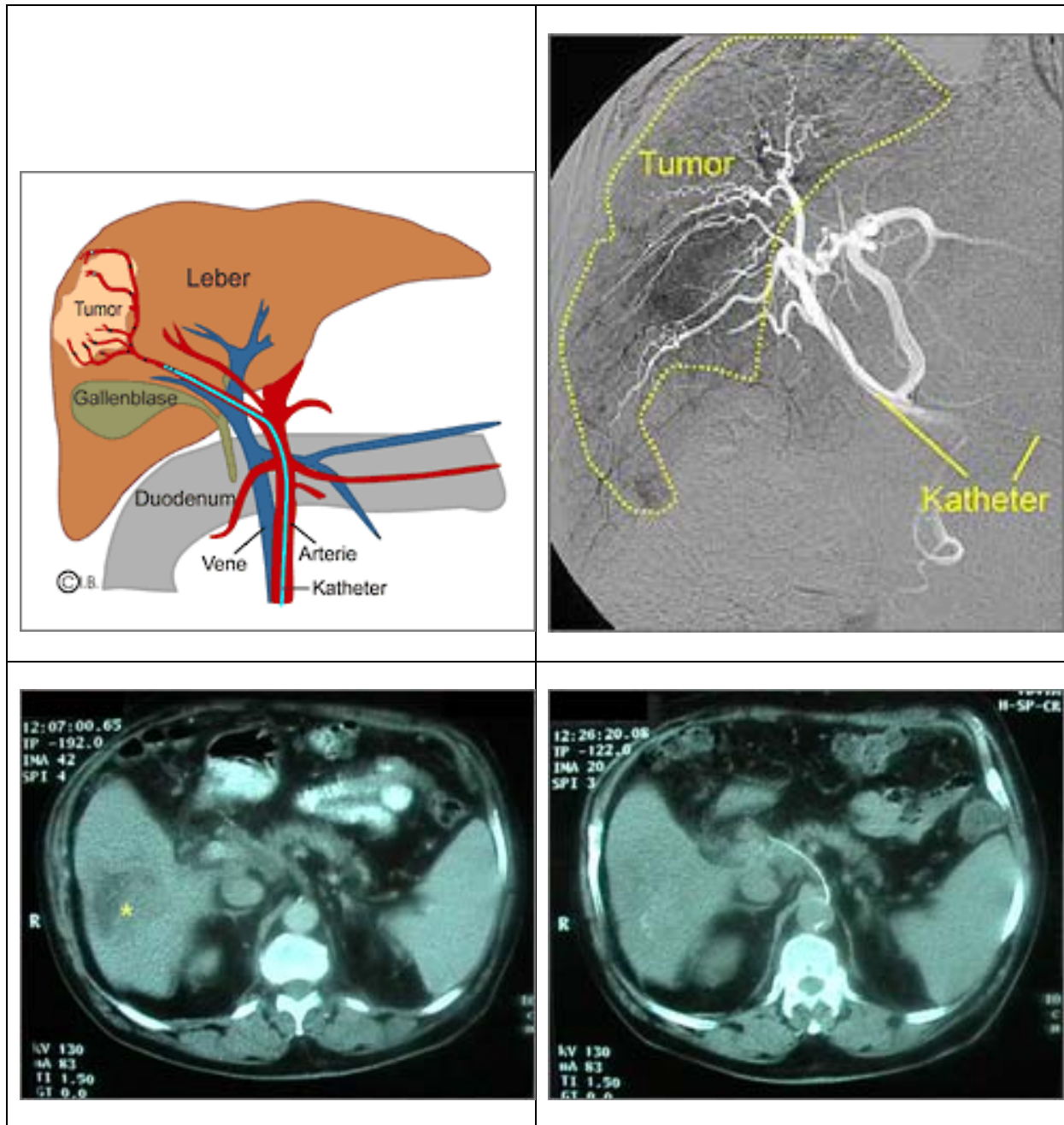


Abbildung 4: Arterielle Embolisation

Oben: schematische Darstellung und Sonographie (<http://www.diakka.de/medizin-und-pflege/medizinische-einrichtungen/diagnostische-und-interventionelle-radiologie/interventionelle-radiologie/leber-tumoren-chemoembolisation.html> [29.04.2014])

Unten: CTs aus dem eigenen Patientengut der Charité Berlin

## 2.3 Indikationen für eine Leberteilresektion

### 2.3.1 Maligne Tumoren

#### 2.3.1.1 Hepatozelluläres Karzinom

Beim hepatozellulären Karzinom (HCC) handelt es sich um ein bösartiges primäres Leberzellkarzinom, welches direkt vom Lebergewebe ausgeht und 90% der primären Leberzellkarzinome ausmacht. In Mitteleuropa treten etwa 5 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen pro Jahr auf. Das Erkrankungsalter liegt meistens zwischen 50 und 60 Jahren, und es erkranken doppelt so viele Männer wie Frauen. In Südostasien, Ostafrika und Südafrika liegt die Häufigkeit allerdings bei 40-50% aller vorkommenden Karzinome, was vermutlich auf eine erhöhte Nahrungsmittelexposition mit Aflatoxin B1 zurückzuführen ist (Yang und Roberts, 2010; McGlynn und London, 2011; El-Serag, 2012).

Als wichtigste Risikofaktoren gelten eine chronische Hepatitis nach Infektion mit dem Hepatitis-Virus B oder C sowie Alkohol-Abusus. Auch Anabolika, Dichlorodiphenyltrichloroethane, Arsen und Stoffwechselerkrankungen mit Leberbeteiligung (Hämochromatose,  $\alpha$ -Antitrypsinmangel, Morbus Wilson, hereditäre Tyrosinämie, Porphyriacutaneatarda) spielen eine Rolle. Zu 80% entsteht das hepatozelluläre Karzinom in der Folge einer Leberzirrhose. Klinisch zeigt sich wegen der großen Reserve der Leberkapazität erst spät ein Druckgefühl im Oberbauch und eine Bauchumfangszunahme, des Weiteren unerklärliche Gewichtsabnahme, Leistungsminderung und Ikterus der Skleren und der Haut. Die Wachstumsfähigkeit der Leber fördert zusätzlich auch das schnelle Heranwachsen des Tumors, was entweder verdrängend oder multifokal in der Leber geschieht (Yang und Roberts, 2010; McGlynn und London, 2011; El-Serag, 2012; Shire und Roberts, 2012).

Die Metastasierung erfolgt erst im fortgeschrittenen Tumorstadium lymphogen über die Lymphknoten des Ligamentum hepatoduodenale und/oder hämatogen über Leber, Lunge (Tumorembolie der Lunge) und Knochen. Selten sind Nebennieren und das Gehirn betroffen. Es besteht eine besondere Affinität zu venösen Gefäßen, wodurch es zu Thrombosen der Pfortader kommen kann (Gallkowski et al., 2003; Yang und Roberts, 2010).

Eine Resektion ist indiziert, bis eine kurative Behandlung nicht mehr möglich erscheint. Prognoserelevante Faktoren sind das Tumorstadium, eine Zirrhose, oder eine bestehende Virushepatitis. Ohne Resektion beträgt die mittlere Überlebensrate sechs Monate (Pfeifer, 1993; Senn, 2001; Gallkowski et al., 2003).

### 2.3.1.2 Karzinome der Gallengangsepithelien

Bei Cholangiokarzinomen (CC) handelt es sich ebenfalls um primäre Leberzellkarzinome, die in Europa mit 1-2 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen/Jahr seltener vorkommen und eine schlechte Prognose aufweisen. Sie haben ihren Ursprung in den Gallengängen der Leber, und man unterscheidet nach der Lokalisation prinzipiell drei Formen:

1. Intrahepatische Cholangiokarzinome bilden sich in den kleinen, portalen, intralobulären Gallengängen.
2. Hiluskarzinome oder Klatskin-Tumore liegen zentral an der Vereinigungsstelle der beiden aus der Leber austretenden Gallengänge (Hepaticusgabel, Bifurkation).
3. Extrahepatische beziehungsweise hiläre Cholangiokarzinome entstehen distal in den Gallenwegen außerhalb der Leber. Für eine weitere Klassifizierung unterteilt man die Gallengänge in drei Teilbereiche nach ihrer Lagebeziehung zur Leberpforte und zur Papille (Abbildung 5):
  - a) oberes Drittel: Ductus hepaticus dexter et sinister bis Bifurkation,
  - b) mittleres Drittel: Ductus hepaticus communis und proximaler Ductus choledochus,
  - c) unteres Drittel: distaler Ductus choledochus mit seinem intrapankreatisch verlaufenden Anteil (de Groen et al., 1999; Seehofer und Neuhaus, 2009).

Klatskin-Tumore machen einen Anteil von 50-60% der Cholangiokarzinome aus, gefolgt von den extrahepatischen Karzinomen mit 20-30% und den intrahepatischen Karzinomen mit 10-25% (Malhi und Gores, 2006).

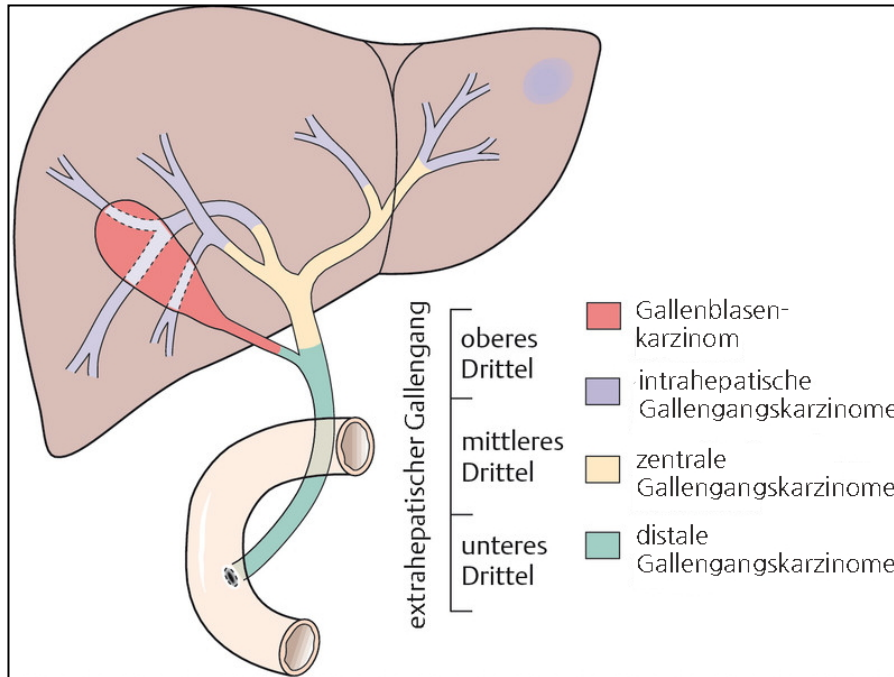


Abbildung 5: Einteilung der Gallenblasen- und Gallengangskarzinome (Seehofer und Neuhaus, 2009)

Als Risikofaktoren für die Entstehung von Cholangiokarzinomen gelten Stauungen der Gallenflüssigkeit mit Entzündung der Gallengänge, z. B. durch Gallensteine, chronischen Parasitenbefall oder kongenitale Gallengangsanomalien. Zu gehäuftem Auftreten kommt es ebenfalls bei Colitis ulcerosa und primär sklerosierender Cholangitis. Klinisch zeigen sich schleichend und spät einsetzende Symptome, wodurch die überwiegende Anzahl der Tumore zum Zeitpunkt der Diagnosestellung inoperabel ist (Malhi und Gores, 2006; Patel, 2006).

Klinisch sind Cholangiokarzinome zunächst unauffällig oder zeigen sich in Allgemeinsymptomen wie Gewichtsabnahme und Inappetenz. Bei intrahepatischen Tumoren leiden die Patienten an unklaren Oberbauchschmerzen mit Druckgefühl, bei extrahepatischen Karzinomen dominieren cholestatische Symptome, d.h. Ikterus, Juckreiz, hellgefärbter Stuhl und dunkler Urin (Olmes und Erlich, 2004; Malhi und Gores, 2006). Prädispositioniert sind Patienten mit Gallensteinen, Caroli-Syndrom (Intrahepatische ampulläre Gallenwegserweiterungen), Leberparasiten, primärer sklerosierender Cholangitis (PSC, chronische cholestatische Lebererkrankung mit segmentaler Entzündung und Fibrose der intra- und/oder extrahepatischen Gallengänge) und Dauerausscheider von *Salmonella typhimurium* (Malhi und Gores, 2006; Patel, 2006).

Die Einteilung der intra- und extrahepatischen Cholangiokarzinome erfolgt nach der TNM-Klassifikation der UICC (Wittekind et al., 2005), d.h. nach der Ausdehnung des Tumors (T), der Einbeziehung von Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M).

Das zentrale Gallengangskarzinom weist einen hohen Differenzierungsgrad, eine ausgeprägte lokale Invasivität mit intraneuronaler, perineuraler und lymphatischer Ausbreitung, ein langsames Wachstum und geringe Neigung zur hämatogenen Fernmetastasierung auf (Seehofer und Neuhaus, 2009). Die Klassifizierung erfolgt nach Bismuth und Corlette (Yalcin, 2004; Sieghart, 2011):

- Typ 1: Tumoren unterhalb der Hepaticusgabel auf den Ductus hepaticus communis beschränkt,
- Typ 2: Tumoren in Höhe der Hepaticusgabel ohne den Hauptstamm des Gallenganges zu involvieren,
- Typ 3a: Tumoren infiltrieren zusätzlich den rechten Hauptgallengang,
- Typ 3b: Tumoren infiltrieren zusätzlich den linken Hauptgallengang,
- Typ 4a: Tumoren reichen beidseitig bis an die Segmentabgänge,
- Typ 4b: multifokale Tumoren.

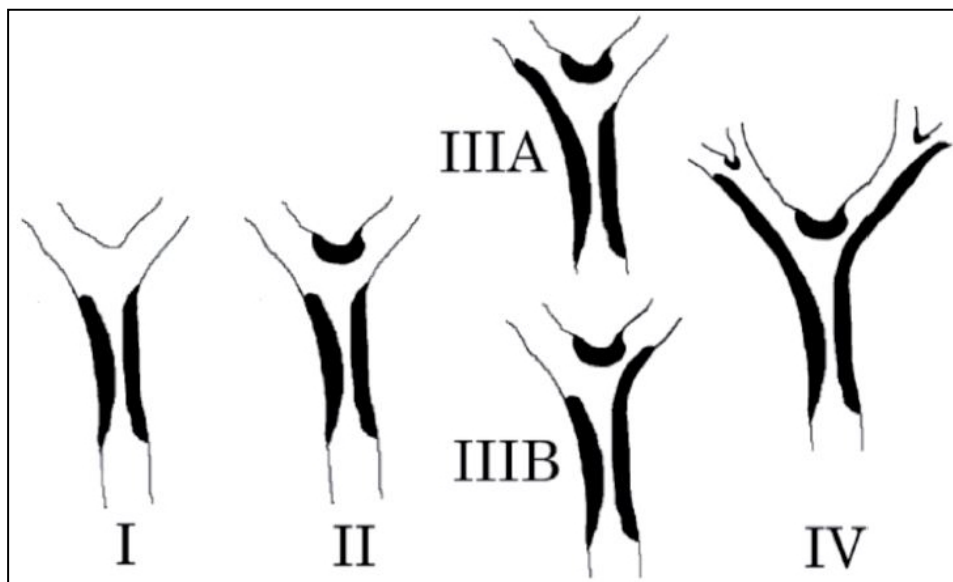


Abbildung 6: Klassifikation der hilären Cholangiokarzinome (Klatskin-Karzinome) (Sieghart, 2011)

### 2.3.1.3 Gallenblasenkarzinom

Das Gallenblasenkarzinom tritt mit ca. 2-3 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen/Jahr auf, wobei doppelt so viele Frauen wie Männer betroffen sind. Die Ursache ist unbekannt, aber es wird ein Zusammenhang zu großen und multiplen Gallenblasensteinen sowie chronischer Cholezystitis angenommen. Das Gallenblasenkarzinom bleibt über einen langen Zeitraum klinisch unauffällig, bis es zu einer Okklusion der Gallenwege und folgend zu Ikterus durch die Ausbildung einer Cholestase kommt. Lediglich ein Drittel der Gallenblasenkarzinome ist bereits präoperativ bekannt. Die Ausbreitung erfolgt sehr früh über die dünne Gallenblasenwand und führt zu einer direkten Invasion in die Leber. Die Metastasierung erfolgt lymphogen zu den regionären Lymphknoten und hämatogen mit Absiedlung in der Lunge, selten im Gehirn. Insgesamt ist die Prognose der Gallenblasenkarzinome mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 5% sehr schlecht (Xiaodong et al., 2000; Varshney et al., 2002).

