

## 5. Diskussion

Besonders nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen wie Leberteileresektionen muss mit einer überschießenden systemischen inflammatorischen Stressreaktion gerechnet werden. Postoperative Komplikationen wie Mikrozirkulationsstörungen, Erhöhung der Gefäßpermeabilität und daraus folgende Konsequenzen wie Ödembildung, SIRS, Multiorgandysfunktionen und schließlich sogar Organversagen erschweren dabei die postoperative Rekonvaleszenz des Patienten und führen zu erhöhter Morbidität und Mortalität. In tierexperimentellen sowie auch in klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die laparoskopische und somit minimal invasive Chirurgie im Vergleich zu konventionell durchgeführten Operationen eine signifikant geringere postoperative systemische Stressreaktion hervorruft [72, 73]. Da nicht alle chirurgischen Eingriffe sinnvoll laparoskopisch durchgeführt werden können, stellt sich die Frage, ob es nicht möglich ist, das Immunsystem medikamentös so zu beeinflussen, dass der Patient klinisch davon profitiert.

Geht man davon aus, dass die derzeit gültige Hypothese einer inadäquaten, exzessiven systemischen Entzündungsreaktion als Folge eines Traumas als Mitauslöser für ein posttraumatisches Organversagen verantwortlich ist, so erscheinen Therapieansätze sinnvoll, welche die Hyperaktivierung der körpereigenen Abwehrsysteme auf breiter Basis hemmen können. Hier kann der präoperative Einsatz von hochdosierten Glucocorticoiden ein wirkungsvoller Ansatz im Sinne einer Modulation bzw. Hemmung der Hyperaktivierung der immunologischen Effektorsysteme sein.

Bei herz- und gefäßchirurgischen Eingriffen wurde ein positiv modulierender Effekt der präoperativen Hochdosis-Steroidtherapie hinsichtlich der Hyperaktivierung des Immunsystems nachgewiesen. In der aortocoronaren Bypasschirurgie wurde in der Arbeit von Kawamura et al. mit jeweils zehn Patienten pro Behandlungsgruppe postoperativ eine signifikant niedrigere IL-6-Plasmakonzentration in der Patientengruppe beobachtet, welche unmittelbar präoperativ mit Methylprednisolon (30 mg/kg KG) behandelt wurde [9]. Komori et al. zeigten, dass bei Patienten, die präoperativ vor elektiven Rekonstruktionen von Bauchortenaneurysmata 1 g Methylprednisolon erhielten, der postoperative IL-6-Plasmaspiegel signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe war (Steroid- und Kontrollgruppe jeweils n=10) [12]. Ziel und Hypothese der vorliegenden Arbeit war es, die hemmende Wirkung der präoperativen Hochdosis-Steroidgabe auf die frühe postoperative IL-6-Synthese nachzuweisen. Primärer End-

punkt zur Beurteilung der Effektivität der Glucocorticoidgabe war eine Verringerung der postoperativen Zytokinsynthese, gemessen an der Plasmakonzentration des IL-6 am ersten postoperativen Tag. Die Hypothese ( $H_A$ , Alternativhypothese) der vorliegenden Studie wurde somit bestätigt.

## **5.1 Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der Zytokinmessungen**

Bei den Messergebnissen der proinflammatorischen Zytokine (IL-6, IL-8 und TNF- $\alpha$ ) zeigten sich z. T. signifikante Unterschiede zwischen der Steroid- und Kontrollgruppe.

Die IL-6-Plasmakonzentration war in der Steroidgruppe am ersten und zweiten postoperativen Tag signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Die frühe postoperative supprimierende Glucocorticoidwirkung auf die Freisetzung von IL-6 scheint dadurch bestätigt zu sein. Auch schon vier Stunden postoperativ war zu beobachten, dass die IL-6-Konzentration in der Steroidgruppe deutlich niedriger war als in der Kontrollgruppe. Wir vermuten, dass die präoperativ verabreichte Methylprednisolondosis bereits zu dem frühen Zeitpunkt von vier Stunden nach der Operation ausreichte, um eine effektive hemmende Wirkung auf die IL-6-Synthese und -sekretion zu erzielen. Die signifikant niedrigeren IL-6-Konzentrationen in der Steroidgruppe am ersten und zweiten postoperativen Tag bestätigen die Effektivität der für die vorliegende Studie gewählten, einmalig verabreichten Glucocorticoiddosierung von 30 mg/kg KG.

