

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

DISSERTATION

Der prognostische Wert der portalen Leberperfusion in der  
Doppler-Sonographie bei der präoperativen Konditionierung vor  
einer Leberteileresektion durch die selektive Pfortader-  
Embolisation

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Thomas Keuchel  
aus  
Berlin

Datum der Promotion: 22.09.2017

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	2
Abkürzungsverzeichnis .....	5
1 Abstrakt .....	6
1.1 Deutscher Abstrakt .....	6
1.2 Englischer Abstrakt.....	7
2 Einleitung.....	9
2.1 Hintergrund Leberchirurgie .....	9
2.2 Ein neuer Leberfunktionstest zur Operationsplanung.....	9
2.3 PVE.....	11
2.4 Hämodynamische Veränderungen nach der PVE .....	12
2.4.1 Grundlagen der Leberperfusion .....	12
2.4.2 Was passiert nach der PVE? .....	14
2.5 Leberregeneration nach der PVE .....	15
2.6 Mögliche Trigger der Leberregeneration .....	16
2.6.1 Hyperperfusion als Trigger der Leberregeneration .....	17
2.6.2 Andere Hypothesen .....	17
2.7 Stellenwert des Doppler-Duplex-Ultraschalls in der Lebersonographie .....	18
2.8 Zielstellung der Arbeit .....	18
3 Methodik.....	20
3.1 Studiendesign .....	20
3.1.1 Ethikantrag und Genehmigung .....	20
3.1.2 Studienablauf .....	20
3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	21
3.1.4 Dropouts.....	22
3.2 Komplikationen .....	22
3.3 PVE.....	22
3.4 Doppler-Sonographie.....	26
3.5 MRT und Volumetrie.....	26
3.5.1 Volumina .....	26
3.5.2 Intraoperative Volumetrie .....	28
3.5.3 Hypertrophie.....	28

3.6	LiMAx.....	30
3.6.1	Partielle Leberfunktion von Segment I-IV.....	32
3.7	Statistik.....	32
3.7.1	Reduziertes Patientenkollektiv.....	32
4	Ergebnisse.....	33
4.1	Patientencharakteristika.....	33
4.1.1	Evaluierte Patienten.....	33
4.1.2	Eingeschlossene Patienten.....	34
4.1.3	Ausgewertete Patienten.....	37
4.2	Post-PVE-Auswertung.....	40
4.2.1	Komplikationen.....	40
4.2.2	Laborwerte.....	40
4.2.3	Hypertrophie und Volumina.....	42
4.2.4	Pfortaderfluss.....	43
4.2.5	Portaler Durchmesser.....	46
4.2.6	Pfortaderflussgeschwindigkeit.....	46
4.2.7	LiMAx.....	47
4.3	Post-Operations-Auswertung.....	49
4.3.1	Komplikationen.....	49
4.3.2	Volumina.....	49
4.3.3	Hypertrophie.....	51
4.3.4	Pfortaderfluss.....	52
4.3.5	Portaler Durchmesser.....	54
4.3.6	Pfortaderflussgeschwindigkeit.....	55
4.4	Der Pfortaderfluss pro cm <sup>3</sup> Lebergewebe nach der PVE und nach der Operation im Vergleich.....	56
4.5	Vergleich des Wachstums der ersten 7 Tage nach der PVE und nach der Operation.....	57
4.6	Korrelationen.....	59
4.6.1	Gesamtpopulation.....	59
4.6.2	Reduziertes Patientenkollektiv.....	62
4.7	Vorhersagekraft des Pfortaderflussanstiegs pro cm <sup>3</sup> auf die Hypertrophie.....	64
5	Diskussion.....	67
5.1	Patienten.....	67

5.1.1	Patienteneinschluss .....	67
5.1.2	Dropouts.....	68
5.1.3	Reduziertes Patientenkollektiv .....	69
5.2	PVE.....	69
5.3	Einfluss der PVE auf das verbleibende Lebervolumen.....	71
5.4	Einfluss der PVE auf die Leberfunktion .....	72
5.5	Einfluss der PVE auf die portalen Flussparameter .....	74
5.5.1	Einfluss der PVE auf den portalen Fluss.....	75
5.5.2	Einfluss der PVE auf den portalen Durchmesser.....	77
5.5.3	Einfluss der PVE auf die portale Geschwindigkeit .....	78
5.6	Einfluss der Ausgangsgröße von Segment I-IV auf die Hypertrophie .....	79
5.7	Einfluss der Portalen Hyperperfusion auf die Hypertrophie.....	80
5.8	Klinische Anwendung: Die Doppler-Sonographie für die PVE Erfolgskontrolle.	86
5.9	Fazit.....	89
6	Literaturverzeichnis .....	91
7	Abbildungsverzeichnis.....	102
8	Tabellenverzeichnis.....	104
9	Eidesstattliche Versicherung .....	105
10	Lebenslauf.....	107
11	Publikationsliste.....	109
12	Danksagung .....	110

## Abkürzungsverzeichnis

PVE	Pfortaderembolisation
LiMAx	maximal liver function capacity based on <sup>13</sup> C-methacetin (MA) kinetics
FLRV	Future Liver Remnant Volume, Volumen von Segment I-IV
PVG	Pfortaderflussgeschwindigkeit
PVD	Pfortaderdurchmesser
PVF	Pfortaderfluss
VI	Volume Increase
DH	Degree of Hypertrophy
HABR	Hepatic Arterial Buffer Response
TLV	Total Liver Volume, Gesamtlebervolumen
TFLV	Funktionelles Gesamtlebervolumen
LR	Liver Remnant, in Situ belassenes Lebergewebe
PED	post-Embolisationstag
POD	postoperativer Tag
präPVE	vor der PVE
präOP	vor der Operation
M	Mittelwert
SD	Standardabweichung
R	Korrelationskoeffizient nach Pearson
Perz.	Perzentile
ALPPS	Associating Liver Partition and Portal vein occlusion for Staged hepatectomy
NPV	negativer prädiktiver Wert
PPV	positiver prädiktiver Wert
ROC	Receiver Operating Characteristic - Analyse/ Kurve

# 1 Abstrakt

## 1.1 Deutscher Abstrakt

### Einleitung

Die selektive Pfortader-Embolisation (PVE) ist ein geeignetes Verfahren zur Auslösung einer Leberhypertrophie in den verbleibenden Lebersegmenten (FLRV) vor einer Leberteilektomie, sollte die Gefahr einer zu geringen postoperativen Restlebergröße bestehen. Es gibt heutzutage jedoch keinen Goldstandard, wie der Erfolg nach einer PVE überwacht werden kann, um eventuell frühzeitig bei Wachstumsversagern die Therapie verbessern zu können.

In dieser Studie sollten die frühen Pfortaderfluss-, Volumen- und Funktionsveränderungen nach einer PVE untersucht und im Speziellen die Fragen, ob die Doppler-Sonographie für diese Erfolgskontrolle geeignet ist und welche Rolle die Portale Hyperperfusion als Trigger der Hypertrophieinduktion spielt, beantwortet werden.

### Methoden

In diese prospektive Studie wurden Patienten, die sich einer umfangreichen Leberresektion mit vorbereitender PVE unterzogen, eingeschlossen. Messpunkte waren der 1., 7., 14., 21., 28. Tag nach der PVE (PED) und der 1., 10., 90. postoperative Tag (POD). Doppler-Sonographie, direkte MRT Volumetrie und der LiMax-Test wurden ausgeführt.

### Ergebnisse

39 Patienten (24 Männer/ 15 Frauen; Alter:  $63 \pm 11$  Jahre) durchliefen das Studienprogramm. Der LiMax blieb konstant nach der PVE ( $419,08 \pm 115,10$  vs.  $396,58 \pm 126,33$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ;  $p = 0,287$ ). Die größte Hypertrophie fand in den ersten beiden Wochen nach der PVE statt. Es zeigte sich eine negative Korrelation ( $p < 0,01$ ) des Pfortaderdurchmessers am 7. PED mit der Hypertrophie bis zum 21. PED und 28. PED in der Gesamtpopulation. In einem reduzierten Patientenkollektiv ohne den Einflussfaktor „Ausgangsgröße des FLRV“ wurde eine positive Korrelation der Portalen Hyperperfusion mit der Hypertrophie am 21. PED ( $R = 0,679$ ,  $p = 0,004$ ) ersichtlich. Eine Portale Hyperperfusion von  $\leq 0,645$   $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{cm}^3$  bzw.  $\leq 171$  % konnte als Schwellenwert

## Abstrakt

für schlechte Hypertrophie bestimmt werden. Postoperativ kam es zur Hypertrophie trotz des Ausbleibens einer erneuten Portalen Hyperperfusion.

### **Schlussfolgerung**

Es gibt Hinweise darauf, dass ein deutlich früherer Operationstermin als vier Wochen nach der PVE realisierbar sein könnte. Der Trend sollte jedoch zu einer für jeden Patienten individuell klinisch abgestimmten Therapie gehen. Die Doppler-Sonographie könnte dabei eventuell frühzeitig mit Hilfe der Bestimmung der Portalen Hyperperfusion am 1. PED und mit der Durchmessermessung am 7. PED eine Vorhersage auf die Leberregeneration geben und die Grundlage für eine mögliche Optimierung der Therapie sein. Eine abschließende Antwort auf die Frage nach der Bedeutung der Portalen Hyperperfusion als Trigger der Leberregeneration konnte nicht gefunden werden. Es gibt Hinweise darauf, dass die Portale Hyperperfusion nach der Ausgangsgröße des FLRV Einfluss auf die Leberregeneration nach der PVE haben könnte. Die postoperativen Daten sprechen jedoch für den möglichen Einfluss weiterer Faktoren, wie den arteriellen Blutfluss. Weitere klinische Forschung ist demnach in diesem Bereich von Nöten.

## **1.2 Englischer Abstrakt**

„The prognostic value of ultrasonographic evaluation of portal liver perfusion in preoperative conditioning through portal vein embolisation before hemihepatectomy“

### **Introduction**

Portal vein embolization (PVE) is a treatment in patients with an expected future liver remnant volume (FLRV) with insufficient functional capacity. Its goal is to induce hypertrophy in the FLRV before hemihepatectomy. Still, there is no standard procedure predictive for early PVE failure to optimize therapy notably in non-responders.

Aim of this study was to evaluate early changes in portal vein flow, liver volume and liver function after PVE and to evaluate Doppler ultrasound as a tool predictive for early PVE failure and further to investigate, if portal hyperperfusion triggers the growth of the FLRV.

### **Methods**

Patients undergoing PVE before hemihepatectomy were included in this prospective study. Measurement points were the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, 21<sup>st</sup>, 28<sup>th</sup> post embolization day (PED)

## Abstrakt

and at the 1<sup>st</sup>, 10<sup>th</sup>, 90<sup>th</sup> post operation day (POD). Ultrasonographic Doppler, direct MRI volumetry and LiMAx were performed.

### Results

Thirty-nine patients (24 male, 15 female, age: 63±11) were included. LiMAx remained constant after PVE (419.08±115.10 vs. 396.58±126.33 µg/kg/min; p = 0.287). The hypertrophy was highest in the first two weeks. Portal vein diameter on the 7<sup>th</sup> PED showed a significant negative correlation (p < 0.01) with liver hypertrophy till the 21<sup>st</sup> and 28<sup>th</sup> PED in the whole population. In a sub-population regardless the impact of the initial size of FLRV portal hyperperfusion on the 1<sup>st</sup> PED correlated positively with the hypertrophy till the 21<sup>st</sup> PED (R = 0.679, p = 0.004). A portal hyperperfusion ≤ 0,645 ml/min\*cm<sup>3</sup> or ≤ 171 % is associated with low hypertrophy. After hemihepatectomy there was no portal vein hyperperfusion despite hypertrophy.

### Conclusion

Our data suggests performing hemihepatectomy sooner than four weeks after PVE may be possible. Doppler ultrasonography may contribute to an individualized therapeutical approach by assessing portal vein hyperperfusion on the 1<sup>st</sup> PED and portal vein diameter on the 7<sup>th</sup> PED which is predictive for liver regeneration and thus optimizing therapy. It remains unclear whether portal hyperperfusion triggers FLRV growth. There is evidence that portal hyperperfusion may influence liver hypertrophy after PVE besides the size of the initial FLRV. Post hemihepatectomy data suggests that other factors, such as arterial blood flow, may also play an important role. Future research is required.

## **2 Einleitung**

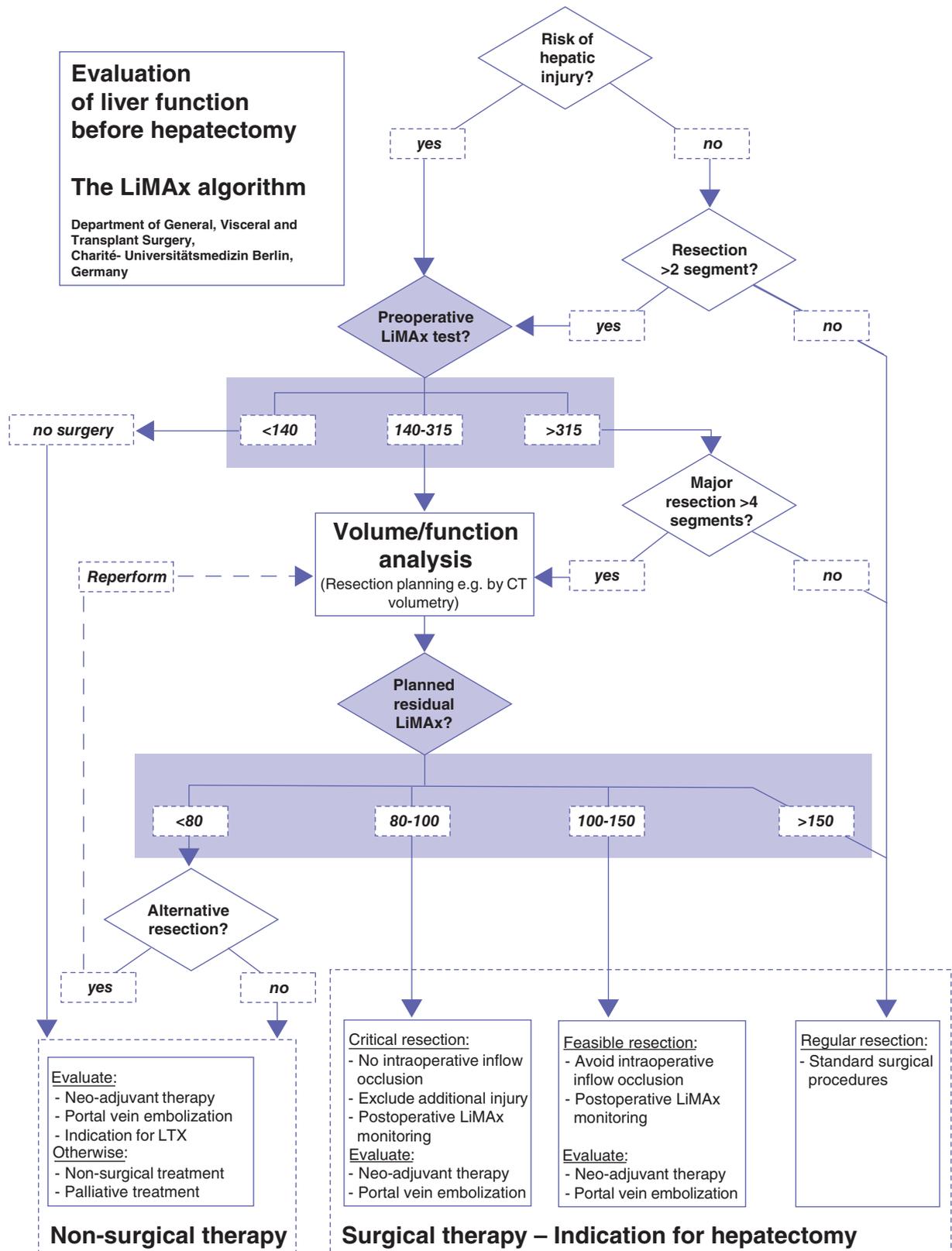
### **2.1 Hintergrund Leberchirurgie**

Die Leberchirurgie ist heutzutage in der Lage, verschiedene Tumore der Leber kurativ zu behandeln. Dabei macht man sich zu Nutze, dass die Leber zur Regeneration fähig ist. Aufgrund dieser Gegebenheit können bis zu 75 % des Lebergewebes reseziert werden (1, 2). Dessen ungeachtet gibt es Situationen, in denen dies nicht ausreicht, um einen kurativen chirurgischen Ansatz zu erreichen. Dies ist u. a. bei zentralen Gallengangstumoren (3) und ausgedehnten Tumoren, wie bei kolorektalen Lebermetastasen (4), der Fall. Ein onkologisch kurativer Ansatz ist meistens nur durch ein aufwendiges chirurgisches Vorgehen mit ausgedehnter Leberresektion möglich (5). Bei der Erweiterten Rechtsresektion würden in vielen Fällen weniger als 25 % des Lebergewebes zurückbleiben und damit ein hohes Risiko für eine postoperative Mortalität und Morbidität bestehen (6, 7), besonders bei Patienten mit einer parenchymen Grunderkrankung (Zirrhose, Fibrose) (8, 9). Hier ist eine Präkonditionierung der Leber vor der Resektion von Nöten. Dies gelingt durch die selektive Pfortader-Embolisation (PVE) (10). Mit diesem Verfahren ist man in der Lage, in den verbleibenden Lebersegmenten (FLRV - future liver remnant volume) eine Hypertrophie vor der Operation auszulösen (10). Das Behandlungskonzept dieser ausgedehnten Tumore ist sehr komplex. Es muss in der präoperativen Konditionierung der optimale Zeitpunkt für die chirurgische Intervention gefunden werden. Dieser wird durch zwei Aspekte bedingt. Zum einen sollte genügend Zeit für die Hypertrophie des FLRV zum Schutz vor einer postoperativen Leberinsuffizienz gegeben sein (11) und zum anderen sollte möglichst wenig Zeit verstreichen, um eine Tumorausbreitung zu verhindern, die zur Inoperabilität nach der PVE führen kann (12).

### **2.2 Ein neuer Leberfunktionstest zur Operationsplanung**

Die Indikation zur PVE wurde in den meisten Studien anhand des Ausmaßes des zu resezierenden Volumens gestellt: Eine Resektion von mehr als 70-75 % des Gesamtlebervolumens in gesunden Lebern und von mehr als 60-65 % in Parenchym veränderten Lebern (Zirrhose, Fibrose) stellte die Indikation zur präoperativen PVE (12).

# Einleitung



**Abbildung 1: Der LiMAX-Algorithmus: Ein klinischer Entscheidungspfad zur präoperativen Patientenevaluation vor Leberteilresektion, entnommen aus (13)**

In der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité wird dafür zusätzlich der LiMAx-Leberfunktionstest nach Stockmann et al. genutzt (14). Basierend auf der Leberfunktion wird ein Algorithmus zur Operationsplanung verwendet (13). Für Patienten mit einem präoperativen LiMAx-Wert von 140-315 µg/kg/h oder einer geplanten Resektion von mehr als vier Segmenten wird eine Volumen-Funktions-Planung mittels CT-Volumetrie und LiMAx-Test vorgeschlagen. Mit Hilfe dieser ist es möglich, die postoperative Leberfunktion vorherzusagen und eine darauf abgestimmte Therapie einzuleiten. Bei einem erwarteten postoperativen LiMAx von weniger als 80 µg/kg/h besteht die Gefahr einer postoperativen Leberinsuffizienz und damit die Indikation zur präoperativen Konditionierung des FLRV durch die PVE (13) (Abbildung 1).

### **2.3 PVE**

Die PVE wurde das erste Mal u.a. von Kinoshita et al. 1986 klinisch eingesetzt (15), nachdem die Regenerationskapazität der Leber nach Pfortaderverschluss von Rous und Larimore 1920 am Hasenmodell gezeigt wurde (16). Heutzutage ist die PVE eine bewährte Technik, um das FLRV vor einer chirurgischen Resektion von primären Lebertumoren oder Metastasen zur Hypertrophie zu induzieren (17-19). Die Idee der PVE besteht darin, über einen Verschluss der Pfortaderäste des zu resezierenden Leberlappens die Leberregenerationskaskade für den nicht verschlossenen Lappen zu aktivieren.

Die PVE kann über den transhepatischen oder den transileocolischen Zugangsweg ausgeführt werden. Die perkutane transhepatische Technik hat sich jedoch als Standardtechnik durchgesetzt (12). Sie kann entweder ipsilateral mit Punktion der rechten Vena portae oder kontralateral mit Punktion der linken Vena portae ausgeführt werden (20).

Aktuell wird im Durchschnitt fünf Wochen bis zur Hemihepatektomie gewartet (12). Es existiert jedoch keine einheitliche Leitlinie dazu. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es wenige Publikationen, die sich mit der Wachstumsdynamik beschäftigen (11, 21).

Es ist bekannt, dass die Hypertrophie nach PVE u.a. von dem Embolisationsmaterial (12, 22, 23), der Rekanalisationsrate (23), einem kleinen initialen FLRV (24, 25), einer Cholestase (26) und weiteren allgemeinen Faktoren, wie Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen (27) abhängig ist (Abbildung 4).

## Einleitung

In der Literatur sind verschiedene klinische Vorgehen beschrieben, wie die PVE positiv modifiziert werden kann. So wird beispielsweise die zusätzliche anfängliche Embolisation von Segment 4 diskutiert (20). Weiterhin gibt es Ansätze, dass mit einer zusätzlichen transarteriellen Embolisation (TAE) (28, 29) oder einer hepatischen venösen Embolisation (HVE) (30) einer ungenügenden Hypertrophie nach der PVE entgegengewirkt werden kann.

Für einige Autoren ist der prozentuale Volumenzuwachs des FLRV (VI - Volume Increase) unter 10 % bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (31) oder ein Volumenzuwachs bezogen auf die gesamte Leber (DH - Degree of Hypertrophy) von nicht mehr als 5 % für Patienten mit gesunder Leber (11) ein Anzeichen für eine ungenügende Hypertrophie und stellt ein hohes Risiko einer postoperativen Leberinsuffizienz dar. Nichtsdestotrotz gibt es keinen Goldstandard, wie man den Erfolg einer PVE überwachen kann, um eventuell frühzeitig bei Wachstumsversagern eingreifen oder die Wartezeit bis zur Hemihepatektomie verlängern zu können. Es ist mehr Wissen über die frühen Pfortaderfluss-, Volumen- und Funktionsveränderungen nach der PVE von Nöten, um die Resektionsraten ohne unvorteilhaften Tumorwuchs zu verbessern.

Des Weiteren ist noch nicht geklärt, warum es individuelle Schwankungen in der Hypertrophieinduktion gibt und was genau der Trigger für die Hypertrophie ist.

## **2.4 Hämodynamische Veränderungen nach der PVE**

### **2.4.1 Grundlagen der Leberperfusion**

Die Blutversorgung der Leber unterscheidet sich von der anderer Organe durch ihre Komplexität. Die Leber wird einerseits durch ein duales afferentes System versorgt, das aus der Pfortader und der Leberarterie besteht, und andererseits macht die spezielle kapillare Morphologie mit fenestrierten Sinusendothelzellen die Blutversorgung besonders (32).

Unter Ruhebedingungen beträgt der Gesamtleberblutfluss ungefähr 20-30 % des Herzminutenvolumens, wobei 75-80 % über die Pfortader zufließen und die restlichen 20-25 % über die Leberarterie (33). Trotz des prozentual geringeren Anteils der Leberarterie deckt sie ca. 50 % des Sauerstoffbedarfs ab, da die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes ca. 95 % beträgt, während die Pfortader hauptsächlich

## Einleitung

deoxygeniertes venöses nährstoffreiches Blut aus dem Magen-Darm-Trakt zuführt und dadurch ebenfalls nur 50 % des Sauerstoffbedarfs zur Verfügung stellt (34).

Nach Eintritt in die Leberpforte teilen sich die Leberarterie und die Pfortader in ein linkes und rechtes Gefäß auf und von dort verringert sich ihr Umfang stetig, um sich schließlich als terminale portale Venolen und terminale Arteriolen in den Portalfeldern in den Sinusoiden zu mischen. Die mikrovaskuläre Durchblutung im Endstromgebiet der Leber ist bis heute noch nicht endgültig geklärt. Das Vorhandensein von sphinkterähnlichen Strukturen, die den Druckgradienten zwischen prä- und postsinusoidalen Gefäßabschnitten kompensieren, wird diskutiert (35).

Die Regulation der Leberdurchblutung ist ein komplexes Gebilde aus verschiedenen Faktoren, auf das unter anderem alle vaskulären Segmente, wie die Pfortader, die Leberarterie, deren terminale Zweige, die Sinusoide und die Zentralvenen und verschiedene vasoaktive Substanzen mit einwirken. Bei der Mikrozirkulation in den Sinusoiden sind besonders die kontraktile Itozellen, die Endothelzellen und die Kupferzellen beteiligt, während bei den größeren arteriellen Gefäßen vor allem die glatten Gefäßmuskelzellen den Gefäßwiderstand regulieren (34).

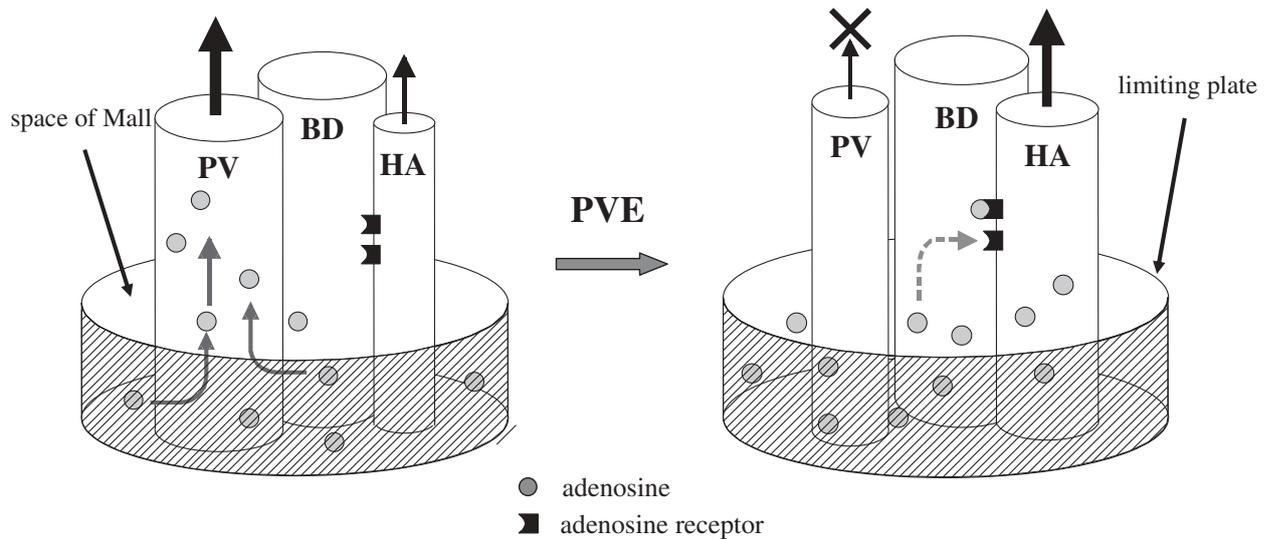
Das Mitwirken der Pfortader an der Regulation der Leberdurchblutung wird als sehr gering eingestuft. Man geht davon aus, dass sich der Pfortaderfluss größtenteils passiv aus dem venösen Abfluss der vorgelagerten Bauchorgane und dem intrahepatischen Widerstand herleitet (36). Eine wesentlich größere Bedeutung hat dabei jedoch die Leberarterie, deren Strömungswiderstand durch verschiedene extrinsische und intrinsische Faktoren beeinflusst wird. Damit ist die Leberarterie zur Autoregulation befähigt (37).

Einer der wichtigsten intrinsischen Regulationsmechanismen ist der sogenannte „hepatic arterial buffer response“ (HABR), der zuerst von Lautt et al. beschrieben wurde (38, 39). Das Ziel ist die Aufrechterhaltung der Gesamtleberdurchblutung im Falle einer Veränderung des Pfortaderblutflusses. Kommt es zu einem Abfall oder Anstieg des Pfortaderflusses wird durch einen Abfall bzw. Anstieg des Gefäßwiderstandes der A. hepatica der leberarterielle Blutfluss kompensatorisch gesteigert bzw. vermindert. Diese Reaktion ist jedoch einseitig. Eine Veränderung der arteriellen Versorgung wird nicht durch eine Änderung des Gefäßwiderstandes der V. portae ausgeglichen (40).

Der genaue Mechanismus ist noch nicht endgültig geklärt. In der wahrscheinlichsten Hypothese spielt Adenosin als vasoaktive Substanz eine wichtige Rolle (39). Bei normalem Pfortaderfluss wird Adenosin im Bereich der Endäste der V. portae und A.

## Einleitung

hepatica kontinuierlich in den periportalen Raum (space of mall) freigesetzt. Bei reduziertem Pfortaderfluss, wie z. B. nach der PVE, kommt es zu einer Akkumulation von Adenosin und somit zur Vasodilatation der Arterie (Abbildung 2). Umgekehrt führt ein verstärkter Fluss zum schnelleren Abtransport von Adenosin und so zur arteriellen Vasokonstriktion.



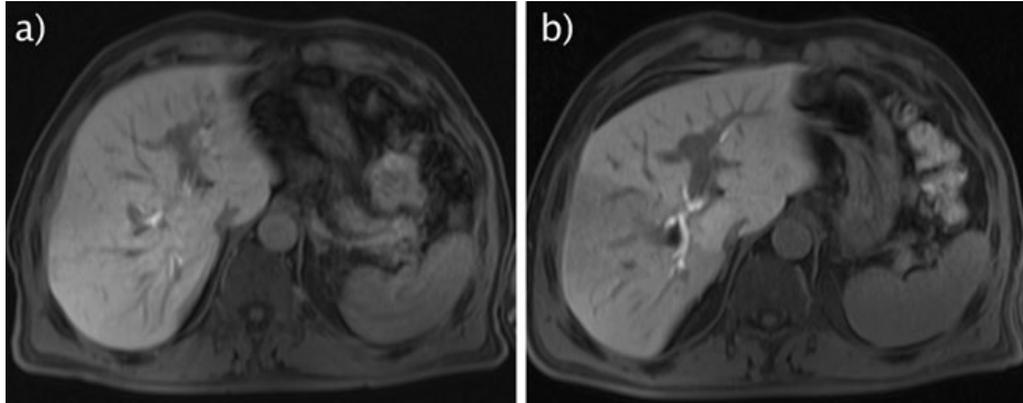
**Abbildung 2: Der Hepatic Arterial Buffer Response (HABR) nach der PVE, entnommen aus (27)**

Im periportalen Raum (space of Mall) wird kontinuierlich Adenosin freigesetzt. Durch die PVE wird die rechte Pfortader (PV) verschlossen. Folglich kommt es zu einer Akkumulation von Adenosin und somit zur Vasodilatation der Arterie (HA). BD = Gallengang

### 2.4.2 Was passiert nach der PVE?

Im Zuge der rechtsseitigen PVE vor einer erweiterten Hemihepatektomie rechts wird die rechte Pfortader verschlossen. Dies hat zur Folge, dass nur noch der linke Leberlappen (Segment I-IV) über die linke Pfortader perfundiert wird, wenn die portalvenöse Versorgung von Segment IV nicht von der rechten Pfortader bzw. separat vom Hauptstamm abgeht (Abbildung 3). Das gesamte portalvenöse Blut fließt in den linken Leberlappen und führt dort zu einer immensen Zunahme des Blutflusses und somit zu einem Anstieg des Pfortaderflusses pro  $\text{cm}^3$  perfundiertem Lebergewebe. Gleichzeitig kommt es reaktiv über den HABR im rechten, von der portalvenösen Versorgung getrennten Leberlappen zu einer Zunahme der arteriellen Durchblutung, um die Blutversorgung aufrechtzuerhalten (Abbildung 2). Parallel wird im linken Leberlappen die arterielle Versorgung reduziert, sodass zusammenfassend nach der PVE 100 % des

portalvenösen Blutes in den linken nicht-embolisierten Leberlappen und 90 % des arteriellen Blutes in den rechten embolisierten Leberlappen fließen (41).



**Abbildung 3: Gd-EOB-MRT vor (a) und 14 Tage nach PVE (b) in der 20-min-Hepatozyten-Phase, entnommen aus (42).**

Das post-PVE-Bild zeigt eine Grenzlinie zwischen embolisiertem und nicht-embolisiertem Lebergewebe.