### 2.3.1.4 Metastasen in der Leber

Durch die lymphogene und hämatogene Absiedlung karzinoider Zellen eines bösartigen Tumors kommt es zur Metastasenbildung in der Leber beispielsweise im Rahmen von Karzinomerkkrankungen des Kolons, des Pankreas, der Mamma oder der Ovarien. Eine sehr häufige Indikation für Leberteilresektionen stellen metastasierende kolorektale Karzinome dar (Stewart et al., 2004; Tanaka et al., 2004; Tocchi et al., 2004).

### 2.3.2 Benigne Tumoren

Das Hämangiom ist ein gutartiger nicht epithelialer Tumor und mit einer Prävalenz von 0,5 bis 7,0% der am häufigsten vorkommende gutartige Tumor der Leber. Hämangiome sind meist angeboren, bilden sich zum Teil wieder zurück oder werden zufällig im Rahmen von sonographischen Routineuntersuchungen oder operativen Eingriffen entdeckt. Kapilläre Hämangiome liegen in der Leber oft direkt subkapsulär und mit ihrer Größe von < 2-3 cm sind sie klinisch nicht relevant. Dagegen sind kavernöse Hämangiome oft von beträchtlicher Größe und ihr Wachstum schreitet durch Gefäßektasien kontinuierlich fort. Auch Kavernome haben keine Tendenz zur malignen Entartung, sie können aber gelegentlich durch Verdrängung oder Rupturen zu Komplikationen führen und stellen dann eine Indikation für einen chirurgischen Eingriff dar (Graham et al., 1993; Katabathina et al., 2011)

Die fokal noduläre Hyperplasie (FNH) ist der zweithäufigste benigne Tumor der Leber. Sie entsteht als Folge einer embryonalen Gefäßmissbildung durch regeneratives Wachstum.

Obwohl die FNH prinzipiell in jedem Alter bei Männern und Frauen auftreten kann, findet man sie häufiger bei Frauen in der zweiten und dritten Lebensdekade, vermutlich verursacht durch hormonelle Stimulation bei der Einnahme oraler Kontrazeptiva (Bonney et al., 2007; Kapp und Curtis, 2009). Es besteht keine Tendenz zur malignen Entartung und sofern der Patient keine tumorbedingten Beschwerden hat, besteht keine therapeutische Indikation.

Hepatozelluläre Adenome treten ebenfalls bei Frauen unter dauerhafter Einnahme von Kontrazeptiva, aber auch nach Anabolikagebrauch oder bei der Glykogenspeicherkrankheit auf. Diese Adenome können eine beträchtliche Größe annehmen, in größerer Anzahl vorkommen („Adenomatose“) und maligne entarten. Außerdem besteht ein hohes Rupturrisiko und die Abgrenzung von einem hepatozellulären Karzinom ist schwierig, so dass hier eine chirurgische Resektion sinnvoll ist (Yan und Hart, 2009).

## **2.4 Zielsetzungen**

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation soll am Beispiel von Patienten, die sich einer rechtsseitigen Trisektorektomie unterziehen mussten, folgenden Fragen nachgegangen werden:

1. Bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen einem sehr geringen Restlebertolumen und postoperativen Komplikationen beziehungsweise der postoperativen Letalität?
2. Ab welchem Restlebertolumen steigen das Risiko der Leberinsuffizienz, sonstiger Komplikationen sowie das Letalitätsrisiko signifikant an?
3. Welche sonstigen perioperativen Charakteristika beeinflussen das postoperative Letalitätsrisiko?

### 3 Material und Methoden

#### 3.1.1 Patienten und Datenerhebung

Von Januar 1988 bis September 2006 wurden in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Berlin Charité 3189 Patienten einer Teilresektomie der Leber unterzogen. Bei der retrospektiven Durchsicht der prospektiv angelegten Datenbank erfüllten 51 dieser Patienten (34 Männer, 17 Frauen) die Einschlusskriterien: rechtsseitige Trisektorektomie aufgrund eines Tumors, prä- und postoperativ bestimmtes relatives Lebervolumen.

Alle benötigten Daten wurden den Krankenakten der Patienten entnommen. Bei den behandelnden Ärzten wurde außerdem der aktuelle Gesundheitszustand der Patienten erfragt.

Bei der Erfassung des Patientenstatus wurden folgende Parameter berücksichtigt:

- Name und Alter bei rechtsseitiger Trisektorektomie
- prätherapeutischer Befund:
  - Familienanamnese
  - Tumorerkrankung des Patienten
  - Vorerkrankungen
  - Klinische Symptomatik
  - Laborparameter
  - tumorspezifische Vorbehandlungen
- Therapie und Verlauf
- Operative Details
- prä- und postoperatives Lebervolumen
- Ergebnisse der pathologisch-histologischen Untersuchung

#### 3.1.2 Diagnostik

##### 3.1.2.1 Bildgebende Verfahren und Feinnadelpunktion

An bildgebenden Verfahren für die Tumordiagnose wurden abdominale Radiologie, Sonographie und Computertomographie eingesetzt. Unter Ultraschall- oder CT-Kontrolle wurden auch Feinnadelpunktate von Lebergewebe für die pathologisch-histologische Untersuchung gewonnen.



### 3.1.2.2 Blutuntersuchungen

Ferner wurde präoperativ Blut entnommen und die Parameter Alkalische Phosphatase (AP), Gesamt-Bilirubin, Glutamat-Oxalat-Transferase (GOT), Albumin, Quick-Wert und Pseudocholesterase (PCHE) bestimmt. Weitere Kontrollen der Laborwerte erfolgten am Tag post operationem und zum Entlassungstag, d.h. im Durchschnitt 14 Tage nach der Operation.

Folgende Referenzwerte wurden als Normbereich zugrunde gelegt:

AP	Männer: 5 - 17 U/l Frauen: 5 - 15 U/l
Gesamt-Bilirubin	0,1 – 1,2 mg/dl
GOT	Männer: 5 - 17 U/l Frauen: 5 - 15 U/l
Albumin	34 – 48 g/l für > 60jährige Personen 31 – 45 g/l für > 80jährige Personen
Quick-Wert	11-12,5 s = 70 - 130% nach Operationen physiologisch 15-25% geringer
PCHE	Männer: 3.500 – 8.500 U/l Frauen: 2.800 – 7.400 U/l
Ammoniak	< 50 µg/dl

### 3.1.2.3 Bestimmung spezieller Tumormarker

Spezielle Tumormarker wurden in der Regel bei Tumorverdacht prätherapeutisch vor der Operation, direkt nach der Operation, in der Regel 14 Tage nach der Operation und in sechsmonatigen Abständen zur Verlaufskontrolle bestimmt.

Als Referenzbereiche für die Tumormarker dienten folgende Werte:

AFP ( $\alpha$ 1-Fetoprotein)	bis 10 $\mu$ g/l
CA 15-3	bis 40 U/ml
CA 19-9	bis 40 U/ml
CA 125	0 – 35 U/ml
CEA (carzino embryonales Antigen)	1,5 – 5,0 $\mu$ g/l

### 3.1.3 Pfortaderembolisation und arterielle Embolisation

Bei 31 Patienten wurde vier bis sechs Wochen vor der geplanten Leberteilresektion eine regionale Chemotherapie durchgeführt, um einerseits die Tumormasse zu verkleinern und andererseits durch eine resultierende Hypertrophie des noch intakten Leberbereichs das funktionale Restvolumen der Leber zu vergrößern (Miyagawa und Kawasaki, 2001; Scheele, 2001). Es wurde entweder eine Pfortaderembolisation (11 Patienten) über den zum Tumor leitenden Ast der Vena portae oder eine arterielle Embolisation (20 Patienten) über die entsprechenden Arterien mit Doxorubicin-Lipiodol-Emulsion oder Cisplatin-Lipiodol-Emulsion und nachfolgende Embolisation mit Gelfoam-Partikeln durchgeführt (Llovet et al., 2002; Lo et al., 2002).

### 3.1.4 Rechtsseitige Trisektorektomie

Die rechtsseitige Trisektorektomie erfolgte an der Cantlie'schen Linie, d.h. einer gedachten Linie vom Gallenblasenfundus bis zur suprahepatischen V. cava inferior, die die Leber in zwei funktionelle Hälften teilt. Dabei wurden drei von den vier Segmenten 5 bis 8 der rechten Leberseite nach Couinaud (1957) reseziert (vgl. Abbildung 2); je nach den individuellen Gegebenheiten wurde das Segment 1 ebenfalls entfernt.

Für die Operation befanden sich die Patienten in Rückenlage, und es erfolgte die quere Oberbauchlaparatomie mit medianer Erweiterung auf das Xyphoid. Es folgte die Durchtrennung des Ligamentum teres hepatis und die vollständige Mobilisation der Leber, die dabei von der Vena cava abgehoben wurde. Danach wurde die rechte Lebervene angeschlossen und die Präparation im Hilusbereich fortgesetzt. Gegebenenfalls wurde ein Pringle-Mannöver durchgeführt, d. h. die Blutzufuhr zur Leber zur Verminderung des Blutverlustes unterbun-

den. Hierzu wurde das Ligamentum hepatoduodenale mit der darin befindlichen Vena porta und Arteria hepatica propria vorübergehend mit einer Gefäßklemme okkludiert.

Nach Entfernung des Tumors beziehungsweise der Tumorherde der entsprechenden betroffenen Segmente und der regionären beziehungsweise lymphogen ausbreitend wirkenden Lymphknoten wurde das OP-Feld gespült und die Bluttrockenheit der durchtrennten Gefäße kontrolliert.

### 3.1.5 Bestimmung des Lebervolumens

Die Organvolumetrie erfolgte vor der Operation im Rahmen einer CT-Untersuchung mit Hilfe der halbautomatischen Volumetrie-Software Amira (Fa. VSG, Burlington, Minnesota/USA). Mit der „Summation of area“-Methode wurde auf Basis des CT-Datensatzes das Lebervolumen bestimmt. Hierbei werden die Volumina Schicht für Schicht von Hand eingezeichnet und berechnet.

Nach erfolgter Trisektorektomie wurde zusätzlich das Volumen des entfernten Leberanteils unmittelbar postoperativ durch Verdrängungsvolumetrie bestimmt und außerdem das Gewicht des entfernten Leberanteils gemessen.

### 3.1.6 Diagnose der postoperativen Leberinsuffizienz

Die Leberinsuffizienz ist durch die klassische Symptomtrias Ikterus, Koagulopathie, hepatische Enzephalopathie gekennzeichnet. Für die vorliegende Untersuchung wurden folgende Grenzwerte definiert:

- Ikterus – sichtbar, Bilirubin > 2mg/dl
- Koagulopathie – Quickwert < 70%
- Hepatische Enzephalopathie – Ammoniak > 90 µg/dl

Weiterhin stützten postoperativer Zustand und Überschreitungen der Normwerte der Alkalischen Phosphatase (AP), Glutamat-Oxalat-Transferase (GOT), Albumin und Pseudocholesterase (PCHE) die Diagnose einer Leberinsuffizienz.

### 3.1.7 Pathologisch-histologische Untersuchung des Lebertumors

Die pathologisch-histologische Untersuchung der Feinnadelpunktion wurde zur Klassifizierung des Tumor im Institut für Pathologie der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

### 3.1.8 Statistische Auswertung

Die erforderlichen Daten wurden in eine Datenbank übertragen.

Von stetigen Variablen (z.B. Alter) wurde der Median berechnet sowie Minimum und Maximum angegeben.

Von diskreten Variablen (z.B. Geschlecht männlich/weiblich) wurde die Häufigkeit und der prozentuale Anteil berechnet.

Für die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen dem Restlebertvolumen und weiteren Parametern wurde das absolute Restlebertvolumen in folgende Kategorien eingeteilt: 450 ml, 400 ml, 350 ml, 300 ml und 250 ml. Anschließend wurde die Häufigkeitsverteilung des entsprechenden Parameters für jeden dieser Schwellenwerte mit Hilfe von Vierfeldertafeln überprüft.

Diese Einteilung von zwei Stichproben (A und B) (hier zum Beispiel absolute Restlebertvolumen  $\leq 450\text{ml}/>450\text{ml}$ ), die nach zwei Ausprägungen eines Merkmals (M1 und M2) aufgeteilt sind (hier zum Beispiel Leberinsuffizienz ja/nein), führte zur Aufstellung einer Vierfeldertafel mit den Besetzungszahlen a, b, c und d:

	Stichprobe		
Merkmal	A	B	
M1	a	c	S1 = a+c
M2	b	d	S2 = b+d
	S3 = a+b	S4 = c+d	

Mit dem  $\chi^2$ -Test nach Pearson für die Auswertung von Vierfeldertafeln (Pearson, 1900) wurde daraufhin überprüft, ob die Stichproben sich hinsichtlich des untersuchten Merkmals unterscheiden oder nicht (Sachs, 2004). Ergebnis des Tests ist die Irrtumswahrscheinlichkeit p. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Darstellung der Stichprobe

#### 4.1.1 Epidemiologische Charakteristika

Die Studienpopulation umfasste 34 Männer und 17 Frauen in einem Alter von 33 bis 79 Jahren bei einem Altersmedian von 62 Jahren. Es zeigte sich ein Häufigkeitsgipfel zwischen 55 und 69 Jahren (Abbildung 7).

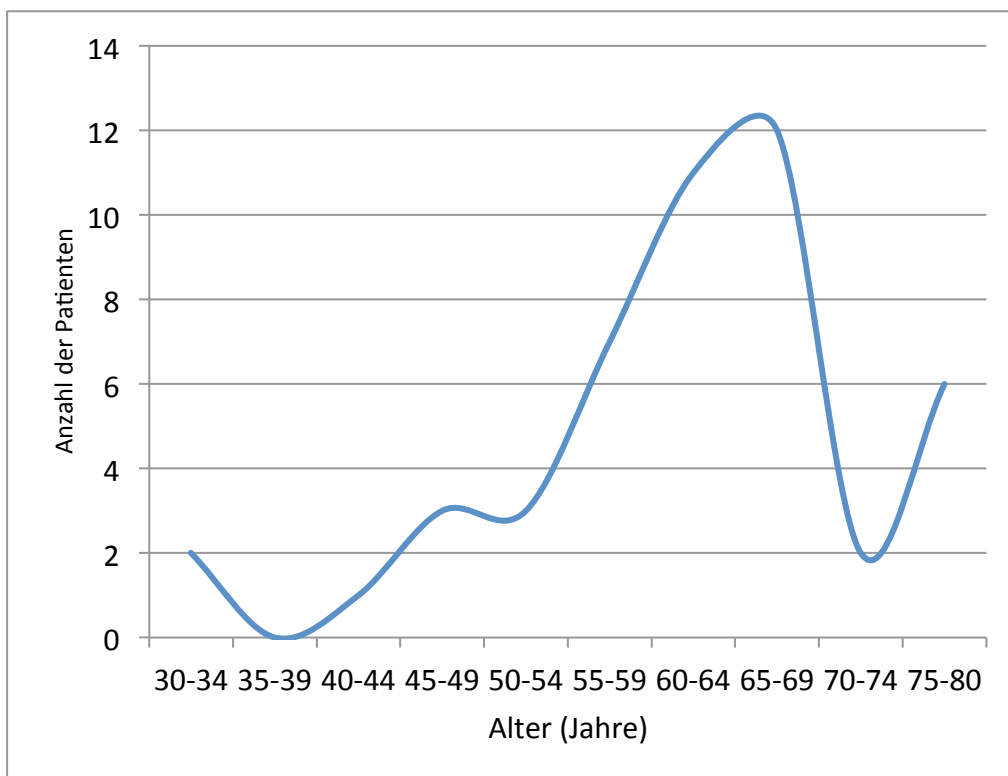


Abbildung 7: Altersverteilung bei 51 Patienten mit einer rechtsseitigen Trisektorektomie

Bei allen 51 Patienten war eine Trisektorektomie der rechten Leber aufgrund eines Tumors vorgenommen worden. Hierbei handelte es sich um 33 zentrale Gallengangskarzinome, 9 Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms, 5 intrahepatische Gallengangskarzinome und jeweils 2 hepatozelluläre Karzinome und Gallenblasenkarzinome. Zum Zeitpunkt der Trisektorektomie hatte bei keinem Patienten außer dem zur Operation führenden Tumor eine weitere Lebererkrankung bestanden.