Shimada et al. gaben präoperativ ebenfalls 30 mg/kg KG Methylprednisolon, jedoch wurden unmittelbar nach der Operation und am ersten postoperativen Tag jeweils 1 mg Methylprednisolon zusätzlich gegeben. Die IL-6-Konzentrationen waren direkt nach der Operation und am ersten und dritten postoperativen Tag sowie die CRP-Werte am dritten postoperativen Tag in der Steroidgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse korrelierten mit einer besseren postoperativen Leberfunktion [14]. Yamashita et al. verabreichten einmalig 500 mg Methylprednisolon i.v. unabhängig vom Körpergewicht zwei Stunden vor der Operation. Der IL-6-Plasmaspiegel in der Steroidgruppe war hier sechs Stunden postoperativ sowie am ersten und dritten postoperativen Tag signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe [74]. Schulze et al. untersuchten in ihrer Studie 24 Patienten, die sich einer laparotomischen Kolonresektion unterzogen. Die Patienten, die der Steroidgruppe zugeordnet wurden, erhielten 30 mg/kg KG Methylprednisolon 90 Minuten vor der Nar-

koseeinleitung. Die IL-6-Konzentration in der Steroidgruppe blieb postoperativ unverändert, der Plasmaspiegel in der Kontrollgruppe war signifikant erhöht [75].

In der vorliegenden Studie ergab die Messung am dritten postoperativen Tag einen weiteren IL-6-Konzentrationsabfall in der Steroidgruppe; der Unterschied war zwar nicht mehr signifikant, doch ist zu bemerken, dass sich der gemessene Wert dem präoperativen IL-6-Ausgangswert annäherte, während in der Kontrollgruppe die IL-6-Konzentration weiter erhöht blieb. Die supprimierende Glucocorticoidwirkung auf die IL-6-Synthese war auch drei Tage postoperativ offensichtlich noch vorhanden. Eine einmalige Hochdosis-Steroidgabe von 30 mg/kg KG scheint ausreichend zu sein, die IL-6-Synthese bis zum einschließlich dritten postoperativen Tag suffizient zu hemmen. Am siebten postoperativen Tag zeigte die IL-6-Plasmakonzentration in der Steroidgruppe einen leichten Anstieg, doch lag der gemessene Wert unterhalb des Referenzbereiches.

Im Gegensatz zu anderen vergleichbaren Studien konnte in unserer Arbeit bei den Leberteilresektionen auf die Durchführung des Pringle-Manövers verzichtet werden. Obwohl dadurch das Risiko für Ischämie-Reperfusionsschäden verringert wurde, kam es trotzdem zu einer generalisierten proinflammatorischen Reaktion, welche jedoch durch die präoperative Hochdosis-Methylprednisolongabe suffizient gehemmt wurde.

Der IL-8-Plasmaspiegel war in der Steroidgruppe am zweiten und dritten postoperativen Tag ebenfalls signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Bereits vier Stunden nach der Operation zeigte sich ein Konzentrationsabfall in der Steroidgruppe, während in der Kontrollgruppe zu diesem Zeitpunkt sehr hohe IL-8-Werte gemessen wurden. Im gesamten Messverlauf waren die IL-8-Konzentrationen in der Steroidgruppe niedriger als in der Kontrollgruppe. Auch anhand des proinflammatorischen Zytokins IL-8 lässt sich somit nachweisen, dass durch die hochdosierte Steroidgabe die postoperative inflammatorische Reaktion effektiv supprimiert wird.

Bezüglich der TNF- $\alpha$ -Werte ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen, jedoch war zu erkennen, dass die TNF- $\alpha$ -Konzentrationen in der Steroidgruppe im postoperativen Messverlauf deutlich niedriger waren als in der Kontrollgruppe. Hieraus lässt sich deuten, dass die Hochdosis-Steroidgabe ebenfalls supprimierend auf die TNF- $\alpha$ -Synthese wirkt.

Die Messergebnisse des antiinflammatorisch wirkenden Zytokins IL-10 zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In der Steroidgruppe fiel der IL-