## 2.5 Leberregeneration nach der PVE

Neben den hämodynamischen Veränderungen kommt es im Zuge der PVE zu der angestrebten Hypertrophie. Die Erkenntnisse zur Leberregeneration wurden im Wesentlichen am Model der Zwei-Drittel-Hepatektomie am Nagetier gewonnen. Experimentelle Daten zeigten, dass es wahrscheinlich einen geringen Unterschied in der Regulation der Leberregeneration zwischen PVE und Hemihepatektomie gibt, was sich in einer verlangsamten Startphase bei der PVE und einer etwas geringeren Hypertrophieantwort äußert (43). Nichtsdestotrotz sind die Hauptelemente der molekularen Leberregeneration gleich (44). Stimuliert durch die PVE kommt es zu einem Anstieg von Interleukin-6 (IL-6) (45) und dem Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (46). Diese proinflammatorischen Cytokine bereiten die Hepatozyten auf das Wachstum vor und markieren die Startphase der Leberregeneration. Weitere Wachstumsfaktoren, wie der Hepatozyten Growth Faktor (HGF) (47), der Transforming Growth Faktor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) (48) und der Epidermal Growth Faktor (EGF) (49) werden daraufhin aktiv und treiben die DNA Synthese voran. Über die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, wie dem Nuclear Factor Kappa B (NF $\kappa$ B) (50), dem Activator Protein-1 (AP-1), dem CCAAT Enhancer Binding Protein  $\beta$  (C/EBP  $\beta$ ) (51) und dem Signal Transducers and Activators 3 (STAT3) (52) und über die Expression von Protoonkogenen (c-fos, c-jun, c-myc) (53) kommt es zur DNA-Replikation und zur Mitose. Viele weitere Mediatoren sind an



### **2.6.1 Hyperperfusion als Trigger der Leberregeneration**

Die Zunahme des Blutflusses im Verhältnis zur Lebermasse ist ein charakteristisches, unmittelbares Ereignis nach der PVE. Das gesamte portalvenöse Blut fließt nur noch in einen Leberlappen. Man spricht von der Portalen Hyperperfusion. Durch den verkleinerten vaskulären Raum erhöht sich die vaskuläre Resistenz und der portale Druck steigt an. Es werden verschiedene Mechanismen diskutiert, wie dies zur Leberregeneration führen könnte.

Reaktiv kommt es auf der mikrovaskulären Ebene aktiv über einen bisher unbekanntem Mechanismus zu einer Durchmesserabnahme, damit die Mikrozirkulation konstant bleibt. Folglich steigt die portale Geschwindigkeit und in diesem Zuge auch der Scherstress auf die Gefäßwand der Sinusoide (60). Dieser intrahepatische Scherstress wird als einer der Hauptfaktoren für die Aktivierung der Regenerationskaskade diskutiert. Man konnte experimentell zeigen, dass Scherstress direkt die Bildung von Adhäsionsmolekülen, Wachstumsfaktoren, Protoonkogenen und Stickstoffmonoxid (NO) beeinflusst (61, 62).

Weiterhin wird diskutiert, ob die Portale Hyperperfusion über eine Erhöhung der Endotheldurchgängigkeit der Sinusoide für hepatotrophe Substanzen die Leberregeneration beeinflusst (63).

Eine weiterer möglicher Mechanismus ist, dass es im Zuge der Portalen Hyperperfusion über den HABR zu einer Reduktion der arteriellen Durchblutung des nicht-embolisierten Leberteils kommt und damit zu einer Hypoxie (64). Der Einfluss der Hypoxie auf die Leberregeneration ist noch nicht vollständig verstanden. Ob die Hypoxie anfangs als Trigger, aber später eher regenerationsbehindernd wirkt, da die Hepatozyten Sauerstoff für das Wachstum brauchen, muss durch weitere Studien geklärt werden.

Unabhängig davon wie die Portale Hyperperfusion genau wirkt, stützen verschiedene Befunde die Blutflusshypothese. Einer der eindrucklichsten ist der von Marubashi et al.: Im Model der 70%igen Leberresektion wurde die Portale Hyperperfusion durch einen portosystemischen Shunt unterdrückt. Dies hat zwar nicht das Ausmaß der DNA-Synthese beeinflusst, jedoch blieb die Zunahme des Lebergewichtes aus (65).

### **2.6.2 Andere Hypothesen**

Neben der Blutflusshypothese gibt es zwei weitere Haupthypothesen. Mehrere experimentelle Daten haben gezeigt, dass ein gesteigerter Blutfluss alleine kein geeigneter Trigger der Leberregeneration ist. Das Blut muss aus dem Magen-Darm-

Trakt kommen (66). Die Idee, dass die Qualität des Blutes wichtiger ist als die Menge, ist die Basis der „Hormon-Hypothese“. Wachstumsfaktoren (HGF, EGF, TGF- $\alpha$ ) und andere Signalmoleküle steigen nach der PVE an und gelangen nur in den nicht-embolisierten Lappen (43).

Als weitere Hypothese wird diskutiert, ob der Verlust von funktionellem Lebergewebe im embolisierten Lappen zu der Hypertrophie des nicht embolisierten Lappens führt, um die funktionelle Lebermasse konstant zu halten. Eine periportale Entzündung des embolisierten Lappens könnte daran beteiligt sein (67).

### **2.7 Stellenwert des Doppler-Duplex-Ultraschalls in der Lebersonographie**

Doppler- und duplexsonographische Untersuchungsverfahren sind im klinischen Alltag Standarduntersuchungen. In den 80er Jahren erstmals zur Untersuchung der Hämodynamik des portalvenösen Systems angewendet, haben sie heute mehrere Anwendungsgebiete in der Evaluierung der Leber und des portalvenösen Systems (68). Es konnte gezeigt werden, dass die Doppler-Sonographie ein akkurates und reproduzierbares Messinstrument der Leberperfusion ist (69). Sie wird u.a. in der Diagnostik der Pfortaderthrombose und der portalen Hypertension eingesetzt. Eine große Rolle spielt die Doppler-Sonographie auch in der prä- und postoperativen Überwachung von Patienten mit geplantem portosystemischen Shunt und nach einer Lebertransplantation (70, 71).

### **2.8 Zielstellung der Arbeit**

Es gibt heutzutage keinen Goldstandard, wie der Erfolg nach einer PVE überwacht werden kann, um eventuell frühzeitig bei Wachstumsversagern die Therapie verbessern zu können. Es ist mehr Wissen über die frühen Veränderungen nach einer PVE von Nöten, um die Resektionsraten ohne unvorteilhaften Tumorwuchs zu verbessern.

Das primäre Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie war es deshalb, den Blutfluss, das Volumen und die Funktion des nicht-embolisierten Lebergewebes binnen einer Zeitspanne von vier Wochen nach der PVE wöchentlich mittels Doppler-Sonographie, MRT und einem neuen Leberfunktionstest (LiMAX-Test) zu untersuchen.

Es sollte nach möglichen Ursachen für die Individualität im Wachstum geforscht werden, insbesondere hinsichtlich des Blutflusses in der Pfortader, um neue Erkenntnisse über den Ablauf der Leberregeneration und die Veränderungen nach

## Einleitung

einer PVE zu gewinnen. Bis jetzt gibt es keine publizierten klinischen Studien, in denen im humanem Model der Pfortaderfluss mit der Doppler-Sonographie gemessen und in Bezug zum perfundierten Leberparenchym gesetzt wurde. Aufgrund dieser Überlegungen ergaben sich folgende Fragestellungen:

- Welche Rolle spielt die somit gemessene Portale Hyperperfusion als Trigger der Hypertrophieinduktion?
- Ist die Portale Hyperperfusion der Haupttrigger der Leberregeneration?
- Auf welche Weise kann ein klinischer Nutzen aus den gemessenen Blutflussparametern gezogen werden?
- Ist die Doppler-Sonographie als Erfolgskontrolle nach der PVE geeignet?

Durch die Auseinandersetzung mit diesen Fragestellungen sollte ein Beitrag zur Verbesserung der Therapie der präoperativen Konditionierung vor onkologischen Leberteilresektionen durch die PVE geleistet werden.

## 3 Methodik

### 3.1 Studiendesign

#### 3.1.1 Ethikantrag und Genehmigung

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin genehmigt und unter der Bescheidnummer DRKS00003723 im Deutschen Register für Klinische Studien registriert.

#### 3.1.2 Studienablauf

Ziel war es maximal 80 Patienten beiderlei Geschlechts und im Alter von über 18 Jahren, die sich einer umfangreichen Leberresektion mit vorbereitender PVE in der Klinik für Viszeral-, Allgemein- und Transplantationsmedizin der Charité Berlin unterziehen, einzuschließen. Sie wurden über vier Wochen nach der PVE und über drei Monate postoperativ beobachtet. Zu jedem Studientermin erfolgte eine klinische Untersuchung des Patienten und die Dokumentation aller erhobenen Daten in einem standardisierten Dokumentationsbogen. Der Studienablauf ist in Tabelle 1 graphisch dargestellt. Die benannten Untersuchungen werden im folgenden Methodenteil weiter erläutert.

**Tabelle 1: Studienablauf**

	prä	PVE	1. PED	7. PED	14. PED	21. PED	28. PED	OP	1. POD	10. POD	90. POD
<b>LiMax</b>	X		X	X	X	X	X		X	X	X
<b>MRT + Volumetrie</b>	X			X	X	X	X			X	X
<b>Zytokine</b>	X		X	X	X	X	X		X	X	X
<b>Laborwerte</b>	X		X	X	X	X	X		X	X	X
<b>Prüfbogen (CRF)</b>	X		X	X	X	X	X		X	X	X
<b>Sonographie</b>	X		X	X	X	X	X		X	X	X
<b>Histologie, Volumetrie</b>								X			

PED = post-Embolisationstag, POD = Postoperativer Tag

### **3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien**

Alle möglichen PVE Patienten wurden anhand der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert. Zeigten sie sich für die Studie geeignet, wurden sie über die Risiken und Vorteile der Studienteilnahme schriftlich und mündlich aufgeklärt. Nach schriftlicher Einwilligung erfolgte der Einschluss in die Studie.

#### Einschlusskriterien

- männliche oder weibliche Patienten, die eine PVE im Rahmen einer präoperativen Konditionierung erhalten
- Patientenalter über 18 Jahre
- Patienten, die ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben haben

#### Ausschlusskriterien

- Patienten mit  $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- Patienten mit Herzschrittmachern oder ferromagnetischen Implantaten
- Patienten mit angeborenem QT-Syndrom oder entsprechender Familienanamnese
- Patienten, die in der Anamnese auf das Kontrastmittel Primovist allergisch reagiert haben
- Patienten, die gegenwärtig mit einem repolarisationsverlängernden Medikament behandelt werden, wie z. B. Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol)
- Patienten, die bereits an der Leber operiert worden sind (außer Cholecystektomie)
- jegliche Faktoren, die die Fähigkeit des Patienten einschränken, während der Studie zu kooperieren (z.B. mentale Funktion, Platzangst oder Drogenmissbrauch)
- schwangere Patientinnen

### 3.1.4 Dropouts

Als Dropouts mit folgendem sekundärem Ausschluss sind alle Patienten definiert, bei denen nicht mindestens zwei valide Messpunkte nach der PVE erfasst werden konnten.

### 3.2 Komplikationen

Komplikationen wurden post-PVE und post-OP mit Hilfe der Clavien-Dindo Klassifikation (72) erfasst (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Komplikationen nach Clavien-Dindo (72)**

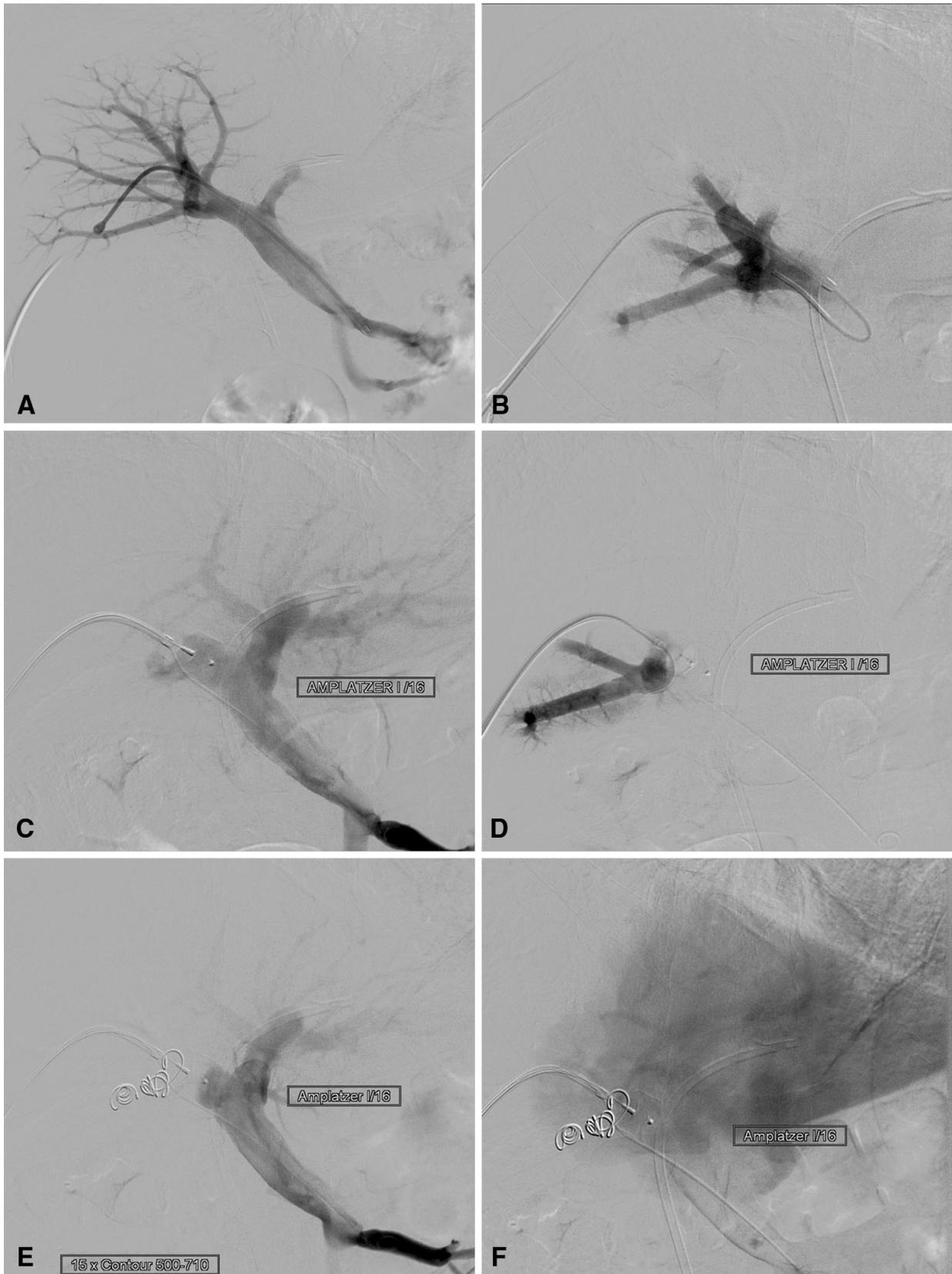
Grad	Definition
I	Jegliches Abweichen vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung oder chirurgischem, endoskopischem und radiologischem Eingreifens. Erlaubte Therapien sind: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Im Bett behandelte Wundinfektionen.
II	Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen als bei Grad I erlaubten Medikamenten
III	Notwendigkeit chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention <ul style="list-style-type: none"> <li>a in Lokalanästhesie</li> <li>b In Generalanästhesie</li> </ul>
IV	Lebensgefährliche Komplikationen ( auch des Zentralnervensystems) mit der Notwendigkeit der Aufnahme auf eine Intensivstation. <ul style="list-style-type: none"> <li>a Dysfunktion eines Organs ( inklusive Dialyse)</li> <li>b Multiorganversagen</li> </ul>
V	Tod des Patienten

### 3.3 PVE

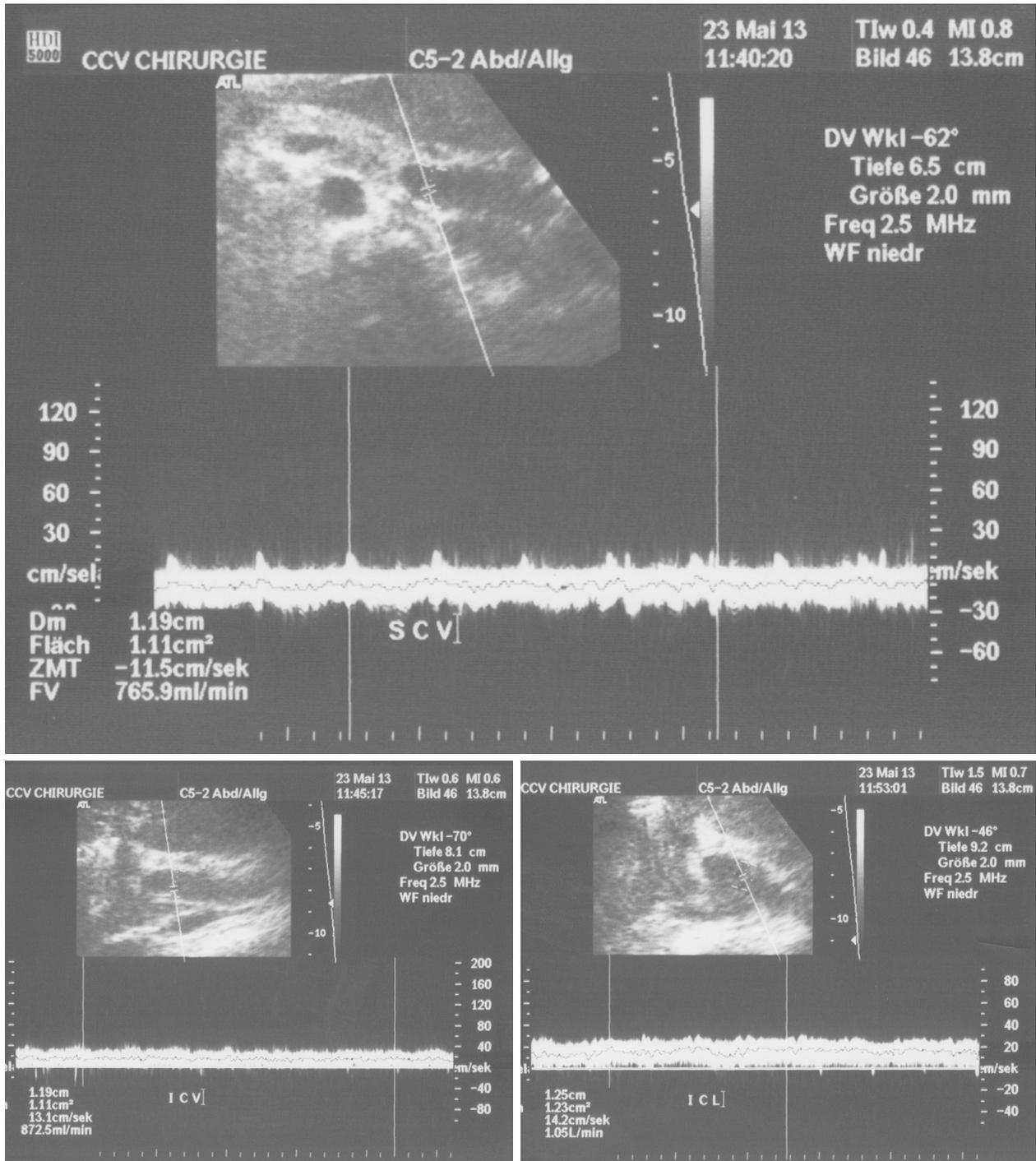
Alle eingeschlossenen Patienten bekamen eine Embolisation der rechten Pfortader durch einen von sechs interventionellen Radiologen in unserem Haus, um die Hypertrophie des linken Leberlappens einzuleiten. Es wurde ein standardisiertes Verfahren angewendet, welches bereits durch Geisel et al. (42) beschrieben wurde. Es wurden die Segmente V-VIII embolisiert. Dabei wurde der perkutane transhepatische Zugangsweg gewählt. Unter ipsilateralem Ultraschall oder CT Fluoroskopie wurde die rechte intrahepatische Pfortader oder einer der Hauptäste direkt punktiert (21 Gauge koaxial Nadel, 21 cm Länge). Durch die Nadel konnte dann ein 0,018-inch

## Methodik

Führungsdraht in die Arteria mesenterica superior oder die Vena splenica vorgeschoben werden. Mittels Seldinger Technik wurde die Nadel durch ein Eingangssystem (AccuStick II; Boston Scientific) ausgetauscht und es konnte zu einem festeren Führungsdraht (0,035-inch Safe-T-J-curve; Cook) gewechselt werden. Das Eingangssystem wurde dann über den Führungsdraht durch ein 4-F Angiographiehülle (23 cm Länge, opaque tip; Britetip sheath; Cordis, Bridgewater, NJ, USA) ausgetauscht, um einen stabilen Zugang zur Pfortader für die angiographische Intervention zu erlangen. Zur Pfortaderdarstellung wurde die direkte Portographie genutzt. Ein Rückwärtskatheter (Sidewinder 1; Cordis) ermöglichte den anterograden Zugang zum rechten portalen System. Mit Hilfe eines Mikrokatheters konnte dann in den Ästen der rechten Pfortader die Embolisation mit Polyvenylalkohol (PVA) Partikeln verschiedener Größe durchgeführt werden. Es wurden durchschnittlich vier bis fünf Flaschen von 250-355 µm Partikeln, fünf Flaschen von 355-500 µm Partikeln und drei Flaschen von 500-710 µm Partikeln (Contour, Boston Scientific) verwendet, um selektiv die posterolateralen und anteromedialen Äste der rechten Pfortader bis hin zur Stase zu verschließen. Abschließend wurde ein Typ 1 Amplatzer Vaskulär Plug mit einem Durchmesser von 16 mm (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) und/oder große Coils verwendet, um den Abgang des rechten Hauptstammes oder der –stämme zu verschließen. Eine finale Portographie dokumentierte dann das Resultat der Intervention. Während der Bergung der Angiographiehülle wurde der Punktionsgang mit 2 ml Fibrinogen (Tissucol Duo; Baxter, Deerfield; IL, USA) zur Prävention einer Blutung oder eines Gallelecks versiegelt. Der Ablauf der hier beschriebenen PVE ist in der Abbildung 5 dargestellt.



**Abbildung 5: Embolisation der rechten Pfortader, entnommen aus (22)**  
 (A) prä-PVE; (B) nach der Embolisation mit Polyvenylalkohol (PVA) Partikeln; (C) nach dem Verschluss des rechten Hauptstammes mit einem Typ 1 Amplatzer Vaskulär Plug; (D) zusätzlicher Verschluss mit Coils bei gering erhaltenem Durchfluss; (E-F) eine finale Portographie zeigt die komplette portalvenöse Devaskularisierung der rechten Leber



**Abbildung 6: Messung der Flussparameter am 1. Post-Embolisationstag am Pfortaderhauptstamm**

Ermittlung des Mittelwertes aus drei verschiedenen Werten und Schnittrichtungen: Subcostal ventral (SCV), Intercostal lateral (ICL), Intercostal ventral (ICV).

### **3.4 Doppler-Sonographie**

Mit dem Gerät Phillips HDI 5000 und einem 2-5 MHz Abdomen-Konvexschallkopf (C7-4/40R Curved Array) wurde zu allen Messzeitpunkten die Pfortader von einem von drei geschulten Untersuchern evaluiert. Hierzu wurde der Pfortaderstamm am Hilus aufgesucht, der Messwinkel zentral im Gefäß ausgerichtet und die Blutgeschwindigkeit (PVG) in cm/s bestimmt. Im nächsten Schritt wurde der Durchmesser (PVD) in cm ausgemessen. Aus Blutgeschwindigkeit und Durchmesser konnte die geräteinterne Software das Blutflussvolumen (PVF) in ml/min berechnen. Um eventuelle Messungenauigkeiten auszugleichen, wurde aus drei verschiedenen Werten und Schnittrichtungen (Subcostal ventral, Intercostal lateral, Incostal ventral) der Mittelwert gebildet. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Messung mindestens 6 h nüchtern, damit stabile Messbedingungen gewährleistet werden konnten. Die Dokumentation der Messdaten erfolgte mittels Videoprinter (Color Videoprinter UP 1850, Sony, Germany) (Abbildung 6).

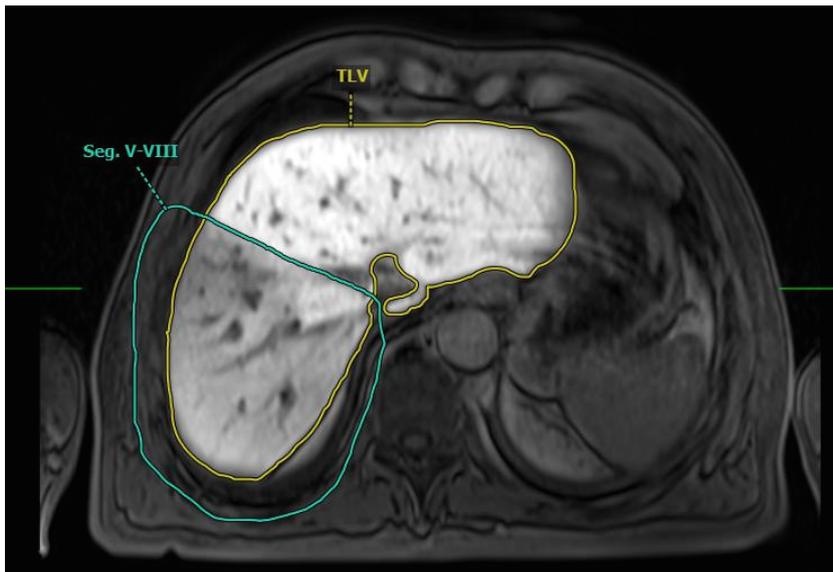
### **3.5 MRT und Volumetrie**

#### **3.5.1 Volumina**

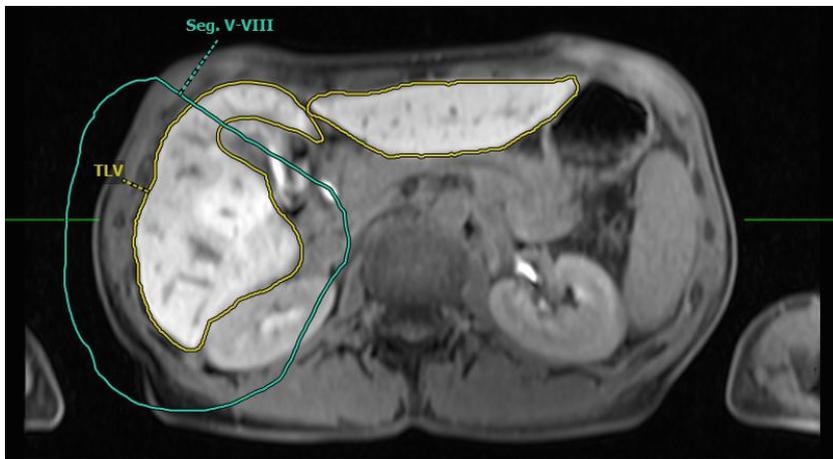
Bei den Patienten wurde als bildgebende Diagnostik ein MRT (1.5-T Siemens Magnetom Avanto device, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit dem Kontrastmittel Primovist® (Gd-EOB-DTPA, Bayer AG) zu den im Studienablauf angegebenen Zeitpunkten durchgeführt (Tabelle 1). Bei der Kontrastmittelgabe wurde eine gewichtsadaptierte Dosis von 0,1 ml Gd-EOB-DTPA (0,25 mmol/ml) pro kg Körpergewicht intravenös appliziert.

Im Anschluss wurden die Bilder mit der Visage® Software (Visage Imaging®, Richmond, Australien) bearbeitet. Dabei wurden das Gesamtlebervolumen (TLV - Total Liver Volume), das Tumolvolumen und das Volumen der Segmente I-IV quantifiziert, indem mit einem handgeführten Cursor die jeweiligen Begrenzungen in den MRT Bilder eingetragen und anschließend softwarevermittelt automatisch mit Hilfe dieser Grenzen und der Schichtdicke die jeweiligen Volumina dreidimensional berechnet wurden (Abbildung 7, Abbildung 8). Das Volumen von Segment I-IV ergab sich indirekt aus der Differenz des resezierten Gewebes (Segment V-VIII) einer simulierten Rechts-Hemihepatektomie von dem Gesamtlebervolumen (TLV). Als Orientierung diente die mittlere Lebervene und die Gallenblase.

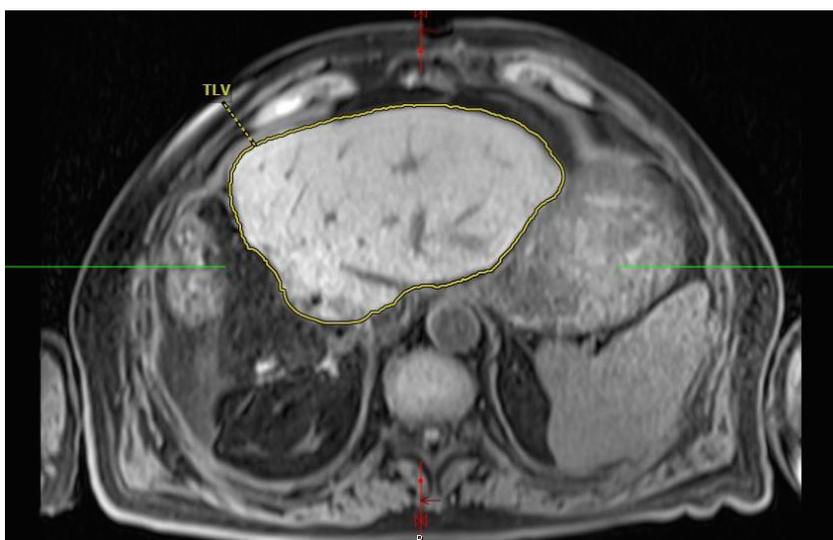
## Methodik



Simulation einer Rechts-Hemihepatektomie zur Bestimmung des nicht-embolisierten Lebergewebes von Segment I-IV. Das Volumen ergibt sich indirekt aus der Differenz des resezierten Gewebes (V-VIII) von dem Gesamtlebervolumen (TLV). Als Orientierung diente die mittlere Lebervene und die Gallenblase.  
PED = post-Embolisationstag



**Abbildung 7: Primovist MRT Volumetrie am 14. PED**



Volumetrie des Gesamtlebervolumens (TLV).  
POD = postoperativer Tag

**Abbildung 8: Primovist MRT Volumetrie am 10. POD**

Bei der Berechnung des funktionellen Gesamtlebervolumens (TFLV - Total Funktional Liver Volume) wurde der Tumor an den einzelnen Messtagen vom TLV abgezogen:

$$\text{TFLV [cm}^3\text{]} = \text{TLV [cm}^3\text{]} - \text{Tumor [cm}^3\text{]}$$

Aus dem TFLV und dem Volumen von Segment I-IV (FLRV) konnte der prozentuale Anteil von Segment I-IV zum funktionellen Gesamtlebervolumen bestimmt werden:

$$\text{FLRV [\%]} = \frac{\text{Volumen von Segment I-IV [cm}^3\text{]}}{\text{TFLV [cm}^3\text{]}} \times 100 [\%]$$

### **3.5.2 Intraoperative Volumetrie**

#### **3.5.2.1 Verdrängungsvolumetrie**

Direkt intraoperativ wurde das Resektat entgegengenommen und in ein spezielles, mit Wasser gefülltes Gefäß gegeben und das verdrängte Wasser in Milliliter quantifiziert. Auf diesem Weg konnte das Resektatvolumen bestimmt werden.

#### **3.5.2.2 Berechnung des Restlebervolumen am 1. POD**

Aus dem Resektatvolumen konnte das Restlebervolumen am 1. POD berechnet werden. Zu diesem Zweck wurde das Resektatvolumen vom präoperativen Gesamtlebervolumen subtrahiert. Um an dieser Stelle die fehlende Blutperfusion im Resektatvolumen auszugleichen, wurde dieses noch mit dem Faktor 1,13 multipliziert (73).

$$\text{Volumen 1.POD} = \text{TLV präOp} - (1,13 \times \text{Resektatvolumen})$$

### **3.5.3 Hypertrophie**

#### **3.5.3.1 Post-PVE**

Zur Quantifizierung des Wachstums bzw. der Hypertrophie von Segment I-IV werden in der Literatur zwei Möglichkeiten angegeben (12). Beide berechnen sich aus dem oben beschriebenen prozentualen Anteil von Segment I-IV zum funktionellen Gesamtlebervolumen (FLRV in %) an den verschiedenen Messtagen.