Tabelle 2: Epidemiologische Charakteristika bei 51 Patienten mit einer rechtsseitigen Trisektorektomie

<b>Charakteristikum</b>	<b>Anzahl</b>
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	34 (66,7%)
Weiblich	17 (33,3%)
<b>Medianes Alter bei Resektion</b>	62 Jahre (33 bis 79 Jahre)
<b>Indikation</b>	
Zentrales Gallengangskarzinom	33 (64,7%)
Lebermetastase(n) des kolorektalen Karzinoms	9 (17,6%)
Intrahepatisches Gallengangskarzinom	5 (9,8%)
Hepatozelluläres Karzinom	2 (3,9%)
Gallenblasenkarzinom	2 (3,9%)
<b>Lebererkrankung (außer Tumor)</b>	0

#### 4.1.2 Präoperative Embolisation

Zur Verringerung des Tumolvolumens und Vergrößerung des Restlebervolumens durch Hypertrophie der nicht embolisierten Leberbereiche war bei 31 Patienten (60,8%) präoperativ eine Chemoembolisation vorgenommen worden. Bei 11 Patienten (21,6%) wurde eine präoperative Embolisation der rechten Pfortader und bei 20 Patienten (39,25) der rechten Leberarterie durchgeführt.

Tabelle 3: Präoperative Embolisation bei 51 Patienten mit einer rechtsseitigen Trisektorektomie

<b>Embolisation</b>	<b>Anzahl (n = 51)</b>
rechte Pfortader	11 (21,6%)
rechte Leberarterie	20 (39,2%)
keine	20 (39,2%)

#### 4.1.3 Prä- und postoperative Lebervolumina

Das mediane gesamte Lebervolumen betrug präoperativ 1840 ml, das mediane Volumen des rechten Leberlappens 1110 ml, das mediane Volumen des linken Leberlappens 740 ml und das mediane Volumen des linkslateralen Lebersektors 350 ml. Postoperativ wurde mittels Verdrängungsvolumetrie ein medianes relatives Restlebvolumen von 19,0% bestimmt.

Tabelle 4: Lebervolumina bei 51 Patienten mit einer rechtsseitigen Trisektorektomie

<b>Volumen</b>	<b>Median (Spannweite der Werte=)</b>
Lebervolumen	1840 ml (1180 bis 2830 ml)
Volumen des rechten Leberlappens	1110 ml (240 bis 2030 ml)
Volumen des linken Leberlappens	740 ml (190 bis 1370 ml)
Volumen des linkslateralen Lebersektors	350 ml (80 bis 1000 ml)
relatives Restlebvolumen	19,0% (6,7 bis 48,8%)

#### 4.1.4 Postoperative Letalität und Komplikationen

Von 51 Patienten starben 9 Patienten (17,6%). Diese hatten ausnahmslos an einer Leberinsuffizienz gelitten.

Bei 22 Patienten (43,1%) kam es postoperativ zu Komplikationen (Tabelle 5). Bei den häufigsten Komplikationen handelte es sich um eine Leberinsuffizienz (29,4%), Wundinfektionen (27,5%) und Nierenversagen (19,6%). Eine Reintubation war bei 9 Patienten (17,6%). Es waren gleich viele Patienten von einer Gallenleckage oder einem Multiorganversagen betroffen (jeweils n = 8; 15,7%). Etwas weniger häufig wurde eine Cholangitis (n = 6; 11,8%), Pneumonie (n = 5; 9,8%) oder Thrombose (n = 5; 9,8%) dokumentiert, während Nachblutungen (n = 4; 7,8%), eine Anastomoseninsuffizienz (n = 3; 5,9%) oder eine Lungenembolie (n = 1; 2,0%) seltener auftraten (Tabelle 5).

Tabelle 5: Mortalität und postoperative Komplikationen bei 51 Patienten mit einer rechtsseitigen Trisektorektomie (Mehrfachnennungen)

Komplikation	Anzahl	Prozent
Postoperativ verstorben	9	17,6
Postoperative Komplikationen insgesamt	22	43,1
Leberinsuffizienz	15	29,4
Wundinfektion	14	27,5
Nierenversagen	10	19,6
Reintubation	9	17,6
Galleleckage	8	15,7
Multiorganversagen	8	15,7
Cholangitis	6	11,8
Pneumonie	5	9,8
Thrombose	5	9,8
Nachblutung	4	7,8
Anastomoseninsuffizienz	3	5,9
Lungenembolie	1	2,0

## 4.2 Untersuchungen von Einflussfaktoren auf das Auftreten einer Leberinsuffizienz

### 4.2.1 Einfluss des absoluten Restlebert Volumens auf die postoperative Leberinsuffizienz

Nach der Einteilung des absoluten Restlebert Volumens in Kategorien zeigte sich keine Korrelation zur Häufigkeit einer Leberinsuffizienz (Abbildung 8). Zwar entstand eine Leberinsuffizienz nur bei 18,2% der Patienten mit einem absoluten Restlebert Volumen von 450 ml oder darüber, aber bei 50,0% der Patienten mit einem absoluten Restlebert Volumen unter 250 ml, jedoch wies der Chi<sup>2</sup>-Test erstaunlicherweise für keine Kategorie einen statistisch signifikanten Unterschied nach ( $p = 0,658$ , Tabelle 6).



Tabelle 6: Einfluss des absoluten Restlebervolumens auf die postoperative Leberinsuffizienz bei 51 Patienten mit einer rechtsseitigen Trisektorektomie

Absolutes Restlebervolumen (ml)	Gesamt n = 51	Leberinsuffizienz (n = 15)	keine Leberinsuffizienz (n = 36)	p Chi <sup>2</sup> -Test
≥450	11	2 (18,2%)	9 (81,8%)	0,658
400-449	6	2 (33,3%)	4 (66,7%)	
350-399	6	1 (16,7%)	5 (83,3%)	
300-349	9	2 (22,2%)	7 (77,8%)	
250-299	11	4 (36,4%)	7 (63,6%)	
≤249	8	4 (50,0%)	4 (50,0%)	

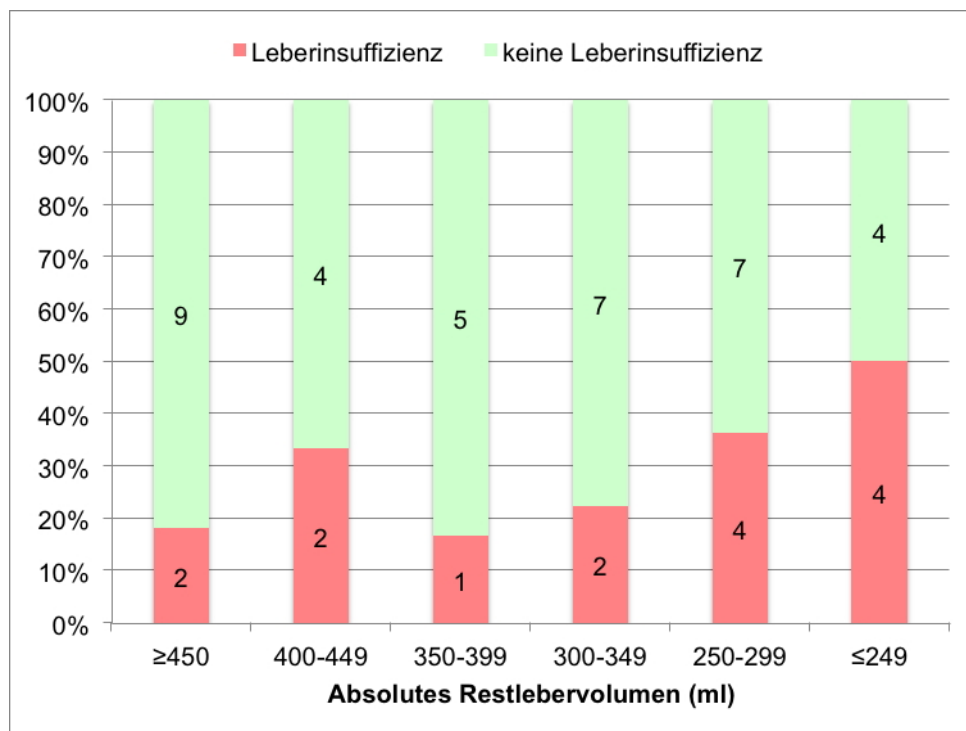


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen absolutem Restlebervolumen und Leberinsuffizienz

#### 4.2.2 Einfluss des relativen Restlebertumens auf die postoperative Leberinsuffizienz

Bei Betrachtung des relativen Restlebertumens in Kategorien zeigte sich ab einer Reduzierung unter 25% die Tendenz einer ansteigenden Häufigkeit der Leberinsuffizienz (Abbildung 9). Die statistische Prüfung mittels Chi<sup>2</sup>-Test erbrachte dennoch keine unterschiedliche Häufigkeiten der Leberinsuffizienz (Tabelle 7).

Tabelle 7: Einfluss des relativen Restlebertumens auf die postoperative Leberinsuffizienz bei 51 Patienten mit einer rechtsseitigen Trisektorektomie

Relatives Restlebertumens (%)	Gesamt n = 51	Leberinsuffizienz (n = 15)	keine Leberinsuffizienz (n = 36)	p Chi <sup>2</sup> -Test
≥30	5	0	5 (100,0%)	0,609
25-29	3	0	3 (100,0%)	
20-24	12	3 (25,0%)	9 (75,0%)	
15-19	22	7 (31,8%)	15 (68,2%)	
10-14	8	4 (50,0%)	4 (50,0%)	
≤9	1	0	1 (100,0%)	

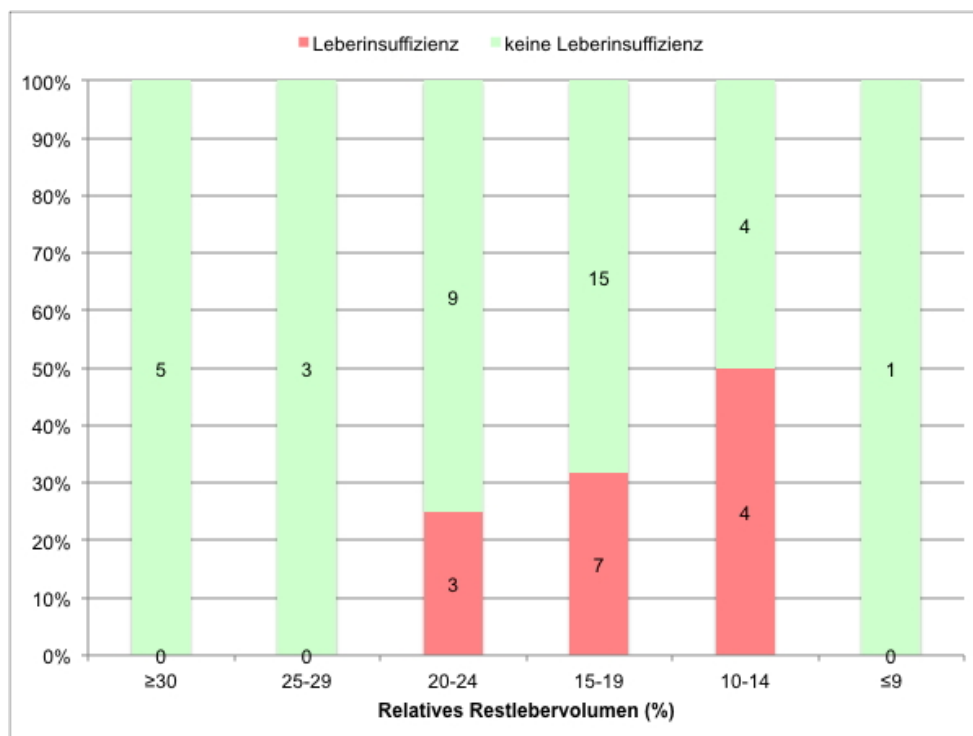


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen relativem Restlebertumens und Leberinsuffizienz

### 4.3 Untersuchungen von Einflussfaktoren auf die Letalität

#### 4.3.1 Einfluss des absoluten Restlebensvolumens auf die postoperative Letalität

Es zeigte sich keine kontinuierliche Zunahme der postoperativen Letalität mit abnehmendem absoluten Restlebensvolumen. Allerdings fiel auf, dass von elf Patienten mit einem absoluten Restlebensvolumen über 450 ml kein Patient verstarb. Zwischen den Kategorien des absoluten Restlebensvolumens bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 8).

Tabelle 8: Einfluss des absoluten Restlebensvolumens auf die postoperative Letalität bei 51 Patienten mit einer rechtsseitigen Trisektorektomie

<b>Absolutes Restlebensvolumen (ml)</b>	<b>Gesamt n = 51</b>	<b>verstorben (n = 9)</b>	<b>nicht verstorben (n = 42)</b>	<b>p Chi<sup>2</sup>-Test</b>
≥450	11	0	11 (100,0%)	0,577
400-449	6	2 (33,3%)	4 (66,7%)	
350-399	6	1 (16,7%)	5 (83,3%)	
300-349	9	2 (22,2%)	7 (77,8%)	
250-299	11	2 (18,2%)	9 (81,2%)	
≤250	8	2 (25,0%)	6 (75,0%)	

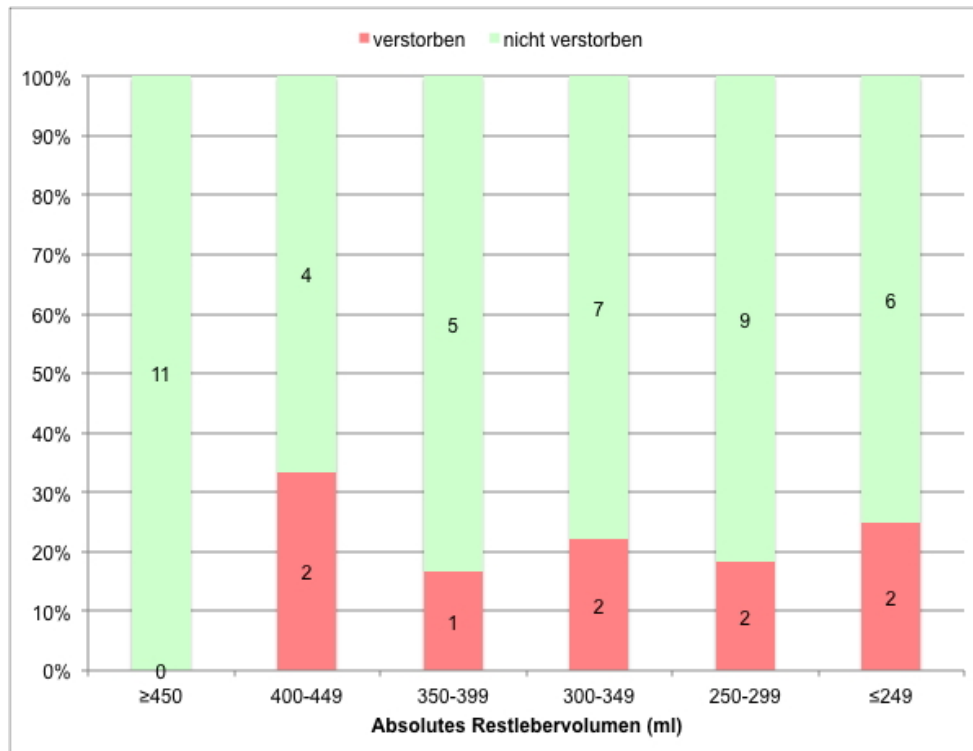


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen absolutem Restlebvolumen und Letalität

#### 4.3.2 Einfluss des relativen Restlebvolumens auf die postoperative Letalität

In den Gruppen der Patienten mit einem relativen Restlebvolumen über 30% und zwischen 25-29% waren ebenso keine Todesfälle zu verzeichnen wie bei einem Patienten mit einem relativen Restlebvolumen unter 10% (Abbildung 11). Die meisten Todesfälle ereigneten sich in der Kategorie 15-19%. Insgesamt waren auch zwischen den Kategorien des relativen Restlebvolumen keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisbar (Tabelle 9).