10-Wert nach einem Konzentrationsanstieg vier Stunden postoperativ und am ersten postoperativen Tag annähernd auf den präoperativen Ausgangswert zurück, während in der Kontrollgruppe postoperativ kontinuierlich hohe Konzentrationen, mit einem Maximalwert am ersten postoperativen Tag, gemessen wurden. Insgesamt ließ sich im Messverlauf bei den Patienten der Steroidgruppe eine eher niedrigere IL-10-Konzentration als in der Kontrollgruppe beobachten. Da IL-10 nach einer Leber- teilresektion die TNF- $\alpha$ -Synthese inhibiert, welche wiederum eine entscheidende Rolle für die Leberregeneration spielt [62], deuten unsere Ergebnisse eher auf einen günstigen Einfluss der Steroidgabe auf die IL-10-Konzentration hin. Ein niedriger IL-10-Spiegel bedeutet hier eine verminderte Hemmung der TNF- $\alpha$ -Synthese und somit einen positiven Effekt auf den Ablauf der Leberregeneration. Dies bedeutet wiederum, dass durch die Hochdosis-Steroidgabe die Immunkompetenz der Patienten unbeeinflusst bleibt. Eine unphysiologische Erhöhung des IL-10-Plasmaspiegels kann zu einer Immunsuppression führen [20]. Ein wichtiger Marker der Immunkompetenz ist die Typ-2-Zytokinexpression in T-Zellen; eine Überexpression von IL-10 in T-Zellen korreliert mit einer monozytären Deaktivierung und einem erhöhten Risiko, postoperative Infektionen zu entwickeln [76]. Aus diesen Gründen ist ein Gleichgewicht aus pro- und antiinflammatorischen Zytokinen notwendig, um eine adäquate postoperative Immunantwort gewährleisten zu können. Eine hyper- oder hypoinflammatorische Reaktion kann zu einer geschwächten Immunabwehr mit u. a. daraus folgenden postoperativen Infektionen und septischen Komplikationen führen [77]. Eine Überproduktion von Zytokinen, pro- oder antiinflammatorisch wirksam, kann zu SIRS mit konsekutivem Multiorganversagen führen [78].

## **5.2 Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der Messungen der monozytären HLA-DR-Expression und der TNF- $\alpha$ -Synthese nach LPS-Stimulation**

Die Messungen der monozytären HLA-DR-Expression ergaben keine signifikanten Unterschiede in der Steroid- und Kontrollgruppe. Während des gesamten Messverlaufes waren in beiden Gruppen nahezu identische Werte zu beobachten. Wir vermuten daher, dass die Hochdosis-Steroidgabe keinen supprimierenden Einfluss auf die monozytäre HLA-DR-Expression hat und somit die zelluläre Immunkompetenz der Patienten unbeeinträchtigt bleibt. Die HLA-DR-Expression auf Monozyten ist ein indirekter Marker der T-Zell-Immunkompetenz. Eine verminderte monozytäre

HLA-DR-Expression ist assoziiert mit einer verminderten Fähigkeit der Monozyten, Antigene auf ihrer Oberfläche zu präsentieren und TNF- $\alpha$  und IL-1 zu sezernieren [76].

Obwohl die präoperative Gabe von Methylprednisolon die inflammatorische Reaktion scheinbar signifikant reduziert, bestehen nach wie vor Bedenken bezüglich negativer Effekte auf den Immunstatus, die Leberregeneration nach einer Leberteilresektion sowie die postoperative Wundheilung. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die präoperative Steroidgabe die zelluläre Immunität nicht beeinflusst. Wir konnten keinen Unterschied in der postoperativen Expression der HLA-DR auf Monozyten im Vergleich zwischen der Steroid- und Kontrollgruppe feststellen. Eine verminderte monozytäre HLA-DR-Expression ist ferner assoziiert mit einem erhöhten Infektionsrisiko [79]. Yamashita et al. berichteten, dass die präoperative Steroidgabe den Candida-Antigenspiegel sowie die Serumwerte des IAP, eines Glykoproteins, welches das Tumorstadium aktiviert, supprimiert [74]. Daraus folgerten sie, dass die präoperative Steroidgabe die postoperative Immunfunktion aufrechterhielt. Dieses ist gerade in der onkologischen Chirurgie von großem klinischem Interesse, nicht allein aufgrund des verringerten Risikos für septische Komplikationen, sondern auch aufgrund der Tatsache, dass zirkulierende Tumorzellen durch einen stabilen Immunstatus gehemmt werden, Metastasen zu entwickeln [80].

Die TNF- $\alpha$ -Konzentration nach LPS-Stimulation war vier Stunden postoperativ in der Steroidgruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Durch die Stimulation mit LPS werden Monozyten angeregt, Zytokine, v. a. TNF- $\alpha$  zu sezernieren. Nach der hochdosierten Methylprednisolongabe kam es zu einer vorübergehenden Immunsuppression, die die TNF- $\alpha$ -Synthese nach einer Stimulation mit LPS vermindert hat. Die Ergebnisse zeigen, dass durch die Steroidgabe die proinflammatorische Zytokinantwort reduziert wird und dass die Dosis von 30 mg/kg KG Methylprednisolon ausreichend ist, um die Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine zu hemmen. Die Suppression der Zytokinproduktion durch Steroide basiert auf einer Hemmung der mRNA-Induktion; Steroide haben deshalb keine Wirkung auf bereits freigesetzte Zytokine [14].