Einerseits ist es möglich, sich auf die prozentuale Größenzunahme bezogen auf das funktionelle Gesamtlebervolumen zu beziehen. Dieses Vorgehen wird als „Degree of Hypertrophy“ (DH) bezeichnet und berechnet sich aus der Differenz des prozentualen Anteils von Segment I-IV zum funktionellen Gesamtlebervolumen (FLRV in %) vor PVE (präPVE) von dem prozentualen Anteil von Segment I-IV zum jeweiligen Zeitpunkt nach PVE (x.PED – post-Embolisationstag):

$$DH [\%] \text{ x.PED} = \text{FLRV} [\%] \text{ x.PED} - \text{FLRV} [\%] \text{ präPVE}$$

Andererseits wird das Ausgangsvolumen von Segment I-IV als prozentuale Bezugsgröße genommen. Dies wird als „Volume Increase“ (VI) bezeichnet und berechnet sich wie folgt:

$$VI [\%] \text{ x.PED} = \frac{\text{FLRV} [\%] \text{ x.PED} - \text{FLRV} [\%] \text{ präPVE}}{\text{FLRV} [\%] \text{ präPVE}} \times 100 [\%]$$

Dadurch, dass bei den Patienten über vier Wochen wöchentliche Kontrollen durchgeführt wurden, waren wir in der Lage Unterschiede von DH und VI pro Woche zu messen.

### 3.5.3.2 Post-Op

Postoperativ bezieht sich das prozentuale Wachstum des in Situ belassenen Lebergewebes (LR - Liver Remnant) auf den 1. POD (postoperativer Tag) (100 %) und kann auch als prozentueller Volume Increase berechnet werden:

$$VI [\%] \text{ x.POD} = \left( \frac{\text{LR} [\text{cm}^3] \text{ x.POD}}{\text{LR} [\text{cm}^3] \text{ 1.POD}} \times 100 [\%] \right) - 100 [\%]$$

Um das Wachstum für den 7. POD zu berechnen, wird ein Siebentel vom Volume Increase am 10. POD genommen:

$$VI [\%] \text{ 7.PED} = VI [\%] \text{ 10.POD} \times \frac{7}{10}$$

### 3.6 LiMAx

Der LiMAx Test nach Stockmann et al. (14) ist ein valides Instrument zur Leberfunktionsbestimmung. Er basiert auf dem in den Hepatozyten stattfindenden Metabolismus eines  $^{13}\text{C}$  tragenden Substrates (Methacetin; Euriso-top, Saint-Aubin Cedex, France). Dabei steht das Enzym Cytochrome P450 1A2 im Vordergrund, das gleichmäßig in der ganzen Leber aktiv ist (74). Der LiMAx-Wert gibt dabei die maximal mögliche Umsatzrate von Methacetin am Cytochrome P450 1A2 wieder und steht damit repräsentativ für die aktuelle maximale Leberfunktionskapazität.

Patienten müssen vor dem Test mindestens 3 h nüchtern sein, damit stabile Messbedingungen gewährleistet werden können. Außerdem wird das Methacetin gewichtsadaptiert (2 mg pro kg Körpergewicht) und im Bolus über maximal 20 s mit Hilfe einer Venenverweilkanüle in eine großen Vene (möglichst in der Ellenbeuge) appliziert. Anschließend muss mit mindestens 20 ml Natriumchlorid-Lösung nachgespült werden. Nach der intravenösen Injektion wird das  $^{13}\text{C}$ -Methacetin in Acetaminophen und eine  $^{13}\text{C}$ -markierte Methyl-Gruppe verstoffwechselt. Die  $^{13}\text{C}$ -Gruppe wird sofort in  $^{13}\text{CO}_2$  konvertiert, welches über die Lungen abgeatmet wird. Dies führt zu einem veränderten Gleichgewicht von  $^{13}\text{CO}_2$  zu  $^{12}\text{CO}_2$  in der Ausatemluft (Pee Dee Belemnite Standard = 0,011237) (75). Die Ausatemluft wird über eine spezielle Gesichtsmaske aufgefangen und direkt in einem speziellen Messgerät (FLIP, Humedics GmbH, Berlin, Germany) analysiert. Über maximal 60 min wird die Ausatemluft auf ihr  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis automatisch untersucht (Abbildung 9).

Die Leberfunktion wird über eine kinetische Analyse berechnet, bei der vor der  $^{13}\text{C}$ -Methacetin Injektion 10 min lang das Ausgangs- $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis als Baseline gemessen und dann der Anstieg der  $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration nach  $^{13}\text{C}$ -Methacetingabe für eine Delta-over-baseline (DOB) Berechnung genutzt wird.

$$\text{LiMAx} = \frac{(\text{DOB}_{\text{max}}) \cdot R_{\text{PDB}} \cdot P \cdot M}{\text{KG}} \quad [\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}]$$

Das Ergebnis hat die Einheit  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  und gibt den DOB multipliziert mit dem Pee Dee Belemnite Standard Verhältnis ( $R_{\text{PDB}}$ ) von  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  ( $R_{\text{PDB}} = 0,011237$ ) und der durchschnittlichen  $\text{CO}_2$  Produktionsrate (P) ( $300 \text{ mmol}/\text{h} \cdot \text{Körperoberfläche in m}^2$ ) und

der molaren Masse (M) von  $^{13}\text{C}$ -Methacetin pro Körpergewicht (KG) des Individuums in kg wieder.

Ein LiMAX Wert größer 315  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  ist der Referenzwert für eine normale Leberfunktion(76).

Die Durchführung des LiMAX-Tests wird in Abbildung 9 graphisch verdeutlicht.

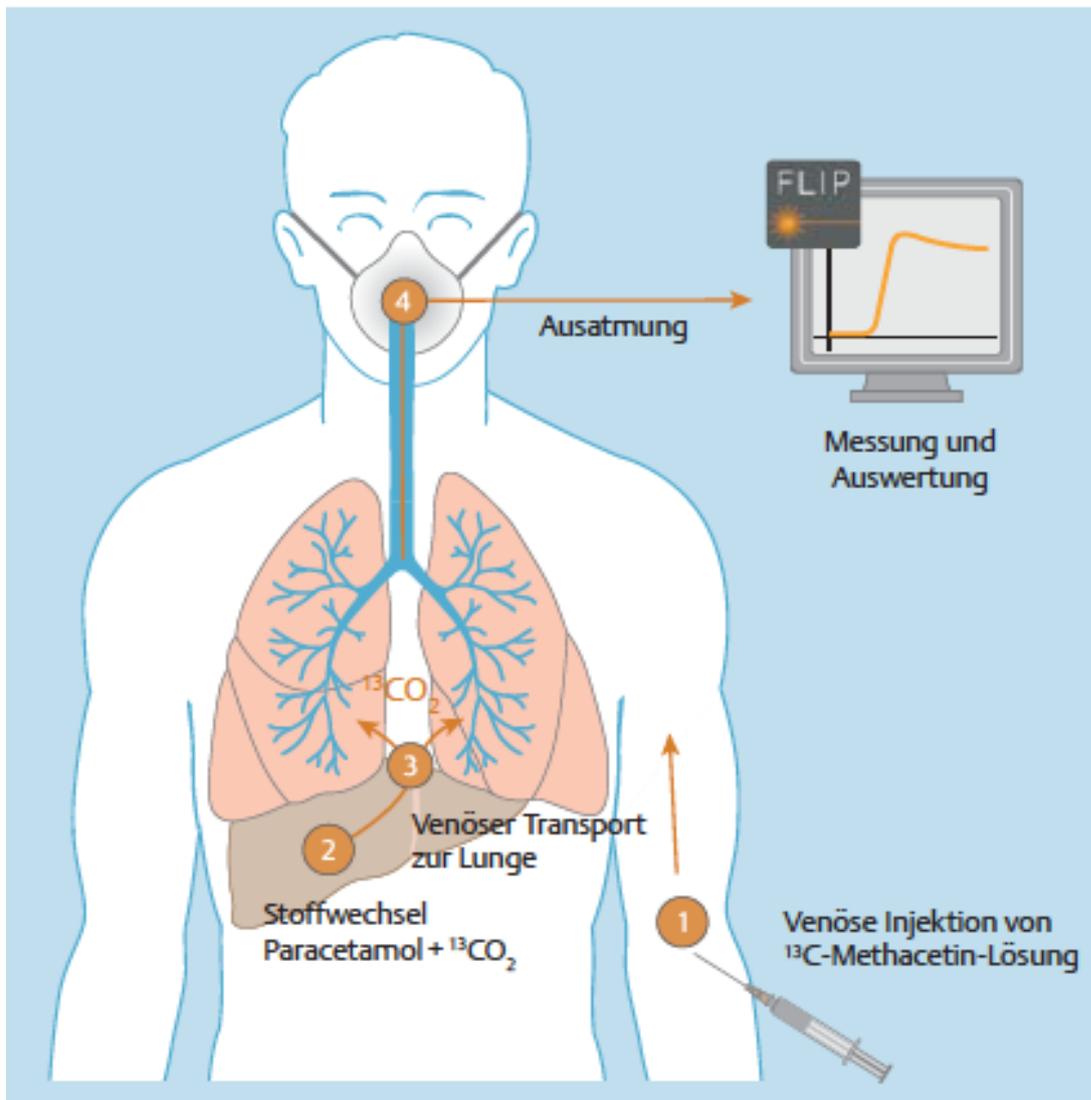


Abbildung 9: Ablauf des LiMAX-Test

### 3.6.1 Partielle Leberfunktion von Segment I-IV

Die partielle Leberfunktion von Segment I-IV konnte mit dem prozentualen Anteil von Segment I-IV zum funktionellen Gesamtlebervolumen (FLRV in %) bezogen auf den Gesamt-LiMAx berechnet werden. Hierbei wird die oben beschriebene Berechnung des FLRV in % genutzt, um so den LiMAx von Segment I-IV für die einzelnen Messtage nach der PVE (x.PED) zu berechnen.

$$\text{LiMAx Segment I-IV x.PED} = \text{FLRV [\%]} \times \text{x.PED} \times \text{LiMAx } [\mu\text{g/kg/h}] \times \text{x.PED}$$

### 3.7 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Die Daten werden, wenn nicht anders erwähnt, als arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Unterschiede wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben untersucht. Für die Unterschiede zwischen den Populationen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. In der Studie wurde  $p < 0,05$  als statistisch signifikant gewertet. Korrelationen zwischen Variablen wurden durch Pearson`s Korrelationsanalysen bestimmt.

#### 3.7.1 Reduziertes Patientenkollektiv

Für einige Korrelationen wurde das Patientenkollektiv reduziert. Unter der Annahme, dass die Ausgangsgröße des FLRV den Haupteinfluss auf die Hypertrophie hat (24, 25), wurde dieser Einfluss für verschiedene Korrelationen ausgeschaltet, indem die Patienten mit einem sehr großen und sehr kleinen initialen FLRV ausgeschlossen wurden. Es wurden dementsprechend nur die Patienten mit einem initialen FLRV der 25.-75. Perzentile analysiert. Alle Patienten mit einem initialen FLRV von  $\geq 531 \text{ cm}^3$  und  $\leq 757 \text{ cm}^3$  wurden dabei in Betracht gezogen. Auf diesem Weg konnte der Einfluss der portalen Flussveränderungen für eine Population ohne den Haupteinflussfaktor „Ausgangsgröße“ betrachtet werden. Im Sinne der besseren Verständlichkeit wird im Folgenden jeweils von dem reduzierten Patientenkollektiv gesprochen, wenn sich auf die Patienten der 25.-75. Perzentile der Ausgangsgröße der FLRV in  $\text{cm}^3$  bezogen wird.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

#### 4.1.1 Evaluierte Patienten

Es wurden von März 2012 bis Februar 2015 ca. 120 Patienten für einen möglichen Studieneinschluss evaluiert. Die meisten Patienten entsprachen den Einschlusskriterien, lehnten jedoch häufig aus persönlichen Gründen eine Teilnahme an der Studie ab. Diese betrafen vor allem den zusätzlichen Zeitaufwand, den eine wöchentliche Untersuchung mit sich bringt, und die Entfernung zur Klinik, die bei manchen Patienten mehrere 100 km betrug.

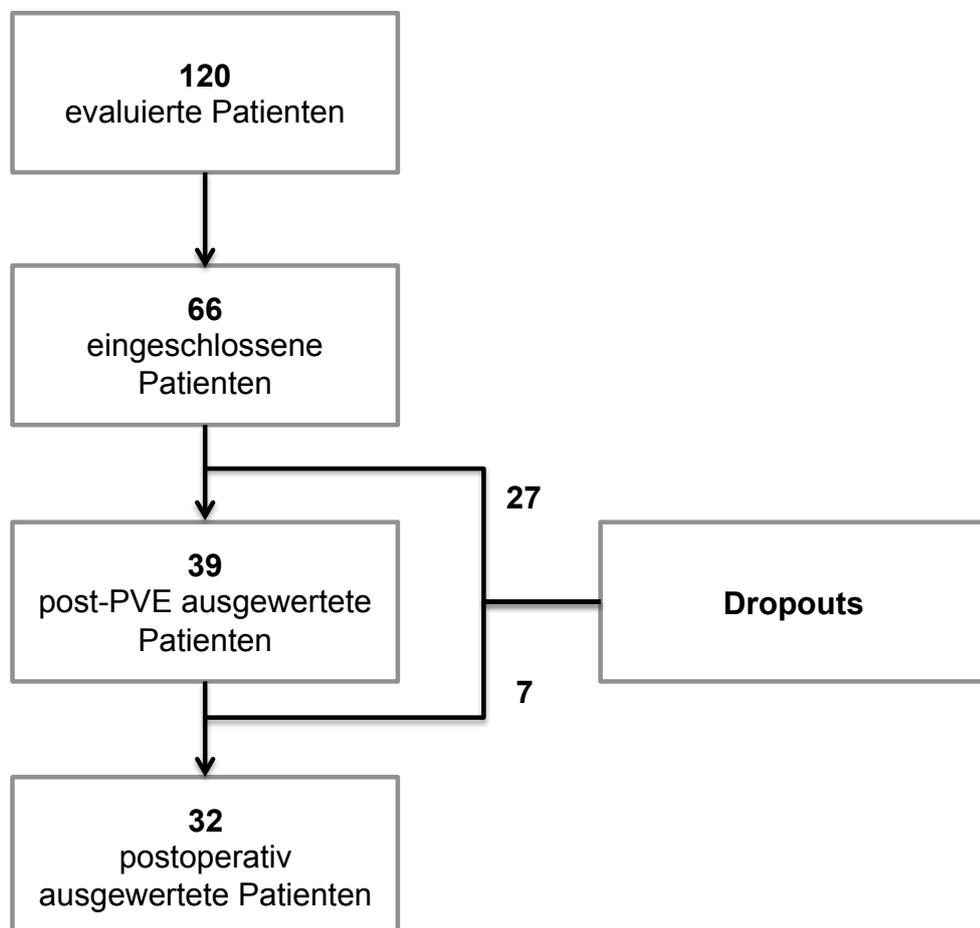


Abbildung 10: Patienteneinschluss

### **4.1.2 Eingeschlossene Patienten**

Letztendlich konnten 66 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Davon konnten 39 Patienten (59 %) für die post-Embolisations-Auswertung und 32 Patienten (48 %) für die post-Operations-Auswertung herangezogen werden. Der Patienteneinschluss ist in Abbildung 10 dargestellt.

Bei 6 Patienten (9 %) hat man sich aufgrund des fortgeschrittenen Tumorprozesses mit Peritonealkarzinose intraoperativ gegen eine Resektion entschieden und ein Patient (2 %) hat postoperativ die Studieneinwilligung zurückgezogen, sodass insgesamt 7 Patienten (11 %) für die post-Operations-Auswertung herausfielen.

#### **4.1.2.1 Sekundäre Ausschlüsse**

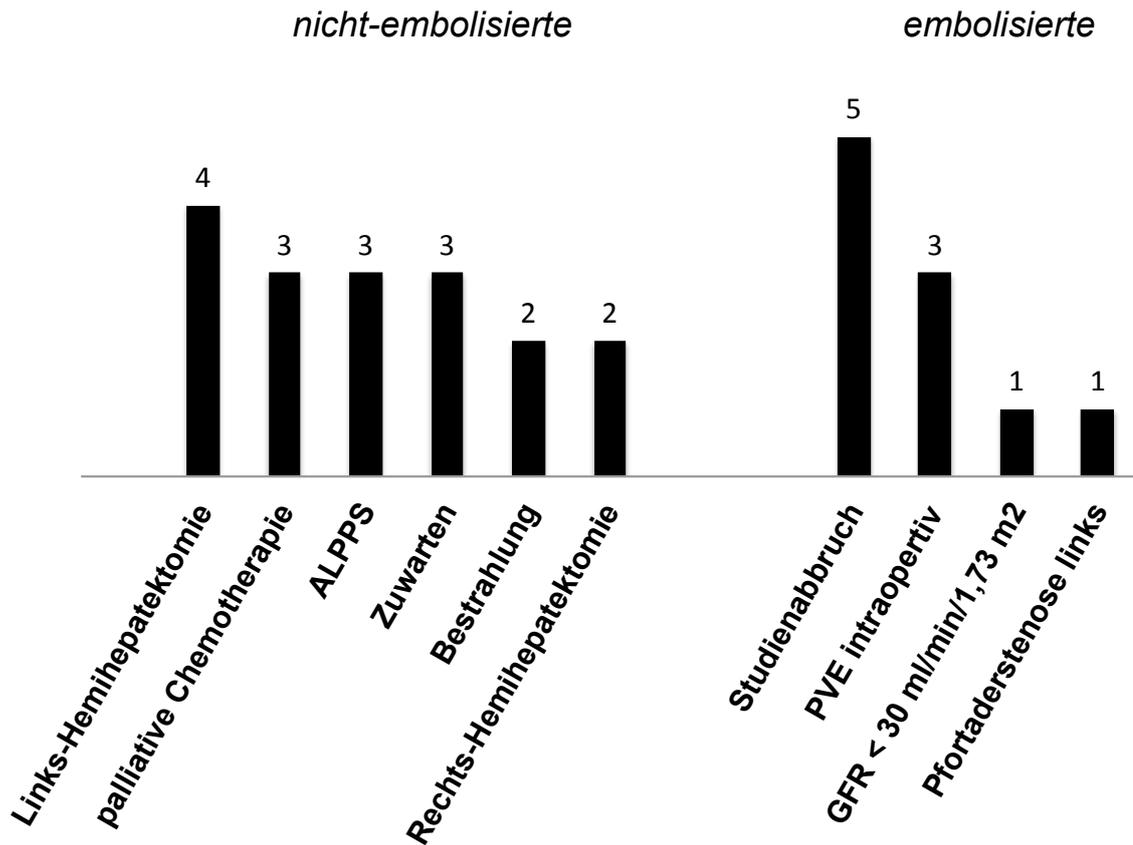
27 Patienten (41 %) konnten das Studienprotokoll nicht durchlaufen. Ursächlich dafür waren verschiedene Aspekte, wie Abbildung 11 zusammenfasst. Bei 17 der 27 Patienten (63 %) wurde sich kurzfristig gegen eine Pfortaderembolisation mit anschließender Resektion entschieden und einer Alternativtherapie der Vorrang gewährt. Maßgeblich hierfür war entweder das Studien-prä-PVE-MRT oder die Bildgebung bei der PVE.

Aufgrund derer wurde sich bei 4 der 27 Patienten (15%) zur Leber-Links-Resektion, bei 2 Patienten (7 %) zur Rechts-Hemihepatektomie ohne vorherige PVE, bei 3 Patienten (11 %) zur ALPPS („Associating Liver Partition and Portal vein occlusion for Staged hepatectomy“), bei 3 Patienten (11 %) zur palliativen Chemotherapie, bei 2 Patienten (7 %) zur Bestrahlung/Afterloading und bei 3 Patienten (11 %) zu einer abwartenden Therapie entschieden.

Die anderen 10 der 27 Patienten (37 %) wurden embolisiert. 5 Patienten (19 %) haben jedoch nach der Embolisation ihre Studieneinwilligung zurückgezogen, 3 Patienten (11 %) wurden kurzfristig intraoperativ embolisiert und fielen damit aus dem Studiensetting heraus, ein Patient (4 %) musste nach der Embolisation aufgrund seiner schlechten Nierenfunktion ausgeschlossen werden und bei einem Patienten (4 %) wurde die PVE bei unbekannter linksseitiger Pfortaderstenose ausgeführt, was eine normale Hypertrophie Induktion unmöglich machte und damit der Patient auch nicht mehr dem Studiensetting entsprach.

## Ergebnisse

Eine Patientin verweigerte den Ultraschall am 1. Tag nach der PVE und ein Patient trank 3 Liter kohlenensäurehaltiges Wasser vor der Messung, sodass die Sonographie Ergebnisse als nicht valide angesehen werden konnten. Deshalb wurden diese bei den jeweiligen Korrelationen nicht berücksichtigt (Ausschluss nur einzelner Messzeitpunkte).



**Abbildung 11: Dropouts**

ALPPS = „Associating Liver Partition and Portal vein occlusion for Staged hepatectomy“

## Ergebnisse

**Tabelle 3: Baseline Patientencharakteristika, Tage bis zur PVE, Operationstyp und Komplikationen der post-PVE- und post-Operations-Auswertung**

Charakteristika	post-PVE-Auswertung		post-Op-Auswertung
	Gesamtpopulation	Reduz. Patientenkollektiv	
Anzahl, n	39	21	32
Alter, Jahren, $M \pm SD$	63 $\pm$ 11	63 $\pm$ 11	62 $\pm$ 11
Geschlecht, n (%)			
männlich	24 (62)	12 (57)	22 (69)
weiblich	15 (38)	9 (43)	10 (31)
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , $M \pm SD$	25,3 $\pm$ 3,7	24,9 $\pm$ 3,5	25,1 $\pm$ 3,2
Histologie, n (%)			
Klatskin Tumor	11 (28)	5 (24)	7 (22)
Kolarektale Lebermetastasen	11 (28)	6 (29)	10 (31)
Cholangiozelluläres Karzinom	6 (15)	3 (14)	6 (19)
Gallenblasen Karzinom	4 (10)	3 (14)	2 (6)
unspezif. Entzündung	2 (5)	1 (5)	2 (6)
Hepatozelluläres Karzinom	1 (3)		1 (3)
Fokale noduläre Hyperplasie	1 (3)		1 (3)
Mirizzi Syndrom	1 (3)	1 (5)	1 (3)
IgG-4 assoziierte sklerosierende Cholangitis	1 (3)		1 (3)
Neurinom des Extrahep. Gallengangs	1 (3)	1 (5)	1 (3)
Zirrhose, n (%)	2 (5)	1 (5)	2 (6)
Diabetes, n, (%)	9 (23)	4 (19)	7 (22)
Chemotherapie, n (%)	12 (31)	7 (33)	10 (31)
Tage PVE-OP, n, (%)			
14	2 (5)	2 (10)	2 (6)
21	7 (18)	5 (24)	7 (23)
28	29 (74)	13 (62)	22 (69)
35	1 (3)	1 (5)	1 (3)
Operation, n, (%)			
Keine Operation	6 (15)	2 (10)	
Erweiterte Hemihepatektomie Rechts	31 (79)	18 (86)	30 (94)
Hemihepatektomie Rechts	2 (5)	1 (5)	2 (6)
Komplikationen, Clavien Dindo, n, (%)			
Keine	2 (5)		3 (9)
I	24 (62)	15 (71)	2 (6)
II	9 (23)	3 (14)	6 (19)
IIIa	4 (10)	3 (14)	13 (41)
IIIb			3 (9)
IVb			1 (3)
V			4 (12)

Patientencharakteristika, Tage bis zur PVE, Operationstyp und Komplikationen (Clavien-Dindo) der ausgewerteten Patienten im Verlauf nach der PVE (post-PVE) und nach der Operation (post-OP). Post-PVE wurde die Gesamtpopulation und ein reduziertes Patientenkollektiv (25.-75. Perzentile der Ausgangsgröße der FLRV in cm<sup>3</sup>) analysiert. Post-PVE Komplikationen wurden separat nach Clavien-Dindo klassifiziert.  $M$  = Mittelwert,  $SD$  = Standardabweichung, Perz. = Perzentile, FLRV = Future Liver Remnant Volume, n = Anzahl

### 4.1.3 Ausgewertete Patienten

#### 4.1.3.1 Post-PVE

##### 4.1.3.1.1 Gesamtpopulation

Bei den 39 ausgewerteten Patienten handelte es sich um 24 Männer (62 %) und 15 Frauen (38 %) im Alter von  $63 \pm 11$  Jahren mit einem BMI von  $25,3 \pm 3,7$  kg/m<sup>2</sup>, die sich aufgrund eines Tumors zur Erweiterten Rechts-Hemihepatektomie mit vorheriger PVE vorstellten. Innerhalb der Studienpopulation bestand das Grundleiden bei 11 Patienten (28 %) in einem Klatskin Tumor, bei 11 Patienten (28 %) in kolorektalen Lebermetastasen, bei 6 Patienten (15 %) in einem Cholangiozellulären Karzinom (CCC), bei 4 Patienten (10 %) in einem Gallenblasen Karzinom, bei einem Patienten (3 %) in einem Hepatozellulären Karzinom (HCC) und bei einem Patient (3 %) in einer Fokalen Nodulären Hyperplasie (FNH). Bei 4 Patienten stellte sich postoperativ in der Histopathologie eine benigne Diagnose heraus. Anscheinend haben jeweils einmal (3 %) ein Mirizzi Syndrom, eine IgG4-assoziierte sklerosierende Cholangitis und ein Neurinom der extrahepatischen Gallenwege und zweimal (5 %) eine unspezifische Entzündung klinisch und in der Bildgebung das Bild einer Malignität gezeigt (Tabelle 3).

Für alle Patienten erfolgte die Erfassung relevanter medizinischer Daten vor der PVE (Tabelle 3). Neben anderen Begleiterkrankungen litten 9 Patienten (23 %) an Diabetes mellitus und bei 2 Patienten (5 %) zeigte sich retrospektiv in der pathologischen Diagnostik eine Leberzirrhose. Die mittels LiMAx bestimmte Leberfunktion befand sich im Normalbereich (Tabelle 5). Während laborchemisch die Leberwerte: Gamma-GT, Gesamt-Bilirubin, Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Alkalische Phosphatase und Glutamatdehydrogenase (GLDH) leicht über den Referenzwerten lagen (Tabelle 6).

Für die Embolisation der rechten Pfortader wurden Polyvinylalkohol (PVA) kombiniert mit Coils bei 20 Patienten (51 %), kombiniert mit einem Typ 1 Amplatzer Vaskulär Plug bei 9 Patienten (28 %) und kombiniert mit Coils und einem Plug bei 10 Patienten (26 %) eingesetzt.

Nicht alle Patienten konnten 4 Wochen begleitet werden, da in manchen Fällen die Tumorprogression einen früheren Operationstermin nötig machte. So wurden 2 der 39

## Ergebnisse

ausgewerteten Patienten (5 %) schon nach 2 Wochen und 7 Patienten (18 %) bereits nach 3 Wochen operiert. Bei den restlichen 30 Patienten (77 %) konnte das 4 Wochen Intervall eingehalten werden (Tabelle 4), obwohl einige Patienten auch nicht zu allen Messzeitpunkten erschienen sind und ein Patient aufgrund fehlender operativer Kapazitäten erst nach 5 Wochen operiert werden konnte (Tabelle 3).

**Tabelle 4: Anzahl Patienten pro Messpunkt bezogen auf den Pfortaderfluss**

Messpunkt	N
präPVE	39
1.PED	37
7.PED	38
14.PED	36
21.PED	33
28.PED	30
1.POD	32
10.POD	29
90.POD	26

PED = post-Embolisationstag, POD = postoperativer Tag,  
N = Anzahl

### 4.1.3.1.2 Reduziertes Patientenkollektiv

Die 39 Patienten wurden zusätzlich für einige Korrelationen anhand des initialen FLRV von Segment I-IV auf die 25.-75. Perzentile reduziert. Alle Patienten mit einem initialen FLRV von  $\geq 531 \text{ cm}^3$  und  $\leq 757 \text{ cm}^3$  wurden dabei in Betracht gezogen. Wie schon im Methodenteil beschrieben, sollte eine Population ohne den Einfluss der Ausgangsgröße des FLRV untersucht werden. Wird das Augenmerk nur auf diese 21 Patienten ohne sehr kleine und sehr große initiale FLRV in  $\text{cm}^3$  gelegt, sieht man, dass es keine initialen Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen gab (Tabelle 3, Tabelle 5). Auch die im Verlauf gemessenen Variablen weichen nicht von den Werten der Gesamtpopulation ab, weshalb im Weiteren auf eine Darstellung dieser in Diagrammen verzichtet wird.

**Tabelle 5: Initiale Patientenparameter der post-PVE- und post-Operations-Auswertung**

Parameter	Prä-PVE		Prä-OP	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
	Gesamt-population n=39	Reduz. Patientenkollektiv n=21	n=32		
LiMAx, µg/kg/min, M±SD	419,1±115	425,1±122	435,4±126	0,92	0,71
TFLV, cm <sup>3</sup> , M±SD	1706,5±445	1626,1±160	1669,6±384	0,88	0,82
Volume Seg I-IV, cm <sup>3</sup> , M±SD	660,2±171	638,2±60	840,81±184,86	1,0	***
Volume Seg I-IV, %, M±SD	38,9±5,7	39,4±3,6	50,8±6,7	0,43	***
PVF, ml/min, M±SD	613,7±241	585,1±192	670,1±185	0,88	0,88
PVF, ml/min*cm <sup>3</sup> , M±SD	0,37±0,14	0,36±0,11	0,84±0,32	0,72	***
PVG, cm/s, M±SD	11,72±2,89	11,94±3,09	11,85±2,65	0,73	0,75
PVD, cm, M±SD	1,04±0,16	1,01±0,16	1,10±0,11	0,49	0,1

Initiale Patientencharakteristika vor der PVE (Prä-PVE) und vor der Operation (Prä-OP). Prä-PVE wurde die Gesamtpopulation und ein reduziertes Patientenkollektiv (25.-75. Perzentile der Ausgangsgröße der FLRV in cm<sup>3</sup>) analysiert. Prä-Op-Werte nach 14-28 Tagen nach der PVE. p<sup>a</sup> = Unterschied in der Gesamtpopulation zum reduz. Patientenkollektiv in den prä-PVE Werten, p<sup>b</sup> = Unterschied in der Gesamtpopulation prä-PVE zu prä-OP, signifikant ab p<0,05 (Mann-Whitney-U-Test): \*\*\*p ≤ 0,001, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, FLRV = Future Liver Remnant Volume, TFLV = funktionelles Gesamtlebervolumen, Seg. = Segment, PVF = Pfortaderfluss, PVG = Pfortaderflussgeschwindigkeit, PVD = Pfortaderdurchmesser, n = Anzahl der analysierten Patienten

#### 4.1.3.2 Post-Operation

Von den 39 ausgewerteten Patienten konnten 32 Patienten (82 %) für die Post-Operationsauswertung herangezogen werden. Wie bereits erwähnt, wurde sich aufgrund des fortgeschrittenen Tumorprozesses mit Peritonealkarzinose intraoperativ bei 6 Patienten (15 %) gegen eine Resektion entschieden und ein Patient (3 %) hat postoperativ die Studieneinwilligung zurückgezogen, sodass insgesamt 7 Patienten (18 %) für die Post-Operations-Auswertung nicht zur Verfügung standen. Aus diesem Grund unterscheiden sich die Patientencharakteristika präoperativ leicht von denen prä-PVE (Tabelle 3). Die initialen klinischen Werte beziehen sich auf den Messpunkt vor der Operation nach 14-28 Tagen nach der PVE und unterscheiden sich primär aus diesem Grund in den Lebervolumina von den initialen Werten vor der PVE, wobei die mittels LiMAx bestimmte Leberfunktion weiterhin im Normalbereich war (Tabelle 5). Im Durchschnitt lagen 25,8 Tage zwischen PVE und Operation.

## Ergebnisse

30 der 32 Patienten (94 %) bekamen eine Erweiterte Hemihepatektomie rechts und 2 Patienten (6 %) eine Hemihepatektomie rechts mit einer Operationszeit von  $335\pm 80$  min (Tabelle 3). Bei der Erweiterten Hemihepatektomie rechts kam es standardmäßig zu einer Pfortadergabelresektion und individuell blieben teilweise auch Teile von Segment 4 in Situ, wenn der Sicherheitsabstand zum Tumor eingehalten werden konnte.