Tabelle 9: Einfluss des relativen Restlebensvolumens auf die postoperative Letalität bei 51 Patienten mit einer rechtsseitigen Trisektorektomie

Relatives Restlebensvolumen (%)	Gesamt n = 51	verstorben (n = 9)	nicht verstorben (n = 42)	p Chi <sup>2</sup> -Test
≥30	5	0	5 (100,0%)	0,501
25-29	3	0	3 (100,0%)	
20-24	12	1 (9,1%)	11 (90,9%)	
15-19	22	6 (37,5%)	16 (62,5%)	
10-14	8	2 (33,3%)	6 (66,7%)	
≤9	1	0	1 (100,0%)	

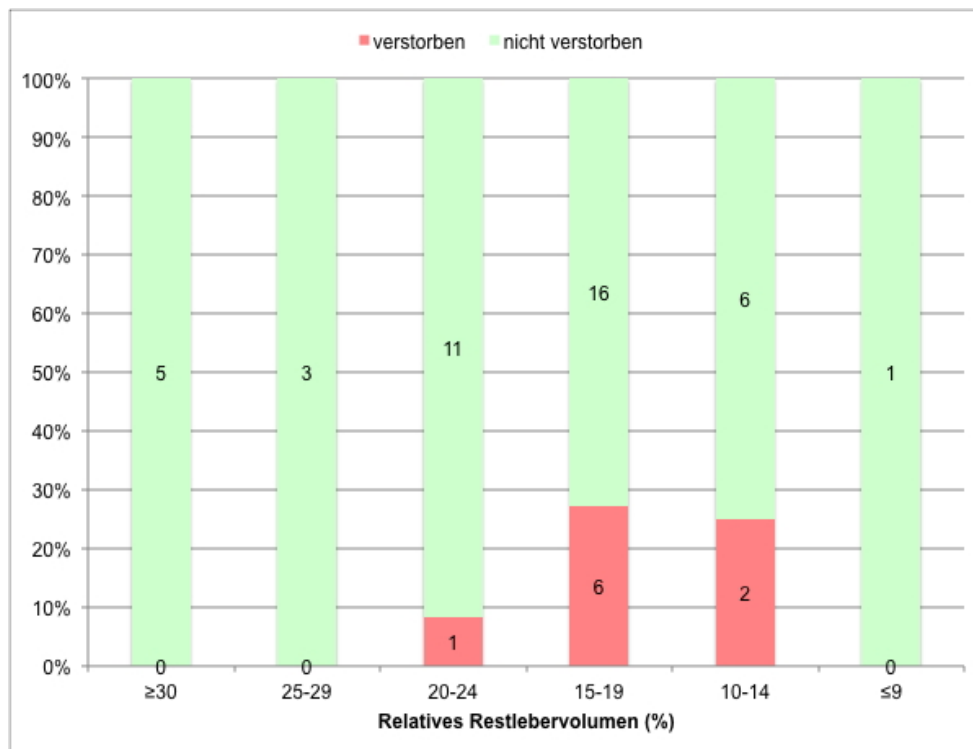


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen relativem Restlebensvolumen und Letalität

### 4.3.3 Einfluss perioperativer Charakteristika auf die postoperative Letalität

Von den zahlreichen untersuchten perioperativen Charakteristika (Tabelle 10) hatten nur das relative Restlebervolumen und das Auftreten einer postoperativen Leberinsuffizienz einen Einfluss auf die Letalität.

Von den insgesamt neun verstorbenen Patienten hatten alle an einer Leberinsuffizienz gelitten. In der Gruppe überlebender Patienten waren dagegen nur 40,0% an einer Leberinsuffizienz erkrankt (Abbildung 12). Die unterschiedliche Letalität in den Subgruppen der Patienten mit und ohne Leberinsuffizienz war statistisch hoch signifikant ( $p = 0,001$ ).

Unter den neun verstorbenen Patienten hatten 8 Personen (25,8%) ein relatives Restlebervolumen gleich oder unter 20% aufgewiesen und nur ein Patient nicht (Abbildung 13). Von 31 Patienten mit einem relativen Restlebervolumen gleich oder unter 20% waren 25,8% verstorben, von 20 Patienten mit einem größeren relativen Restlebervolumen dagegen nur 5,0%. Dieser Unterschied war knapp nicht statistisch signifikant ( $p = 0,057$ ).

Für alle übrigen getesteten Charakteristika konnte kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Letalität festgestellt werden.

Tabelle 10: Einfluss perioperativer Charakteristika auf die postoperative Letalität bei 51 Patienten mit einer rechtsseitigen Trisektorektomie

Charakteristikum	Gesamt (n = 51)	verstorben (n = 9)	nicht verstorben (n = 42)	p Chi <sup>2</sup> -Test
Relatives Restlebervolumen				
≤20%	31	8 (25,8%)	23 (74,2%)	0,057
>20%	20	1 (5,0%)	19 (95,0%)	
Leberinsuffizienz				
Ja	15	9 (60,0%)	6 (40,0%)	0,001
Nein	36	0	36 (100,0%)	
Präoperative Gallengangs- dekompression				
Ja	32	5 (15,6%)	27 (84,4%)	0,623
Nein	19	4 (21,1%)	15 (78,9%)	
Zentrales Gallengangskarzinom				
Ja	34	6 (17,6%)	28 (82,4%)	1,000
Nein	17	3 (17,6%)	14 (82,4%)	

<b>Charakteristikum</b>	<b>Gesamt (n = 51)</b>	<b>verstorben (n = 9)</b>	<b>nicht verstorben (n = 42)</b>	<b>p Chi<sup>2</sup>-Test</b>
Intraoperative Hilusokklusion				
Ja	5	0	5 (100,0%)	0,276
Nein	46	9 (19,6%)	37 (80,4%)	
Intraoperative Transfusion				
Ja	10	2 (20,0%)	8 (80,0%)	0,828
Nein	41	7 (17,1%)	34 (82,9%)	
Zusätzliche Resektionen				
Ja	8	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0,109
Nein	43	6 (14,0%)	37 (86,4%)	
Eröffnung/Rekonstruktion der Gallengänge				
Ja	37	7 (18,9%)	30 (81,1%)	0,699
Nein	14	2 (14,3%)	12 (85,7%)	
Präoperative Pfortader- embolisation				
Ja	11	3 (27,3%)	8 (72,7%)	0,344
Nein	40	6 (15,0%)	34 (85,0%)	
Präoperative Arterien- embolisation				
Ja	20	3 (15,0%)	17 (85,0%)	0,690
Nein	31	6 (19,4%)	25 (80,6%)	
Präoperative Bilirubin- konzentration ≤10mg/dl				
Ja	47	8 (17,0%)	39 (83,0%)	0,688
Nein	4	1 (25,0%)	3 (75,0%)	
Präoperativer Quickwert				
Normal	38	8 (21,1%)	30 (78,9%)	0,275
Erniedrigt	13	1 (7,7%)	12 (92,3%)	

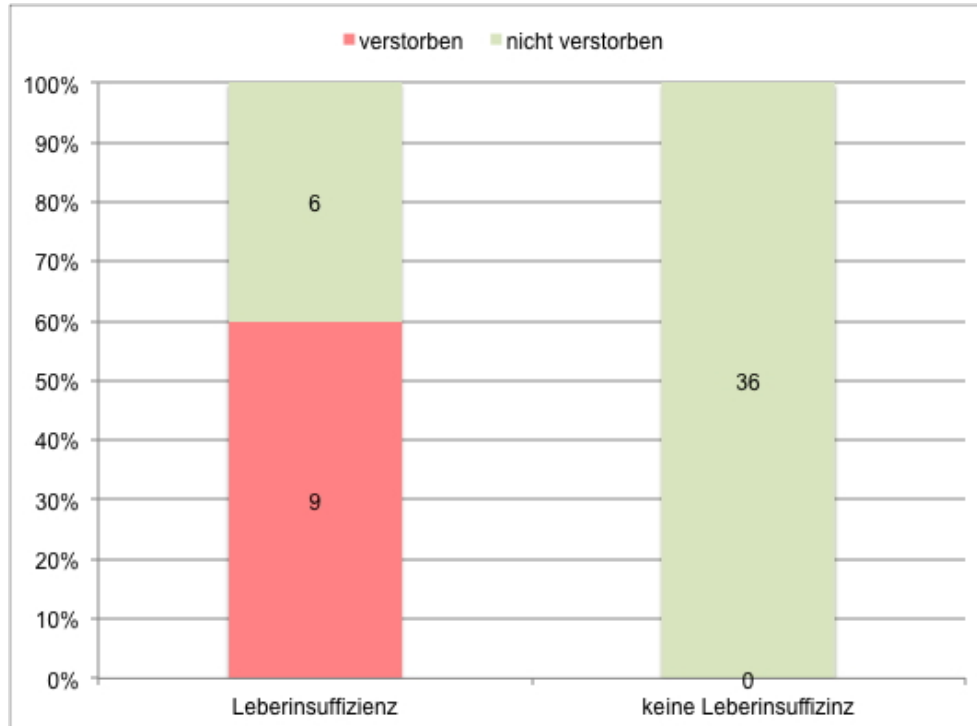


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen Leberinsuffizienz und Letalität bei 51 Patienten mit einer rechtsseitigen Trisektorektomie

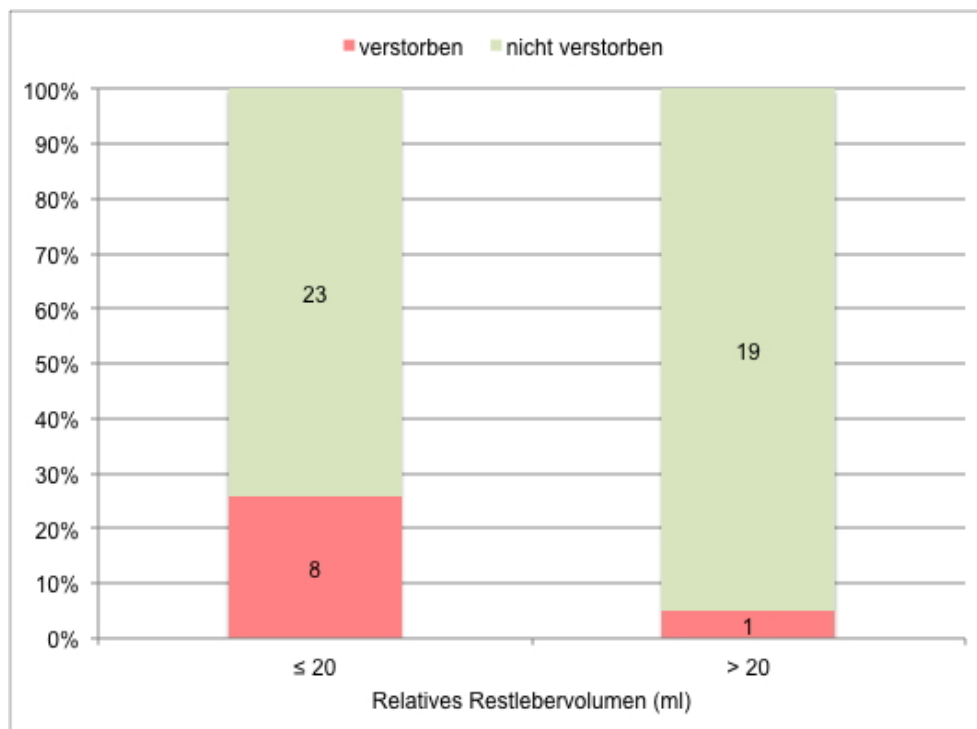


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen einem relativen Restlebertvolumen  $\leq 20\%$  oder  $> 20\%$  und der Letalität



#### 4.4 Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen relativem Restlebertvolumen und der Komplikationshäufigkeit

Ein niedriges relatives Restlebertvolumen von gleich oder unter 20% war nicht prinzipiell mit dem Auftreten von Komplikationen verbunden. Von 22 Patienten mit postoperativen Komplikationen hatten 13 (59,1%) ein relatives Restlebertvolumen gleich oder unter 20% und 9 (40,9%) über 20% (Tabelle 11). Einen starken Einfluss hatte das relative Restlebertvolumen auf das Vorkommen von Nierenversagen (Abbildung 14). Alle zehn Patienten mit einem relativen Restlebertvolumen von gleich oder unter 20% entwickelten postoperativ eine primäre Niereninsuffizienz ( $p = 0,005$ ). Drei Patienten erholten sich wieder hiervon, aber bei 7 Patienten entstand im weiteren Verlauf ein Multiorganversagen. Nur ein Patient mit einem Multiorganversagen wies ein relatives Restlebertvolumen über 20% auf (Abbildung 15). Ein Zusammenhang zwischen Multiorganversagen und relativem Restlebertvolumen konnte jedoch nicht statistisch abgesichert werden ( $p = 0,092$ ).

Hinsichtlich eines Zusammenhanges zwischen dem Auftreten einer Pneumonie und dem relativen Restlebertvolumen wurde die Schwelle zur statistischen Signifikanz knapp verfehlt. Alle fünf Fälle einer postoperativen Pneumonie betrafen Patienten mit geringem Restlebertvolumen ( $p = 0,059$ , Abbildung 16).

Für alle übrigen Komplikationen konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem relativen Restlebertvolumen aufgezeigt werden.