### **5.3 Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der PCT-Messungen**

Die Ergebnisse der PCT-Messungen ergaben in der Steroidgruppe im Vergleich zum präoperativen PCT-Ausgangswert nahezu keine postoperativen Konzentrations-

veränderungen. In der Kontrollgruppe hingegen konnte unmittelbar postoperativ und am ersten und zweiten postoperativen Tag ein deutlicher Konzentrationsanstieg beobachtet werden. Obwohl die Kontrollgruppe einen PCT-Anstieg von 480% zeigte und die PCT-Spiegel in der Steroidgruppe dagegen nahezu unverändert blieben, war der Unterschied zwischen den Gruppen aufgrund der großen Standardabweichungen in der Kontrollgruppe am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag nicht signifikant. Wir vermuten, dass durch die hochdosierte Methylprednisolongabe die PCT-Konzentration unbeeinflusst bleibt.

#### **5.4 Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der Messungen der laborchemischen Parameter**

Der Entzündungsparameter CRP war in der Steroidgruppe vom ersten bis einschließlich vierten postoperativen Tag signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe und auch vom fünften bis einschließlich siebten postoperativen Tag wurden in der Steroidgruppe niedrigere Werte als in der Kontrollgruppe nachgewiesen. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe, die im Messverlauf massive Konzentrationserhöhungen zeigte, wurde in der Steroidgruppe ein nur geringer CRP-Anstieg gemessen. CRP ist ein Marker für inflammatorische Reaktionen, welche dementsprechend in der Kontrollgruppe sehr viel ausgeprägter stattfanden als in der Steroidgruppe. Steroide wirken entzündungshemmend und können überschießende Entzündungsreaktionen herunterregulieren, was sich hier in den niedrigen CRP-Werten der Steroidgruppe widerspiegelt. Auch Shimada et al. beschrieben eine durch die Steroidgabe induzierte IL-6-Suppression und im Zusammenhang damit eine am dritten postoperativen Tag signifikant verminderte CRP-Produktion [14]. Die Synthese von Akute-Phase-Proteinen wie CRP wird in den Hepatozyten u. a. durch IL-6 stimuliert [81]. Yamashita et al. beobachteten ebenfalls eine am ersten, dritten und siebten postoperativen Tag signifikant niedrigere CRP-Konzentration in der Steroidgruppe [74]. In den Untersuchungen von Schulze et al. wurde sowohl in der Kontroll- als auch in der Steroidgruppe ein postoperativer CRP-Konzentrationsanstieg nachgewiesen, wobei der Anstieg in der Kontrollgruppe signifikant höher war als in der Steroidgruppe [75]. Auch in weiteren Arbeiten wurde eine durch Glucocorticoidgaben induzierte postoperative CRP-Suppression beschrieben [13, 82].

Die Leukozytenmessungen ergaben Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei die Leukozytenkonzentration in der Steroidgruppe vier Stunden postoperativ signifikant

geringer anstieg als in der Kontrollgruppe, jedoch am ersten und zweiten postoperativen Tag signifikant höher war als in der Kontrollgruppe, da hier die Leukozytenkonzentration wieder abnahm. Wir vermuten, dass die einmalige präoperative Gabe von 30 mg/kg KG Methylprednisolon nur unmittelbar nach der Operation und nicht an den folgenden postoperativen Tagen einen hemmenden Einfluss auf die Leukozytenanzahl hat.

Sowohl in der Steroid- als auch in der Kontrollgruppe war vier Stunden postoperativ und am ersten postoperativen Tag ein AST-Konzentrationsanstieg zu beobachten, wobei die Werte in der Steroidgruppe an beiden Tagen etwas höher als in der Kontrollgruppe waren. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. In beiden Gruppen war ab dem zweiten postoperativen Tag ein AST-Abfall zu erkennen. AST dient u. a. postoperativ als unspezifischer Marker für Leberzellschäden bzw. Leberfunktionsstörungen. Die AST-Konzentration war in der Steroidgruppe am fünften und siebten postoperativen Tag signifikant höher als in der Kontrollgruppe, wobei hier anzumerken ist, dass sich die AST-Werte an diesen Messzeitpunkten in beiden Gruppen wieder dem präoperativen Ausgangswert annäherten. Eine AST-Erhöhung nach Leberteilresektionen wird bis ca. 7-10 Tage postoperativ als normal bewertet.