### 4.2 Post-PVE-Auswertung

In den nächsten Punkten wird der Verlauf der einzelnen Variablen nach der PVE deskriptiv beschrieben.

#### 4.2.1 Komplikationen

Bei allen 39 eingeschlossenen Patienten ist die Embolisation geglückt und es kam zu keiner Rekanalisation im Verlauf nach der PVE. Bei 19 Patienten (49 %) fiel eine Cholestase laborchemisch auf, die aber nur bei 3 Patienten (8 %) mit einer ERCP mit erneutem Stentwechsel und bei einem Patienten (3 %) zusätzlich mit einer percutanen transhepatischen Cholangiodrainage (PTCD) versorgt werden musste. Bei 20 Patienten (51 %) konnte eine Cholangitis laborchemisch identifiziert werden, die teilweise antibiotisch mit Ciprofloxacin behandelt wurde. Als schwerste Komplikation trat eine postinterventionelle Galleleckage bei einer Patientin (3 %) auf, auf die mit einer CT-Spüldrainage reagiert wurde. Für die bessere Vergleichbarkeit wurden die Komplikationen auch mit Hilfe der für die postoperative Auswertung entwickelten Clavien-Dindo-Klassifikation erfasst. Die Komplikationen nach Clavien Dindo definieren demnach 2 Patienten (5 %) als „Keine Komplikation“, 24 Patienten (62 %) als Grad I, 9 Patienten (23 %) als Grad II und 4 Patienten (10 %) als Grad IIIa (Tabelle 3).

#### 4.2.2 Laborwerte

Nach der PVE kam es zu einem signifikanten Anstieg ( $p < 0,05$ ) der Transaminasen (ALT, AST), des Gesamt-Bilirubins, der Glutamatdehydrogenase (GLDH), des C-reaktiven Proteins (CRP), der Leukozyten und des INR (International Normalized Ratio der Thromboplastinzeit). Hingegen fiel das Albumin signifikant ( $p < 0,05$ ) im Serum ab. Diese erreichten jedoch größtenteils wieder nach einer Woche nach PVE ihren Ausgangszustand. Die Gamma-GT, die Alkalische Phosphatase, die Transaminasen (ALT, AST) und das GLDH waren im Verlauf konstant über der Norm erhöht, während das Kreatinin konstant im Normalbereich blieb (Tabelle 6).

Ergebnisse

**Tabelle 6: Auswahl an Laborwerten im Verlauf post-PVE**

Parameter	Referenzwerte	präPVE n=39	1.PED n=39	7.PED n=39	14.PED n=36	21.PED n=34	28.PED n=30
Bilirubin gesamt, mg/dl, M±SD	<1,2	1,3±1,7	1,8±1,7***	1,1±1,5*	0,8±1,0**	0,8±0,8***	0,8±0,5**
ALT, U/l, M±SD	<31	87±132	143±235*	84±66	60±38	52±28	42±20
AST, U/l, M±SD	<31	58±47	134±310*	54±33	48±31	45±30	41±26
Gamma-GT, U/l, M±SD	5-36	286±361	289±344	267±255	255±242	296±355	257±334
Alkalische Phosphatase, U/l, M±SD	35-104	198±161	199±165	220±143	218±180	233±238	207±200
GLDH, U/l, M±SD	<4,8	17±35	37±87*	11±9	11±11	11±10	8±5
Albumin, g/dl, M±SD	3,5-5,2	4,0±0,4	3,8±0,4***	3,8±0,4***	3,8±0,4***	3,9±0,4	4,0±0,4
INR, M±SD	1	1,02±0,08	1,12±0,14***	1,04±0,11*	1,03±0,09	1,03±0,09	1,02±0,09
CRP, mg/dl, M±SD	<5	1,2±1,6	5,5±3,7***	3,9±4,0***	2,6±3,7**	1,3±1,7	1,1±1,3
Leukozyten, Tsd./µl, M±SD	3,9-10,5	6,9±2,1	10,8±4,4***	7,7±2,1	7,7±2,7	6,6±1,4	7,1±1,6
Kreatinin, mg/dl, M±SD	0,9-1,4	0,9±0,2	0,9±0,3	0,8±0,3	0,9±0,2	0,9±0,2	1,1±1,3

herorgehobene Werte = über den Referenzwerten erhöht, Unterschied prä-PVE zu x. PED signifikant ab p<0,05 (Wilcoxon-Test): \*p ≤ 0,05, \*\*p ≤ 0,01, \*\*\*p ≤ 0,001, PED = post-Embolisationstag, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, GLDH = Glutamdehydrogenase, INR = International Normalized Ratio der Thromboplastinzeit, CRP = C-reaktives Protein, n = Anzahl der analysierten Patienten

### 4.2.3 Hypertrophie und Volumina

**Tabelle 7: Funktionelle Volumina der Gesamtleber und von Segment I-IV**

Zeitpunkt	n	Seg. I-IV, cm <sup>3</sup> , M±SD	Seg. I-IV, %, M±SD	TFLV, cm <sup>3</sup> , M±SD
präPVE	39	660,23±171,21	38,9±5,7	1706,51±445,03
7.PED	38	772,03±180,31***	45,3±6,2***	1713,24±384,97
14.PED	36	814,19±195,80***	48,0±6,3***	1705,36±416,24
21.PED	34	823,24±185,45***	50,4±6,3***	1640,82±373,59
28.PED	30	836,40±209,93***	51,0±6,3***	1640,4±384,21

Unterschied prä-PVE zu x. PED signifikant ab  $p < 0,05$  (Wilcoxon-Test): \*\*\* $p \leq 0,001$ , TFLV = funktionelles Gesamtlebervolumen, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, PED = post-Embolisationstag, Seg. = Segment

Ausgehend von den Volumina von Segment I-IV und dem TFLV (Tabelle 7) konnte mit Hilfe der im Methodenteil erläuterten Formeln das Wachstum bzw. die Hypertrophie von Segment I-IV in Prozent in Form des Degree of Hypertrophy (DH) und des Volume Increase (VI) quantifiziert werden (Tabelle 8).

Es zeigte sich, dass 28 Tage nach der PVE die Segmente I-IV um  $12,2 \pm 4,0$  % nach DH bzw.  $32,2 \pm 12,5$  % nach VI gewachsen sind.

Das Wachstum pro Woche war in der ersten Woche am größten und in der vierten Woche am geringsten. Es fiel von  $6,2 \pm 3,2$  % nach DH bzw.  $16,4 \pm 9,2$  % nach VI auf  $1,0 \pm 1,7$  % bzw.  $2,6 \pm 4,6$  % pro Woche. Von der zweiten zur dritten Woche zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Wachstums ( $p < 0,05$ ). Die Leber ist konstant gewachsen. In der vierten Woche war das Wachstum jedoch dann signifikant geringer ( $p = 0,039$  nach VI/Woche) als in der dritten Woche.

**Tabelle 8: Hypertrophie der Segmente I-IV in %**

Zeitpunkt	n	DH, %, M±SD	DH/Woche, % M±SD	VI, %, M±SD	VI/Woche, % M±SD
7.PED	38	6,2±3,2	6,2±3,2	16,4±9,2	16,4±9,2
14.PED	36	9,1±3,4***	3,0±1,8***	24,2±10,5***	7,9±4,9***
21.PED	34	11,4±3,5***	2,3±1,6	30,2±10,8***	5,9±4,2
28.PED	30	12,2±4,0**	1,0±1,7*	32,2±12,5*	2,6±4,6*

Unterschied x. PED zum vorherigen PED signifikant ab  $p < 0,05$  (Wilcoxon-Test): \* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$ , \*\*\* $p \leq 0,001$ , VI = Volume Increase, DH = Degree of Hypertrophy, PED = post-Embolisationstag, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl Patienten

#### 4.2.4 Pfortaderfluss

Tabelle 9 zeigt, dass der Mittelwert des Pfortaderflusses bei den gemessenen Patienten initial bei  $613,7 \pm 241$  ml/min lag und sich nicht signifikant ( $p=0,177$ ) direkt nach der PVE geändert hat. Jedoch konnte ein signifikanter Unterschied zu den Tagen 14 ( $p=0,015$ ), 21 ( $p<0,0001$ ) und 28 ( $p=0,001$ ) nach der PVE beobachtet werden. Die Messwerte zueinander haben sich dessen ungeachtet nicht signifikant zueinander geändert (Tabelle 9).

Zusammenfassend blieb der Pfortaderfluss direkt nach der PVE konstant.

**Tabelle 9: Pfortaderfluss in ml/min im Verlauf post-PVE**

Zeitpunkt	n	PVF, ml/min, $M \pm SD$	p
präPVE	39	613,7±241	
1.PED	37	668,1±226	0,177
7.PED	38	660,4±260	0,189
14.PED	36	641,2,±182	0,015*
21.PED	33	691,0±214	<0,0001***
28.PED	30	666,2±200	0,001***

PVF = Pfortaderfluss, n = Patientenzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, PED = post-Embolisationstag, Unterschied prä-PVE zu x. PED signifikant ab  $p<0,05$  (Wilcoxon-Test): \* $p \leq 0,05$ , \*\*\* $p \leq 0,001$

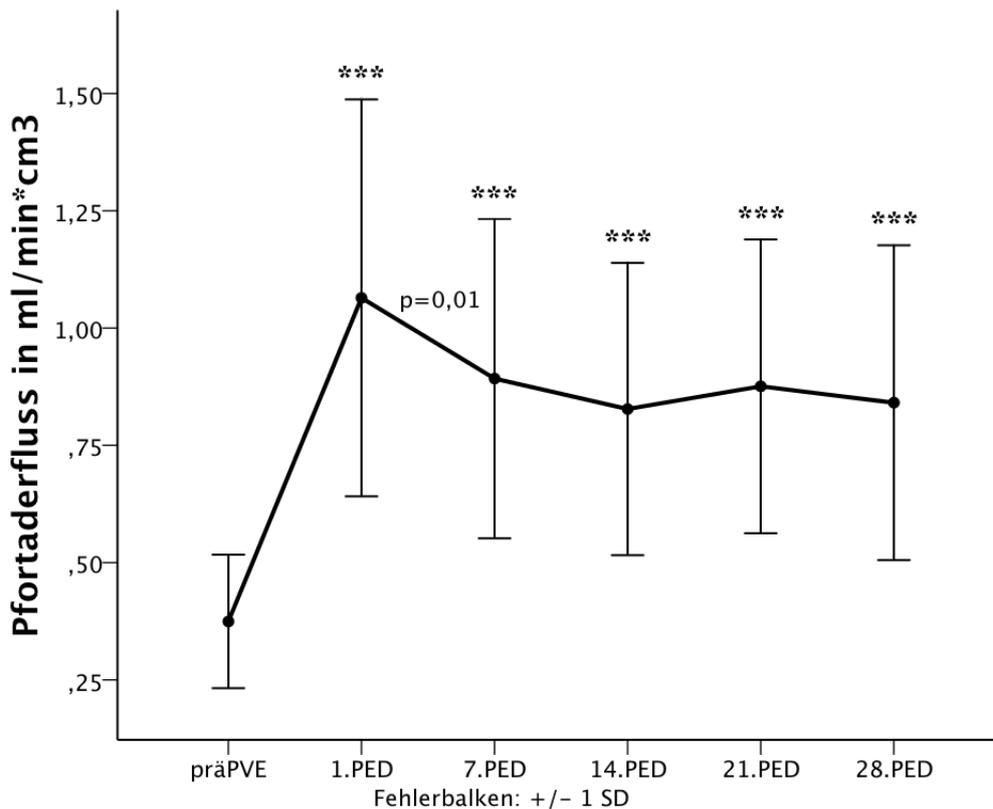
Vor der PVE verteilte sich der Pfortaderfluss auf das gesamte funktionelle Lebergewebe. Nach der PVE der rechten Pfortader sind jedoch im Vergleich nur noch Segment I-IV perfundiert. Unter Berücksichtigung des Pfortaderflusses pro  $\text{cm}^3$  bzw. pro Prozent pfortaderblutversorgtem Lebergewebe zeigt Abbildung 12 demnach einen signifikanten Anstieg ( $p<0,0001$ ) nach der PVE. Von initial  $0,37 \pm 0,14$   $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{cm}^3$  bzw.  $6,14 \pm 2,41$   $\text{ml}/\text{min} \cdot \%$  stiegen die Werte auf  $1,06 \pm 0,42$   $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{cm}^3$  bzw.  $17,21 \pm 5,62$   $\text{ml}/\text{min} \cdot \%$  an. Dies entsprach einem absoluten Zuwachs von  $187,4 \pm 100$  %. Nach diesem Anstieg fielen die Werte signifikant ( $p=0,003$  bzw.  $p=0,01$ ) in der ersten Woche ab. Sie blieben jedoch über die gesamte Zeitspanne von 28 Tagen signifikant über den Ausgangswerten (Tabelle 10).

## Ergebnisse

**Tabelle 10: Pfortaderfluss in ml/min\*cm<sup>3</sup> und ml/min\*% im Verlauf post-PVE**

Zeitpunkt	n	PVF in ml/min*cm <sup>3</sup> , M±SD	PVF in ml/min*%, M±SD	Delta 1.PED/präEmbo, %, M±SD	p
präPVE	39	0,37±0,14	6,14±2,41		
1.PED	37	1,06±0,42	17,21±5,62	187,4±100	<0,0001***
7.PED	37	0,89±0,34	14,79±5,61		<0,0001***
14.PED	36	0,83±0,31	13,57±4,20		<0,0001***
21.PED	33	0,88±0,31	13,75±4,11		<0,0001***
28.PED	30	0,84±0,34	13,21±4,20		<0,0001***

PVF = Pfortaderfluss, n = Patientenzahl, Delta: Anstieg = Zeitpunkt x / Zeitpunkt y, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, PED = post-Embolisationstag, Unterschied prä-PVE zu x. PED signifikant ab p<0,05 (Wilcoxon-Test): \*\*\*p ≤ 0,001



**Abbildung 12: Mittelwerte des Pfortaderflusses in ml/min\*cm<sup>3</sup> im Verlauf post-PVE**

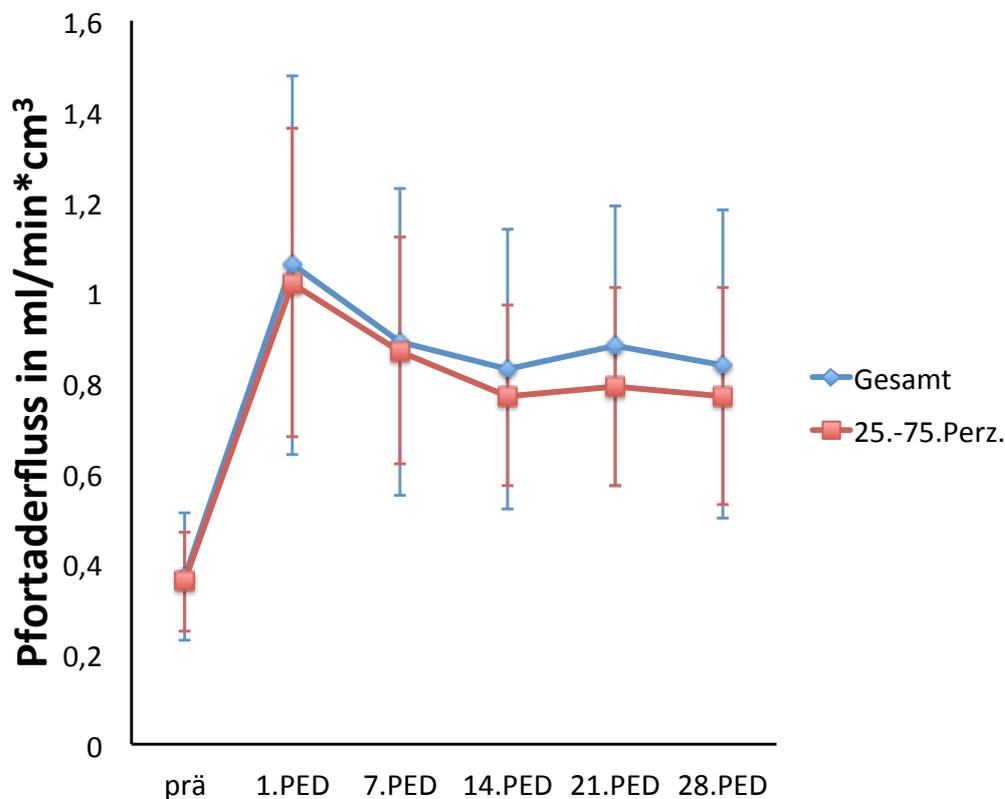
Patientenzahl (pro Messpunkt): 39 (präPVE), 37 (1.PED), 37 (7.PED), 36 (14.PED), 33 (21.PED), 30 (28.PED), PED = post-Embolisationstag, Unterschied prä-PVE zu x. PED: \*\*\*p ≤ 0,001, absolute p Werte = Unterschied x. PED zum darauffolgenden Messpunkt

Der Anstieg des Pfortaderflusses in ml pro perfundiertem Lebergewebe in cm<sup>3</sup> kann als die in der Literatur beschriebene Portale Hyperperfusion nach der PVE angesehen werden (Abbildung 12).

## Ergebnisse

Es stellte sich die Frage, ob sich der Verlauf der Portalen Hyperperfusion in der Gesamtpopulation von dem des reduzierten Patientenkollektivs unterscheidet. Abbildung 13 zeigt, dass es keine signifikanten Unterschiede im Pfortaderflussanstieg in  $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{cm}^3$  zwischen der Gesamtpopulation und dem reduzierten Patientenkollektiv der 25.-75. Perzentile der Ausgangsgröße von Segment I-IV gibt.

Dementsprechend ist man möglicherweise in der Lage, Aussagen zur Portalen Hyperperfusion, die in dem reduzierten Patientenkollektiv getroffen werden, auf die Gesamtpopulation zu verallgemeinern.

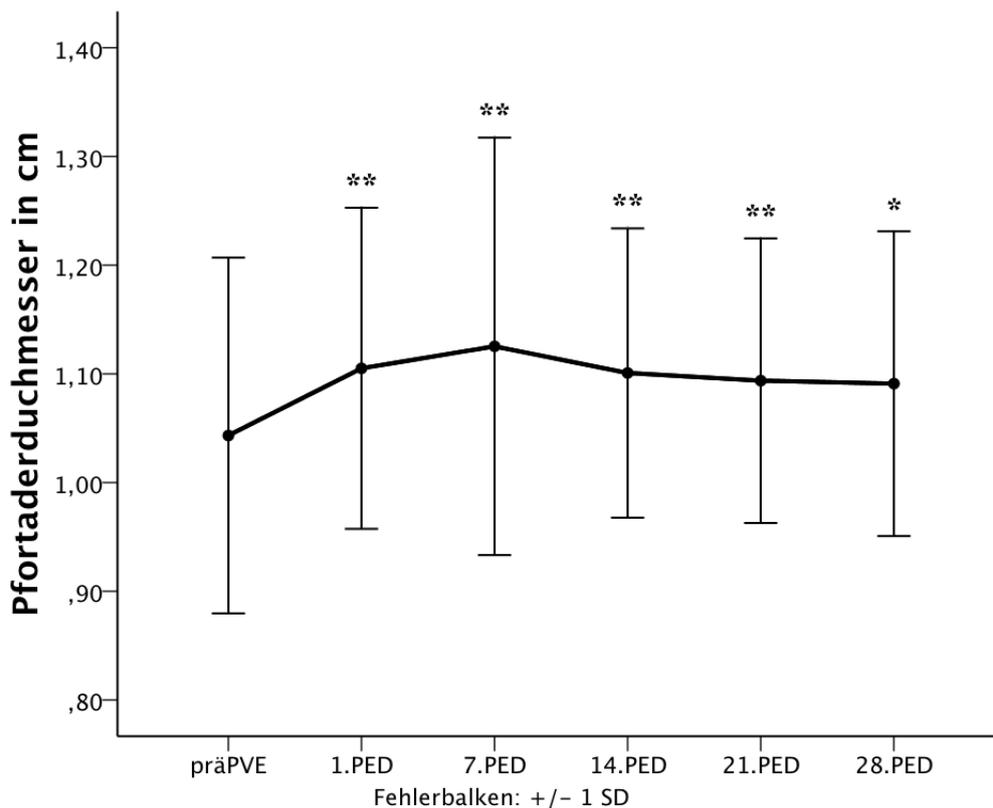


**Abbildung 13: Mittelwerte des Pfortaderflusses in  $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{cm}^3$  der Gesamtpopulation und der „25.-75. Perzentile der Ausgangsgröße von Segment I-IV“ im Vergleich**

PED = post-Embolisationstag, Gesamt = Gesamtpopulation, 25.-75. Perz. = 25.-75. Perzentile der Ausgangsgröße von Segment I-IV

#### 4.2.5 Portaler Durchmesser

Der Pfortaderhauptstammdurchmesser lag initial bei  $1,04 \pm 0,16$  cm und stieg nach der Embolisation signifikant ( $p=0,007$ ) auf  $1,11 \pm 0,15$  cm an. Das entsprach einem Zuwachs von  $6,0 \pm 12,1$  % bezogen auf den Ausgangswert. Der Durchmesser veränderte sich an den darauffolgenden Tagen nicht signifikant ( $p>0,05$ ) zu den einzelnen Messtagen, blieb jedoch über alle Messzeitpunkten signifikant ( $p<0,05$ ) über dem Ausgangswert erhöht (Abbildung 14).



**Abbildung 14: Mittelwerte des Pfortaderdurchmessers in cm im Verlauf post-PVE**

Patientenzahl (pro Messpunkt): 39 (präPVE), 37 (1.PED), 38 (7.PED), 36 (14.PED), 33 (21.PED), 30 (28.PED), PED = post-Embolisationstag, Unterschied prä-PVE zu x. PED: \* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$

#### 4.2.6 Pfortaderflussgeschwindigkeit

Tabelle 11 zeigt, dass der Mittelwert der Pfortaderflussgeschwindigkeit (PVG) bei den gemessenen Patienten initial bei  $11,72 \pm 2,89$  cm/s lag und sich nicht signifikant ( $p=0,361$ ) nach der PVE geändert hat. Am 7. Tag nach der PVE kam es jedoch dann zu einem leicht signifikanten Abfall ( $p=0,05$ ) der portalen Geschwindigkeit, obwohl die Messwerte sich zueinander nicht signifikant ( $p>0,05$ ) geändert haben.

## Ergebnisse

**Tabelle 11: Pfortaderflussgeschwindigkeit in cm/s im Verlauf post-PVE**

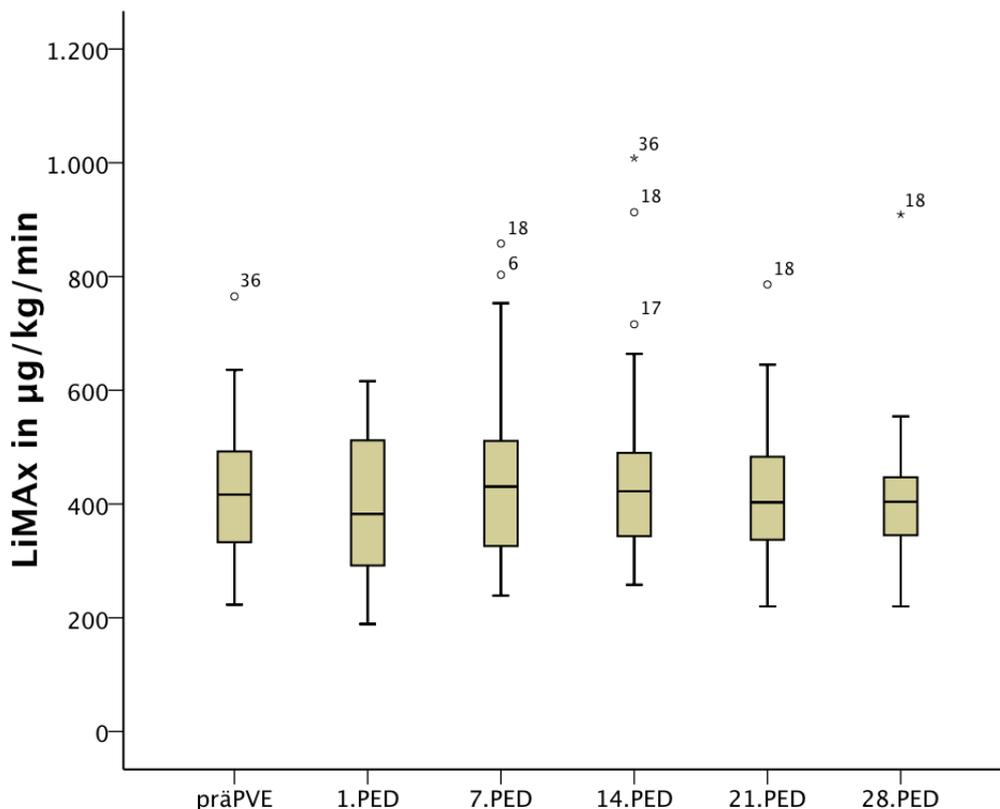
Zeitpunkt	n	PVG, cm/s, $M \pm SD$	p
präPVE	39	11,72±2,89	
1.PED	37	11,38±2,49	0,361
7.PED	38	10,92±2,39	0,05*
14.PED	36	11,16±2,08	0,572
21.PED	33	12,12±2,64	0,097
28.PED	30	11,87±2,59	0,422

PVG = Pfortaderflussgeschwindigkeit, n = Patientenanzahl, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, PED = post-Embolisationstag, Unterschied prä-PVE zu x. PED signifikant ab  $p < 0,05$  (Wilcoxon-Test): \* $p \leq 0,05$

### 4.2.7 LiMAX

#### 4.2.7.1 Gesamt-LiMAX

Es zeigte sich, dass der Mittelwert des LiMAX bei den eingeschlossenen Patienten initial bei  $419,1 \pm 115 \mu\text{g/kg/min}$  lag und sich nicht signifikant ( $p=0,287$ ) nach der PVE geändert hat. Der LiMAX blieb über den Zeitraum von 28 Tagen konstant und durchgehend im Normalbereich (Abbildung 15).

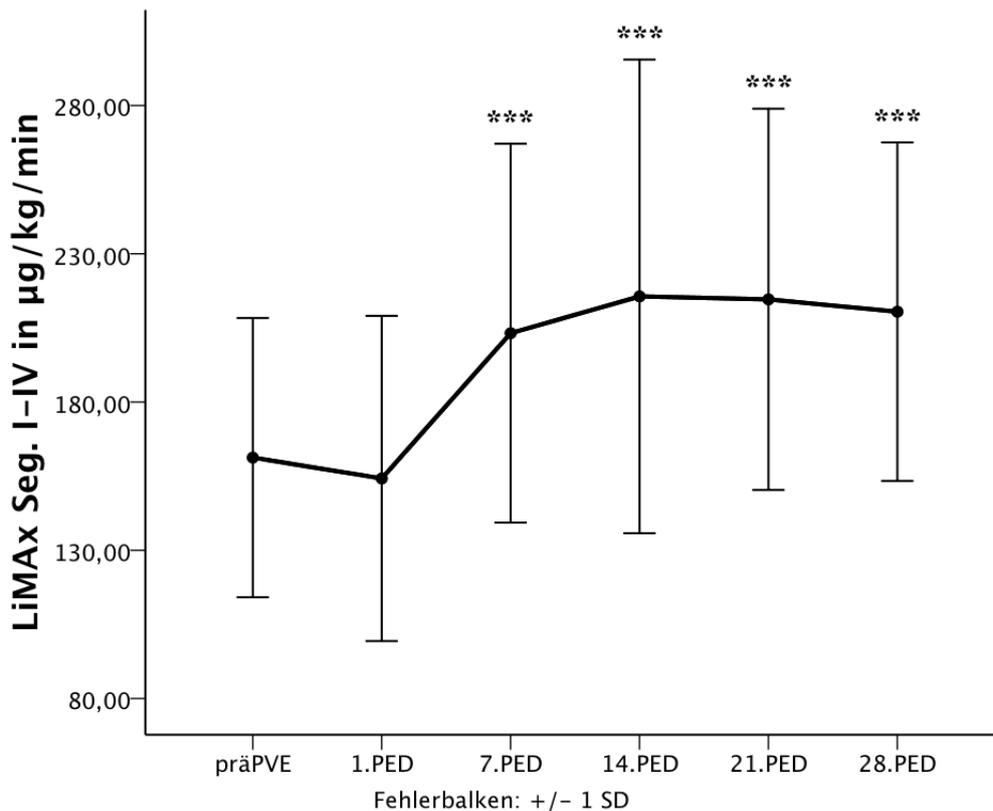


**Abbildung 15: Boxplots des LiMAX in  $\mu\text{g/kg/min}$  im Verlauf post-PVE**

Patientenzahl (pro Messpunkt): 36 (präPVE), 38 (1.PED), 38 (7.PED), 36 (14.PED), 33 (21.PED), 29 (28.PED), PED = post-Embolisationstag

#### 4.2.7.2 Berechnete partielle Leberfunktion von Segment I-IV

Die partielle Leberfunktion von Segment I-IV konnte mit dem prozentualen Anteil von Segment I-IV zum funktionellen Gesamtlebervolumen (FLRV in %) bezogen auf den Gesamt-LiMAX berechnet werden. Hinsichtlich der partiellen Leberfunktion von Segment I-IV fällt auf, dass sich der LiMAX am Tag 1 nach PVE nicht signifikant ( $p=0,334$ ) zum Ausgangswert von  $161,3 \pm 47 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  verändert hat und es erst in der darauffolgenden Woche zu einem hoch signifikanten ( $p < 0,001$ ) Anstieg kam. Die Messtage 14, 21 und 28 zeigten keinen signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$ ) zum Messtag 7 und zueinander. Sie blieben aber im Vergleich zum Ausgangswert signifikant ( $p < 0,001$ ) erhöht (Abbildung 16).



**Abbildung 16: Mittelwerte des berechneten partiellen LiMAX von Seg. I-IV in  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  im Verlauf post-PVE**

Patientenzahl (pro Messpunkt): 36 (präPVE), 38 (1.PED), 37 (7.PED), 36 (14.PED), 33 (21.PED), 29 (28.PED), PED = post-Embolisationstag, Unterschied prä-PVE zu x. PED: \*\*\* $p \leq 0,001$

### 4.3 Post-Operations-Auswertung

#### 4.3.1 Komplikationen

Bei den 32 erfolgreich operierten Patienten war der postoperative Verlauf bei 9 Patienten (28 %) normal und bei einem Patienten (3 %) verzögert. Bei 10 Patienten (31 %) kam es zu Frühkomplikationen innerhalb der ersten 10 postoperativen Tage, bei 8 Patienten (25 %) zu Spätkomplikationen nach 10 Tagen und bei 4 Patienten (12 %) zu Früh- und Spätkomplikationen.

Typisch war eine verstärkte Ascitesproduktion, die teilweise mit Humanalbumin bis hin zu einem Coiling der A. lienalis behandelt werden musste. Es entwickelten sich Pleuraergüsse und Wundheilungsstörungen. Im Speziellen kam es u.a. bei 3 Patienten (9 %) zu Nachblutungen. 12 Patienten (37 %) zeigten eine Galleleckage, bei der bei 4 Patienten (12 %) von einem Biliom gesprochen werden konnte und die bei 8 Patienten (25 %) eine Punktion nötig machte. Bei 3 Patienten (9 %) kam es zu einer Sepsis und bei 6 Patienten (19 %) zu einer Leberinsuffizienz, die bei 2 Patienten (6 %) leicht/passager, bei einem Patienten (3 %) schwer/dauerhaft und bei 3 Patienten (9 %) terminal war. 4 Patienten (12 %) sind im postoperativen Verlauf als Folge einer Leberinsuffizienz, Multiorganversagen oder in einem Fall an einer schweren Blutung verstorben.