Tabelle 11: Einfluss des Restlebertvolumens auf postoperative Komplikationen bei 51 Patienten mit einer rechtsseitigen Trisektorektomie

Komplikation	Gesamt n = 51	Relatives Restlebertvolumen		p Chi <sup>2</sup> -Test
		≤20%	>20%	
Postoperative Komplikationen				
Ja	22	13 (59,1%)	9 (40,9%)	0,829
Nein	29	18 (62,1%)	11 (37,9%)	
Reintubation				
Ja	9	7 (77,8%)	2 (22,2%)	0,250
Nein	42	24 (57,1%)	18 (42,9%)	

Komplikation	Gesamt n = 51	Relatives Restlebertvolumen		p Chi <sup>2</sup> -Test
		≤20%	>20%	
Pneumonie				
Ja	5	5 (100,0%)	0	0,059
Nein	46	26 (56,5%)	20 (43,5%)	
Nierenversagen				
Ja	10	10 (100,0%)	0	0,005
Nein	41	21 (51,2%)	20 (48,8%)	
Multiorganversagen				
Ja	8	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0,092
Nein	43	24 (55,8%)	19 (44,2%)	
Anastomoseninsuffizienz				
Ja	3	3 (100,0%)	0	0,152
Nein	48	28 (58,3%)	20 (41,7%)	
Gallenleckage				
Ja	8	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0,914
Nein	43	26 (60,5%)	17 (39,5%)	
Cholangitis				
Ja	6	3 (50,0%)	3 (50,0%)	0,565
Nein	45	28 (62,2%)	17 (37,8%)	
Thrombose				
Ja	5	3 (60,0%)	2 (40,0%)	0,970
Nein	46	28 (60,9%)	18 (39,1%)	
Nachblutung				
Ja	4	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0,544
Nein	37	28 (75,5%)	19 (24,3%)	
Wundinfektionen				
Ja	14	9 (64,3%)	5 (35,7%)	0,753
Nein	37	22 (59,5%)	15 (40,5%)	

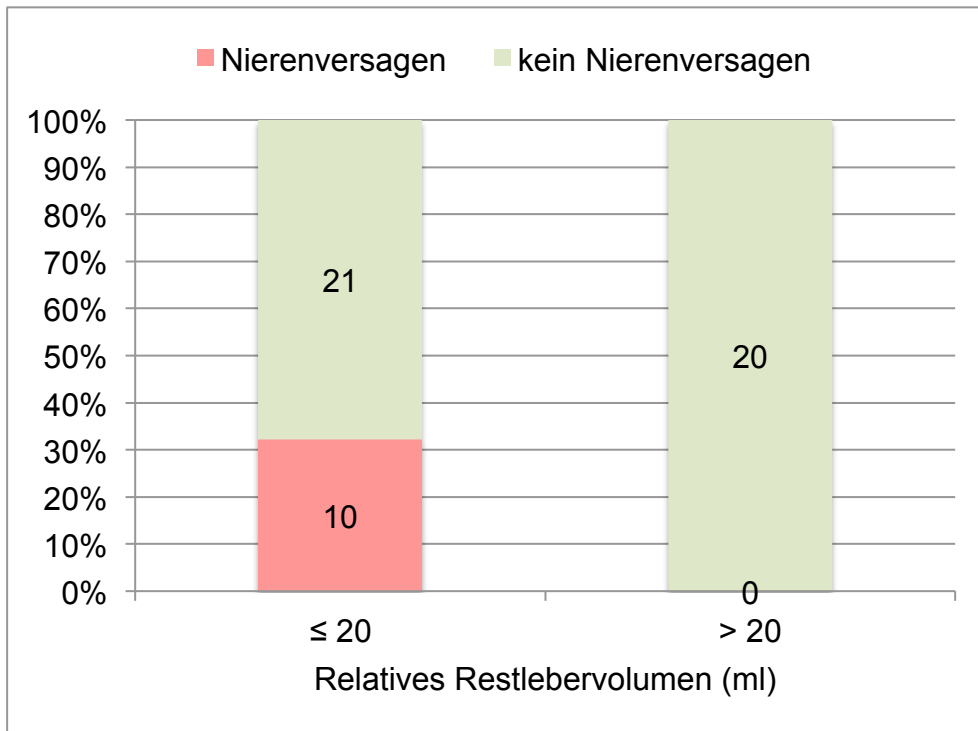


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen einem relativen Restlebvolumen  $\leq 20\%$  oder  $> 20\%$  und der Häufigkeit des Nierenversagens

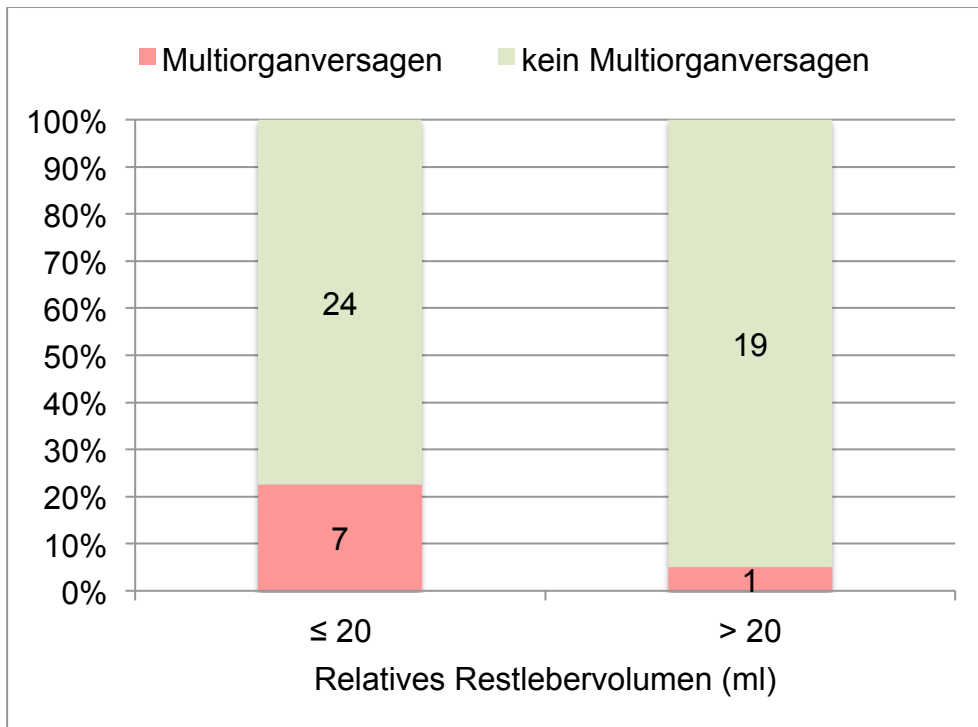


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen einem relativen Restlebvolumen  $\leq 20\%$  oder  $> 20\%$  und der Häufigkeit von Multiorganversagen

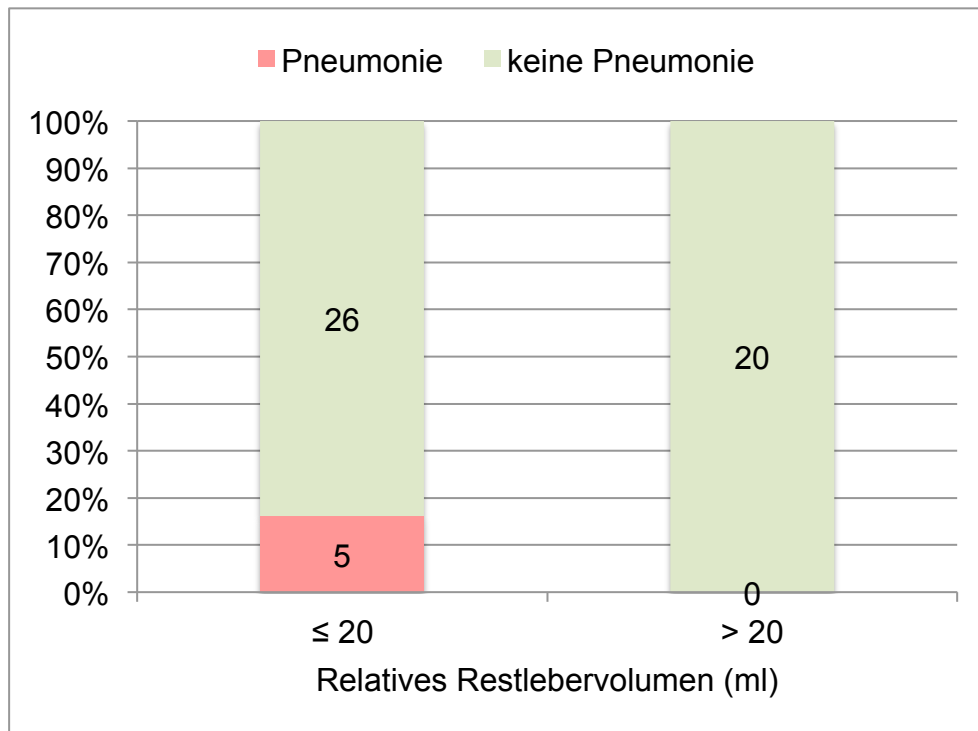


Abbildung 16 Zusammenhang zwischen einem relativen Restlebvolumen  $\leq 20\%$  oder  $> 20\%$  und der Häufigkeit von Pneumonien

## 5 Diskussion

### 5.1 Methodenkritik

Die Entwicklung der präoperativen Diagnostik und des Tumorstaging, der chirurgischen Technik und des postoperativen Managements wurden in den letzten Jahrzehnten verbessert. Dennoch bleiben Leberinsuffizienz und Letalität bei Leberteilresektionen bei Tumorpatienten ein Problem. Bei jedem der hier eingeschlossenen Patienten wurde die Indikation zur rechtsseitigen Trisektorektomie als individueller Therapieversuch mit dem Ziel der Heilung oder Lebensverlängerung unter dem Aspekt der Verbesserung der Lebensqualität gestellt. Wichtig war in jedem Fall eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Chirurgen, Radiologen und internistischen Onkologen, um gemeinsam die Entscheidung zur rechtsseitigen Trisektorektomie als für den jeweiligen Einzelfall sinnvollem Therapiekonzept zu treffen. Im Allgemeinen ist eine umfangreiche Leberteilresektion nur das onkologische Konzept der Wahl, wenn sie als kurativer Eingriff der Entfernung möglichst aller Tumorbestandteile dient und als Grundvoraussetzung die funktionelle Kapazität der Restleber als ausreichend angenommen werden kann. Vor diesem Hintergrund war es das Ziel der vorliegenden Studie, an einem Kollektiv von Patienten mit rechtsseitiger Trisektorektomie zu untersuchen, welchen Einfluss das bei diesem Eingriff resultierende geringe Restlebervolumen auf das Entstehen einer postoperativen Leberinsuffizienz und peri- und postoperativer Komplikationen sowie die Letalität hat.

Die Größe des hier untersuchten Patientenkollektivs ist mit 51 Patienten ausreichend, wenn die Grundvoraussetzungen innerhalb der Kohorte gleich sind. In der vorliegenden Untersuchung weist das Kollektiv jedoch hinsichtlich des Alters, der Begleit- und Vorerkrankungen, des klinischen Verlaufs sowie durch unterschiedliche Indikationen zur rechtsseitigen Trisektorektomie eine ausgeprägte Heterogenität auf. Eine weitere Unterteilung des Patientenstammes z.B. in verschiedene Tumorentitäten oder Alterskategorien hätte zu geringe Größen der Subgruppen verursacht, so dass hierauf verzichtet werden musste. Diese methodische Schwierigkeit teilt die vorliegende Untersuchung mit zahlreichen Studien, die zum Thema Leberteilresektionen publiziert wurden. Ein Vergleich mit anderen Studien wird darüber hinaus dadurch erschwert, dass nur wenige Studien ausschließlich ein Kollektiv aus Patienten mit rechtsseitiger Trisektorektomie analysierten (Ettorre et al., 2001; Rui et al., 2003; Lindner et al., 2006). Allerdings berichten einige Autoren über „major hepatectomies“, d.h. Teilresektionen von vier Lebersegmenten und mehr (Shirabe et al., 1999; Clavien et al., 2003; Parikh et al., 2003; Shoup et al., 2003; Nakai et al., 2004; Schindl et al., 2005; Lang et al., 2006; Garcea und Maddern, 2009; Garcea et al., 2009), so dass hier die Angaben zum Restvolumen der Leber herangezogen werden können.

Die Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung wird weiterhin dadurch beeinflusst, dass sich die Eingriffe über einen langen Zeitraum verteilten (zwischen 1988 und 2006), d.h. sie wurden von verschiedenen Operateuren durchgeführt, und einige Details in Form von Therapieerneuerungen und Verbesserungen waren während dieser Zeitperiode vorgenommen worden. Allerdings konnten auf diese Weise auch einige Patienten mit sehr geringen Restvolumina einbezogen werden, für die heute eine sehr vorsichtige Indikation gestellt wird.

Die Aussagekraft der Ergebnisse beziehungsweise die Vergleichbarkeit der Resultate mit denjenigen anderer Autoren wird durch die Wahl der Messmethoden beeinflusst. Für die vorliegende Untersuchung wurde zur Bestimmung des Restlebervolumens eine präoperative computertomographische Organvolumetrie in Zusammenhang mit einer postoperativen Verdrängungsvolumetrie und Wiegen des Leberresektates gewählt. Diese Methode stellt ein zuverlässiges Verfahren dar (Schiano et al., 2000; Cheng et al., 2001; Schroeder et al., 2002). Es ist aber beispielsweise im Rahmen der Ermittlung des Spenderlebervolumens, welches einerseits dem Spender eine ausreichende Restleberfunktion gewährleisten muss und andererseits für den Empfänger weder zu groß noch zu klein sein darf, zu beachten, dass sich das mit der beschriebenen Methode ermittelte Volumen vom intraoperativ bestimmten Lebervolumen unterscheiden kann (Lemke et al., 2003; Frericks et al., 2004). Ursachen hierfür können die Untersuchungsmodalitäten, die physikalische Leberdichte, die Kontur- und Segmenterkennung im CT und ein intraoperatives Entweichen von Flüssigkeiten (Blut, Galle, Lymphe) aus der Leber sein (Lemke et al., 2003). Lemke et al. (2003) konnten zeigen, dass die präoperativ bestimmten Gewichte immer größer waren als die korrespondierenden intraoperativen Gewichte, und sie führten aus diesem Grund einen Korrekturfaktor ein, der besonders bei der Auswahl von Spenderorganen diese Diskrepanz ausgleicht. Dennoch betonen sie ebenso wie Frericks et al. (2003), dass zwischen den computertomographisch kalkulierten Volumina und den Verdrängungsvolumina eine sehr gute Korrelation besteht. Daher erschien es gerechtfertigt, im Rahmen der vorliegenden Untersuchung auf die Anwendung des Korrekturfaktors zu verzichten.

## 5.2 Ergebnisse

Die Indikationen für die rechtsseitige Trisektorektomie der hier behandelten 51 Patienten umfassten mehrheitlich zentrale Gallengangskarzinome und Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms. Der Häufigkeitsgipfel der Altersverteilung der hier eingeschlossenen Patienten zwischen dem 55. und 66. Lebensjahr spiegelt die Prävalenz maligner Erkrankungen, besonders aber des intrahepatischen Gallengangskarzinoms, in dieser Altersgruppe wieder (de Groen et al., 1999; Olnes und Erlich, 2004; Malhi und Gores, 2006; Sieghart, 2011).

Ein erwartetes Restlebertvolumen von gleich oder unter 20% stellte bei 31 unserer Patienten (60,8%) eine Indikation für eine präoperative Chemoembolisation dar. Es besteht Uneinigkeit darüber, welches Minimalvolumen der Leber nach der Resektion eine ausreichende Funktion gewährleistet. Man geht einerseits davon aus, dass weniger als 25% des präoperativen Volumens bei unverändertem Lebergewebe nicht ausreichen, um ein postoperatives Leberversagen zu vermeiden (de Baere et al., 1993; de Baere et al., 1996; Miyagawa und Kawasaki, 2001), und andererseits, dass eine Embolisation bei einem Restlebertvolumen über 40% nicht erforderlich ist (Miyagawa und Kawasaki, 2001).

In Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors wurde bei 20 Patienten präoperativ eine Embolisation der rechten Leberarterie und bei 11 Patienten präoperativ eine Embolisation der rechten Pfortader durchgeführt. Das Ziel der Embolisation ist eine Verringerung der Tumorgroße im embolisierten Leberanteil und eine Hypertrophie des gesunden Leberbereichs, so dass insgesamt eine Vergrößerung des Restlebertvolumens resultiert (Graham et al., 1993; Kubota et al., 1997; Miyagawa und Kawasaki, 2001; Shoup et al., 2003; Lee und Hwang, 2005; Lindner et al., 2006; Aussilhou et al., 2008). Die Mechanismen der durch die Embolisation verursachten Hypertrophie sind noch nicht vollständig geklärt. Man beobachtete im Tierexperiment und in der klinischen Anwendung eine deutlich erhöhte DNA-Synthese im nicht embolisierten Leberanteil, die einer kompensatorischen Proliferation von Hepatozyten und Endothelzellen vorausging (Rozga et al., 1986). Auch scheinen die gleichen Zytokine, Wachstumsfaktoren und Hormone eine Rolle zu spielen, die eine Leberregeneration nach der Teilresektion unterstützen (Nakamura et al., 1989; Akerman et al., 1992; Michalopoulos und DeFrances, 1997; Elias et al., 1999). Die Regenerationsraten sind dabei entscheidend vom Zustand des Lebergewebes abhängig. Sie liegen in gesundem Lebergewebe bei 12-21 cm<sup>3</sup> pro Tag, in zirrhotischem Gewebe dagegen nur bei etwa 9 cm<sup>3</sup> pro Tag (Kinoshita et al., 1986; Shimamura et al., 1997). Auch bei Patienten mit chronischer Hepatitis, Steatose oder Cholestase, d.h. bei eingeschränkter Leberleistung, ist sowohl die Regenerationsfähigkeit der Leber eingeschränkt als auch ein größeres Restlebertvolumen erforderlich (Miyagawa und Kawasaki, 2001). Üblicherweise wartet man – wie in der vorliegenden Untersuchung – vier bis sechs Wochen nach der Embolisation ab, um die kompensatorischen Möglichkeiten auszuschöpfen, bevor die Teilresektion durchgeführt wird (Pfeifer, 1993; Hager, 1996; Bruhn et al., 2003; Gallkowski et al., 2003). Hierbei ist allerdings zu bedenken, dass es im Zuge der Leberregeneration durch die Aktivierung von Wachstumsfaktoren auch zu einer Beschleunigung des Metastasenwachstums kommen kann (Elias et al., 1999).