Die ALT-Plasmaspiegel waren zu allen Messzeitpunkten in beiden Gruppen sehr ähnlich und zeigten keine signifikanten Unterschiede. Ein Grund hierfür kann der Verzicht auf das Pringle-Manöver in unserer Studie sein. ALT ist ein leberspezifisches Enzym und dient der Diagnostik von Leberfunktionsstörungen. Die präoperative Hochdosis-Steroidgabe zeigt keinen negativen Effekt auf die postoperative Leberfunktion.

Die t-Bilirubinwerte waren in der Steroidgruppe während des gesamten Messverlaufes tendenziell niedriger als in der Kontrollgruppe; am sechsten postoperativen Tag sahen wir in der Steroidgruppe eine signifikant geringere t-Bilirubinkonzentration als in der Kontrollgruppe. Hier scheint die hochdosierte Methylprednisolongabe einen positiven Einfluss auf den Cholestaseparameter t-Bilirubin zu haben und spiegelt somit eine bessere Konjugation und Exkretion von Gallensäuren wider. Auch Yamashita et al. wiesen signifikant niedrigere t-Bilirubinkonzentrationen in der Steroidgruppe bei erhöhten Konzentrationen in der Kontrollgruppe am ersten postoperativen Tag nach [74]. Shimada et al. beschrieben niedrigere postoperative Bilirubinspiegel in der mit Steroiden behandelten Gruppe [14], in weiteren Unter-

suchungen beobachteten sie in der Kontrollgruppe signifikant erhöhte Bilirubin-konzentrationen und signifikant mehr Patienten mit Leberfunktionsstörungen [82].

Die AP-Konzentrationen waren in der Steroidgruppe tendenziell höher als in der Kontrollgruppe, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war. Am präoperativen Tag, vier Stunden postoperativ und am fünften postoperativen Tag lagen die AP-Werte in der Steroidgruppe oberhalb des Referenzbereiches, in der Kontrollgruppe wurde ein derart erhöhter Wert am siebten postoperativen Tag gemessen. Sämtliche übrigen Messwerte lagen in beiden Gruppen innerhalb des Referenzbereiches. AP ist ein Marker für intra- und extrahepatische Gallenwegverschlüsse.

Die Messungen der  $\gamma$ -GT-Konzentrationen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen, wobei jedoch in der Steroidgruppe ein höherer  $\gamma$ -GT-Spiegel als in der Kontrollgruppe zu beobachten war.  $\gamma$ -GT ist ein leber- und gallengangspezifisches Enzym und dient ebenfalls als Cholestaseparameter. Ein Effekt der Hochdosis-Steroidtherapie auf AP und  $\gamma$ -GT lässt sich nicht nachweisen. Wir gehen davon aus, dass die Methylprednisolongabe keine begünstigende Wirkung auf eine postoperative Cholestaseentwicklung hat.

Zur Evaluierung der postoperativen Leberfunktion wurden die Syntheseparameter Albumin und TPZ-INR herangezogen. Der Vergleich der TPZ-INR-Ergebnisse zeigte in der Steroidgruppe niedrigere Werte als in der Kontrollgruppe. Präoperativ wurde in der Kontrollgruppe ein signifikant höherer TPZ-INR-Wert als in der Steroidgruppe gemessen, wobei angemerkt werden muss, dass sich beide präoperativ gemessenen Werte innerhalb des Referenzbereiches befanden. In der Kontrollgruppe lagen die TPZ-INR-Werte am ersten und zweiten postoperativen Tag geringfügig über dem Referenzbereich; in der Steroidgruppe wurde am ersten postoperativen Tag ein ähnlich erhöhter Wert gemessen.

Die Ergebnisse der Albuminmessungen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Alle postoperativ in beiden Gruppen gemessenen Albuminkonzentrationen lagen unterhalb des Referenzbereiches, wobei die Messwerte in der Kontrollgruppe im gesamten Verlauf niedriger waren als in der Steroidgruppe. Albumin wird in der Leber gebildet und ist neben TPZ-INR ein Parameter für die Syntheseleistung der Leber. Aus unseren Ergebnissen der Albumin- und TPZ-INR-Messungen schließen wir, dass durch die hochdosierte Steroidgabe die postoperative Syntheseleistung der Leber nicht gehemmt wurde.

Die Ergebnisse der Kreatininmessungen ergaben keine Unterschiede zwischen der Steroid- und Kontrollgruppe, sämtliche gemessenen Werte beider Gruppen liegen innerhalb des Referenzbereiches. Da Kreatinin zur Beurteilung der Nierenfunktion dient, nehmen wir an, dass die Methylprednisolongabe keinen Einfluss auf die Nierenfunktion hat.