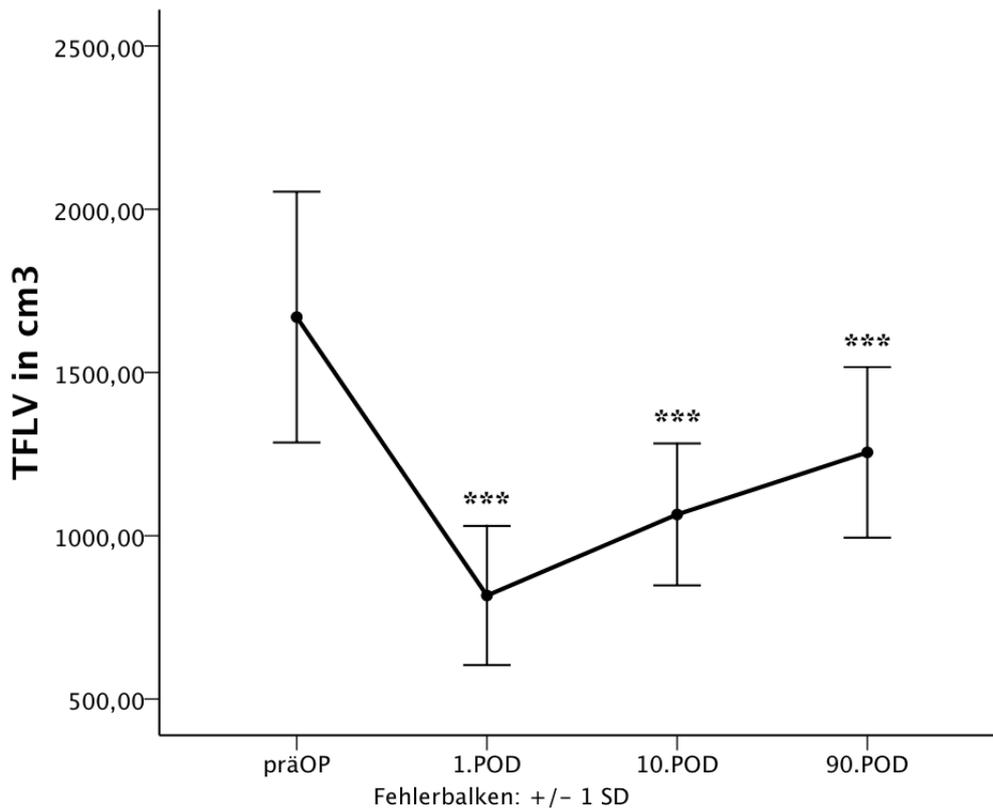
Die Komplikationen nach Clavien Dindo definieren demnach 3 Patienten (9 %) als „Keine Komplikation“, 3 Patienten (6 %) als Grad I, 6 Patienten (19 %) als Grad II, 13 Patienten (41 %) als Grad IIIa, 3 Patienten (9 %) als Grad IIIb, einen Patienten als Grad IVb (3 %) und 4 Patienten (12 %) als Grad V (Tabelle 3).

#### 4.3.2 Volumina

Mit der im Methodenteil beschriebenen Formel konnte aus der Resektat-Verdrängungsvolumetrie das in Situ verbliebene Lebergewebe am 1. POD berechnet werden. Es betrug  $817,0 \pm 213 \text{ cm}^3$ .

Das funktionelle Gesamtlebervolumen (TFLV) lag initial präoperativ bei  $1669,6 \pm 384 \text{ cm}^3$  und fiel postoperativ stark signifikant ( $p < 0,001$ ) ab. Vom 1. POD zum 10. POD und vom 10. zum 90. POD kam es dann zu einem stark signifikanten Anstieg ( $p < 0,001$ ) (Abbildung 17).

## Ergebnisse



**Abbildung 17: Mittelwerte des funktionellen Gesamtlebervolumens in cm<sup>3</sup> im postoperativen Verlauf**

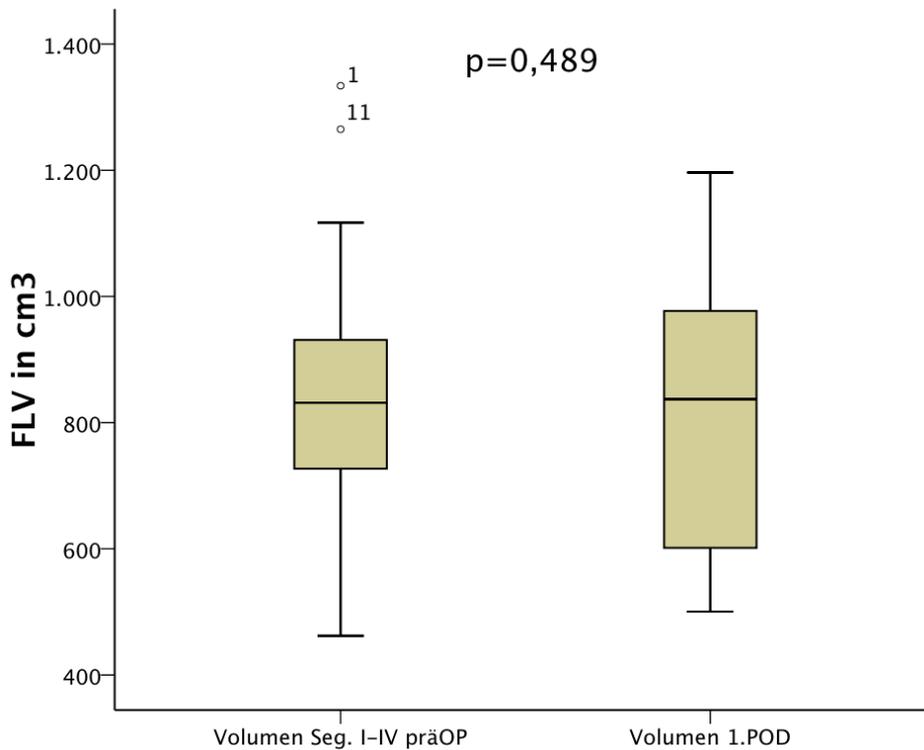
Patientenzahl (pro Messpunkt): 32 (präOp), 32 (1.POD), 28 (10.POD), 23 (90.POD), TFLV = Funktionelles Gesamtlebervolumen, POD = postoperativer Tag, Unterschied präOp zu x. POD: \*\*\* $p \leq 0,001$

Des Weiteren zeigte sich, dass es keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,489$ ) zwischen der präoperativen Volumetrie von Segment I-IV und dem errechneten Volumen am 1. POD gab (Abbildung 18).

Dies gibt Hinweise darauf, dass der Operateur individuell entschieden hat, wie viel Lebergewebe er reseziert. Im Mittel sind demnach große Anteile von Segment IV in Situ verblieben und es kam damit nicht zur klassischen Erweiterten Rechtshemihepatektomie, bei der nur die Segment II-III in Situ verbleiben.

Zusammenfassend kam es zu keiner relevanten Reduktion des perfundierten Lebervolumens nach der Operation.

## Ergebnisse



**Abbildung 18: Boxplot des funktionellen Lebervolumens von Segment I-IV präOP und am 1. POD in % im Vergleich**

Patientenzahl = 32, POD = postoperativer Tag, FLV = Funktionelles Lebervolumen, Wilcoxon-Test:  $p < 0,05$  = signifikant

### 4.3.3 Hypertrophie

Ausgehend von dem berechneten Volumen der Restleber am 1. POD, dem volumetrierten Volumen am 10. und 90. POD konnte man mit Hilfe der im Methodenteil erläuterten Formel das Wachstum bzw. die Hypertrophie der Restleber in Form des Volume Increase (VI) quantifizieren.

Es zeigte sich, dass es innerhalb von 7 Tagen zur stärksten Hypertrophie und in 90 Tagen zu einem Volume Increase von  $66,2 \pm 50,3$  % kam (Tabelle 12).

**Tabelle 12: Volume Increase in %**

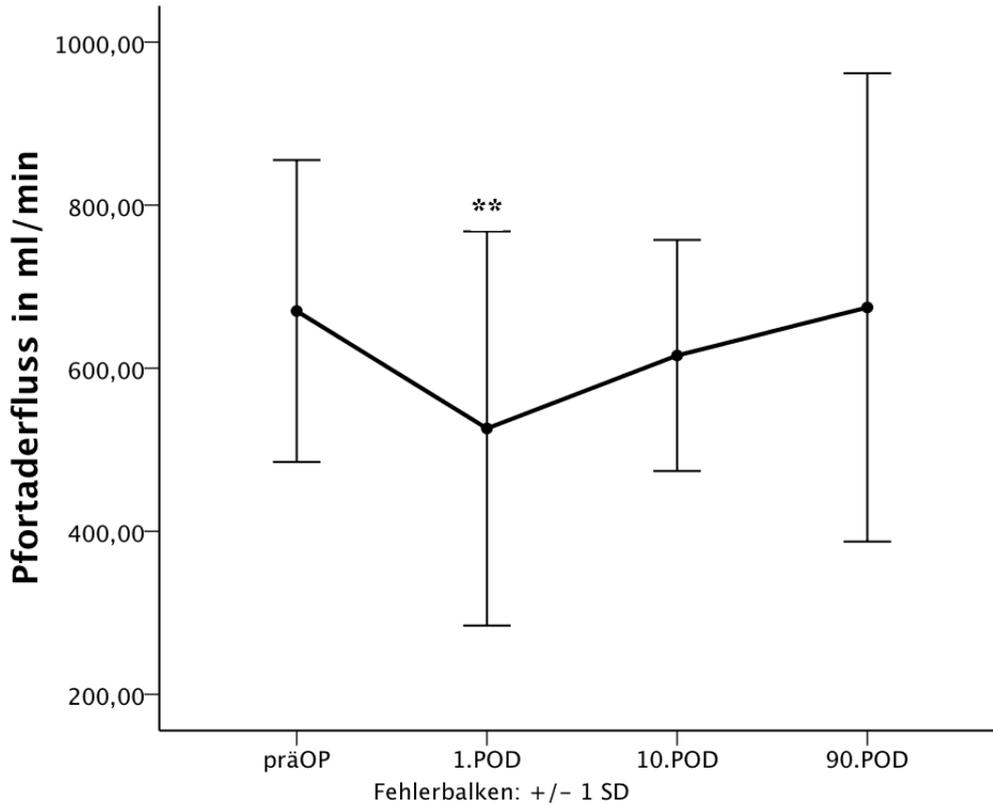
Zeitpunkt	n	VI, %, $M \pm SD$
7.POD	28	$27,1 \pm 23,6$
10.POD	28	$38,7 \pm 33,8^{***}$
90.POD	23	$66,2 \pm 50,3^{***}$

Unterschied x. PED zum vorherigen PED signifikant ab  $p < 0,05$  (Wilcoxon-Test):  $***p \leq 0,001$ , VI = Volume Increase, POD = postoperativer Tag, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung, n = Anzahl Patienten

## Ergebnisse

### 4.3.4 Pfortaderfluss

Der Pfortaderfluss fiel postoperativ signifikant ( $p=0,003$ ) von  $670,1\pm 185$  ml/min auf  $526,1\pm 242$  ml/min ab. Am 10. und 90. POD zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,107$  und  $p=0,99$ ) zum Ausgangswert bei einem signifikant höherem Pfortaderfluss ( $p=0,014$ ) gegenüber dem 1. POD (Abbildung 19).



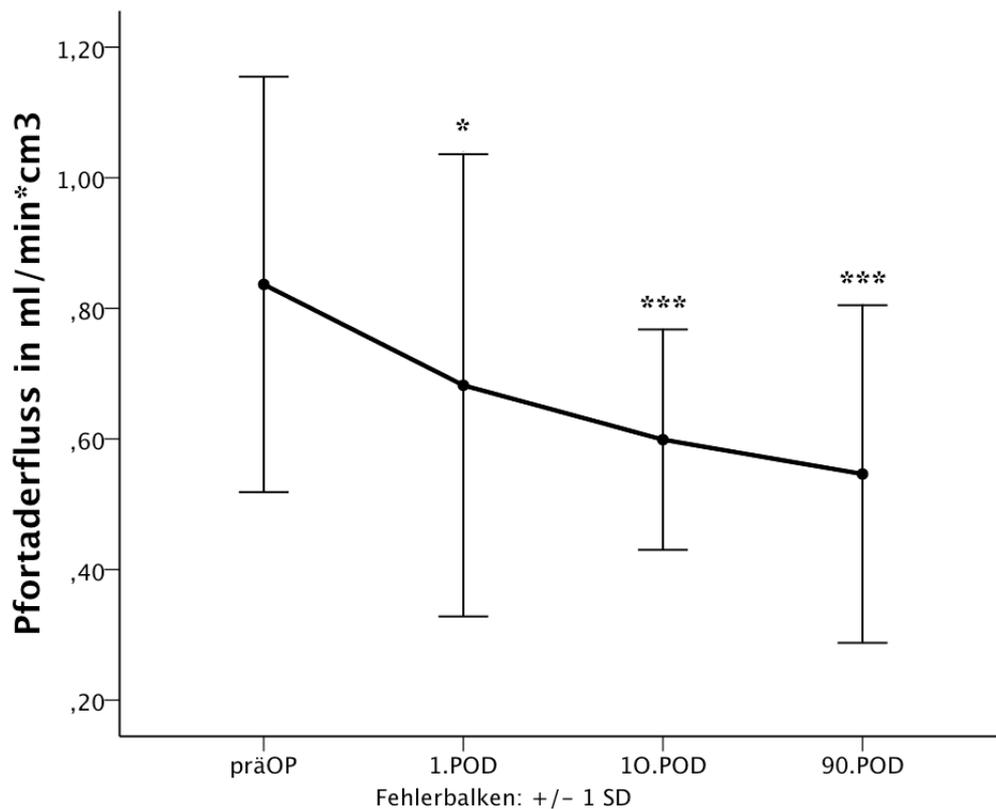
**Abbildung 19: Mittelwerte des Pfortaderflusses in ml/min im postoperativen Verlauf**

Patientenzahl (pro Messpunkt): 32 (präOp), 32 (1.POD), 29 (10.POD), 26 (90.POD), POD = postoperativer Tag, Unterschied präOp zu x. POD: \*\* $p \leq 0,01$

## Ergebnisse

Unter Berücksichtigung des Pfortaderflusses pro  $\text{cm}^3$  pfortaderblutversorgtem Lebergewebe zeigte sich, dass der Pfortaderfluss postoperativ signifikant ( $p=0,016$ ) von  $0,84 \pm 0,32$  auf  $0,68 \pm 0,35$   $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{cm}^3$  abfiel ( $-13,9 \pm 39,6$  %) und dass sein niedrigster Wert bei  $0,55 \pm 0,26$   $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{cm}^3$  am 90. POD lag (Abbildung 20).

Postoperativ kam es zu keiner erneuten Portalen Hyperperfusion.

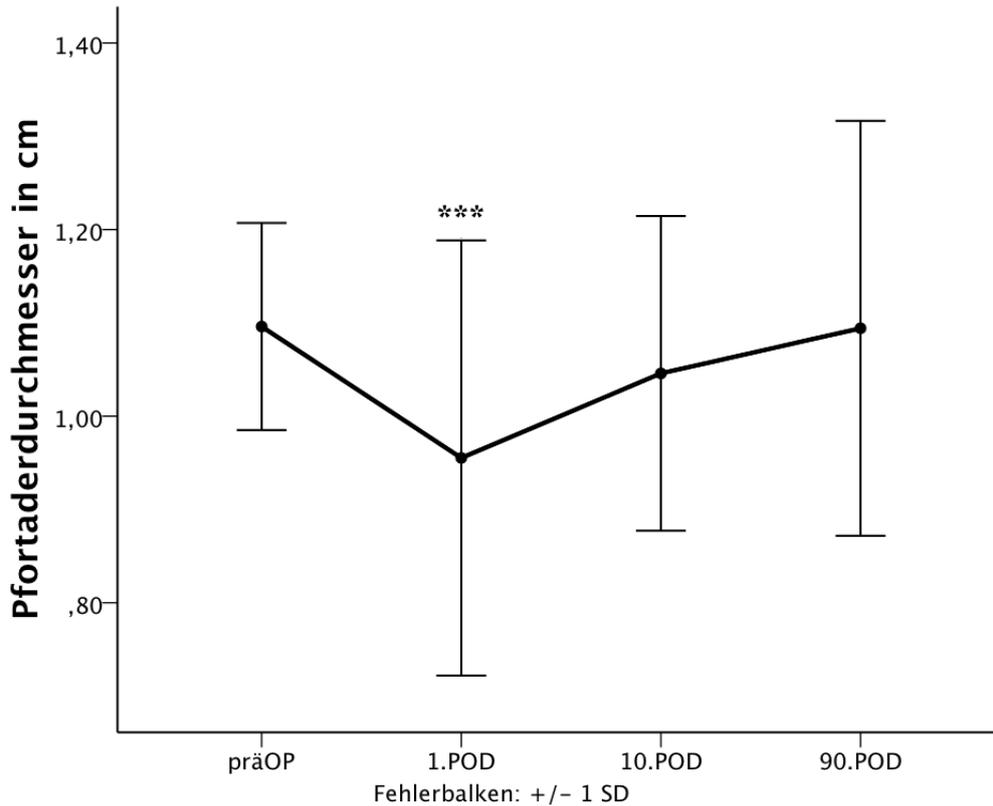


**Abbildung 20: Mittelwerte des Pfortaderflusses in  $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{cm}^3$  im postoperativen Verlauf**

Patientenzahl (pro Messpunkt): 32 (präOp), 32 (1.POD), 27 (10.POD), 23 (90.POD), POD = postoperativer Tag, Unterschied präOp zu x. POD: \* $p \leq 0,05$ , \*\*\* $p \leq 0,001$

#### 4.3.5 Portaler Durchmesser

Der Pfortaderhauptstammdurchmesser lag initial bei  $1,10 \pm 0,11$  cm und fiel postoperativ signifikant ( $p=0,001$ ) auf  $0,96 \pm 0,23$  cm ab. Am 10. und 90. POD zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,09$  und  $p=0,741$ ) zum Ausgangswert bei einem signifikant höherem Pfortaderdurchmesser ( $p=0,04$ ) gegenüber dem 1. POD (Abbildung 21).



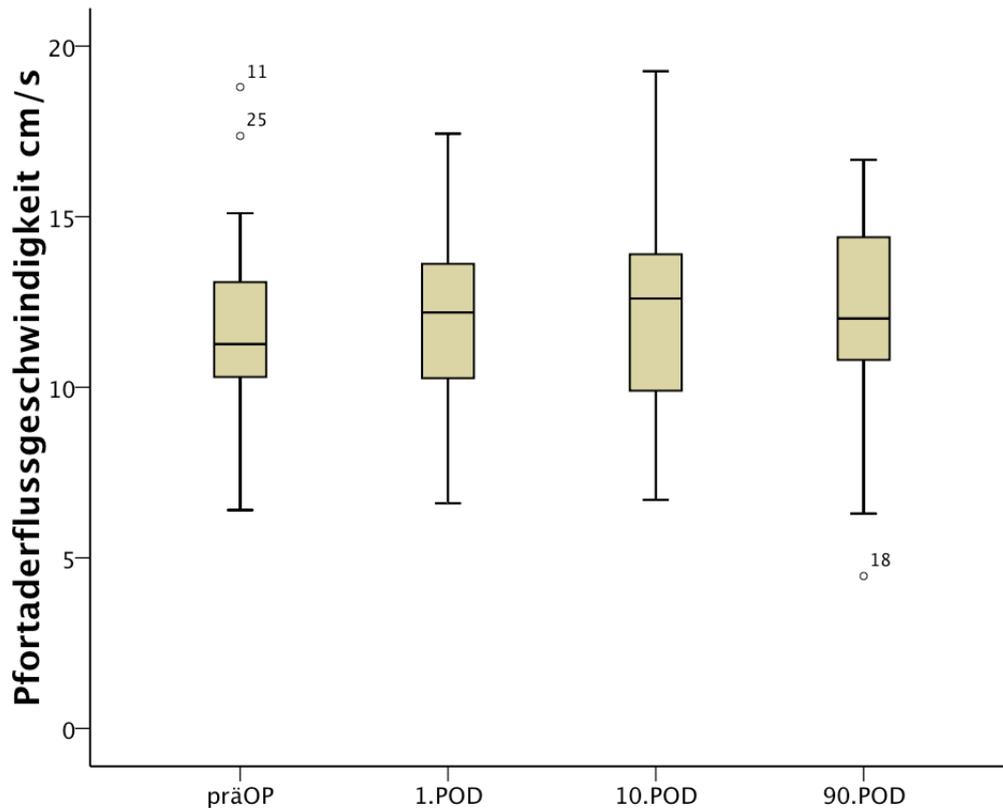
**Abbildung 21: Mittelwerte des Pfortaderdurchmessers im postoperativen Verlauf**

Patientenzahl (pro Messpunkt): 32 (präOp), 32 (1.POD), 29 (10.POD), 26 (90.POD), POD = postoperativer Tag, Unterschied präOp zu x. POD: \*\*\* $p \leq 0,001$

## Ergebnisse

### 4.3.6 Pfortaderflussgeschwindigkeit

Die Pfortaderflussgeschwindigkeit im postoperativen Verlauf zeigte keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ) (Abbildung 22).



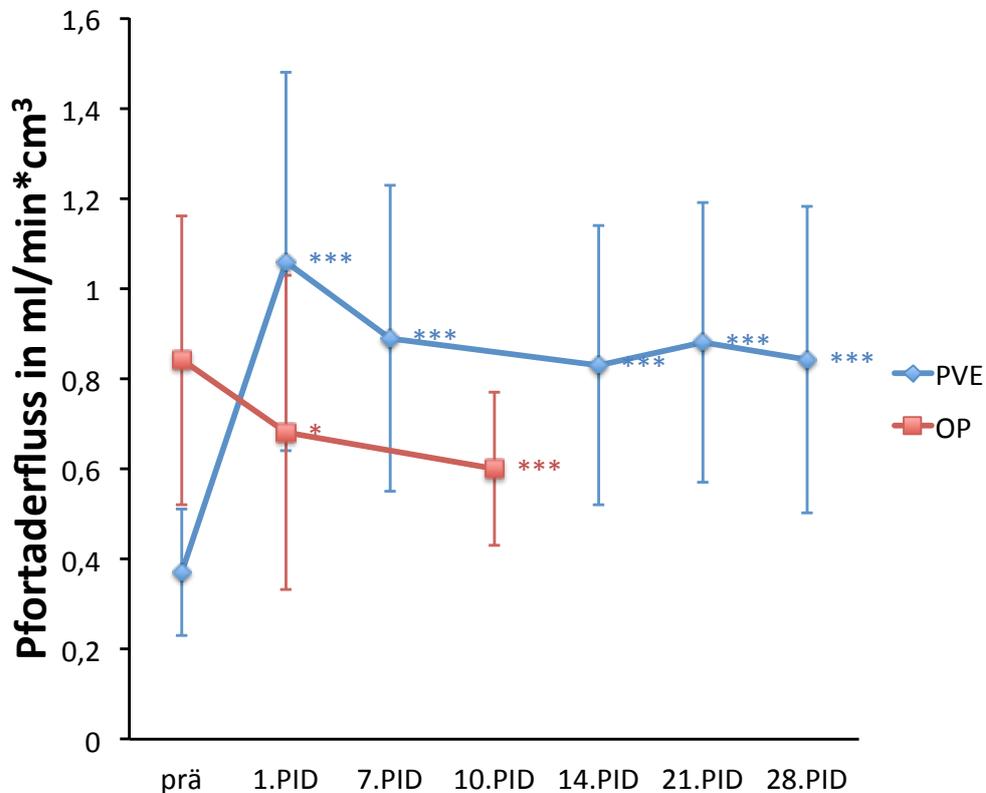
**Abbildung 22: Boxplot der Pfortaderflussgeschwindigkeit in cm/s im postoperativen Verlauf**

Patientenzahl (pro Messpunkt): 32 (präOp), 32 (1.POD), 29 (10.POD), 26 (90.POD), POD = postoperativer Tag

#### 4.4 Der Pfortaderfluss pro $\text{cm}^3$ Lebergewebe nach der PVE und nach der Operation im Vergleich

Für die Beantwortung der Frage, ob die Portale Hyperperfusion der Haupttrigger der Leberregeneration ist, wurde die Portale Hyperperfusion nach der PVE und nach der Operation vergleichend abgebildet (Abbildung 23).

Im Vergleich zwischen dem Verlauf nach der PVE und nach der Operation präsentierte sich ein deutlicher Unterschied in den Pfortaderflussveränderungen bezogen auf das jeweils perfundierte Lebergewebe (Portale Hyperperfusion). Nach der PVE kam es zu einem signifikanten Anstieg ( $p < 0,0001$ ). Wohingegen sich nach der Operation ein signifikanter Abfall ( $p = 0,016$ ) abzeichnete (Abbildung 23).



**Abbildung 23: Mittelwerte des Pfortaderflusses pro  $\text{cm}^3$  Lebergewebe nach der PVE und nach der Operation im frühen Verlauf**

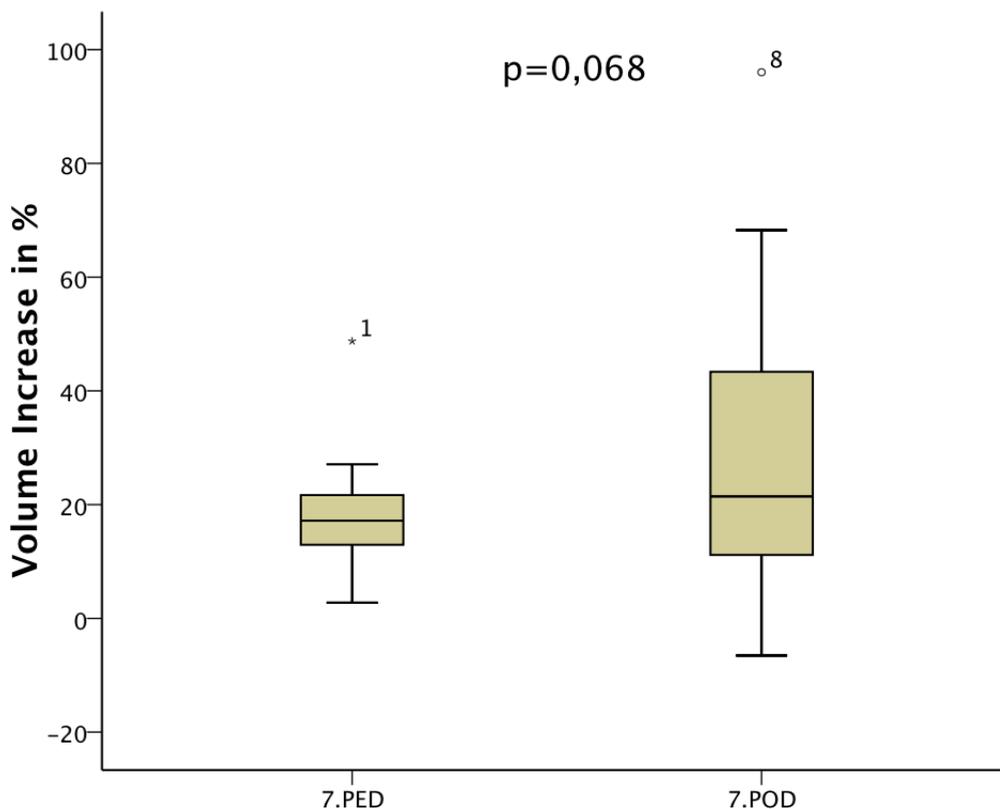
Es kam nach der PVE zu einem Anstieg ( $p < 0,0001$ ) und nach der Operation zu einem Abfall ( $p = 0,016$ ) des Pfortaderflusses pro  $\text{cm}^3$  Lebergewebe. Der 90. POD wurde nicht mit abgebildet, da es um die frühen Veränderungen nach den Interventionen ging. PID = post-Interventions-Tag, Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, Unterschied prä zu x. PID: \* $p \leq 0,05$ , \*\* $p \leq 0,01$ , \*\*\* $p \leq 0,001$

#### 4.5 Vergleich des Wachstums der ersten 7 Tage nach der PVE und nach der Operation

Das Ausbleiben einer erneuten Portalen Hyperperfusion postoperativ hat die Frage aufgeworfen, wie sich trotz dessen die Hypertrophie nach der Operation, vergleichend zu nach der PVE, verhält (Abbildung 24).

Die Hypertrophie in Form des Volume Increase nach der PVE und nach der Operation zeigte keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,068$ ) in den ersten 7 Tagen (Abbildung 24). Jedoch zeigt Abbildung 25 ein tendenziell stärkeres Wachstum nach der Operation im Verlauf ohne signifikante Unterschiede.

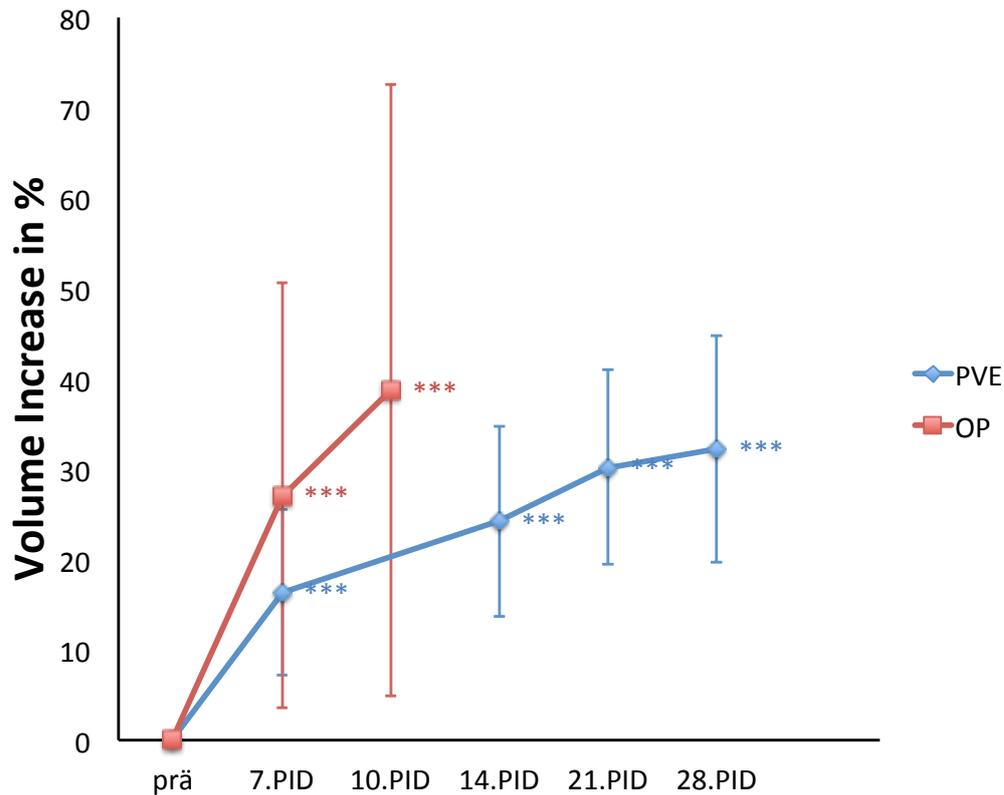
Somit kam es postoperativ zur Hypertrophie trotz dem Ausbleiben einer erneuten Portalen Hyperperfusion.