Trotz der Bemühungen um eine postoperativ ausreichende Funktionskapazität der Restleber lässt sich eine Leberinsuffizienz nicht immer verhindern. Man versteht hierunter grundsätzlich das allmähliche Leberversagen, d.h. das Erlöschen der Leberfunktion bis hin zum hepatischen Koma. Die Ursachen liegen dabei in der Zerstörung des anatomisch-physiologischen

Gewebeaufbaus der Leber, wodurch es zu der Einstellung der Arbeit der Leberzellen sowie der nicht mehr ausreichenden Durchblutung des Lebergewebes kommt. Es erfolgt ein Nebeneinander von Gewebeuntergang und Regeneration durch eine knotige Veränderung und Fibrosierung des Lebergewebes, wodurch die Synthese- und Entgiftungsfunktion der Leber allmählich zerstört wird. Durch den erhöhten Gewebedruck durch das Ersatzgewebe staut sich das Blut der Pfortader vor der Leber und es kommt zur portalen Hypertension. Die weiteren Folgen der Leberinsuffizienz können Ikterus, hepatorenales Syndrom, Blutgerinnungsstörungen, Hypalbuminämie mit Aszites, portosystemische Anastomosen sowie Stauungskatarrhe des Darmes und endokrine Störungen sein. Die beeinträchtigte Entgiftungsfunktion der Leber führt über den Anstieg von beispielsweise Ammoniak, Mercaptanen, Gamma-Aminobuttersäure, kurzkettigen Fettsäuren sowie Aminosäuren zur hepatischen Enzephalopathie und zum Leberkoma. Parallel zu diesen Vorgängen werden andere Organe in Mitleidenschaft gezogen, so dass darüber hinaus ein Multiorganversagen einsetzen kann (Pfeifer, 1993; Young et al., 2001; Sallmann und Fuhrmann, 2004; Vaupel, 2004).

Wie bereits angesprochen, ist die Leberinsuffizienz eine der gefürchtetsten Komplikationen im Rahmen der Leberteilresektion. Sie wird durch zahlreiche patientenabhängige Risikofaktoren wie beispielsweise vorbestehende Lebererkrankungen (Zirrhose, Steatose, Fibrose, Cholangitis) und Komorbiditäten, neoadjuvante Tumorbehandlungen, fortgeschrittenes Alter über 65 Jahren sowie Malnutrition und einen schlechten Allgemeinzustand begünstigt (van den Broek et al., 2008; Heise et al., 2010; Schreckenbach et al., 2012). Im Rahmen der Leberchirurgie gilt es daher, die Patienten sorgfältig auszuwählen und zusätzliche operationsbedingte Risikofaktoren, wie einen exzessiven intraoperativen Blutverlust über 1250 ml und sehr lange Operationszeiten, besonders aber ein zu kleines Restlebervolumen zu vermeiden (Scheele, 2001; Heise et al., 2010; Schreckenbach et al., 2012). Das zu kleine Restvolumen, das im englischen Sprachgebrauch heute häufig als SSS-Syndrom („small-for-size-syndrome“) bezeichnet wird, entsteht vermutlich auf der Basis einer Hyperperfusion im verbleibenden Lebergewebe: Der durch die Resektion verursachte plötzliche Parenchymverlust bewirkt einen Druckanstieg in der Restleber. In der Folge entsteht ein Kreislauf aus sinusoidaler Dilatation, Scherspannung, hämorrhagischer Infiltration, zentrilobulärer Nekrose, Störungen der Synthesefunktionen und Hemmung der Zellproliferation (Clavien et al., 2003; Demetris et al., 2006). Ein anderer Entstehungsweg der Leberinsuffizienz ist ein postoperativ fortschreitender Hepatozytenverlust besonders bei hämodynamisch wirksamen Komplikationen wie Nachblutungen, Pfortaderthrombosen, Hypotonie oder septischen Komplikationen. Hierdurch kommt es zu einer Imbalance zwischen Regenerationsprozessen und kontinuierlichem Parenchymverlust mit einem eher schleichenden Einsetzen der Leberinsuffizienz (Garcea und Maddern, 2009; Heise et al., 2010).



Bis heute besteht Unsicherheit über die Größe des Minimalvolumens, welches erforderlich ist, um ein solches Leberversagen zu vermeiden. In der vorliegenden Untersuchung kam es nach der rechtsseitigen Trisektorektomie bei 15 von 51 Patienten (29,4%) postoperativ zu einer Leberinsuffizienz. Literaturangaben zur Häufigkeit der Leberinsuffizienz nach einer Leberteilresektion differieren teilweise erheblich und betragen zwischen 0 und 30% (Garcea und Maddern, 2009). Die Ursachen für die stark schwankenden Angaben liegen einerseits an einer fehlenden verbindlichen Definition des Begriffs Leberversagen (Hammond et al., 2011). Es wurden verschiedentlich Versuche zu einer Vereinheitlichung unternommen, und Scoring-Systeme auf der Basis der Bilirubin-Konzentrationen im Serum und der Quickwerte (Balzan et al., 2005; Rahbari et al., 2011) beziehungsweise zu den genannten Parametern zusätzlich der Serumlaktatwerte und einer begleitenden Enzephalopathie-Ausprägung (Schindl et al., 2005) entwickelt. Jedoch hat sich bisher kein allgemeingültiges Konzept durchgesetzt (Schreckenbach et al., 2012). Andererseits differieren die Studien hinsichtlich der Zusammensetzung der Patientenpopulationen und besonders des Ausmaßes der durchgeführten Teilresektionen einschließlich von Modifikationen der Standardresektionen. Ungenauigkeiten bei der Ermittlung der Restvolumina kommen hinzu (Shoup et al., 2003; Lee und Hwang, 2005).

Einen Ansatz zur Vergleichbarkeit der Studien bietet die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Restlebervolumen und der Entstehung einer Leberinsuffizienz. In der vorliegenden Untersuchung entwickelte sich eine Leberinsuffizienz nur bei 18,2% der Patienten mit einem absoluten Restlebervolumen gleich und über 450 ml, aber bei 50,0% der Patienten mit einem absoluten Restlebervolumen gleich und unter 250 ml. Dieser Unterschied zwischen den Patientengruppen, die in 50ml-Schritten anhand des absoluten Restlebervolumens kategorisiert wurden, erwies sich aber nicht als statistisch signifikant. Ein Absolutwert, ab dem eine Leberinsuffizienz mit großer Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist, kann anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht postuliert werden. An anderer Stelle wurde ein Restvolumen von 299 ml als Grenzwert für das Entstehen einer Leberinsuffizienz genannt. Allerdings stammt dieser Wert aus einer Studie an lediglich zehn Patienten mit einer rechtsseitigen Trisektorektomie, und es wurde eine Standardabweichung von  $\pm 96$  ml angegeben, d.h. dass das Volumen bei dieser Patientengruppe ungefähr zwischen 200 und 400 ml schwankte (Shirabe et al., 1999).

Das relative Restlebervolumen erwies sich in der vorliegenden Studie als wenig aussagekräftiger. Es wurde in 5%-Schritten kategorisiert, und ab einer Reduzierung gleich und unter 25% zeigte sich eine Tendenz zu einer ansteigenden Häufigkeit der Leberinsuffizienz. Aber auch hier war keine statistische Signifikanz nachweisbar. Dennoch korreliert unser Ergebnis gut mit einer Studie von Garcea und Maddern (2009), die das minimal erforderliche Restlebervolumen bei Tumorpatienten mit 30% beziffern. Diesem Ergebnis schließen sich andere

Autoren (Walter et al., 2008; Laca et al., 2009) an. Nach den Beobachtungen von Shoup et al. (2003) an 30 Patienten mit rechtsseitiger Trisektorektomie ist ein relatives Lebervolumen von mindestens 25% zur Aufrechterhaltung der postoperativen Leberfunktion erforderlich. Nach der Trisektorektomie entstand bei 90% der Patienten mit einem Restlebervolumen von 25% und weniger eine Leberinsuffizienz, dagegen bei keinem Patienten mit einer größeren Leberreserve ( $p < 0.0001$ ). Auch in der vorliegenden Untersuchung starb kein Patient mit einem relativen Restlebervolumen von 25% und mehr. Clavien et al. (2003) halten aufgrund ihrer Erfahrungen mit der Resektion von mindestens zwei Segmenten bei 100 Patienten einen Schwellenwert von 25% für ausreichend. Der Forderung von Kubota et al. (1997) nach einem zu erhaltenden Lebervolumen von 40% nach rechtsseitigen, auch ausgedehnten, Teilresektionen kann sicher nicht generell entsprochen werden. Denn dieser Umfang des zu entfernenden Lebergewebes mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand zum Tumorgewebe ist bei einer rechtsseitigen Trisektorektomie nicht realistisch. Hierzu ist allerdings kritisch anzumerken, dass die Angaben von Kubota et al. (1997) auf der Basis von lediglich 15 Patienten erhoben wurden und dass die verwendete Messmethode der CT-Volumetrie als nicht sehr genau zu bewerten ist (Shoup et al., 2003; Mullin et al., 2005).

In der vorliegenden Studie verstarben insgesamt 9 von 51 Patienten (17,6%). Bei den Daten zur Letalität und Morbidität schwanken Literaturangaben wegen der unterschiedlichen Studienbedingungen ganz erheblich und speziell zur Letalität nach rechtsseitiger Trisektorektomie sind nur vereinzelte Daten zu finden. Im Patientengut von Wei et al. (2003) traten bei 155 Patienten mit erweiterten Hemihepatektomien, hiervon 81,3% rechtsseitig, 13 Todesfälle (8,4%) auf. Rui et al. (2003) berichteten lediglich von einem Todesfall infolge einer Leberinsuffizienz unter 33 Patienten mit einer rechtsseitigen Trisektorektomie; sie errechneten hieraus eine „operative mortality“ von 3,0%. Ob weitere Todesfälle auftraten, die die Autoren als nicht unmittelbar mit dem chirurgischen Eingriff in Zusammenhang stehend betrachten, ist nicht bekannt. Shoup et al. (2003), unter deren 126 konsekutiven Patienten mit Leberteileresektionen sich auch 30 Patienten mit einer rechtsseitigen Trisektorektomie befanden, machten keine Angaben zur Mortalität. Auf dieser Datenbasis kann über das tatsächliche Letalitätsrisiko keine verallgemeinernde Aussage getroffen werden.

Für zahlreiche Faktoren, für die ein Einfluss auf die Letalität nach rechtsseitiger Trisektorektomie angenommen werden darf, konnte in der vorliegenden Arbeit kein statistischer Zusammenhang zur Sterblichkeit nachgewiesen werden: unter ihnen die Parameter präoperative Gallengangsdekompression, zentrales Gallengangskarzinom, intraoperative Hilusokklusion, intraoperative Transfusion, zusätzliche Resektionen, Eröffnung/Rekonstruktion der Gallengänge, präoperative Pfortaderembolisation, präoperative Arterienembolisation, präopera-

tive Bilirubinkonzentration  $\leq 10$ mg/dl sowie präoperativer Quickwert. Für die einzelnen Kategorien sowohl des absoluten als auch des relativen Restleber Volumens konnten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Letalität nachgewiesen werden. Allerdings war die Letalität bei Patienten mit einem relativen Restleber Volumen unter 20% tendenziell höher als bei Patienten mit einem größeren relativen Restleber Volumen ( $p = 0,057$ ).

Alle neun verstorbenen Patienten dieser Studie hatten an einer Leberinsuffizienz gelitten. Es verstarben 9 von 15 Patienten (60%) mit einer Leberinsuffizienz, d.h. eine Leberinsuffizienz überlebten nur 40% der Patienten, während alle Patienten ohne Leberinsuffizienz überlebten ( $p < 0,001$ ). Die Angaben anderer Autoren zu Todesfällen infolge einer Leberinsuffizienz nach Leberteileresektionen reichen bis zu 100% (Shirabe et al., 1999). Der Grund für die hohe Letalität ist, dass die Leberinsuffizienz sowohl Folge als auch Ursache zahlreicher weiterer Komplikationen ist, die ihrerseits mit einem hohen Mortalitätsrisiko verbunden sind, wie beispielsweise Nierenversagen, Pneumonie, Anastomoseninsuffizienz und Multiorganversagen (Young et al., 2001; Sallmann und Fuhrmann, 2004; Vaupel, 2004).

Außer einer Leberinsuffizienz traten bei den Patienten zahlreiche weitere Komplikationen auf. Insgesamt kam es nach der rechtsseitigen Trisektorektomie bei 22 von 51 Patienten (43,1%) zu multiplen Komplikationen. Dieser hohe Anteil ist in Zusammenhang mit der umfangreichen Resektion zu sehen, da mit zunehmendem Ausmaß der Gewebeentfernung das Komplikationsrisiko statistisch hoch signifikant zunimmt (Jarnagin et al., 2002). Jarnagin werteten die Daten von 1803 konsekutiven Patienten aus, die sich einer Teilresektion der Leber unterzogen hatten. Die Morbidität hatte bei 468 Patienten mit einer einfachen Hepatektomie von weniger als drei Segmenten 31% betragen, bei 447 Patienten mit einer komplexen Hepatektomie von mehr als drei Segmenten dagegen 57% ( $p = 0,007$ ). Benzoni et al. (2007) berichteten für ihre 134 Patienten mit Leberresektionen eine Gesamtkomplikationsrate von 48%. Unter den Patienten befanden sich auch 10 Personen mit einer rechtsseitigen Trisektorektomie, für die keine Mortalitätsrate genannt wird; laut multivariater Analyse erhöhte diese Resektionsart jedoch die Komplikationshäufigkeit statistisch hoch signifikant.

Biliäre Leckagen kamen bei 8 Patienten (15,7%) als Komplikation vor. Hiermit liegt die Häufigkeit an der Obergrenze der Literaturangaben, die von 3 bis 16% reichen (Tanaka et al., 2002). Allerdings ist sie eng mit dem Ausmaß der Resektion korreliert und daher nach größeren Gewebeentfernungen, wie sie auch die in der vorliegenden Untersuchung durchgeführte rechtsseitige Trisektorektomie darstellt, besonders häufig (Lo et al., 1998; Yamashita et al., 2001).

An einer postoperativen Cholangitis, d. h. einer Entzündung der intra- und extrahepatischen Gallengänge und Gallenwege, litten 6 Patienten (11,8%). Ursache der Entzündung können

Bakterien (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* und Enterokokken und *Proteus*) sein, die bedingt durch einen Gallengangverschluss vom Darm aus in das Gallengangssystem eindringen. Denkbar ist auch eine lokale Infektion im Bereich der Resektionsfläche beziehungsweise –höhle über freigesetzte bakterielle Endotoxine oder hepatotoxische Zytokine. Die Häufigkeit der hier beobachteten Cholangitiden entspricht Literaturangaben (Virani et al., 2007; Garcea und Maddern, 2009; Farid et al., 2010).

Neben der Leberinsuffizienz stellt auch ein Nierenversagen eine häufige Komplikation bei Hepatektomien dar. Ein reversibler Ausfall der exkretorischen Nierenfunktion kam bei zehn Patienten (19,6%) vor. In Zusammenhang mit schweren Leberfunktionsstörungen entsteht zunächst eine portale Hypertension und ausgeprägte Vasodilatation im mesenterialen Splanchnikusgebiet. Durch verschiedene Gegenregulationen resultiert eine Abnahme des effektiven Blutvolumens mit dem Ergebnis einer renalen Vasokonstriktion und Hypoperfusion (Moore, 1997; Gines et al., 2003). Erholung ist im Rahmen der Leberregeneration möglich, allerdings kann die Niereninsuffizienz neben anderen Faktoren auch zur Entstehung eines Multiorganversagens beitragen: Im hier ausgewerteten Krankengut erholten sich 3 von 10 Patienten, während es bei den übrigen 7 Patienten zu einem Multiorganversagen kam.