## **5.5 Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen der klinischen Untersuchungen**

Hinsichtlich postoperativer Komplikationen wurde zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt. In beiden Gruppen entwickelten sich bei jeweils einer Patientin eine Stenosierung und eine Leckage des Gallengangs, wobei die Patientin in der Kontrollgruppe zusätzlich eine Dislokation des intraoperativ gelegten Gallengangdrains und anschließend eine sekundäre Wundheilung aufwies. Aufgrund dieser nur geringen Unterschiede zwischen der Steroid- und Kontrollgruppe lässt sich in der vorliegenden Studie kein Effekt der Hochdosis-Steroidgabe auf eine Verringerung postoperativer Komplikationen nachweisen. Auch Yamashita et al. beobachteten keine signifikanten Auswirkungen der präoperativen Steroidgabe auf die Ausprägung postoperativer Komplikationen [74]. Shimada et al. wiederum beschrieben in der Steroidgruppe eine geringere Anzahl postoperativer Komplikationen als in der Placebogruppe [14]. In einer weiteren Arbeit wurden 57 Patienten, die aufgrund eines Ösophaguskarzinoms operiert wurden, präoperativ und am ersten und zweiten postoperativen Tag mit Methylprednisolon behandelt; eine zum Vergleich dienende Kontrollgruppe bestand aus 50 Patienten. Ergebnis der Untersuchungen war u. a. eine signifikant niedrigere Komplikations- und Morbiditätsrate bei den Patienten der Steroidgruppe [82]. In der Studie von Takeda et al. wurden die metabolische Stressreaktion (gemessen anhand von Norepinephrin und Arginin-Vasopressin im Plasma) sowie die Dauer des postoperativen Intensivstationsaufenthaltes bei Patienten mit Ösophagusresektion bei Ösophaguskarzinom mit und ohne eine präoperative Hochdosis-Steroidgabe verglichen. Die Autoren wiesen signifikant niedrigere Plasmakonzentrationen von Norepinephrin und Arginin-Vasopressin in der Steroidgruppe nach. Darüber hinaus hatten die Patienten, die präoperativ Methylprednisolon erhielten, eine deutlich niedrigere postoperative Komplikationsrate und einen kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation. Unerwünschte Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten. Die Patienten der Steroidgruppe zeigten tendenziell eine zügigere postoperative Re-

konvaleszenz als die Patienten der Kontrollgruppe, der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht signifikant [11].

Nagelschmidt et al. beobachteten in ihrer randomisierten Studie mit 20 Patienten bei unterschiedlichen abdominalchirurgischen Eingriffen eine signifikante Verbesserung der postoperativen Rekonvaleszenz am ersten, zweiten und dritten postoperativen Tag bei den mit Methylprednisolon vorbehandelten Patienten. Wie in der vorliegenden Arbeit wurde auch hier einmalig präoperativ eine Dosis von 30 mg/kg KG Methylprednisolon i.v. verabreicht [13]. Die Beurteilung der postoperativen Rekonvaleszenz erfolgte anhand des von Krantz et al. entwickelten Rekonvaleszenz-Scores, der ebenfalls für die Auswertung der postoperativen Rekonvaleszenz in unserer Arbeit verwendet wurde [70]. Aus der laparoskopischen Chirurgie z. B. ist bekannt, dass diese im Vergleich zur konventionellen Technik mit einem erhöhten „Patientenkomfort“ (schnellere Rekonvaleszenz, weniger Schmerzen, weniger „Fatigue“, bessere Lungenfunktion) einhergeht [83, 84].

Die Patienten der Steroidgruppe hatten einen signifikant kürzeren postoperativen Krankenhausaufenthalt (Median 10,5 Tage, Spannweite 8-13 Tage) als die Patienten der Kontrollgruppe (Median 14,8 Tage, Spannweite 7-33 Tage). Der Unterschied zwischen den Gruppen war jedoch nicht mehr signifikant, als wir die Patientin der Kontrollgruppe, welche aufgrund von postoperativen Komplikationen einen deutlich verlängerten Krankenhausaufenthalt von 33 Tagen hatte, aus der statistischen Berechnung herausnahmen. Somit können wir nur bedingt einen günstigen Effekt der hochdosierten Steroidgabe auf die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes nachweisen. Nagelschmidt et al. hingegen berichteten, dass mit 30 mg/kg KG Methylprednisolon vorbehandelte Patienten einen signifikant kürzeren postoperativen Krankenhausaufenthalt (Median 8,5 Tage) hatten als die Patienten der Kontrollgruppe (Median 13 Tage); weiterhin wiesen sie auf eine signifikant bessere postoperative Lungenfunktion in der Steroidgruppe hin [13]. Shimada et al. beschrieben einen signifikant kürzeren Krankenhausaufenthalt der mit Methylprednisolon behandelten Patienten (Steroidgruppe  $29 \pm 14$  Tage, Kontrollgruppe  $42 \pm 22$  Tage) [82]. Die Untersuchungen von Yamashita et al. ergaben einen geringfügig längeren postoperativen Krankenhausaufenthalt in der Steroidgruppe ( $19,2 \pm 1,8$  Tage) als in der Kontrollgruppe ( $17,8 \pm 1,6$  Tage) [74].