**Abbildung 24: Boxplot des Volume Increase am 7. Tag nach der PVE und nach der Operation im Vergleich**

Patientenzahl = 28, PED=post-Embolisationstag, POD= postoperativer Tag, Wilcoxon-Test:  $p<0,05$ =signifikant

## Ergebnisse



**Abbildung 25: Mittelwerte des Volume Increase in % nach der PVE und nach der Operation im frühen Verlauf**

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,068$ ) zwischen 7. PED und 7. POD und zwischen 14.PED und 10.POD ( $p=0,088$ ). Der 90. POD wurde nicht mit abgebildet, da es um die frühen Veränderungen nach den Interventionen ging. PID = post-Interventions-Tag, Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, Unterschied prä zu x. PID: \*\*\* $p \leq 0,001$

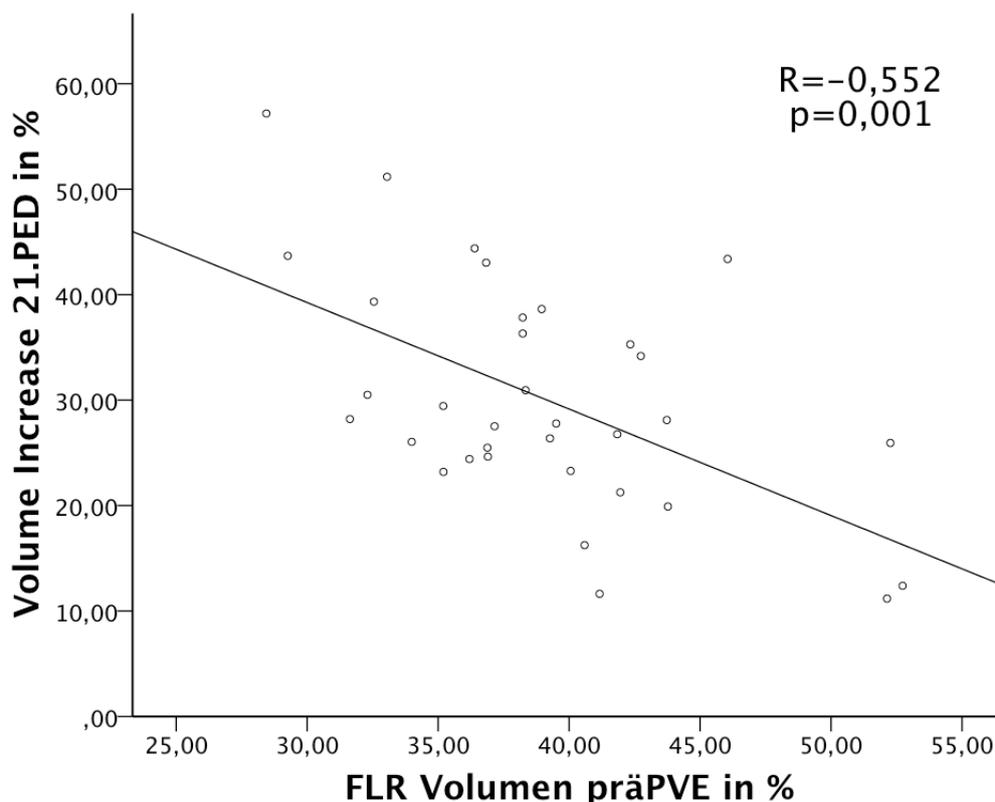
## 4.6 Korrelationen

Mit Hilfe von Korrelationen nach Pearson wurde der Einfluss der portalen Flussparameter und der Portalen Hyperperfusion auf die Hypertrophie/Leberregeneration untersucht. Zusätzlich sollte der aus der Literatur bekannte Einfluss der Ausgangsgröße des FLRV auf die Hypertrophie (24, 25) auch in dieser Studie gezeigt werden.

### 4.6.1 Gesamtpopulation

#### 4.6.1.1 Einfluss der Ausgangsgröße von Segment I-IV auf die Hypertrophie

Der Einfluss der Ausgangsgröße von Segment I-IV auf die Hypertrophie wurde evaluiert und in Tabelle 13 abgebildet. Es zeigte sich eine starke Korrelation der Ausgangsgröße von Segment I-IV des FLRV bezogen auf das TFLV in % mit dem VI an Tag 21 ( $R=-0,552$ ,  $p=0,001$ ) und 28 ( $R=-0,508$ ,  $p=0,004$ ). Wie Abbildung 26 zeigt, handelt es sich dabei um eine negative Korrelation ( $R=-0,552$ ). Es wurde jedoch keine Korrelation mit der Ausgangsgröße in  $\text{cm}^3$  und mit dem DH deutlich.



**Abbildung 26: Korrelation der Ausgangsgröße von Segment I-IV (FLRV) mit der Hypertrophie (Volume Increase) am 21. PED**

Patientenzahl = 34, Graph = Regressionsgrade, FLRV = Future Liver Remnant Volume, PED = post-Embolisationstag

Ergebnisse

**Tabelle 13: Korrelation der Flussveränderungen und der Ausgangsgröße von Segment I-IV mit der Hypertrophie bis Tag 21 und Tag 28**

Parameter	DH 21			DH 28			VI 21			VI 28		
	n	R	p	n	R	p	n	R	p	n	R	p
FLRV/TFLV präPVE, %	34	-0,182	0,304	30	-0,178	0,348	34	-0,552	<b>0,001</b>	30	-,508	<b>0,004</b>
FLRV präPVE, cm <sup>3</sup>	34	-0,172	0,331	30	-0,139	0,464	34	-0,256	0,144	30	-0,201	0,287
PVF Delta 1.PED/präPVE, ml/min*cm <sup>3</sup>	32	0,105	0,569	28	-0,05	0,802	32	0,129	0,482	28	-0,014	0,943
PVF Delta 1.PED/präPVE, ml/min*% <sup>3</sup>	32	0,066	0,72	28	-0,109	0,581	32	0,118	0,52	28	-0,047	0,812
PVF Delta ml/min*cm <sup>3</sup> 1.PED/präPVE, %	32	-0,018	0,921	28	-0,093	0,639	32	0,108	0,556	28	0,02	0,921
PVF Delta ml/min 1.PED/präPVE, %	32	-0,095	0,604	28	-0,157	0,426	32	-0,146	0,426	28	-0,193	0,324
PVG Delta cm/s 1.PED/präPVE, %	32	0,139	0,447	28	0,03	0,878	32	0,204	0,262	28	0,096	0,627
PVD Delta cm 1.PED/präPVE, %	32	-0,27	0,134	28	-0,206	0,294	32	-0,420	<b>0,017</b>	28	-0,359	0,061
PVD Delta cm 7.PED/präPVE, %	33	-0,465	<b>0,006</b>	29	-0,533	<b>0,003</b>	33	-0,456	<b>0,008</b>	29	-0,523	<b>0,004</b>

Es wurde der Einfluss der portalen Flussveränderungen von vor zu nach der PVE (Delta) und die Ausgangsgröße des FLRV (Segment I-IV) auf die Hypertrophie bis Tag 21 und 28 nach der PVE untersucht. Es zeigte sich ein Einfluss des FLRV in % und des Pfortaderdurchmesseranstiegs von präPVE zum 7.PED. Ein Einfluss der Portalen Hyperperfusion (PVF Delta in ml/min\*cm<sup>3</sup>) war nicht ersichtlich. Delta: Anstieg = Zeitpunkt x / Zeitpunkt y, DH = Degree of Hypertrophy, VI = Volume Increase, FLRV = Future Liver Remnant Volume Segment I-IV, TFLV = funktionelles Gesamtlebervolumen, PVF = Pfortaderfluss, PVG = Pfortaderflussgeschwindigkeit, PVD = Pfortaderdurchmesser, PED = post-Embolisationstag, Pearson-Korrelation: p<0,05 = signifikant, R = Korrelationskoeffizient, n = Patientenzahl

#### 4.6.1.2 Einfluss der Flussparameter auf die Hypertrophie

Die Veränderungen der Flussparameter von vor der PVE zu nach der PVE wurden auf ihren Einfluss auf die Leberhypertrophie untersucht und in Tabelle 13 dargestellt. Es zeigte sich keine Korrelation des Anstiegs des portalen Blutflusses in  $\text{ml}/\text{min}\cdot\text{cm}^3$  mit dem DH und dem VI. Der Anstieg des portalen Durchmessers in % von präPVE zu Tag 7 nach der PVE korrelierte hingegen stark ( $p < 0,01$ ) mit der Hypertrophie (DH und VI), u.a. mit dem VI an Tag 21 ( $R = -0,456$ ,  $p = 0,008$ ), während der Anstieg des portalen Durchmessers an Tag 1 nur mit dem VI am 21. Tag nach der PVE korrelierte ( $R = -0,420$ ,  $p = 0,017$ ).

Zusammenfassend wurde kein Einfluss der Portalen Hyperperfusion auf die Leberregeneration in der Gesamtpopulation ersichtlich.

Jedoch zeigte sich, dass ein hoher Pfortaderdurchmesseranstieg zu Tag 7 mit einer schlechter Regeneration bis zum 21. Tag nach der PVE korreliert ist.

#### 4.6.1.3 Einfluss des portalen Durchmessers an Tag 7 nach der PVE auf die Hypertrophie

Klinisch ist besonders der absolute Pfortaderdurchmesser in cm interessant. Hierbei wurde deutlich, dass ein hoher Pfortaderdurchmesser an Tag 7 nach der PVE mit einer schlechten Regeneration bis zum 21. Tag ( $R = -0,345$ ,  $p = 0,049$ ) und 28. Tag nach der PVE ( $R = -0,475$ ,  $p = 0,009$ ) korreliert ist (Tabelle 14).

Die Veränderung des Pfortaderdurchmessers in cm und % vom 1. zum 7. Tag nach der PVE zeigten jedoch keine Korrelation mit der Hypertrophie.

**Tabelle 14: Korrelationen des Pfortaderdurchmessers am 7. Tag und der Veränderungen zwischen 1. und 7. Tag nach der PVE**

	VI 21			VI 28		
	n	R	p-Wert	n	R	p-Wert
PVD 7.PED, cm	33	-0,345	<b>0,049</b>	29	-0,475	<b>0,009</b>
PVD Delta 7.PED/1.PED, cm	31	-0,043	0,819	27	-0,203	0,311
PVD Delta cm 7.PED/1.PED, %	31	-0,28	0,093	27	-0,09	0,596

Delta: Anstieg =  $\text{Zeitpunkt } x / \text{Zeitpunkt } y$ , PVD = Pfortaderdurchmesser, VI = Volume Increase, PED = post-Embolisationstag, Pearson-Korrelation:  $p < 0,05$  = signifikant, R = Korrelationskoeffizient, n = Patientenzahl

#### 4.6.1.4 Zusammenhang des Pfortaderflussanstiegs mit der Ausgangsgröße des FLRV

Es zeigte sich eine negative Korrelation zwischen dem Anstieg des Pfortaderflusses in ml/min pro cm<sup>3</sup> und der Ausgangsgröße des FLRV in cm<sup>3</sup> (R=-0,490, p=0,002) (Tabelle 15).

Dementsprechend wäre bei initial kleinem FLRV die Portale Hyperperfusion sehr groß.

**Tabelle 15: Korrelationen des Pfortaderflussanstiegs mit der Ausgangsgröße des FLRV**

	FLRV/TFLV präPVE, %			FLRV präPVE, cm <sup>3</sup>		
	n	R	p-Wert	n	R	p-Wert
PVF Delta 1.PED/präPVE, ml/min*cm <sup>3</sup>	37	-0,153	0,365	37	-0,490	<b>0,002</b>
PVF Delta 1.PED/präPVE, ml/min*%	37	-0,185	0,274	37	-0,134	0,428
PVF Delta ml/min*cm <sup>3</sup> 1.PED/präPVE, %	37	-0,28	0,093	37	-0,09	0,596

Delta: Anstieg = Zeitpunkt x / Zeitpunkt y, PVF = Pfortaderfluss, PED = post-Embolisationstag, FLRV = Future Liver Remnant Volume Segment I-IV, TFLV = funktionelles Gesamtlebervolumen, Pearson-Korrelation: p<0,05 = signifikant, R = Korrelationskoeffizient, n = Patientenzahl

#### 4.6.2 Reduziertes Patientenkollektiv

Unter der Annahme, dass die Ausgangsgröße des FLRV den Haupteinfluss auf die Hypertrophie hat, sollte in einer weiteren Analyse der Einfluss der portalen Flussveränderungen für eine Population ohne den Haupteinflussfaktor „Ausgangsgröße“ betrachtet werden. Dafür wurden die Patienten mit einem sehr großen und sehr kleinen initialen FLRV ausgeschlossen. Es wurden dementsprechend nur die Patienten mit einem initialen FLRV der 25.-75. Perzentile analysiert.

##### 4.6.2.1 Einfluss der Flussparameter auf die Hypertrophie

Die Flussparameterveränderungen von vor der PVE zu nach der PVE wurden bezüglich ihres Einflusses auf die Leberhypertrophie bis Tag 21 (VI 21. PED) in dem reduzierten Patientenkollektiv mit einer univariaten Analyse und einer multivariaten schrittweisen linearen Regressionsanalyse untersucht (Tabelle 16).

## Ergebnisse

Es präsentierte sich in der multivariaten Analyse ein signifikanter Einfluss des Anstiegs des portalen Blutflusses in  $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{cm}^3$  (Portale Hyperperfusion) ( $R=0,679$ ,  $p=0,004$ ) (Abbildung 27) und des Anstiegs des portalen Durchmessers in % zu Tag 7 nach der PVE ( $R=-0,529$ ,  $p=0,029$ ) auf den VI nach 21 Tagen.

Zusammenfassend wurde ein Einfluss der Portalen Hyperperfusion auf die Hypertrophie in dem reduzierten Patientenkollektiv deutlich.

**Tabelle 16: Univariate und multivariate Regressionsanalyse des Einflusses der Flusswertveränderungen auf das Volume Increase bis Tag 21 (VI 21.PED)**

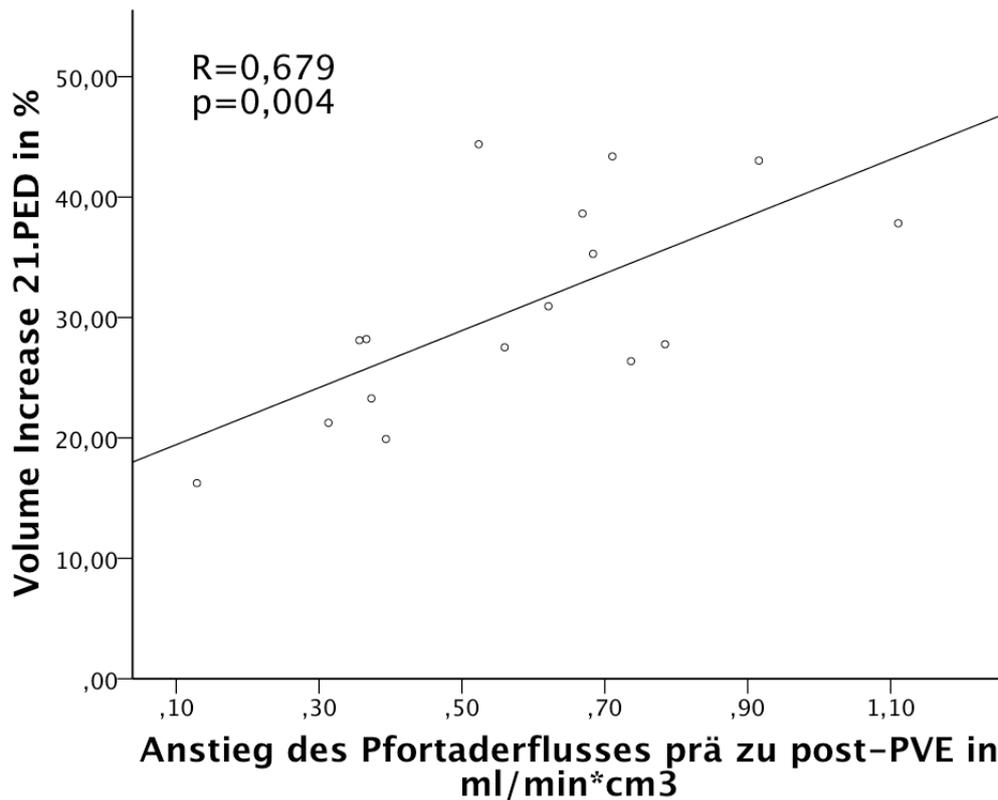
Parameter	n	univariate		multivariate	
		R	p-Wert	R	p-Wert
PVF Delta 1.PED/präPVE, $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{cm}^3$	16	0,679	<b>0,004</b>	0,767	<b>&lt;0,001</b>
PVF Delta 1.PED/präPVE, $\text{ml}/\text{min} \cdot \%$	16	0,656	<b>0,006</b>	ausgeschlossen	
PVF Delta $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{cm}^3$ 1.PED/präPVE, %	16	0,611	<b>0,012</b>	ausgeschlossen	
PVF Delta $\text{ml}/\text{min}$ 1.PED/präPVE, %	16	0,572	<b>0,021</b>	ausgeschlossen	
PVG Delta $\text{cm}/\text{s}$ 1.PED/präPVE, %	16	0,656	<b>0,006</b>	ausgeschlossen	
PVD Delta $\text{cm}$ 1.PED/präPVE, %	16	-0,213	0,428		
PVD Delta $\text{cm}$ 7.PED/präPVE, %	17	-0,529	<b>0,029</b>	-0,545	<b>0,003</b>

Es wurde der Einfluss der portalen Flussveränderungen von vor zu nach der PVE (Delta) auf die Hypertrophie bis Tag 21 nach der PVE untersucht. Es wurde eine multivariate lineare schrittweise Regressionsanalyse bei signifikanten Werten der univariaten Analyse durchgeführt.

Ein Einfluss der Portalen Hyperperfusion (PVF Delta in  $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{cm}^3$ ) und des Anstiegs des portalen Durchmessers (PVD Delta in %) zu Tag 7 nach der PVE waren ersichtlich.

Delta: Anstieg =  $\frac{\text{Zeitpunkt } x}{\text{Zeitpunkt } y}$ , PVF = Pfortaderfluss, PVG = Pfortaderflussgeschwindigkeit, PVD = Pfortaderdurchmesser, PED = post-Embolisationstag, Pearson-Korrelation:  $p < 0,05$  = signifikant, R = Korrelationskoeffizient, n = Patientenzahl

## Ergebnisse



**Abbildung 27: Korrelation des Anstiegs des Pfortaderflusses prä zu post-PVE in ml/min\*cm<sup>3</sup> mit der Hypertrophie (Volume Increase) am 21. PED**  
Patientenzahl = 17, Graph = Regressionsgrade, PED = post-Embolisationstag

### 4.7 Vorhersagekraft des Pfortaderflussanstiegs pro cm<sup>3</sup> auf die Hypertrophie

Es konnte gezeigt werden, dass die Portale Hyperperfusion nach der Ausgangsgröße des FLRV Einfluss auf die Leberregeneration haben könnte.

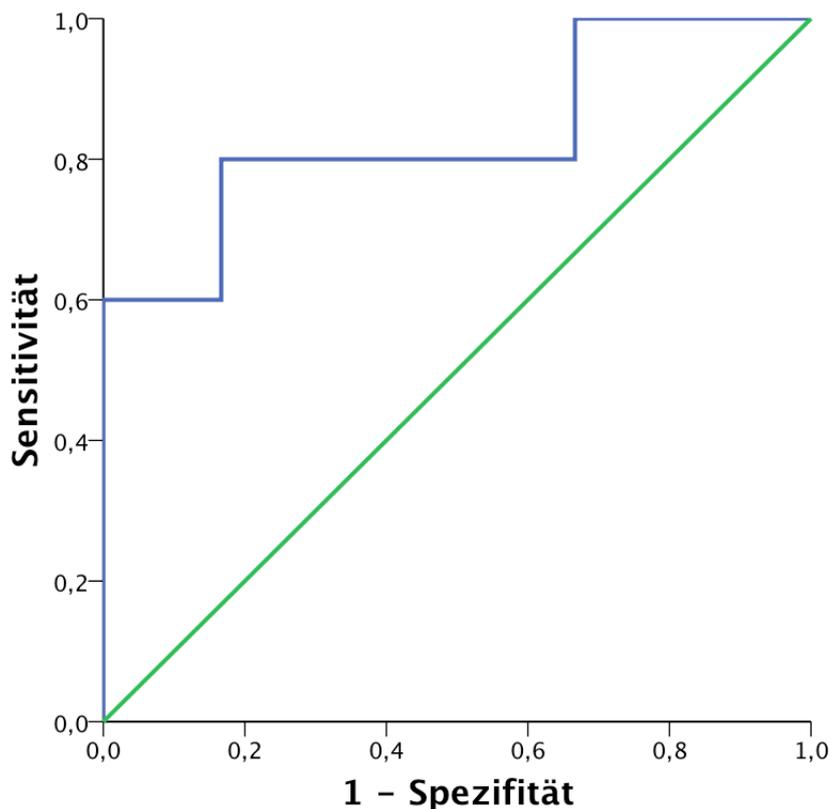
Im nächsten Schritt wurden aus diesem Grund Schwellenwerte (Cutoffs) für den klinischen Nutzen berechnet.

Hierbei wurden diese Schwellenwerte (Cutoffs) für den Pfortaderflussanstieg pro cm<sup>3</sup> perfundiertem Lebergewebe (Portale Hyperperfusion) gegenüber der dichotomen Variablen „Hypertrophie  $\geq$  der 66,6. Perzentile des VI bis zum 21. PED (VI  $\geq$  33,83 %)“ in dem reduzierten Patientenkollektiv der 25.-75. Perzentile des FLRV bestimmt. Aus den Koordinaten der Receiver Operating Characteristic-Plots (ROC-Plots) ergab sich, dass die größte Sensitivität und Spezifität bei einem Pfortaderflussanstieg von  $\leq 0,645$  ml/min\*cm<sup>3</sup> und  $\leq 171$  % bei einer Hypertrophie  $\leq 33,83$  % gegeben ist (Tabelle 17).

**Tabelle 17: ROC-Analysen des Pfortaderflussanstiegs mit der Hypertrophie**

	AUROC	Cutoff	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
PVF Delta 1.PED/ präEmbo, ml/min*cm <sup>3</sup>	0,833	0,645	80 %	83 %	89 %	71 %
PVF Delta ml/min*cm <sup>3</sup> 1.PED/präEmbo, %	0,783	171	70 %	100 %	100 %	67 %

Patientenzahl = 16, Cutoff = Schwellenwert, ergibt sich aus den Koordinaten der ROC-Plots, AUROC = Fläche unter der ROC-Kurve, ROC = Receiver Operating Characteristic, PPV = positiver prädiktiver Wert, NPV = negativer prädiktiver Wert



**Abbildung 28: ROC-Plot des Pfortaderflussanstiegs in ml/min\*cm<sup>3</sup> mit der Hypertrophie am 21. PED (Volume Increase)**

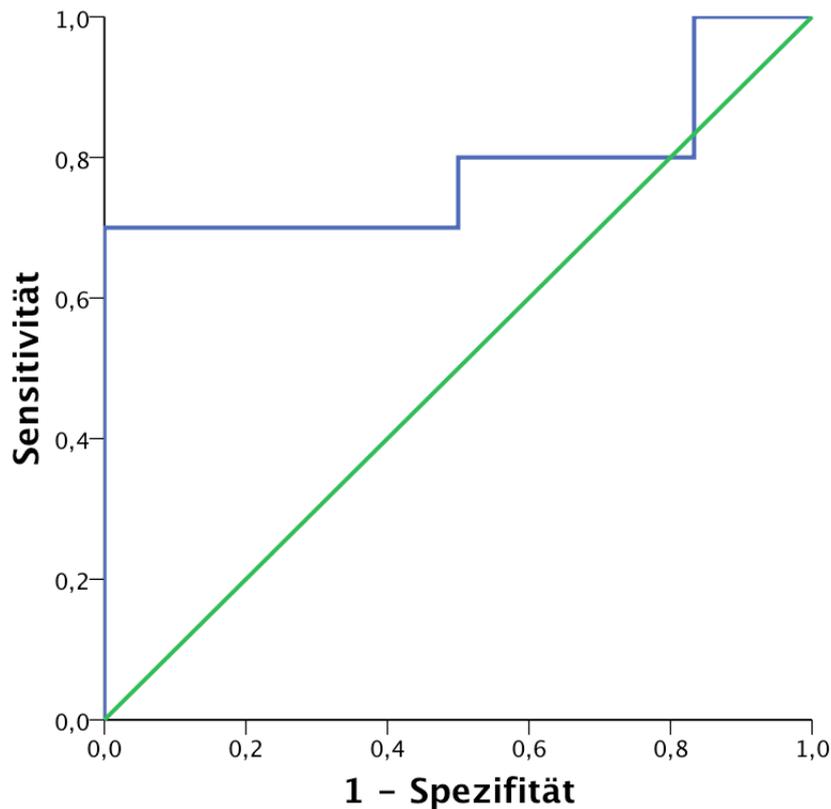
AUROC 0,833 (95% KI 0,631-1,0), p=0,03, n = 16

Positives Ereignis: Volume Increase am 21. PED ≤ 33,83 % (≤ 66,6. Perzentile), AUROC = Fläche unter der ROC-Kurve, ROC = Receiver Operating Characteristic, KI =

Konfidenzintervall, p<0,05 = signifikant, PED = post-Embolisationstag, n = Anzahl

Der absolute Pfortaderflussanstieg in ml/min\*cm<sup>3</sup> besaß einen signifikante Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC) (p<0,05) und eine größere Fläche gegenüber dem relativen Anstieg in % (Abbildung 28, Abbildung 29).

## Ergebnisse



**Abbildung 29: ROC-Plot des Pfortaderflussanstiegs in % mit der Hypertrophie am 21. PED (Volume Increase)**

AUROC 0,783 (95% KI 0,549-1,0),  $p=0,065$ ,  $n = 16$

Positives Ereignis: Volume Increase am 21. PED  $\leq 33,83\%$  ( $\leq 66,6$ . Perzentile), AUROC = Fläche unter der ROC-Kurve, ROC = Receiver Operating Characteristic, KI = Konfidenzintervall,  $p < 0,05$  = signifikant, PED = post-Embolisationstag,  $n$  = Anzahl

Im klinischen Einsatz sind besonders der positive (PPV) und der negative prädiktive Wert (NPV) von Interesse. Werte unter (PPV) oder über (NPV) den Schwellenwerten des Pfortaderflussanstiegs geben die Wahrscheinlichkeit des zu erwartenden Verlaufs in Bezug auf die Hypertrophie wieder. Der hohe positive prädiktive Wert von 89 % zeigt, dass nahezu jeder Patient in diesem reduzierten Patientenkollektiv bei einem Pfortaderflussanstieg von unter  $0,645 \text{ ml/min} \cdot \text{cm}^3$  eine schlechte Hypertrophie bis zum 21. Tag nach der PVE aufwies (Tabelle 17).

## 5 Diskussion

Die selektive Pfortader-Embolisation (PVE) ist ein geeignetes Verfahren zur Auslösung einer Leberhypertrophie in den verbleibenden Lebersegmenten (FLRV) vor einer Leberteilresektion, sollte die Gefahr einer zu geringen postoperativen Restlebergröße bestehen (10). Es gibt jedoch keinen Goldstandard, wie der Erfolg einer PVE überwacht werden kann, um eventuell frühzeitig bei Wachstumsversagern die Therapie verbessern zu können.

Das primäre Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie war es deshalb, die frühen Veränderungen des Blutflusses, des Volumens und der Funktion des nicht-embolisierten Lebergewebes binnen einer Zeitspanne von vier Wochen nach der PVE wöchentlich mittels Doppler-Sonographie, MRT und einem neuen Leberfunktionstest (LiMAX-Test) zu untersuchen. Besonders die Doppler-Sonographie sollte als Messinstrument für die Erfolgskontrolle nach der PVE evaluiert werden. Es stellte sich die Frage nach dem klinischen Nutzen der durch Doppler-Sonographie gemessenen Flussparameter. Insbesondere sollte die Rolle der Portalen Hyperperfusion auf die Leberregeneration näher beleuchtet werden.

Im Folgenden werden die verwendeten Methoden und gewonnen Ergebnisse näher erörtert.

### 5.1 Patienten

#### 5.1.1 Patienteneinschluss

Obwohl die PVE in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité relativ häufig durchgeführt wurde, gestaltete sich der Patienteneinschluss als schwierig. Dies war der Tatsache geschuldet, dass die Patienten aus ganz Deutschland zur Therapie anreisten. Nachdem die PVE stattgefunden hatte, sind die Patienten für die Zeitspanne von vier Wochen bis zur Operation wieder entlassen worden. So lehnten viele Patienten vor allem aufgrund des zusätzlichen Zeitaufwandes einer wöchentlichen Untersuchung die Studienteilnahme ab. Pro Messtermin haben die Untersuchungen ungefähr einen Zeitaufwand von 5 h für den Patienten und den Untersucher bedeutet. Betrug die Anreise zur Klinik zusätzlich mehrere 100 km, war dies für viele Patienten nicht zumutbar. Aus diesem Grund konnten hauptsächlich Patienten aus Berlin und Umgebung eingeschlossen werden.

Dieses schränkte den Patientenpool sehr ein.

Zusätzlich führten die strengen Ausschlusskriterien dazu, dass im Laufe von drei Jahren nur 66 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten. Die Ausschlusskriterien dienten auf der einen Seite der Patientensicherheit, wie z. B. der Ausschluss bei Niereninsuffizienz und Kontrastmittelunverträglichkeit, und gewährleisteten auf der anderen Seite eine gute Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs. So führte eine Lebervoroperation zum Studienausschluss. Es sollte die Leberregeneration ohne den eventuell negativen Einfluss einer Voroperation untersucht werden.

Trotz dem im Vergleich zur ursprünglich geplanten Patientenzahl etwas geringeren Einschluss war es dennoch möglich, signifikante Aussagen zu den anfangs gestellten Fragen zu treffen.

### **5.1.2 Dropouts**

Bei 17 Patienten hat man sich kurzfristig gegen eine Pfortaderembolisation mit anschließender Resektion entschieden und einer Alternativtherapie den Vorrang gegeben. Grundlage war entweder das Studien-prä-PVE-MRT oder die Bildgebung bei der PVE. Ursächlich war in den meisten Fällen ein Tumorprogress, den eine ältere Bildgebung bei der PVE Indikationsstellung noch nicht gezeigt hat. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine aktuelle Bildgebung zur PVE Indikationsstellung in Kombination mit dem in der Einleitung erwähnten LiMAX-Algorithmus (13) (Abbildung 1) essentiell ist, um dem Patienten nicht durch eine vorschnelle PVE die Möglichkeit einer anderen aktuell besseren Therapieoption zu verwehren.

Nicht bei allen Patienten konnten alle Messpunkte eingehalten werden. Ursächlich dafür war hauptsächlich, dass manche Patienten schon früher als 4 Wochen nach der PVE operiert wurden und deshalb bei einigen Patienten die Messpunkte von Woche 3 und Woche 4 nach der PVE fehlten. Aus diesem Grund sinken die ausgewerteten Patientenzahlen zu diesen Messpunkten ab (Tabelle 4) und verringern die Aussagekraft der letzten Messpunkte etwas. Die frühere Operation wurde in diesen Fällen vom behandelnden Chirurgen veranlasst, wenn seiner Meinung nach, das Risiko für einen Tumorprogress nach vier Wochen zu groß sein könnte. Dabei verließ er sich auf seine klinische Erfahrung und konnte auf keine Leitlinie zurückgreifen.

Bei 6 Patienten hat man sich aufgrund des fortgeschrittenen Tumorprozesses mit Peritonealkarzinose intraoperativ gegen eine Resektion entschieden. Eventuell war

bei diesen Patienten die Wartezeit von vier Wochen bis zur Operation zu lang. Ob eine kürzere Zeit bis zur Operation für diese Patienten günstiger gewesen wäre, ist an dieser Stelle nur spekulativ. Was jedoch die Literatur belegt, ist, dass 20 % der ursprünglich geplanten Operationen nach einer PVE nicht durchgeführt wurden (12). Ursächlich war in den meisten Fällen ein fortgeschrittener Tumorprogress. Dies hebt die Bedeutung hervor, mehr Wissen über die frühen Veränderungen nach der PVE zu gewinnen, um die Resektionsraten nach PVE ohne unvorteilhaften Tumorwuchs zu verbessern.

### **5.1.3 Reduziertes Patientenkollektiv**

Für ein paar Korrelationen wurde das Patientenkollektiv reduziert. Grundlage dafür sind die Erkenntnisse von de Beare et al. (24) und Malinowski et al. (25). Sie haben gezeigt, dass eine kleine Ausgangsgröße der nicht embolisierten Segmente ein guter Prädiktor für ein gutes Wachstum nach der PVE ist. De Beare et al. konnten insbesondere eine negative Korrelation des initialen FLRV in  $\text{cm}^3$  mit der Hypertrophie des FLRV zeigen.

Unter der Annahme, dass die Ausgangsgröße des FLRV den Haupteinfluss auf die Hypertrophie hat, wurde dieser Einfluss für verschiedene Korrelationen ausgeschaltet, indem die Patienten mit einem sehr großen und sehr kleinen initialen FLR ausgeschlossen wurden. Es wurden dementsprechend nur die Patienten mit einem initialen FLRV der 25.-75. Perzentile analysiert. Auf diesem Weg konnte der Einfluss der portalen Flussveränderungen für eine Population ohne den Haupteinflussfaktor „Ausgangsgröße“ betrachtet werden. Die Perzentilen wurden anhand der Ausgangsgröße in  $\text{cm}^3$  gewählt, da explizit der Einfluss der Portalen Hyperperfusion auf das perfundierte Leberparenchym in  $\text{cm}^3$  analysiert werden sollte.

## **5.2 PVE**

Die PVE ist ein anerkanntes Verfahren für die präoperative Konditionierung der Leber bei zu geringem FLRV vor Hemihepatektomie (12, 77).