Das Multiorganversagen ist dadurch gekennzeichnet, dass meistens aufeinander folgend eine Vielzahl von Organen ihre Funktionalität verringern bzw. komplett einstellen. Es endet meistens letal. In dieser Studie trat das Multiorganversagen bei 8 Patienten (15,7%) auf und bei 7 Patienten (87,5%) wurde es unter den Todesursachen aufgeführt. Die Nennung des Multiorganversagens als Komplikation erfolgt in der Literatur nur selten; meist wird es als Endstadium der Leberinsuffizienz gezählt. Ein Multiorganversagen wird explizit als Komplikation der Leberresektion in zwei Studien genannt und kommt dort in einer Häufigkeit von 3% (Lesurtel et al., 2005) und 9,2% vor (Lee und Hwang, 2005).

Respiratorische Komplikationen, d.h. eine gestörte Atemmechanik, Oxygenation oder Ventilation stellte bei 9 Patienten (17,6%) die Indikation für eine Reintubation dar. Die Beatmungsunterstützung erfolgte nach dem Grundsatz: so viel wie nötig und so wenig wie möglich. Die eher strenge Indikationsstellung zur Reintubation beruht auf einem erhöhten Pneumonierisiko in Zusammenhang mit der maschinellen Beatmung mit endotrachealer Intubation und der Beatmungsdauer. In der vorliegenden Untersuchung entstand eine Pneumonie bei 5 Patienten (9,8%). Hiervon war bei drei Patienten (60%) eine Reintubation vorausgegangen. Allgemein ist eine Pneumonie mit einem hohen Mortalitätsrisiko verbunden, und sie gilt als häufigste infektiöse Todesursache während des stationären Aufenthaltes (Schroeder et al., 2006). Auch verstarben vier von fünf Patienten (80,0%) mit einer Pneumonie. Die Literaturangaben zu respiratorischen Komplikationen sind aus den bereits geschilderten Gründen schlecht mit den eigenen Ergebnissen vergleichbar. Die Häufigkeit reicht von 1% (Belghiti et

al., 2000) bis 17% (Jarnagin et al., 2002). Unter den Studien zur Trisektorektomie differenzieren nur Schröder et al. (2006) die Lungenkomplikationen und berichten von 7,2% Reintubationen und 9,2% Pneumonien.

Eine häufige Komplikation bei Patienten betraf Wundinfektionen (n = 14; 27,5%). Diese werden häufig durch die endogene Keimflora beziehungsweise durch Mikroorganismen, die in den oberflächlichen, verhornenden Schichten der Haut und Haarfollikeln vorkommen, ausgelöst. Nach langer Antibiotikagabe kann es auch zu Pilzinfektionen mit *Candida albicans* und *Aspergillus* spp. kommen. Die Schädigung der Keime hängt in Zusammenhang mit deren Anzahl und Virulenz sowie dem Ausmaß der zerstörten Gewebe und der entstandenen Hohlräumen. In der untersuchten Kohorte haben aber sicher die geringen Abwehrkräfte der schwerkranken Patienten eine begünstigende Rolle gespielt (Young et al., 2001; Sallmann und Fuhrmann, 2004; Vaupel, 2004), so dass trotz strenger Einhaltung der erforderlichen Sorgfaltspflicht Wundinfektionen bei zahlreichen Patienten nicht zu vermeiden waren.

Zusammengefasst überschreiten die erhobenen Häufigkeiten sowohl der Letalität als auch der einzelnen Komplikationen einschließlich der Leberinsuffizienz häufig vergleichbare Angaben anderer Autoren (Shirabe et al., 1999; Jarnagin et al., 2002; Shoup et al., 2003; Wei et al., 2003; Tanaka et al., 2004; Lee und Hwang, 2005; Lesurtel et al., 2005). Die Ursache hierfür ist in einem teilweise zu geringen Restlebervolumen zu sehen. Nur die Parameter Restlebervolumen und Leberinsuffizienz in Kombination korrelierten mit der Letalität; alle neun verstorbenen Patienten hatten eine Leberinsuffizienz und ein relatives Restlebervolumen unter 25% aufgewiesen. Dies bedeutet, dass das Restlebervolumen im Hinblick auf die Prognose nach einer Leberteilresektion nicht allein ausschlaggebend ist. Entscheidend ist neben dem Restlebervolumen in großem Maße die präoperative Leberfunktion beziehungsweise die Prognose der residualen Leberfunktion (Fong et al., 1999; Kanzler et al., 2007; Rayya et al., 2008). Nur bei präoperativ normaler Leberfunktion korreliert das Restlebervolumen gut mit der postoperativen Funktion. Bei Patienten mit präoperativ eingeschränkter Funktion ist die Prognose vorsichtiger zu stellen, und die Parameter zur Diagnose beziehungsweise zur Einstufung des Schweregrades der jeweiligen Funktionsstörung haben hinsichtlich postoperativer Komplikationen wenig Aussagekraft (Fong et al., 1999; Kanzler et al., 2007; Rayya et al., 2008). Verbesserung soll hier ein neuer Test zur Bestimmung der maximalen Leberfunktionskapazität schaffen. Nach intravenöser Injektion von  $^{13}\text{C}$ -Methacetin wird die Cytochrom P450<sub>1A2</sub>-Kapazität in der Atemluft des Patienten gemessen, die Auskunft über den Parenchymzustand der Leber gibt (Stockmann et al., 2010). Erste Studien deuten auf einen großen prognostischen Werte des LIMax-Test hin (Lock et al., 2010; Stockmann et al., 2010; Lock et al., 2013; Muller et al., 2013).

## **6 Zusammenfassung**

### **Einleitung**

Die Intention einer rechtsseitigen Trisektorektomie ist die komplette Entfernung von Lebertumoren in kurativer Absicht. Infolge der Weiterentwicklung von Diagnostik, chirurgischer Technik und postoperativem Management haben die Komplikationen und die Sterblichkeit im Laufe der letzten Jahrzehnte abgenommen. Allerdings bleibt die postoperative Leberinsuffizienz ein Hauptgrund für Komplikationen und Letalität nach größerer Leberteilektomie. Da es nur wenige Publikationen zum mindestens erforderlichen Restlebertumenvolumen nach rechtsseitiger Trisektorektomie gibt, erfolgte die vorliegende Untersuchung, um das Restlebertumenvolumen als eine Referenzgröße für die postoperative Leberinsuffizienz zu bewerten.

### **Material und Methoden**

Alle benötigten Daten wurden den Krankenakten der Patienten entnommen. Bei den behandelnden Ärzten wurde außerdem der aktuelle Gesundheitszustand der Patienten erfragt.

Zwischen Januar 1988 und September 2006 wurden in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Berlin Charité 3189 Patienten einer Teillektomie der Leber unterzogen. Hiervon wurden 51 Patienten selektiert, bei denen aufgrund eines Tumors eine rechtsseitige Trisegmentektomie durchgeführt und prä- und postoperativ das relative Lebertumenvolumen bestimmt worden war. Es handelte sich um 34 Männer und 17 Frauen in einem medianen Alter von 62 Jahren (33-79 Jahre). Die Indikationen für die Trisektorektomie stellten zentrale Gallengangskarzinome (n = 33), Metastasen kolorektaler Karzinome (n = 9), intrahepatische Gallengangskarzinome (n = 5) sowie hepatozelluläre Karzinome und Gallenblasenkarzinome (jeweils n = 2) dar. Bei 31 Patienten (60,8%) wurde präoperativ eine Chemoembolisation (rechte Pfortader n = 11, rechte Leberarterie n = 20) durchgeführt.

Das Lebertumenvolumen wurde präoperativ durch Organvolumetrie mittels der „Summation of area“-Methode auf Basis von CT-Datensätzen und postoperativ durch Verdrängungsvolumetrie bestimmt.

### **Ergebnisse**

Das mediane gesamte Lebertumenvolumen betrug präoperativ 1840 ml (1180 bis 2830 ml). Postoperativ wurde mittels Verdrängungsvolumetrie ein medianes relatives Restlebertumenvolumen von 19,0% (6,7 bis 48,8%) bestimmt.

Es verstarben 9 von 51 Patienten (17,6%). Bei 22 Patienten (43,1%) kam es postoperativ zu Komplikationen: Leberinsuffizienz (29,4%), Wundinfektionen (27,5%), Nierenversagen (19,6%), Gallenleckage (15,7%), Multiorganversagen (15,7%), Cholangitis (11,8%), Pneumonie (9,8%), Thrombose (9,8%), Nachblutungen (7,8%), Anastomoseninsuffizienz (5,9%) und Lungenembolie (2,0%).

Das absolute Restlebertvolumen nach rechtsseitiger Trisektorektomie beeinflusste das Entstehen einer postoperativen Leberinsuffizienz und die Letalität nur tendenziell, aber nicht statistisch signifikant. Bei keinem Patienten mit einem relativen Restlebertvolumen von 25% und mehr entstand eine Leberinsuffizienz, und kein Patient mit einem absoluten Restlebertvolumen über 450 ml starb.

Bei der statistischen Analyse hatten nur das relative Restlebertvolumen und das Auftreten einer postoperativen Leberinsuffizienz einen relevanten Einfluss auf die Letalität. Alle neun verstorbenen Patienten hatten an einer Leberinsuffizienz gelitten ( $p = 0,001$ ) und ein relatives Restlebertvolumen unter 25% aufgewiesen ( $p = 0,057$ ).

Ein niedriges relatives Restlebertvolumen unter 20% war nicht prinzipiell mit dem Auftreten von Komplikationen verbunden. Von 22 Patienten mit postoperativen Komplikationen hatten 13 (59,1%) ein relatives Restlebertvolumen unter 20% und 9 (40,9%) über 20%. Ein geringes relatives Restlebertvolumen unter 20% beeinflusste aber das Auftreten eines Nierenversagens statistisch hoch signifikant ( $p = 0,005$ ) und war tendenziell mit der Entstehung einer postoperativen Pneumonie ( $p = 0,059$ ) und Multiorganversagen korreliert ( $p = 0,092$ ).

### **Schlussfolgerungen**

Die vorliegende Untersuchung an Patienten mit einer rechtsseitigen Trisektorektomie bestätigt die Erfahrungen anderer Studiengruppen an Patienten mit ausgedehnten Leberteilresektionen, dass ein relatives Restlebertvolumen unter 20% das Letalitätsrisiko und die Gefahr des Entstehens einer prognostisch ungünstigen Leberinsuffizienz deutlich erhöht. Zur Prognose trägt aber der präoperative Zustand des Leberparenchyms in entscheidendem Maße bei. Es scheint daher wichtiger zu sein, anstelle der Implementierung verbindlicher Grenzwerte für das Restlebertvolumen prognostisch zuverlässigere Kriterien – wie beispielsweise die mit dem LIMax-Test ermittelte präoperative Leberfunktion – näher zu untersuchen und zu definieren. Denn auch bei Patienten mit erwartetem geringen Restlebertvolumen muss eine umfangreiche Leberteilresektion nicht zwingend kontraindiziert sein, wenn das verbleibende Parenchym funktionstüchtig ist.

## 7 Summary

### **Liver insufficiency and complications after dexter liver trisectorectomy due to liver tumor – analysis with particular regard to residual liver volume**

#### **Introduction**

The aim of a dexter liver trisectorectomy is the complete excision of a liver tumor with curative intention. Due to advancements in diagnostic development, surgical technics and postoperative management complications and death rates have been dramatically reduced in the last decade. But the postoperative liver insufficiency is still the main reason for complications and lethality after a larger partial liver resection. Studies about the minimal residual volume after dexter liver trisectorectomy are lacking. Therefore this study was conducted to evaluate the residual liver volume as reference for a postoperative liver insufficiency.

#### **Material and Methods**

All data were extracted from the clinical patient documents. In addition we inquired the current state of health from the patients' attending physicians.

Between January 1988 and September 2006 a dexter liver trisectorectomy was conducted in 51 patients at the general, visceral and transplantation clinic at University Hospital Berlin Charité. There were 34 men and 17 women at a median age of 62 years old (33-79 years). The surgical indications were: central bile duct carcinoma (n = 33), metastases of colorectal carcinoma (n = 9), intrahepatic bile duct carcinoma (n = 5) as well as hepatocellular carcinoma and gallbladder carcinoma (n = 2 both). 31 patients (60.8%) were given a preoperative chemoembolization (right portal vein: n = 11, right hepatic artery: n = 20).

The liver volume was preoperatively determined by organ volumetry by means of "summation of area method" based on CT-data sets and postoperatively by expulsion volumetry.

#### **Results**

The preoperative median total liver volume was 1840 ml (1180-2830 ml). Postoperatively the median relative residual liver volume was 19.0% (6.7 up to 48.8%), measured by means of expulsion volumetry.

9 from 51 patients (17.6%) died. 22 patients (43.1%) had postoperative complications: liver insufficiency (29.4%), wound infections (27.5%), renal failure (19.6%), gallbladder leakage (15.7%), multi organ failure (15.7%), cholangitis (11.8%), pneumonia (9.8%), thrombosis



(9.8%), secondary bleeding (7.8%), anastomosis insufficiency (5.9%), pulmonary embolism (2.0%).

The absolute residual liver volume after dexter resection did not affect the development of postoperative liver insufficiency or lethality statistically significant. But none of the patients with a relative residual liver volume of  $\geq 25\%$  had a liver insufficiency and no patient with an absolute residual liver volume of more than 450 ml passed away. According to statistical analysis only the relative residual liver volume and the development of a postoperative liver insufficiency led to death. All deceased patients suffered from liver insufficiency ( $p = 0.001$ ) and showed a relative residual liver volume of  $< 25\%$  ( $p = 0.057$ ).

A low relative residual liver volume of  $< 20\%$  was not necessary associated with any complications. 13 out of 22 patients (59.1%) with postoperative complications had a relative residual liver volume of  $< 20\%$  and 9 patients (40.9%)  $\geq 20\%$ . A low relative liver volume  $< 20\%$  influenced the incidence of renal failure ( $p = 0.005$ ) and was in principle correlated with the development of postoperative pneumonia ( $p = 0.059$ ) and multi organ failure ( $p = 0.092$ ).

## **Conclusions**

Our examination on patients with a dexter trisectorectomy confirms previous experiences of other study groups on patients with extensive liver resections: a relative residual liver volume  $< 20\%$  increases the risk of death and of a prognostic unfavourable liver insufficiency. But the preoperative status of liver parenchyma makes a decisive contribution to prognosis. In stead of implementing limiting values for the residual liver volume, it would seem more appropriate to search and define prognostic more reliable criteria as the preoperative liver function measured by means of the LIMAx-test. As a matter of fact even in patients with an expected low residual liver volume a major resection must not necessary be contradicted if the remaining parenchyma is functioning.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Adson MA, Van Heerden JA. Major hepatic resections for metastatic colorectal cancer. *Annals of surgery* 1980;191:576-83.
2. Akerman P, Cote P, Yang SQ, et al. Antibodies to tumor necrosis factor-alpha inhibit liver regeneration after partial hepatectomy. *The American journal of physiology* 1992;263:G579-85.
3. Aussilhou B, Lesurtel M, Sauvanet A, et al. Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant. *J Gastrointest Surg* 2008;12:297-303.
4. Balzan S, Belghiti J, Farges O, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Annals of surgery* 2005;242:824-8, discussion 8-9.
5. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38-46.
6. Benzoni E, Cojutti A, Lorenzin D, et al. Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2007;392:45-54.
7. Birth M, Hildebrand P. Klassifikation und Technik der Leberresektion. In: Birth M, Ittel TH, Pereira PL, eds. *Hepatobiliäre und Pankreastumoren Interdisziplinäres Vorgehen*. Berlin: Springer, 2010:155-65
8. Bonney GK, Gomez D, Al-Mukhtar A, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad R. Indication for treatment and long-term outcome of focal nodular hyperplasia. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2007;9:368-72.
9. Bresnick E. Renerating liver: An experimental model for the study of growth. In: Busch H, ed. *Methods in cancer research*. New York - London: Academic Press, 1971:347-97
10. Bruhn HD, Gieseler F, Zurborn KH, Fölsch UR. Tumormarker. In: Bruhn HD, Fölsch UR, Kneba M, Löffler H, eds. *Onkologische Therapie: Behandlung von Leukämien, Lymphoden und soliden Tumoren*. Stuttgart, New York: Schattauer-Verlag, 2003:46-51
11. Cheng YF, Chen CL, Huang TL, et al. Single imaging modality evaluation of living donors in liver transplantation: magnetic resonance imaging. *Transplantation* 2001;72:1527-33.
12. Clavien PA, Selzner M, Rudiger HA, et al. A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Annals of surgery* 2003;238:843-50; discussion 51-2.