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des intraoperativen Blutverlustes oder der Operationsdauer, jedoch war zu erkennen, dass die Patienten der

Steroidgruppe einen tendenziell geringeren intraoperativen Blutverlust und eine durchschnittlich etwas kürzere Operationsdauer hatten. IL-6 wird als Marker für operativen Stress angesehen und es konnte in anderen Untersuchungen gezeigt werden, dass die Freisetzung von IL-6 mit dem Ausmaß der Gewebeschädigung, der Dauer des operativen Eingriffs und dem Volumen des intraoperativen Blutverlustes korrelierte. Eine Leberteilektomie selbst induziert die IL-6-Synthese [85].

## **5.6 Hochdosis-Steroidtherapie und unerwünschte Nebenwirkungen**

In der vorliegenden Arbeit wurden keine durch Methylprednisolon induzierten Nebenwirkungen wie Wundheilungsstörungen, gastrointestinale Blutungen oder Glucosetoleranzstörungen beobachtet. Auch Shimada et al. beschrieben keine Glucocorticoidnebenwirkungen im Rahmen ihrer Untersuchungen [14]. Yamashita et al. zeigten ebenfalls in ihren Ergebnissen, dass unerwünschte Nebenwirkungen der Steroidgabe nicht aufgetreten sind [74]. Shimada et al. wiesen in einer weiteren Arbeit bei zwei Patienten der Kontrollgruppe und bei vier Patienten der Steroidgruppe präoperative Glucosetoleranzstörungen nach; einschließlich dieser sechs Patienten benötigten insgesamt acht Patienten der Kontrollgruppe und zehn Patienten der Steroidgruppe postoperativ eine Insulintherapie. Andere Nebenwirkungen der Steroidgabe, wie v. a. Wundheilungsstörungen, wurden nicht beobachtet [82]. Weitere klinische Studien mit hohen Glucocorticoiddosierungen wiesen ebenfalls keine relevanten Nebenwirkungen nach. Die berechtigte Sorge wegen möglicherweise auftretender Wundheilungsstörungen wurde bislang nicht bestätigt [27, 75]. Untersuchungen zeigten, dass Wundheilungsstörungen v. a. unter Glucocorticoid-Langzeittherapien beobachtet wurden, jedoch nicht als Folge einer einmaligen Hochdosis-Steroidgabe [13]. Dagegen sind zusammenfassend an klinisch nützlichen Wirkungen messbar [27, 34]:

- hämodynamisch gesteigertes Herz-Zeit-Volumen mit Anstieg des arteriellen Mitteldruckes
- Senkung des systemischen und pulmonalen Gefäßwiderstandes
- antiödematöse Wirkung
- Steigerung des Sauerstoffangebotes
- verbesserte postoperative Lungenfunktion
- verbesserte postoperative Rekonvaleszenz

## 5.7 Auswirkungen der Steroidgabe auf die Leberregeneration

Die Leber ist ein sensibles Organ, welches auf operativen Stress mit einer Reihe von biochemischen Veränderungen reagiert. So werden in der Leber Akute-Phase-Proteine, wie z. B. CRP produziert und der Glucosestoffwechsel sowie der Proteinmetabolismus werden beeinflusst [10]. Leberchirurgische Eingriffe induzieren eine systemische inflammatorische Antwort, einhergehend mit der Produktion zahlreicher Zytokine wie u. a. IL-6, IL-8, IL-1RA und TNF- $\alpha$  [86]. Die hepatische Regeneration ist ein selbstlimitierender Wachstumsprozess, an dem TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-1 $\beta$  maßgeblich beteiligt sind [10].

Trotz des supprimierenden Effektes auf das die Regeneration fördernde, proinflammatorische Zytokin IL-6 wird die Regeneration der Leber durch die präoperative Hochdosis-Steroidgabe nicht gehemmt. In tierexperimentellen Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass die Methylprednisolongabe zwar eine Suppression der IL-6-Synthese bewirkt, aber dennoch die Hepatozytenregeneration weder in der frühen noch späteren postoperativen Phase negativ beeinflusst wird. Es wird vermutet, dass die Regeneration trotz erniedrigter IL-6-Plasmaspiegel durch andere, IL-6-unabhängige Mechanismen aktiviert wird [87].