In dieser Studie wurde der perkutane transhepatische Zugangsweg und als Embolisationsmaterial eine Kombination aus PVA-Partikeln und Coils/Plugs verwendet. Wie unsere Arbeitsgruppe schon zeigen konnte, lassen sich auf diese Weise gute Hypertrophieraten erzielen, weil von einem sicheren Verschluss der

## Diskussion

rechten Pfortader ausgegangen werden kann (23). Bei allen 39 eingeschlossenen Patienten konnte die PVE erfolgreich ausgeführt werden und es kam dementsprechend zu keiner Rekanalisation im weiteren Verlauf nach der PVE.

Nach der PVE kam es zu einem kurzzeitigen leichtgradigen Anstieg der Transaminasen (ALT, AST), des Gesamt-Bilirubins, des CRPs und der Leukozyten. Diese erreichten jedoch eine Woche nach der PVE wieder ihren Ausgangszustand. Solche kurzfristigen laborchemischen Veränderungen wurden auch bereits von anderen Autoren beschrieben (78). Diese Veränderungen lassen sich am ehesten auf die Manipulation im Lebergewebe im Zuge der für die PVE nötigen Punktion zurückführen. Es kam jedoch zu keinen subjektiv größeren Beschwerden der Patienten. Vereinzelt wurde nur von einem lokalen Schmerzgefühl an der Punktionsstelle berichtet.

Zusätzlich fiel ein erhöhtes Bilirubin vor der PVE auf. Es zeigte sich jedoch keine intrahepatische Gallenstauung im MRT und in der Doppler-Sonographie. Dieser Anstieg ist dementsprechend am ehesten auf eine leichte Leberschädigung durch das Tumorgeschehen zurückzuführen. Im Zuge der Vorbereitung der „Hilar En Bloc Resection“ nach Neuhaus et al. (79, 80) bei der Erweiterten Hemihepatektomie rechts als Operationsmethode wurde regulär nur linksseitig eine Gallengangsdrainage eingelegt. Theoretisch bestand daher die Möglichkeit einer leichten rechtsseitigen Cholestase. Ein negativer Einfluss einer Cholestase auf das Wachstum im linken Leberlappen war demnach aber sicher ausgeschlossen.

Es konnten nach der PVE keine schweren Komplikationen beobachtet werden. Bei vier Patienten (10 %) musste interventionell (ERCP + Stentwechsel) gehandelt werden (Clavien Dindo IIIa). Als schwerste Komplikation trat dabei eine postinterventionelle Galleleckage bei einer Patientin (3 %) auf, die mit einer CT-Spül drainage versorgt werden musste. Diese Komplikation zeigt die potenzielle Gefahr, wenn doch eine Cholestase im rechten Leberlappen vorliegt und eine ipsilaterale Punktion dort für die PVE erfolgt. Bei keinem Patienten führten diese Komplikationen jedoch zur Inoperabilität. Dies deckt sich mit dem aktuellen Stand der Literatur. In einem Review von van Lienden et al. kommt man auch zu dem Ergebnis, dass die PVE sicher ist (12). Es wird von einer 0,4 % Wahrscheinlichkeit gesprochen, dass sich schwere Komplikationen, die zur Inoperabilität führen, entwickeln könnten. Darunter fallen nach der Definition der Autoren eine schwere Cholangitis, große Abszesse an der Punktionsstelle, eine Sepsis und portal/mesentericoportal-venöse

Thrombosen. Außerdem wird von einer Mortalitätsrate von 0,1 % nach der PVE gesprochen.

Zusätzlich konnten postoperativ keine Komplikationen auf die vorhergehende PVE zurückgeführt werden.

Bei allen Patienten kam es zu einer suffizienten Hypertrophieantwort nach der PVE. Dies führt dazu, dass manche klinischen Schlussfolgerungen für diese Population nur spekulativ sind, da diese nicht direkt an Wachstumsversagern bewiesen werden konnten.

Zusammenfassend präsentierte sich die PVE in dieser Studie als ein sicheres Verfahren ohne schwere Komplikationen.

Für eine bessere Vergleichbarkeit der Komplikationen innerhalb des Patientenkollektivs wurden die Komplikationen mit Hilfe der Clavien-Dindo-Klassifikation erfasst. Obwohl ursprünglich für die postoperative Auswertung entwickelt (72), stellt dieses Vorgehen einen Versuch da, diese Klassifikation auch für die Komplikationsauswertung nach der PVE zu nutzen. Es zeigte sich, dass damit die Morbiditätsdaten sehr übersichtlich und vergleichbar abzubilden waren.

### **5.3 Einfluss der PVE auf das verbleibende Lebervolumen**

Aktuell wird nach einer PVE im Durchschnitt 5 Wochen bis zur Operation gewartet (12). Es existieren diesbezüglich jedoch keine einheitlichen Leitlinien. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es nur wenige Publikationen, die sich mit der Wachstumsdynamik beschäftigt haben (11, 21).

Es zeigte sich, dass in 28 Tagen nach der PVE die Segmente I-IV um 12,2 % nach dem Degree of Hypertrophy (DH) bzw. 32,2 % nach dem Volume Increase (VI) gewachsen sind. Dieses Ergebnis stimmt mit der Literatur überein. Leung et al. beschreiben einen DH von 9,64 % nach durchschnittlich 4 Wochen (81). In einem Review von 44 Publikationen zeigte sich ein durchschnittlicher VI von 37,9 % nach durchschnittlich 5 Wochen (12).

Ribero et al. beobachteten bei der Untersuchung des DH Verlaufs, dass die größte Hypertrophie in den ersten 3 Wochen nach PVE stattfand und sich dann zwischen dem 22 und 56 Tag eine Plateauphase mit nur geringer Hypertrophie eingestellt hat (11). Dies entspricht dem Hypertrophieverlauf unserer Daten. In dieser Studie präsentierte sich auch ein deutlich geringerer DH bzw. VI in Woche 4 als in Woche 3 nach der PVE. Wie auch bei Ribero et al. kam es jedoch zu keinem

Hypertrophiestopp in Woche 4 nach der PVE. Dies deckt sich mit den Daten von Corrêa et al., nach denen die Leber bis zu einem Jahr nach der PVE wächst (21).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die größte Hypertrophie in den ersten beiden Wochen nach der PVE stattgefunden und sich dann im Verlauf verringert hat.

Es wurde sich im Rahmen dieser Studie für die Bestimmung der absoluten Volumina der Gesamtleber (TLV), des FLRV und des Tumors entschieden, da dies dem aktuellen Standardverfahren entspricht. Van Lienden et al. haben in einem Review gezeigt, dass 68 % der Publikationen dieses Verfahren gewählt haben (12). Die übrigen Studien haben das sogenannte Standard-Gesamtlebervolumen (sTLV) mithilfe eines CTs in Kombination mit der Körperoberfläche oder dem Körpergewicht berechnet. Dafür gibt es verschiedene beschriebene Formeln (82-84). Der Vorteil dieser Methode wird darin gesehen, dass keine Volumetriefehler, wie der Einschluss von Gefäßen und Gallengängen ins TLV stattfinden können. Mit jeder Formel kommt man jedoch auf ein anderes sTLV und es existiert aktuell keine Standardformel. Außerdem wird davon ausgegangen, dass der erwähnte Volumetriefehler nicht größer als 5 % ist, wie Abdallah und Vauthey et al. in einem Review anmerken (85). Aus den genannten Gründen und insbesondere wegen der fehlenden einheitlichen Formel wurde von der Bestimmung des sTLV Abstand genommen und die absoluten Volumina für weitere Analysen genutzt. Ein geringer Volumetriefehler kann dabei natürlich nicht ausgeschlossen werden.

Es wurde sich für die Volumetrie von Lebersegment I-IV entschieden, weil dies dem nicht embolisierten Lebergewebe entspricht und so am besten der Einfluss der PVE auf die Hypertrophie untersucht werden konnte.

Um die Hypertrophie zu quantifizieren wurden der VI und das DH verwendet. Der VI des FLRV in % ist ein häufig genutzter Parameter, um die Hypertrophie abzubilden (12) und wird auch in den aktuellen Reviews verwendet (86). Der DH ist eine weitere Möglichkeit und hat sich besonders bewährt, um das Post-Hepatektomie-Leberversagen prognostisch vorherzusagen (11, 81).

### **5.4 Einfluss der PVE auf die Leberfunktion**

Neben dem Volumen stellte sich auch die Frage, wie sich die Leberfunktion nach der PVE verhält. Der LiMAX Test wurde zur Bestimmung der Leberfunktion genutzt, da er

## Diskussion

sich in verschiedenen Studien als valides Instrument für die Bestimmung der Leberfunktion etabliert hat (13, 14).

Es konnte kein signifikanter Abfall der Leberfunktion (LiMAx) nach der PVE beobachtet werden. Dies spricht für die Sicherheit der PVE. Vorherige Studien konnten zeigen, dass es zu keiner Nekrose im embolisierten Lappen kommt, wie es bei der arteriellen Embolisation der Fall sein kann (87). Erklären lässt sich dies durch den in der Einleitung erwähnten sogenannten „hepatic arterial buffer response“ (HABR) (38, 88). Nach der PVE kommt es zu einem Abfall der Pfortaderdurchblutung im embolisierten Teil. Reaktiv wird daraufhin der leberarterielle Blutfluss gesteigert, um die Lebergesamtdurchblutung und die Leberclearance (89) aufrecht zu erhalten. Es kann davon ausgegangen werden, dass somit 25-60 % der gesunkenen Pfortaderdurchblutung gepuffert werden (39, 88). Das beim LiMAx Test verwendete <sup>13</sup>C tragenden Substrat (Methacetin) erreicht dementsprechend über die Arterie ungehindert auch den embolisierten Lappen.

Die konstante Leberfunktion in dieser Studie gibt Anlass zu der Überzeugung, dass die metabolische Leberfunktion in allen Hepatozyten gleichermaßen erhalten bleibt, sowohl im embolisierten als auch im nicht embolisierten Lappen. Der nicht embolisierte linke Lappen hypertrophiert, wohingegen der embolisierte rechte Lappen atrophiert. In der Summe bleibt damit die Leberfunktion konstant und spiegelt das Zusammenspiel von Atrophie und Hypertrophie wieder.

Ein Anstieg des Lebervolumens würde demnach mit einem Anstieg der Leberfunktion einhergehen. Abbildung 16 bildet ganz deutlich diesen Anstieg der partiellen Leberfunktion bezogen auf Segment I-IV ab.

Dies führt zu der Annahme, dass die PVE gleichermaßen zur Zunahme des Volumens und der Funktion des FLRV führen könnte.

Shimada et al. stellten die gleiche Vermutung auf, indem sie zeigten, dass die Clearance von Sorbitol und Antipyrine nach der PVE stabil blieb (90).

Der mögliche Nachteil von Tests wie dem LiMAx oder der Sorbitol Clearance ist die Tatsache, dass die globale Leberfunktion gemessen wird und nicht eindeutig zwischen linkem und rechtem Leberlappen unterschieden werden kann. Hierbei sprechen jedoch einige Punkte für die Theorie, dass die PVE gleichermaßen zur Zunahme des Volumens und der Funktion des FLRV führen könnte: Genau wie die Leberfunktion bleibt das TFLV bis Tag 14 konstant, sodass auch hier von dem erwähnten Zusammenspiel von Atrophie und Hypertrophie ausgegangen werden

kann. Des Weiteren zeigt die histologische Studie von Harada et al. keine funktionellen Unterschiede zwischen den Hepatozyten der einzelnen Lappen nach der PVE (91). Es fallen nur verstärkt Apoptosen und eine Atrophie des embolisierten Lappens auf. Der wichtigste Punkt jedoch ist die Studie von Stockmann et al. (14). Hier konnte gezeigt werden, dass der präoperative LiMAx Test in Kombination mit einem CT eine hohe Vorhersagekraft auf die Leberfunktion des FLRV nach Hemihepatektomie hat und somit eindeutig für eine Volumen-Funktions-Kopplung spricht.

Trotz dessen gibt es auch viele Studien, die gegen diese Theorie sprechen. So konnten Izuishi et al. zeigen, dass die Aktivität der CYP Enzyme nach einer portalvenösen Ligatur in Ratten im okkludierten und nicht okkludierten Lappen gleichermaßen gesunken ist (92). Dem widerspricht hingegen die Studie von de Graaf et al. (93). Hier konnte mit Hilfe der <sup>99m</sup>Tc-Mebrofenin-Szintigraphie gezeigt werden, dass der Funktionsgewinn des FLRV sogar noch größer ist, als die Hypertrophie erwarten ließ.

Man sieht, dass in diesem Feld noch keine Einigkeit herrscht und weitere Studien erforderlich sind. Nichtsdestotrotz kann man zusammenfassen, dass die PVE sicher ist und die genannten Punkte eventuell für eine Leberfunktions-Volumen-Kopplung sprechen könnten, die einen aufeinander abgestimmten Operationstermin nach der PVE möglich machen. Wie man sieht, ist dieser Funktionszuwachs in der ersten Woche am größten (Abbildung 16), sodass dies für einen zeitigeren Operationstermin als vier Wochen nach der PVE sprechen könnte.

### **5.5 Einfluss der PVE auf die portalen Flussparameter**

Aktuell gibt es wenige Studien, die sich mit den Veränderungen des portalen Flusses nach einer PVE am Pfortaderhauptstamm beschäftigt haben (94). Die intrahepatischen Veränderungen standen bei den meisten Studien im Vordergrund (78, 95, 96). Im Studiendesign dieser Studie waren jedoch die Veränderungen des portalen Flusses am Pfortaderhauptstamm besonders von Interesse. Die Messung des gesamten portalen Leberflusses sollte dazu dienen, die Portale Hyperperfusion nach der PVE genau abzubilden.

Die Doppler-Sonographie hat wie in der Einleitung beschrieben einen großen Stellenwert in der Evaluierung der Leber und des portalvenösen Systems (68). Sie hat klinisch den Vorteil, dass sie schnell und ohne strahlenbelastende Nachteile für

den Patienten den Pfortaderfluss messen kann und sollte deshalb als Messinstrument für die Erfolgskontrolle nach der PVE evaluiert werden.

Obwohl versucht wurde, eventuelle Messungenauigkeiten relativ klein zu halten, indem aus mehreren Messwerten und verschiedenen Schnittrichtungen (Subcostal, Intercostal lateral, Incostal ventral) der Mittelwert gebildet wurde, ist die Doppler-Sonographie untersucherabhängig und bei schwierigen Schallbedingungen auch fehlerbehaftet. Die Wiederholbarkeit der Ergebnisse bei den einzelnen Patienten spricht jedoch für die Methode, sodass davon ausgegangen werden kann, dass trotz der kleinen Anzahl von 39 Patienten Vermutungen über den Einfluss der PVE auf die portalen Flussparameter angestellt werden können.

### **5.5.1 Einfluss der PVE auf den portalen Fluss**

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des absoluten Pfortaderflusses in ml/min direkt nach der PVE zu den Ausgangswerten. Obwohl es durch die PVE zu einer deutlichen Verkleinerung des vaskulären Raumes kam, zeigte sich kein Einfluss auf den direkten Pfortaderfluss. Der Einfluss des intrahepatischen Widerstandes wird als sehr gering eingestuft, so beschrieben Rouchelau et al. bei Ratten, dass sich der Fluss, gemessen mit radioaktiven Mikropartikeln, nach linker Pfortader Ligatur nicht veränderte (41) und begründeten dies nach Lauth et al. (97) mit einer hohen Dehnbarkeit des portalen verbliebenen Systems.

Diese Erkenntnis stimmt auch mit der Studie von Denys et al. überein (94). Hier wurde der Pfortaderfluss ähnlich wie in der hier vorgestellten Studie in ml/min am Pfortaderhauptstamm gemessen und es wurde gezeigt, dass der Pfortaderfluss vier Wochen nach der PVE konstant mit den Ausgangswerten übereinstimmte. Die von Denys et al. ermittelten Flusswerte von  $696 \pm 231$  ml/min nach der PVE gleichen sich stark mit denen in dieser Studie erhobenen Daten, obwohl der fehlende Messpunkt direkt nach der PVE die Vergleichbarkeit etwas einschränkt.

In der hier diskutierten Studie zeigte sich an Tag 14, 21 und 28 nach der PVE dann jedoch doch ein signifikanter Unterschied zu den Ausgangswerten. Hier muss diskutiert werden, ob nicht die Zeitspanne von zwei Wochen nach der PVE den direkten Einfluss der PVE unwahrscheinlich macht und diese Veränderung deshalb eher auf die geringere Anzahl von Patienten an diesen Messtagen zurückzuführen ist (Tabelle 4).

Des Weiteren wäre es möglich einen Vergleich mit dem Pathomechanismus der portalen Hypertension bei der Leberzirrhose anzustellen. Hier wird ein reaktiver

## Diskussion

Anstieg des splanchnischen/portalen Flusses beobachtet (98). Als Ursache wird die extrahepatische Vasodilatation angesehen. Diese aktiviert im Verlauf dann verschiedenste hormonelle Systeme, wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und das Antidiuretische Hormon (ADH) (99). Als einer der molekularen Hauptfaktoren für die initiale Vasodilatation wird Stickstoffmonoxid (NO) (100) neben vielen weiteren Faktoren (98) beschrieben. In einer Studie von Wiest et al. zeigte sich an einem Pfortader-Ligatur-Ratten-Model, dass obwohl die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthetase (eNOS) frühzeitig hochreguliert wurde, es erst frühestens nach drei Tagen zu hämodynamischen Veränderungen kam (101). Dies könnte sich mit dem relativ späten Anstieg des Pfortaderflusses in dieser Studie decken. In diesem Feld ist jedoch die Forschung noch nicht abgeschlossen.

Durch den deskriptiven Charakter dieser Studie kann keine endgültige Erklärung für den Pfortaderflussverlauf gefunden werden. Es kann jedoch festgehalten werden, dass direkt nach der PVE der Pfortaderfluss konstant blieb. Ob der Anstieg des Pfortaderflusses im Verlauf der geringen Patientenzahl oder einer splanchnischen Vasodilatation geschuldet ist, muss durch weitere Forschung geklärt werden.

Postoperativ zeigte sich ein signifikanter Abfall des Flusses am 1. POD. Der Fluss entsprach am 10. POD jedoch dann wieder dem Ausgangswert. Dies widerspricht der oben erläuterten Annahme, dass der Pfortaderfluss konstant bleibt. Dies ist am ehesten auf den Durchmesserabfall postoperativ zurückzuführen, der nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille zu einer starken Reduktion des Pfortaderflusses führt. Dieser Durchmesserabfall muss jedoch kritisch hinterfragt werden. Die Pfortader war postoperativ schwierig darzustellen und es konnte oft nicht sicher gestellt werden, ob wirklich am Pfortaderhauptstamm oder doch im linken Pfortaderast gemessen wurde. Dies ist u. a. der Operationstechnik geschuldet, bei der es meistens zu einer Pfortadergabelresektion kam, bei der der linke Pfortaderast mit dem Hauptstamm anastomosiert wurde und somit der präoperative Ultraschallpunkt eventuell nicht mehr vorhanden war. Aus diesem Grund ist der postoperative Durchmesser nicht mit dem präoperativen Durchmesser vergleichbar und eventuell liegt deshalb ein Flussabfall vor. Aber natürlich kann dazu keine abschließende Aussage getroffen werden. Kawasaki et al. konnten in einer Dopplerstudie nach Hemihepatektomie einen signifikanten Abfall des Flusses bei Patienten mit schlechtem klinischen Outcome beobachten und schlussfolgerten daraus, dass ein adäquater Fluss für die

Leberregeneration wichtig ist und der Fluss eventuell ein Maß für die funktionelle Reserve der Leber ist (102). Der Einfluss des Anstiegs des intrahepatischen Widerstandes ist in der hier diskutierten Studie nicht sicher auszuschließen.

### **5.5.2 Einfluss der PVE auf den portalen Durchmesser**

Der Durchmesser am Hauptstamm der Pfortader ist nach der PVE signifikant angestiegen. Dies war erwartet. Nach Lautt et al. ist bekannt, dass die Pfortader als Kapazitätsgefäß veränderte Flussbedingungen durch ihre Dehnbarkeit kompensieren kann (97). Außerdem weiß man, dass zur Diagnose einer portalen Hypertension, u.a. bedingt durch eine Leberzirrhose, die Pfortaderdurchmesser-Bestimmung hilfreich sein kann. Ein Durchmesser, der größer als 1,3 cm ist, kann Hinweise auf eine portale Hypertension geben. Dies ist jedoch nur bei etwa 50 % der Patienten der Fall und damit kein sensitives Verfahren (103). Bis jetzt gibt es nach unserem Wissen jedoch keine Daten für die extrahepatischen Pfortaderdurchmesser-veränderungen nach der PVE. Kawai et al. konnten bisher nur einen signifikanten intrahepatischen Durchmesseranstieg nach der PVE beschreiben (96).

Durch die PVE kommt es zu einer portalen Hypertension im Sinne einer prähepatischen Ursache (99). Der vaskuläre Raum verkleinert sich und es kommt dadurch zu einer intrahepatischen Widerstandserhöhung. Nach dem Ohm'schen Gesetz kommt es durch den erhöhten intrahepatischen Widerstand zu einer Druckerhöhung. Bei einem hohen intrahepatischen Widerstand wird mehr Blut zurückgestaut, woraus eine Dehnung der Pfortader mit einem entsprechenden Durchmesseranstieg resultiert. Es wurde bereits dargestellt, dass dieser intrahepatische Widerstand sich nicht im Pfortaderfluss gezeigt hat, da es wahrscheinlich zu einer Kompensation durch die Pfortader gekommen ist. Diese Kompensation könnte sich in dem gemessenen Durchmesseranstieg präsentieren.

Man kann die Hypothese aufstellen, dass der gemessene Durchmesseranstieg den intrahepatischen Widerstand nach der PVE widerspiegeln könnte. Demzufolge ist es normal, dass es nach der PVE zu einem Durchmesseranstieg kommt, der dann mit Einsetzen der Hypertrophie, die den intrahepatischen Widerstand absinken lässt, zurückgehen müsste.

Die leicht negative Korrelation ( $R=-0,420$ ,  $p=0,017$ ) des portalen Durchmesseranstiegs mit dem VI bis zum 21. Tag nach der PVE könnte entweder dieser These widersprechen oder darauf hinweisen, dass ein Durchmesseranstieg nur bis zu einem gewissen Maße normal ist. Ab einer gewissen Stärke könnte er für

einen zu starken intrahepatischen Widerstand im Sinne eines „Small for Size“ - Syndroms sprechen und ist deshalb negativ mit dem Wachstum korreliert. Dabei wird davon ausgegangen, dass es bei einer zu kleinen Restleber zu einer zu starken Portalen Hyperperfusion kommt, bei der dann die damit einhergehenden Scherkräfte pathologisch sind (7, 104, 105).

Die Volumenuntersuchung hat den größten Hypertrophiezuwachs in den ersten 14 Tagen gezeigt. Wenn der Durchmesser nach der PVE den intrahepatischen Widerstand widerspiegeln sollte, müsste es demnach dort zu einem verstärkten Durchmesserabfall kommen. Dieses Absinken ist in der hier untersuchten Population jedoch nicht ersichtlich. Der Durchmesser bleibt über den Zeitraum von vier Wochen konstant erhöht. Bei der Betrachtung der Korrelation des Durchmessers mit dem Wachstum fällt hingegen auf, dass ein hoher Durchmesseranstieg von vor der PVE zum 7. PED und der absolute Durchmesser in cm am 7. PED negativ mit dem Wachstum nach 21 bzw. 28 Tagen korreliert sind. Dies könnte für die anfänglich gestellte Hypothese sprechen. Wenn es zu keinem Wachstum kommt, zeigt sich auch keine Abnahme des Durchmessers. Ein Abfall des Durchmessers am 7. Tag nach der PVE könnte demnach ein Vorhersagewert auf eine gute Hypertrophie sein. Es konnte allerdings keine Korrelation zwischen dem Abfall vom 1. Tag zum 7. Tag nach der PVE festgestellt werden.

Diskutabel ist es, ob eventuell die Population zu klein war, um eine signifikante Korrelation und signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Messtagen zu zeigen. Weitere Untersuchungen sind deshalb von Nöten, um die Hypothese, dass der portale Durchmesser nach der PVE den intrahepatischen Widerstand widerspiegelt, weiter zu untersuchen. In diesem Zuge sollte zusätzlich untersucht werden, ob der extrahepatische Durchmesseranstieg mit dem Trigger der Leberregeneration verknüpft ist, so wie Kawai et al den intrahepatischen Anstieg mit der IL-6 Ausschüttung in Verbindungen gebracht hat (96).

Dessen ungeachtet kann festgehalten werden, dass eventuell eine Ultraschallkontrolle am 7. oder 14. Tag nach der PVE sinnvoll ist: Ein persistierender hoher Durchmesser könnte für eine fehlende Hypertrophie sprechen.

### **5.5.3 Einfluss der PVE auf die portale Geschwindigkeit**

Es waren direkt nach der PVE keine Veränderung der Pfortaderflussgeschwindigkeit zu beobachten. Am 7. Tag nach der PVE kam es jedoch zu einem leicht signifikanten Abfall ( $p=0,05$ ). Dies könnte mit dem Anstieg des Durchmessers

zu erklären sein. Bei einer Vasodilatation kommt es nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille zu einem Flussgeschwindigkeitsabfall. Aufgrund der nur sehr schwachen Signifikanz und in Zusammenschau mit den anderen Messterminen ist die Tendenz jedoch eher zu einer konstant gebliebenen Pfortaderflussgeschwindigkeit zu sehen. Eine geringe Pfortaderflussgeschwindigkeit ist ein Ultraschall-Phänomen, welches auch schon bei der portalen Hypertension beschrieben wurde und auch wie ein hoher Pfortaderdurchmesser Hinweise auf die Diagnose „Portale Hypertension“ geben kann (106). Zum jetzigen Zeitpunkt existieren nach unserem Wissen jedoch keine Daten für die extrahepatischen Pfortaderflussgeschwindigkeitsveränderungen nach der PVE. Es haben sich bisher nur einige Studien mit der intrahepatischen Pfortaderflussgeschwindigkeit nach der PVE beschäftigt (78, 95). So konnten Goto et al. eine beinahe Verdopplung der portalen Flussgeschwindigkeit intrahepatisch nach der PVE beobachten (78). Dies wird als mögliches Zeichen eines Anstieges des vaskulären Widerstandes gewertet. Dies erscheint plausibel, da intrahepatisch ein geringerer Pfortaderdurchmesser als extrahepatisch vorliegt. Extrahepatisch scheint jedoch die Pfortader als Kapazitätsgefäß die veränderten Bedingungen mit ihrer Dehnbarkeit kompensieren zu können (97), sodass die Pfortaderflussgeschwindigkeit im Pfortaderhauptstamm annähernd konstant bleibt.

### **5.6 Einfluss der Ausgangsgröße von Segment I-IV auf die Hypertrophie**

Im Rahmen dieser Studie konnte eine starke Korrelation der Ausgangsgröße von Segment I-IV (FLRV) mit der Hypertrophie gezeigt werden. Dabei korrelierte das Verhältnis des FLRV zum funktionellen Gesamtlebervolumen (TFLV) in % mit dem Volume Increase (VI) u. a. an Tag 21 nach der PVE ( $R=-0,552$ ,  $p=0,001$ ). Es konnte keine Korrelation mit der absoluten Größe von Segment I-IV (FLRV) in  $\text{cm}^3$  gesehen werden. Außerdem präsentierte sich keine Korrelation mit dem Degree of Hypertrophy (DH).

Diese Korrelationen mit dem VI deckt sich mit den Erkenntnissen von de Baere et al. (24) und Malinowski et al. (25). Bei de Baere et al. zeigte sich jedoch auch eine Korrelation mit dem absoluten Werten in  $\text{cm}^3$ . Die aktuell fehlende Korrelation mit der absoluten Größe in  $\text{cm}^3$  könnte eventuell auf eine zu geringe Patientenzahl zurückzuführen sein. De Baere et al. haben 106 Patienten retrospektiv analysiert, wohingegen im Zuge dieser prospektiven Studie nur 39 Patienten ausgewertet werden konnten. Eine weitere Überlegung ist, dass die prozentualen Werte den

absoluten Werten überlegen sind. Eine genauere Aussage ist möglich, wenn die Gesamtleber prozentual in Bezug genommen wird und damit der mögliche Fehler einer individuellen Schwankung der Größe von Segment I-IV ausgeglichen wird.

Es konnte keine Korrelation mit dem DH gezeigt werden. Dies spricht möglicherweise dafür, dass der VI eine bessere Methode ist, um die Hypertrophie abzubilden. Der DH hat sich aktuell besonders bewährt, um das post-Hepatektomie-Leberversagen prognostisch vorherzusagen (11, 81) und ist damit vielleicht für diese Art von Auswertungen besser geeignet.

De Beare et al. schlussfolgern aus der Erkenntnis, dass eine kleine Ausgangsgröße des FLRV mit einer starken Hypertrophie assoziiert ist, dass auch bei geringem Ausgangsvolumen des FLRV eine PVE mit anschließender kurativer Operation angestrebt und keine palliative Therapie in Erwägung gezogen werden sollte (24). Die Überlegung kann aus der Perspektive dieser Studie nur unterstützt werden. Obwohl es zu bedenken gibt, dass möglicherweise eine gefährliche untere Grenze für die Ausgangsgröße des FLRV existiert, die bei de Beare et al. und im Laufe dieser Untersuchung nicht ersichtlich war, da es keine Therapieversager gab. Wie bei der Hemihepatektomie ist bei einer zu kleinen Ausgangsgröße das bereits schon kurz erwähnte „Small for Size“ - Syndrom denkbar. Bei einer zu kleinen Restleber könnte es zu einer zu starken Portalen Hyperperfusion kommen, bei der dann die damit einhergehenden Scherkräfte pathologisch sein könnten (7, 104, 105). Bezogen auf den Zustand nach der PVE würde dies bedeuten, dass der nicht-embolisierte, zur Hypertrophie angeregte Leberteil eventuell ab einem bestimmten Punkt eine zu geringe Ausgangsgröße besitzen könnte.

Zusammenfassend war auch in dieser Studie der Einfluss der Ausgangsgröße des FLRV auf die Hypertrophie ersichtlich und wird deshalb im Folgenden weiter im Zusammenhang mit der Portalen Hyperperfusion diskutiert.

### **5.7 Einfluss der Portalen Hyperperfusion auf die Hypertrophie**

Nach der PVE kommt es zu einem Anstieg des Pfortaderblutflusses pro perfundiertem Lebergewebe. Dies wird in der Literatur als Portale Hyperperfusion bezeichnet und wird als einer der Haupttrigger für die Leberregeneration betrachtet (43). Bis jetzt gibt es nach unserem Wissen aber keine klinische Studie, die den Pfortaderfluss im ml/min extrahepatisch am Pfortaderhauptstamm nach der PVE gemessen hat und diesen dann in Bezug zum perfundierten Leberparenchym in  $\text{cm}^3$

## Diskussion

gesetzt hat. Zum jetzigen Zeitpunkt existieren nur einige Studien, die sich mit den intrahepatischen Flussveränderungen beschäftigt haben. So konnten Goto et al. eine positive Korrelation zwischen dem Anstieg der portalen Flussgeschwindigkeit in cm/s und der Wachstumsrate in  $\text{cm}^3/\text{d}$  darlegen (78) und Kin et al. konnten postoperativ zeigen, dass die portale Flussgeschwindigkeit in cm/s mit der Hypertrophie in  $\%/d$  korrelierte (95).

In dieser Studie sollte die Rolle der Portalen Hyperperfusion auf die Leberregeneration näher beleuchtet werden. Insbesondere stellte sich die Frage, ob die Portale Hyperperfusion in dieser Studie als Haupttrigger der Leberregeneration nachweisbar sein wird und ob sie klinisch nutzbar ist.

Obwohl ein deutlichen Anstieg um ca. 187 % des Flusses pro  $\text{cm}^3$  perfundiertem Lebergewebe nach der PVE beobachtet werden konnte, zeigte sich keine Korrelation zwischen der Portalen Hyperperfusion und dem Wachstum in der Gesamtpopulation.