13. Cohnert TU, Rau HG, Buttler E, et al. Preoperative risk assessment of hepatic resection for malignant disease. *World journal of surgery* 1997;21:396-400; discussion 1.
14. Couinaud C. *Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson & Cie, 1957
15. de Baere T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V. Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology* 1996;24:1386-91.
16. de Baere T, Roche A, Vavasseur D, et al. Portal vein embolization: utility for inducing left hepatic lobe hypertrophy before surgery. *Radiology* 1993;188:73-7.
17. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *The New England journal of medicine* 1999;341:1368-78.
18. Demetris AJ, Kelly DM, Eghtesad B, et al. Pathophysiologic observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size syndrome. *The American journal of surgical pathology* 2006;30:986-93.
19. Eckart WU. *Geschichte der Medizin*. 5. Auflage. In: Eckart WU, ed. 5 ed. Heidelberg: Springer-Verlag, 2005:107-45
20. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142:1264-73 e1.
21. Elias D, De Baere T, Roche A, Mducreux, Leclere J, Lasser P. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *The British journal of surgery* 1999;86:784-8.
22. Ettorre GM, Sommacale D, Farges O, Sauvanet A, Guevara O, Belghiti J. Postoperative liver function after elective right hepatectomy in elderly patients. *The British journal of surgery* 2001;88:73-6.
23. Farid SG, Aldouri A, Morris-Stiff G, et al. Correlation between postoperative infective complications and long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastasis. *Annals of surgery* 2010;251:91-100.
24. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Annals of surgery* 1999;229:790-9; discussion 9-800.
25. Frericks BB, Kiene T, Stamm G, Shin H, Galanski M. CT-basierte Lebervolumetrie im Tiermodell: Bedeutung für die klinische Volumetrie im Rahmen der Leberlebendspende. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 2004;176:252-7.
26. Gallkowski U, Rudolph J, Layer G. Primäre Lebertumoren. In: Boese-Landgraf J, Gallkowski U, Layer G, Schalhorn A, eds. *Regionale Tumorthherapie*. Berlin: Springer-Verlag, 2003:99-143
27. Garcea G, Maddern GJ. Liver failure after major hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16:145-55.

28. Garcea G, Ong SL, Maddern GJ. Predicting liver failure following major hepatectomy. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2009;41:798-806.
29. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003;362:1819-27.
30. Gläser A. Geschwülste der Leber. In: Gläser A, ed. *Krebsoperationen*. Leipzig: Barth-Verlag, 1993:135-44
31. Graham E, Cohen AW, Soulen M, Faye R. Symptomatic liver hemangioma with intra-tumor hemorrhage treated by angiography and embolization during pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 1993;81:813-6.
32. Gressner AM. Leber. In: Renz H, ed. *Integrative klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin*. Berlin: de Gruyter, 2003:387-423
33. Hager ED. Komplementäre Onkologie. In: Hager ED, ed. *Komplementäre Onkologie: Adjuvante, additive, supportive Therapiekonzepte für Klinik und Praxis*. Stockdorf: Forum Medizinische Verlagsgesellschaft, 1996:11-43
34. Hammond JS, Guha IN, Beckingham IJ, Lobo DN. Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *The British journal of surgery* 2011;98:1188-200.
35. Heise M, Jandt K, Rauchfuss F, Settmacher U. Management von Komplikationen nach Leberresektionen. *Zentralblatt für Chirurgie* 2010;135:112-20.
36. Huguet C, Gavelli A, Chieco PA, et al. Liver ischemia for hepatic resection: where is the limit? *Surgery* 1992;111:251-9.
37. Huguet C, Nordlinger B, Bloch P, Conard J. Tolerance of the human liver to prolonged normothermic ischemia. A biological study of 20 patients submitted to extensive hepatectomy. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 1978;113:1448-51.
38. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Annals of surgery* 2002;236:397-406; discussion -7.
39. Kanzler S, Teufel A, Galle PR. [Liver function test to predict hepatic failure after liver resection--expensive and without clinical relevance?]. *Zentralblatt für Chirurgie* 2007;132:267-73.
40. Kapp N, Curtis KM. Hormonal contraceptive use among women with liver tumors: a systematic review. *Contraception* 2009;80:387-90.
41. Katabathina VS, Menias CO, Shanbhogue AK, Jagirdar J, Paspulati RM, Prasad SR. Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2011;31:1529-43.
42. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World journal of surgery* 1986;10:803-8.

43. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997;26:1176-81.
44. Laca L, Urdzik J, Dobrota FM, Polacek H. Limitations of liver resections. *Rozhl Chir* 2009;88:127-32.
45. Lang H, Sotiropoulos GC, Brokalaki EI, et al. Left hepatic trisectionectomy for hepatobiliary malignancies. *J Am Coll Surg* 2006;203:311-21.
46. Lee SG, Hwang S. How I do it: assessment of hepatic functional reserve for indication of hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:38-43.
47. Lemke AJ, Brinkmann MJ, Pascher A, et al. Voraussagegenauigkeit der präoperativen CT-gestützten Gewichtsbestimmung des rechten Leberlappens bezüglich des intraoperativen Transplantatgewichts bei Leberlappen-Lebendspendern. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 2003;175:1232-8.
48. Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H, McCormack L, Clavien PA. How should transection of the liver be performed?: a prospective randomized study in 100 consecutive patients: comparing four different transection strategies. *Annals of surgery* 2005;242:814-22, discussion 22-3.
49. Lindner P, Cahlin C, Friman S, et al. Extended right-sided liver resection for colorectal liver metastases--impact of percutaneous portal venous embolisation. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2006;32:292-6.
50. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
51. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Lai EC, Wong J. Biliary complications after hepatic resection: risk factors, management, and outcome. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 1998;133:156-61.
52. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.
53. Lock JF, Kotobi AN, Malinowski M, et al. Predicting the prognosis in acute liver failure: results from a retrospective pilot study using the LiMAX test. *Annals of hepatology* 2013;12:556-62.
54. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, et al. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2010;16:172-80.
55. Malhi H, Gores GJ. Review article: the modern diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006;23:1287-96.

56. Marzi I, Takei Y, Rucker M, et al. Endothelin-1 is involved in hepatic sinusoidal vasoconstriction after ischemia and reperfusion. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 1994;7 Suppl 1:S503-6.
57. McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future. *Clinics in liver disease* 2011;15:223-43, vii-x.
58. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science (New York, NY)* 1997;276:60-6.
59. Miyagawa S, Kawasaki S. Präoperative portale Embolisation zur Induktion von Leberhypertrophie. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2001;72:770-4.
60. Moore K. The hepatorenal syndrome. *Clin Sci* 1997;92:433-43.
61. Muller SA, Tarantino I, Corazza M, et al. A rapid and accurate new bedside test to assess maximal liver function: a case report. *Patient safety in surgery* 2013;7:11.
62. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *American journal of surgery* 2005;190:87-97.
63. Nakai T, Kawabe T, Shiraishi O, Shiozaki H. Prevention of bile leak after major hepatectomy. *Hepato-gastroenterology* 2004;51:1286-8.
64. Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, et al. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor. *Nature* 1989;342:440-3.
65. Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncology* 2004;66:167-79.
66. Parikh AA, Gentner B, Wu TT, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1082-8.
67. Patel T. Cholangiocarcinoma. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology* 2006;3:33-42.
68. Pearson K. On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *Philosophical Magazine Series 5* 1900;50:157-75.
69. Pfeifer U. Pathologie der Lebertumoren und tumorartige Läsionen der Leber. In: Reiser M, Steudel A, Hirner A, Kania U, eds. *Lebertumoren und portale Hypertension: Radiologische und chirurgische Aspekte*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1993:3-7
70. Pringle JH. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Annals of surgery* 1980;48:541-9.
71. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011;149:713-24.

72. Rau HG, Schauer R, Pickelmann S, et al. Dissektionstechniken in der Leberchirurgie. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2001;72:105-12.
73. Rayya F, Harms J, Bartels M, Uhlmann D, Hauss J, Fangmann J. Results of resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis and noncirrhosis. *Transplantation proceedings* 2008;40:933-5.
74. Rozga J, Jeppsson B, Bengmark S. Portal branch ligation in the rat. Reevaluation of a model. *The American journal of pathology* 1986;125:300-8.
75. Rui JA, Wang SB, Chen SG, Zhou L. Right trisectionectomy for primary liver cancer. *World journal of gastroenterology : WJG* 2003;9:706-9.
76. Sachs L. *Angewandte Statistik*. 11. Auflage. Berlin: Springer, 2004
77. Sallmann HP, Fuhrmann H. Physiologische Aspekte der Leberfunktion. In: Engelhardt W, Breves G, eds. *Physiologie der Haustiere*. 2 ed. Stuttgart: Enke-Verlag, 2004:396-400
78. Scheele J. Anatomiegerechte und atypische Leberresektionen. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2001;72:113-24.
79. Schiano TD, Bodian C, Schwartz ME, Glajchen N, Min AD. Accuracy and significance of computed tomographic scan assessment of hepatic volume in patients undergoing liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:545-50.
80. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut* 2005;54:289-96.
81. Schreckenbach T, Liese J, Bechstein WO, Moench C. Posthepatectomy liver failure. *Digestive surgery* 2012;29:79-85.
82. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Annals of surgery* 2006;243:373-9.
83. Schroeder T, Nadalin S, Stattaus J, Debatin JF, Malago M, Ruehm SG. Potential living liver donors: evaluation with an all-in-one protocol with multi-detector row CT. *Radiology* 2002;224:586-91.
84. Seehofer D, Neuhaus P. Gallengangs- und Gallenblasenkarzinome. *Allgemein- und Viszeralchirurgie* up2date 2009;3:41-61.
85. Senn HJ. Solide Tumoren und hämatologische Onkologie. Tumoren des Gastrointestinaltraktes. In: Senn HJ, Drings P, Glaus A, et al, eds. *Checkliste Onkologie*. 5 ed. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag, 2001:263-95
86. Shimamura T, Nakajima Y, Une Y, et al. Efficacy and safety of preoperative percutaneous transhepatic portal embolization with absolute ethanol: a clinical study. *Surgery* 1997;121:135-41.
87. Shirabe K, Shimada M, Gion T, et al. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *J Am Coll Surg* 1999;188:304-9.

88. Shire AM, Roberts LR. Prevention of hepatocellular carcinoma: progress and challenges. *Minerva gastroenterologica e dietologica* 2012;58:49-64.
89. Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:325-30.
90. Sieghart W. Abnahme extrahepatischer und Zunahme intrahepatischer CCC-Formen - Epidemiologie des cholangiozellulären Karzinoms in Österreich. *Spectrum Onkologie, Sonderheft 03*. 2011
91. Starzl TE, Bell RH, Beart RW, Putnam CW. Hepatic trisegmentectomy and other liver resections. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1975;141:429-37.
92. Stewart GD, O'Suilleabhain CB, Madhavan KK, Wigmore SJ, Parks RW, Garden OJ. The extent of resection influences outcome following hepatectomy for colorectal liver metastases. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2004;30:370-6.
93. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2010;12:139-46.
94. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005;12:351-5.
95. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery* 2004;136:650-9.
96. Tanaka S, Hirohashi K, Tanaka H, et al. Incidence and management of bile leakage after hepatic resection for malignant hepatic tumors. *J Am Coll Surg* 2002;195:484-9.
97. Tocchi A, Mazzoni G, Brozzetti S, Miccini M, Cassini D, Bettelli E. Hepatic resection in stage IV colorectal cancer: prognostic predictors of outcome. *International journal of colorectal disease* 2004;19:580-5.
98. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2008;28:767-80.
99. Vanderkerken K, Bouwens L, Van Rooijen N, Van den Berg K, Baekeland M, Wisse E. The role of Kupffer cells in the differentiation process of hepatic natural killer cells. *Hepatology* 1995;22:283-90.
100. Vanderkerken K, Bouwens L, Wisse E. Characterization of a phenotypically and functionally distinct subset of large granular lymphocytes (pit cells) in rat liver sinusoids. *Hepatology* 1990;12:70-5.
101. Varshney S, Butturini G, Gupta R. Incidental carcinoma of the gallbladder. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2002;28:4-10.



102. Vaupel P. Stoffwechsel - Arbeit - Altern. In: Schmidt R, Lang F, Thews G, eds. Physiologie des Menschen. 29 ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2004:837-87
103. Virani S, Michaelson JS, Hutter MM, et al. Morbidity and mortality after liver resection: results of the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg* 2007;204:1284-92.
104. Walter J, Burdelski M, Bröring DC. Chances and risks in living donor liver transplantation. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105:101-7.
105. Wei AC, Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *The British journal of surgery* 2003;90:33-41.
106. Wittekind CH, Klimpfinger M, Sobin LH. TNM-Atlas. 5. Auflage. Heidelberg: Springer, 2005
107. Xiaodong H, Yi X, Chaoji Z, Zhenhuan Z, Jianxi Z. Overview for the diagnosis and treatment of gallbladder carcinoma. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih / Chinese Academy of Medical Sciences* 2000;15:115-8.
108. Yalcin S. Diagnosis and management of cholangiocarcinomas: a comprehensive review. *Hepato-gastroenterology* 2004;51:43-50.
109. Yamashita Y, Hamatsu T, Rikimaru T, et al. Bile leakage after hepatic resection. *Annals of surgery* 2001;233:45-50.
110. Yan BC, Hart JA. Recent developments in liver pathology. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2009;133:1078-86.
111. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2010;7:448-58.
112. Young JA, Cook I, Lingard MJ, van Lennep EW, Wegmann EA. Dünndarmmotilität und -sekretion, Leber und Pankreas. In: Klinker R, Silbernagel S, eds. *Lehrbuch der Physiologie*. 3 ed. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag, 2001:425-30

## 9 Danksagung

Beginnen möchte ich mit den Personen, denen meine Dissertation gewidmet ist, meinen Eltern Christel und Peter Ullmann. Ohne die grenzenlose und uneingeschränkte Unterstützung meiner Eltern in jeden Lebensbereichen könnte ich nicht in der Position sein, in der ich jetzt glücklicherweise bin. Sie waren immer für mich da und haben meine innere Ausgeglichenheit und Stärke aufgebaut, die ich während des Studiums der Veterinärmedizin, während meiner langen Dissertationszeit und in vielen Lebenssituationen gebraucht habe. Sie haben mir den Weg geebnet und auf Vieles für meinen Traum verzichtet. Danke.

Mein weiterer besonderer Dank gilt meinen Professoren. Als erster Gutachter hat mich Herr Professor Rudolph stets mit Anregungen unterstützt und mich dadurch fachlich gefördert, weiter zu suchen und zu hinterfragen. Ich danke ihm für seinen Glauben daran, mein Thema in der Onkologie zu suchen und dieses als zuständiger Professor der Veterinärmedizin zu unterstützen.

Herrn Professor Jonas bin ich ebenfalls für sein zweites Gutachten zu besonderem Dank verpflichtet. Als ich mich bei ihm vorgestellt habe, war ihm bewusst, dass ich aus einem anderen medizinischen Bereich komme, aber er ließ sich nicht davon abschrecken und nahm mich als Doktorandin auf. Unabhängig von dieser Tatsache unterstützte er mich und hat sich für mich Zeit genommen, obwohl er eigentlich nie richtig viel Zeit hatte.

## 10 Erklärung

Ehrenwörtliche Erklärung zu meiner Dissertation mit dem Titel „Leberinsuffizienz und Komplikationen nach rechtsseitiger Trisektorektomie bei Lebertumoren – Analyse unter spezieller Betrachtung des Restlebertumors“

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit erkläre ich, dass ich die beigefügte Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe. Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Ich versichere außerdem, dass ich die beigefügte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Hamburg, 15. August 2014

Christina Ullmann