Bedenken hinsichtlich einer präoperativen Steroidgabe in der Leberchirurgie beziehen sich auf mögliche negative Effekte auf die Regeneration der Leber nach einer Teilresektion, abhängig von der Suppression inflammatorischer Zytokine, insbesondere von IL-6, welches eine entscheidende Rolle bei der Leberregeneration spielt [88]. IL-6 wirkt als wichtigster Mediator des Zellzyklus, es wurde jedoch auch berichtet, dass eine überschießende Produktion von IL-6 die Leberregeneration inhibiert [89]. In Übereinstimmung mit Yamashita et al. [74], Muratore et al. [90] und Aldrighetti et al. [91] finden wir ebenfalls keine negativen Effekte der hochdosierten Methylprednisolongabe auf die Leberregeneration.

Auch anhand der Albumin- und TPZ-INR-Messergebnisse ist zu erkennen, dass die postoperative Leberfunktion durch die Steroidgabe unbeeinflusst bleibt. Beide Parameter für die Syntheseleistung der Leber zeigten sowohl in der Steroid- als auch in der Kontrollgruppe sämtliche postoperativen Werte im Normbereich. Der nahezu identische postoperative Verlauf der ALT-Konzentrationen als auch unauffällige AST-Werte in beiden Gruppen scheinen ebenfalls zu bestätigen, dass die Steroidgabe keinen ungünstigen Einfluss auf die postoperative Leberfunktion hat. Ein Hinweis auf

eine positive Wirkung der Hochdosis-Steroidgabe hinsichtlich der Leberfunktion ist die postoperativ signifikant niedrigere t-Bilirubin-Konzentration in der Steroidgruppe.

## 5.8 Beurteilung

Die vorliegende Studie konnte eine Korrelation zwischen der Hochdosis-Methylprednisolongabe und dem IL-6-Plasmaspiegel zeigen. Die i. v. Verabreichung von 30 mg/kg KG Methylprednisolon 90 Minuten vor Beginn der Operation senkte die IL-6-Konzentration signifikant am ersten und zweiten postoperativen Tag. Das ebenfalls proinflammatorisch wirkende IL-8 war am zweiten und dritten postoperativen Tag in der Steroidgruppe signifikant niedriger. Das Akute-Phase-Protein CRP, welches überwiegend durch IL-6 induziert wird, war in der Steroidgruppe signifikant supprimiert. Der mäßige postoperative Anstieg des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 in der Steroidgruppe könnte erklärt werden durch die Suppression von TNF- $\alpha$ . Neben einer Hemmung der inflammatorischen Reaktion wurde nach der hochdosierten Steroidgabe zusätzlich eine Verringerung der Leberzellschädigung nachgewiesen [91]. Muratore et al. berichteten, dass eine Reduktion der Leberzellschädigung v. a. bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu sehen war [90].

Wir konnten keinen signifikanten positiven Effekt der präoperativen Methylprednisolongabe auf die Rate postoperativer Komplikationen sowie die Rekonvaleszenz beobachten. Der postoperative Krankenhausaufenthalt war in der Steroidgruppe zwar signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe, doch muss hier der komplikationsbedingt deutlich prolongierte Aufenthalt einer Patientin aus der Kontrollgruppe berücksichtigt werden. Während Yamashita et al. [74] und Muratore et al. [90] nach präoperativer Steroidgabe bei leberchirurgischen Eingriffen keine Verbesserung des postoperativen klinischen Verlaufs feststellten, wies eine kürzlich publizierte Studie eine Reduzierung postoperativer Komplikationen sowie einen verkürzten Krankenhausaufenthalt bei den Patienten der Steroidgruppe nach [91]. Ein weiterer klinischer Vorteil der präoperativen Hochdosis-Steroidgabe könnte eine Verbesserung der postoperativen Lungenfunktion sein, wie beispielsweise aus der Ösophaguschirurgie berichtet wird [13, 14]. Trotzdem ist in den meisten Arbeiten, unsere Untersuchungen eingeschlossen, keine signifikante Verbesserung des postoperativen klinischen Verlaufs bei den Patienten der Steroidgruppe zu erkennen.

Die vorliegende prospektive, doppelblind randomisierte Studie lässt die Schlussfolgerung zu, dass eine signifikante Suppression der überschießenden systemischen

inflammatorischen Stressreaktion in der Leberchirurgie nach präoperativer Methylprednisolon-Hochdosistherapie ohne eine negative Beeinflussung der zellulären Immunität stattfindet.