Dies war unvermutet, da wie in der Einleitung beschrieben, die Portale Hyperperfusion-Hypothese als einer der Haupthypothesen der Leberregeneration angesehen wird (43). Goto et al. konnten eine positive Korrelation intrahepatisch zwischen dem Anstieg der Pfortaderflussgeschwindigkeit und der Hypertrophie sehen (78). Der Gesamtpfortaderfluss fließt nach der PVE nur noch durch die linke Pfortader und folglich geht mit diesem intrahepatischen Pfortaderflussanstieg nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz auch ein Anstieg der von Goto et al. gemessenen Pfortaderflussgeschwindigkeit und des Pfortaderdurchmessers einher. Es lag also die Schlussfolgerung nahe, dass dies auch direkt im Anstieg des Pfortaderflusses in  $\text{ml}/\text{min}$  pro  $\text{cm}^3$  sichtbar sein müsste. Einer der Gründe dafür, dass diese Korrelation nicht gezeigt werden konnte, könnte sein, dass die Patientenpopulation zu klein war. Ein anderer möglicherweise, dass das Fehlen von Wachstumsversagern die Population zu homogen gemacht hat, um den direkten Einfluss der Portalen Hyperperfusion untersuchen zu können.

Es gibt jedoch auch Studien, die Goto et al. widersprechen. Wilms et al. konnten am Schwein die von Goto et al. gezeigte Korrelation des Anstiegs der Pfortaderflussgeschwindigkeit mit der Hypertrophie nicht wiederholen und schlussfolgerten daraus, dass die Leberregeneration eher im engen Zusammenhang

## Diskussion

mit der Atrophie des embolisierten Leberlappens stehen könnte und zweifeln den Vorhersagewert der durch Sonographie bestimmter Flussparameter an (107).

Ein wichtiger Punkt, der jedoch indirekt für den Einfluss der Portalen Hyperperfusion sprechen könnte, ist die Rolle der Ausgangsgröße des FLRV auf die Leberregeneration. In der Literatur wird die Ausgangsgröße des FLRV als einer der Haupteinflussfaktoren auf die Hypertrophie angesehen (24, 25) und konnte auch in der hier untersuchten Population bestätigt werden. Grundlage der Portalen Hyperperfusion ist eine Verkleinerung des portal perfundierten Lebergewebes nach der PVE. Dabei verkleinert sich das perfundierte Lebergewebe auf das Volumen der Ausgangsgröße des FLRV (Segment I-IV). Bei einem kleinen initialen FLRV würde sich der Fluss auf eine kleine Fläche verteilen müssen. Dementsprechend wäre bei initial kleinem FLRV die Portale Hyperperfusion sehr groß und stellt damit möglicherweise einen starken Wachstumsreiz dar. Dies zeigte sich in der negativen Korrelation des Pfortaderflusses in  $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{cm}^3$  mit der Ausgangsgröße des FLRV in  $\text{cm}^3$  (Tabelle 15). Eine kleine Ausgangsgröße und eine hohe Portale Hyperperfusion würden demnach für eine gute Hypertrophie sprechen. Wie jedoch die Kausalität zwischen den beiden Faktoren ist, kann daraus nicht geschlossen werden. Denkbar wäre es, dass die Ausgangsgröße Einfluss auf die Hypertrophie hat, weil die Portale Hyperperfusion die Regeneration auslöst, aber dann verwundert es, dass keine Korrelation der Portalen Hyperperfusion mit der Hypertrophie in der Gesamtpopulation ersichtlich war. Es stellte sich die Frage, wie sich der Einfluss der Portalen Hyperperfusion ohne den Einflussfaktor „Ausgangsgröße des FLRV“ verhalten würde.

Wie schon erwähnt, wurde aus diesem Grund ein reduziertes Patientenkollektiv zusätzlich analysiert. Alle Patienten mit einem sehr großen und sehr kleinen initialen FLRV wurden dafür ausgeschlossen. Es wurden dementsprechend nur die Patienten mit einem initialen FLRV der 25.-75. Perzentile analysiert. Auf diesem Weg konnte der Einfluss der portalen Flussveränderungen für eine Population ohne den Haupteinflussfaktor „Ausgangsgröße“ betrachtet werden.

Hierbei zeigte sich in einer multivariaten Analyse (Tabelle 16), dass die Portale Hyperperfusion in  $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{cm}^3$  gegenüber den anderen Flussparametern den größten Einfluss auf die Hypertrophie hatte ( $R=0,679$ ,  $p=0,004$ ) (Abbildung 27).

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Portale Hyperperfusion nach der Ausgangsgröße des FLRV Einfluss auf die Leberregeneration haben könnte.

## Diskussion

Im nächsten Schritt wurden aus diesem Grund Schwellenwerte (Cutoffs) für den klinischen Nutzen berechnet.

Ein Pfortaderflussanstieg größer  $0,645 \text{ ml/min}\cdot\text{cm}^3$  bzw. 171 % von vor zu einem Tag nach der PVE spricht für eine gute Hypertrophie und einer darunter für eine schlechte Hypertrophie bis zum 21. Tag nach der PVE (Tabelle 17). Der absolute Pfortaderflussanstieg in  $\text{ml/min}\cdot\text{cm}^3$  scheint jedoch eine höhere Aussagekraft auf die Hypertrophie gegenüber dem relativen Anstieg in % zu besitzen. Dafür spricht der Ausschluss des Anstiegs in % in der multivariaten Analyse (Tabelle 16) und die kleinere, nicht signifikante Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC 0,783,  $p=0,065$ ) (Abbildung 29).

Im klinischen Einsatz sind besonders der positive (PPV) und der negative prädiktive Wert (NPV) von Interesse. Werte unter (PPV) oder über (NPV) den Schwellenwerten des Pfortaderflussanstiegs geben die Wahrscheinlichkeit des zu erwartenden Verlaufs in Bezug auf die Hypertrophie wieder. Der hohe positive prädiktive Wert von 89 % zeigt, dass nahezu jeder Patient in diesem reduzierten Patientenkollektiv bei einem Pfortaderflussanstieg von unter  $0,645 \text{ ml/min}\cdot\text{cm}^3$  eine schlechte Hypertrophie bis zum 21. Tag nach der PVE aufwies (Tabelle 17). Damit wäre die Messung des Pfortaderflussanstiegs eine vielversprechende Methode für die Erfolgskontrolle nach der PVE, um frühzeitig Wachstumsversager zu detektieren und vorherzusagen.

Die geringe Anzahl der 16 analysierten Patienten schränkt jedoch hierbei die Aussagekraft der Schwellenwerte ein. Zusätzlich ist zu beachten, dass diese Schwellenwerte in einem reduzierten Patientenkollektiv gewonnen wurden und deshalb mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Der Verlauf der Portalen Hyperperfusion in dem reduzierten Patientenkollektiv deckt sich dennoch mit dem der Gesamtpopulation (Abbildung 13) und könnte demzufolge eine allgemeine Tendenz zeigen. Die Schwellenwerte sind demnach nur erste Richtwerte, die Hinweise auf eine gute oder schlechte Hypertrophie geben könnten und müssen in einer größeren Studie weiter untersucht werden.

Jedoch ist auch hier zu bedenken, dass eine Portale Hyperperfusion eventuell nur bis zu einem bestimmten Punkt positiv sein könnte. Wie schon bei einer zu geringen Ausgangsgröße diskutiert, könnte bei einer zu hohen Portalen Hyperperfusion das Risiko für ein „Small for Size“-Syndrom bestehen (105). Deshalb sollte in einer größeren Studie mit Therapieversagen auch insbesondere auf eine obere Grenze der Portalen Hyperperfusion geachtet werden.

## Diskussion

Für die Schwellenwertbestimmung wurden die 66,6. Perzentile des VI bis zum 21. PED ( $VI \geq 33,83\%$ ) als Grenze zwischen gutem und schlechtem Wachstum gewählt, da hierbei eine deutliche Unterscheidung zwischen moderatem und wirklich sehr gutem Wachstum getroffen werden konnte.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Portale Hyperperfusion nach der Ausgangsgröße des FLRV Einfluss auf die Leberregeneration nach der PVE haben könnte. In welchem genauen kausalen Zusammenhang die Ausgangsgröße und die Portale Hyperperfusion zueinander stehen, konnte diese Studie jedoch nicht erfassen.

In der Diskussion der Bedeutung der Portalen Hyperperfusion auf die Leberregeneration zeigte diese Studie noch einen weiteren wichtigen Aspekt. Neben der nicht nachweisbaren Korrelation der Portalen Hyperperfusion mit der Hypertrophie in der Gesamtpopulation spricht zusätzlich die postoperative Auswertung dafür, dass die Portale Hyperperfusion nicht der primäre Einflussfaktor auf das Leberwachstum sein kann. Diese könnte neben der Ausgangsgröße des FLRV noch weiteren Hauptfaktoren untergeordnet sein. Diese These wird durch den Vergleich der Auswertung nach der PVE mit der postoperativen Auswertung deutlich. Abbildung 23 zeigt, dass es nach der Operation zu keiner erneuten Portalen Hyperperfusion im Gegensatz zu nach der PVE kam. Ein Grund dafür lag in der Tatsache, dass der schon nach der PVE verkleinerte vaskuläre Raum von Segment I-IV sich postoperativ nicht weiter verkleinert hat. Es kam bei der Erweiterten Rechtshemihepatektomie nicht zu der erwarteten Reduktion der Lebermasse auf die Segmente II-III. In Abbildung 18 zeigt sich, dass nach der Operation kein signifikanter Unterschied ( $p=0,489$ ) zwischen der Größe des Lebervolumens von Segment I-IV und des, durch eine Verdrängungsvolumetrie berechneten, in Situ verbliebenen Lebervolumens am 1. Tag nach der Operation bestand. Dies könnte damit erklärt werden, dass intraoperativ in vielen Fällen vom Operateur entschieden wurde, Teile von Segment IV nicht zu resezieren, wenn der Sicherheitsabstand zum Tumor eingehalten werden konnte. Die größere Streubreite des Lebervolumens am 1. Tag nach der Operation stützt dies und weist darauf hin, dass die Operateure individuell entschieden, wie viel Lebermasse reseziert werden musste. Es konnten im Mittel große Anteile von Segment IV in Situ verbleiben und es kam damit zu keiner erneuten Reduktion des perfundierten Lebervolumens nach der Operation.

## Diskussion

Trotz des Ausbleibens der erneuten Portalen Hyperperfusion war die Hypertrophie am 7. PED bei beiden Interventionen identisch (Abbildung 24) und wie Abbildung 25 zeigt, sogar tendenziell stärker nach der Operation. Das heißt, die vorherige PVE hat das Wachstum postoperativ nicht negativ beeinflusst. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch van den Eschert et al. (108). Hier wurde das postoperative Wachstum nach drei Monaten zwischen einer Gruppe mit Hemihepatektomie ohne vorherige PVE und einer Gruppe mit vorheriger PVE untersucht. Es zeigte sich kein Unterschied im Wachstum beider Gruppen.

Aus den in dieser Studie gewonnenen Vergleichsdaten lässt sich also schlussfolgern, dass nach der Operation keine Portale Hyperperfusion nötig war, um die Leberregeneration anzuregen. Dies führt zu der Frage, welche Faktoren neben der Ausgangsgröße des FLRV und der Portalen Hyperperfusion an der Leberregeneration beteiligt sind und ob es eventuell verschiedene Trigger der Leberregeneration nach der PVE und nach der Operation gibt.

In einem Review von Abshagen et al. wird die Bedeutung der Leberarterie im regenerativen Prozess hervorgehoben (64). Sie sehen den Sauerstoffmangel bei zu starker Portaler Hyperperfusion im Zuge des HABR als einen wichtigen negativen Faktor der Leberregeneration an. Nach der PVE wird im linken Leberlappen die arterielle Versorgung über den HABR reduziert, da hier der portale Fluss ansteigt. Dies wiederum würde die Sauerstoffzufuhr über die Arterie unterbinden und sich damit eventuell negativ auf das Wachstum auswirken. Der Einfluss der Hypoxie auf die Leberregeneration ist noch nicht vollständig verstanden. Ob die Hypoxie anfangs als Trigger wirkt, aber später eher die Regeneration behindert, da die Hepatozyten Sauerstoff für das Wachstum brauchen, muss durch weitere Studien geklärt werden. Man könnte daraus herleiten, dass möglicherweise nicht rein die Portale Hyperperfusion als Trigger fungiert, sondern das Zusammenspiel bzw. die Gesamtpfusion aus Pfortader und Leberarterie die Leberregeneration initiiert. Aber auch die „Hormon-Hypothese“ scheint mit den postoperativen Daten übereinzustimmen. Hierbei ist die Idee vordergründig, dass die Qualität des Blutes in Bezug auf Wachstumsfaktoren (HGF, EGF, TGF- $\alpha$ ) und andere Signalmoleküle wichtiger ist als die Menge des Blutes (43). Eine Portale Hyperperfusion ist also nicht essentiell, um die Leberregeneration postoperativ einzuleiten.

Eine abschließende Antwort auf die Frage nach dem Trigger der Leberregeneration lässt sich allein auf Grundlage dieser Studie nicht finden und bedarf weiterer Forschung. In dieser Studie scheint die Portale Hyperperfusion nicht der Haupttrigger der Leberregeneration zu sein. Trotzdem scheint sie einen gewissen Einfluss zu haben und ist eventuell klinisch besonders bei der Erfolgskontrolle nach der PVE nutzbar. Inwieweit die klinische Nutzbarkeit besteht, wird im Weiteren diskutiert. Ein weiteres Verständnis des Triggers der Leberregeneration ist dennoch von Nöten, um in der Zukunft bei fehlender Leberregeneration gezielt klinisch eingreifen zu können. Im Studiendesign dieser Arbeit wurde von der Messung der Arterienflussvolumina Abstand genommen, da die exakte Messung technisch schwierig ist. Aufgrund dieses Umstandes lässt sich keine abschließende Aussage zu der Frage des Einflusses der arteriellen Durchblutung auf die Leberregeneration treffen. So sollten diesbezüglich weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

### **5.8 Klinische Anwendung: Die Doppler-Sonographie für die PVE Erfolgskontrolle**

Es gibt heutzutage keinen Goldstandard für die Erfolgskontrolle nach der PVE, um eventuell frühzeitig bei Wachstumsversagern die Therapie verbessern zu können. Es stellte sich die Frage, ob die Doppler-Sonographie dafür geeignet ist.

Wir konnten zeigen, dass ein hoher Durchmesser des Pfortaderhauptstammes am 7. Tag nach der PVE mit einer schlechten Hypertrophie nach 21 und 28 Tagen nach der PVE korreliert und es wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein Abfall des Durchmessers möglicherweise für ein gutes Wachstum spricht bzw. gutes Wachstum vorhersagen kann.

Deshalb könnte eine Kontrolle am 7. Tag nach der PVE wichtig sein. Würde der Durchmesser erhöht bleiben im Vergleich zum 1. Tag nach der PVE, würde dies bedeuten, dass man der Hypertrophie bis zur Operation mehr Zeit geben oder die Therapie optimieren müsste.

Es gibt Ansätze, dass mit einer zusätzlichen transarteriellen Embolisation (TAE) (28, 29) oder einer hepatischen venösen Embolisation (HVE) (30) einer ungenügenden Hypertrophie nach einer PVE entgegen gewirkt werden kann. Eine Fallstudie von Bjornsson et al. gibt des Weiteren Hinweise darauf, dass die „Associating Liver Partition and Portal vein occlusion for Staged hepatectomy“ (ALPPS) nach

## Diskussion

erfolgloser Hypertrophie durch die PVE zur erfolgreichen Operabilität führen kann (109).

Außerdem zeichnete sich ein Einfluss der Portalen Hyperperfusion auf die Hypertrophie in einem reduzierten Patientenkollektiv ab. Obwohl dieser in der Gesamtpopulation dem Einfluss der Ausgangsgröße von Segment I-IV untergeordnet war, gab es Hinweise auf seine klinische Relevanz. In einem reduzierten Patientenkollektiv ohne den Haupteinflussfaktor „Ausgangsgröße des FLRV“ zeigte sich, dass eine Portale Hyperperfusion  $\leq 0,645 \text{ ml/min}\cdot\text{cm}^3$  und  $\leq 171 \%$  für eine schlechte Hypertrophie bis zum 21. Tag nach der PVE spricht (Tabelle 17). Aus einem durch Doppler-Sonographie bestimmtem Pfortaderfluss vor und nach der PVE in Verbindung mit einer CT- oder MRT-Volumetrie vor der PVE kann der Pfortaderflussanstieg in ml/min pro volumetriertem FLRV in  $\text{cm}^3$  berechnet werden und damit die Portale Hyperperfusion quantifiziert werden. Die Sonographiekontrolle am 1. Tag nach der PVE könnte damit schon frühzeitig eine Vorhersage auf die Hypertrophie bis zum 21. Tag nach der PVE ermöglichen und zur Optimierung der Therapie mit den oben genannten Maßnahmen bei dem Verdacht auf eine schlechte Regeneration führen.

Auf Grundlage der gewonnenen Daten könnte die Portale Hyperperfusion auch schon vor der PVE für die PVE-Indikationsstellung genutzt werden. Es konnte dargestellt werden, dass der Pfortaderfluss nach der PVE konstant blieb. Demzufolge würde die vor der PVE stattfindende Sonographie in Verbindung mit einem vor der PVE durchgeführten MRT oder CT ausreichen, um die Portale Hyperperfusion zu quantifizieren. Es könnte die Portale Hyperperfusion vor der PVE berechnet und daraus der PVE-Erfolg hergeleitet werden. Bei initial zu geringer Portaler Hyperperfusion könnte die zusätzliche Embolisation von Segment IV diskutiert werden (20) oder von vornherein eine andere Therapie bevorzugt werden, wie z. B. die ALPPS, die mit einer größeren Hypertrophieinduktion assoziiert wird (110).

Zusätzlich würde im Zuge frühzeitiger Sonographiekontrollen nach der PVE eine intrahepatische Cholestase auffallen, die eine mögliche Ursache für eine ungenügende Hypertrophie sein kann (27). Diese könnte dann mit einem Stent in einer ERCP versorgt werden. Gleichzeitig könnte eine Rekanalisation des embolisierten Pfortaderastes oder eine Pfortaderstenose des nicht embolisierten

## Diskussion

Pfortaderbereiches durch gelöste Embolisationspartikel oder durch verstärktes Tumorwachstum detektiert werden.

Die Hypertrophie war in der hier diskutierten Studie in den ersten beiden Wochen nach der PVE am ausgeprägtesten und konnte sicher mit Hilfe des MRTs quantifiziert werden. Eine zusätzliche Kontrolle mit einem MRT ist deshalb in ausgewählten Fällen sinnvoll, um Wachstumsversager schnell und sicher zu identifizieren.

Der Trend sollte zu einer individuellen Therapie gehen. Eine frühzeitige Kontrolle wäre die Basis, um rechtzeitig Wachstumsversager zu erkennen. Die Therapie könnte optimiert werden oder der Leber des Patienten könnte mehr Zeit bis zur Operation für die Hypertrophie gegeben werden.

Als Gegenschluss zeigen die gewonnenen Daten jedoch auch, dass bei guter Hypertrophie in der ersten Woche ein deutlich früherer Operationstermin als vier Wochen nach der PVE gewählt werden könnte. Nach zwei Wochen wird die Hypertrophie langsamer, sodass diese Patienten nicht von einer längeren Wartezeit profitieren würden, sondern eher dem Risiko einer möglichen Tumorprogression ausgesetzt wären.

Zusammenfassend könnte die Doppler-Sonographie ein Messinstrument darstellen, das schnell, nicht-invasiv und ohne Strahlenbelastung auszuführen ist und Abweichungen von einer regelrechten Hypertrophie am 1. und 7. Tag nach der PVE vorhersagen könnte. Daraufhin sollte dieser Verdacht mit einem CT oder MRT überprüft werden, um eine eventuell fehlende Hypertrophie sicher quantifizieren zu können. Die Erfolgskontrolle nach der PVE mit der Doppler-Sonographie könnte die Grundlage darstellen, um für jeden Patienten den richtigen individuellen Operationstermin zu finden.

Trotz der vielversprechenden Vermutungen kann keine abschließende Aussage getroffen werden, da in der hier ausgewerteten Studie keine Wachstumsversager auftraten, an denen explizit der klinische Nutzen hätte gezeigt werden können. Auf Grundlage der durch diese Studie gewonnenen Erkenntnisse sollte weitere Forschung betrieben werden.

In einer größeren Studie sollten die bestimmten Schwellenwerte der Portalen Hyperperfusion verifiziert werden und ihre Einsetzbarkeit zur prä-PVE-Indikationsstellung evaluiert werden. Gleichzeitig sollte auch die obere Grenze der

Portalen Hyperperfusion im Hinblick auf ein mögliches „Small-for-Size-Syndrom“ definiert werden.

In Anbetracht der Tatsache, dass nur ein geringer Anteil an Patienten mit einer histologischen Leberzirrhose in dem ausgewerteten Studienkollektiv vertreten war, sind unsere Hypothesen nur auf lebergesunde Patienten zu beziehen. Es sollte deshalb in weiterer Forschung auch der klinischen Nutzen der Doppler-Sonographie explizit für Patienten mit einer parenchymen Grunderkrankung evaluiert werden.

### **5.9 Fazit**

Diese Studie zeigt die frühen Veränderungen des Blutflusses, des Volumens und der Funktion des nicht-embolisierten Lebergewebes nach der PVE innerhalb einer Zeitspanne von vier Wochen.

Es zeigte sich, dass die PVE eine effektive Methode zur präoperativen Konditionierung des FLRV mit einer hohen technischen und klinischen Erfolgsrate ist. Die Komplikationsrate ist niedrig, aber die lokale Tumorprogression ist ein nicht zu vernachlässigender Faktor, der zur Inoperabilität führen kann. Die mit dem LiMax gemessene Leberfunktion wurde nicht durch die PVE beeinträchtigt und die größte Hypertrophie fand in den ersten zwei Wochen nach der PVE statt. Dies gibt Hinweise darauf, dass ein deutlich früherer Operationstermin als vier Wochen nach der PVE realisierbar sein könnte. Der Trend sollte jedoch zu einer für jeden Patienten individuell klinisch abgestimmten Therapie gehen. Die Doppler-Sonographie könnte dabei eventuell frühzeitig mit Hilfe der Bestimmung der Portalen Hyperperfusion an Tag 1 und mit der Durchmessermessung an Tag 7 nach der PVE eine Vorhersage auf die Leberregeneration geben und die Grundlage für eine mögliche Optimierung der Therapie sein. Der klinische Nutzen des Ultraschalls in der PVE-Erfolgskontrolle sollte weiter evaluiert werden. Es zeigten sich jedoch deutliche Hinweise für seinen Nutzen.

Eine abschließende Antwort auf die Frage nach der Bedeutung der Portalen Hyperperfusion als Trigger der Leberregeneration konnte nicht gefunden werden. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass die Portale Hyperperfusion nach der Ausgangsgröße des FLRV Einfluss auf die Leberregeneration nach der PVE haben könnte. Die postoperativen Daten sprechen jedoch für den möglichen Einfluss weiterer Faktoren, wie den arteriellen Blutfluss. Weitere klinische Forschung ist demnach in diesem Bereich von Nöten.

## Diskussion

Der deskriptive Charakter dieser Studie limitiert in gewisser Weise die klinische Aussagekraft der gewonnenen Daten. Interventionsstudien mit kürzeren und unterschiedlichen Abständen zwischen der PVE und der Operation, die zusätzlich die Doppler-Sonographie als Messinstrument zur Erfolgskontrolle nach der PVE gezielt einsetzen, müssten daher der nächste Schritt sein.

Ein erster Beitrag zur Verbesserung der Therapie der präoperativen Konditionierung vor onkologischen Leberteilresektionen durch die PVE konnte jedoch erfolgreich mit dieser Arbeit geleistet werden.

## 6 Literatuurverzechnis

1. van Gulik TM, van den Esschert JW, de Graaf W, van Lienden KP, Busch OR, Heger M, van Delden OM, Lameris JS, Gouma DJ. Controversies in the use of portal vein embolization. *Digestive surgery*. 2008;25(6):436-44.
2. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *American journal of surgery*. 2005;190(1):87-97.
3. Neuhaus P, Thelen A. Radical surgery for right-sided klatskin tumor. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2008;10(3):171-3.
4. Arnold D, Rummeny EJ, Kirchner T, Ridwelski K, Oettle H, Hartmann JT, Moehler M, Holscher A, Lang H, Schlitt HJ, Neuhaus P. Diagnosis and treatment of liver metastases from primary colorectal tumour. *Onkologie*. 2009;32 Suppl 2:7-12.
5. Ito F, Cho CS, Rikkers LF, Weber SM. Hilar cholangiocarcinoma: current management. *Annals of surgery*. 2009;250(2):210-8.
6. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malago M, Jalan R, Saner FH. 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(6):767-80.
7. Garcea G, Maddern GJ. Liver failure after major hepatic resection. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2009;16(2):145-55.
8. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla EK, Curley SA, Capussotti L, Clary BM, Vauthey JN. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;204(5):854-62; discussion 62-4.
9. de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JN. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. *The British journal of surgery*. 2010;97(9):1331-9.
10. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, Habib N, Jiao LR. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Annals of surgery*. 2008;247(1):49-57.
11. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *The British journal of surgery*. 2007;94(11):1386-94.

## Literaturverzeichnis

12. van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, Bipat S, Lameris JS, van Gulik TM, van Delden OM. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2013;36(1):25-34.
13. 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(2):139-46.
14. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S, Niehues SM, Schwabe M, Lemke AJ, Neuhaus P. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Annals of surgery*. 2009;250(1):119-25.
15. 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(5):803-8.
16. Rous P, Larimore LD. Relation of the Portal Blood to Liver Maintenance : A Demonstration of Liver Atrophy Conditional on Compensation. *The Journal of experimental medicine*. 1920;31(5):609-32.
17. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM, Lemoine A, Emile JF, Bismuth H. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Annals of surgery*. 2000;232(5):665-72.
18. 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(6):1386-91.
19. Kawasaki S, Makuuchi M, Kakazu T, Miyagawa S, Takayama T, Kosuge T, Sugihara K, Moriya Y. Resection for multiple metastatic liver tumors after portal embolization. *Surgery*. 1994;115(6):674-7.
20. Denys A, Prior J, Bize P, Duran R, De Baere T, Halkic N, Demartines N. Portal Vein Embolization: What Do We Know? *Cardiovascular and interventional radiology*. 2011.
21. Corrêa D, Schwartz L, Jarnagin WR, Tuorto S, DeMatteo R, D'Angelica M, Allen P, Brown K, Fong Y. Kinetics of liver volume changes in the first year after portal vein embolization. *Arch Surg*. 2010;145(4):351-4; discussion 4-5.

22. Geisel D, Malinowski M, Powerski MJ, Wustefeld J, Heller V, Denecke T, Stockmann M, Gebauer B. Improved hypertrophy of future remnant liver after portal vein embolization with plugs, coils and particles. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2014;37(5):1251-8.
23. Malinowski M, Geisel D, Stary V, Denecke T, Seehofer D, Jara M, Baron A, Pratschke J, Gebauer B, Stockmann M. Portal vein embolization with plug/coils improves hepatectomy outcome. *The Journal of surgical research*. 2015;194(1):202-11.
24. de Baere T, Teriitehau C, Deschamps F, Catherine L, Rao P, Hakime A, Auperin A, Goere D, Elias D, Hechelhammer L. Predictive factors for hypertrophy of the future remnant liver after selective portal vein embolization. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(8):2081-9.
25. Malinowski M, Stary V, Lock JF, Schulz A, Jara M, Seehofer D, Gebauer B, Denecke T, Geisel D, Neuhaus P, Stockmann M. Factors influencing hypertrophy of the left lateral liver lobe after portal vein embolization. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2015;400(2):237-46.
26. Imamura H, Shimada R, Kubota M, Matsuyama Y, Nakayama A, Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology*. 1999;29(4):1099-105.
27. Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y. Mechanisms of hepatic regeneration following portal vein embolization and partial hepatectomy: A review. *World journal of surgery*. 2007;31(2):367-74.
28. Nagino M, Kanai M, Morioka A, Yamamoto H, Kawabata Y, Hayakawa N, Nimura Y. Portal and arterial embolization before extensive liver resection in patients with markedly poor functional reserve. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2000;11(8):1063-8.
29. Gruttadauria S, Luca A, Mandala L, Miraglia R, Gridelli B. Sequential preoperative ipsilateral portal and arterial embolization in patients with colorectal liver metastases. *World journal of surgery*. 2006;30(4):576-8.
30. Hwang S, Lee SG, Ko GY, Kim BS, Sung KB, Kim MH, Lee SK, Hong HN. Sequential preoperative ipsilateral hepatic vein embolization after portal vein embolization to induce further liver regeneration in patients with hepatobiliary malignancy. *Annals of surgery*. 2009;249(4):608-16.

## Literaturverzeichnis

31. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, Denys A, Sauvanet A. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Annals of surgery*. 2003;237(2):208-17.
32. Burkel WE. The fine structure of the terminal branches of the hepatic arterial system of the rat. *The Anatomical record*. 1970;167(3):329-49.
33. Rappaport AM. Hepatic blood flow: morphologic aspects and physiologic regulation. *International review of physiology*. 1980;21:1-63.
34. Vollmar B, Menger MD. The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiological reviews*. 2009;89(4):1269-339.
35. Knisely MH, Harding F, Debacker H. Hepatic sphincters; brief summary of present-day knowledge. *Science*. 1957;125(3256):1023-6.
36. Lauth WW, Greenway CV. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology*. 1987;7(5):952-63.
37. Torrance HB. The control of the hepatic arterial circulation. *The Journal of physiology*. 1961;158:39-49.
38. Lauth WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *The American journal of physiology*. 1985;249(5 Pt 1):G549-56.
39. Lauth WW, Legare DJ, d'Almeida MS. Adenosine as putative regulator of hepatic arterial flow (the buffer response). *The American journal of physiology*. 1985;248(3 Pt 2):H331-8.
40. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2010;16(48):6046-57.
41. Rocheleau B, Ethier C, Houle R, Huet PM, Bilodeau M. Hepatic artery buffer response following left portal vein ligation: its role in liver tissue homeostasis. *The American journal of physiology*. 1999;277(5 Pt 1):G1000-7.
42. Geisel D, Ludemann L, Keuchel T, Malinowski M, Seehofer D, Stockmann M, Hamm B, Gebauer B, Denecke T. Increase in left liver lobe function after preoperative right portal vein embolisation assessed with gadolinium-EOB-DTPA MRI. *European radiology*. 2013;23(9):2555-60.

43. Szijarto A, Fulop A. Triggered Liver Regeneration: From Experimental Model to Clinical Implications. *European surgical research Europäische chirurgische Forschung Recherches chirurgicales europeennes*. 2015;54(3-4):148-61.
44. Fausto N, Riehle KJ. Mechanisms of liver regeneration and their clinical implications. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2005;12(3):181-9.
45. Koga M, Ogasawara H. Induction of hepatocyte mitosis in intact adult rat by interleukin-1 alpha and interleukin-6. *Life sciences*. 1991;49(17):1263-70.
46. Feingold KR, Soued M, Grunfeld C. Tumor necrosis factor stimulates DNA synthesis in the liver of intact rats. *Biochemical and biophysical research communications*. 1988;153(2):576-82.
47. Nakamura T, Teramoto H, Ichihara A. Purification and characterization of a growth factor from rat platelets for mature parenchymal hepatocytes in primary cultures. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1986;83(17):6489-93.
48. Skouteris GG, McMenamin M. Transforming growth factor-alpha-induced DNA synthesis and c-myc expression in primary rat hepatocyte cultures is modulated by indomethacin. *The Biochemical journal*. 1992;281 ( Pt 3):729-33.
49. Draghi E, Armato U, Andreis PG, Mengato L. The stimulation by epidermal growth factor (urogastrone) of the growth of neonatal rat hepatocytes in primary tissue culture and its modulation by serum and associated pancreatic hormones. *Journal of cellular physiology*. 1980;103(1):129-47.
50. FitzGerald MJ, Webber EM, Donovan JR, Fausto N. Rapid DNA binding by nuclear factor kappa B in hepatocytes at the start of liver regeneration. *Cell growth & differentiation : the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research*. 1995;6(4):417-27.
51. Rana B, Xie Y, Mischoulon D, Bucher NL, Farmer SR. The DNA binding activity of C/EBP transcription factor is regulated in the G1 phase of the hepatocyte cell cycle. *The Journal of biological chemistry*. 1995;270(30):18123-32.
52. Cressman DE, Diamond RH, Taub R. Rapid activation of the Stat3 transcription complex in liver regeneration. *Hepatology*. 1995;21(5):1443-9.
53. Morello D, Fitzgerald MJ, Babinet C, Fausto N. c-myc, c-fos, and c-jun regulation in the regenerating livers of normal and H-2K/c-myc transgenic mice. *Molecular and cellular biology*. 1990;10(6):3185-93.

54. Hortelano S, Dewez B, Genaro AM, Diaz-Guerra MJ, Bosca L. Nitric oxide is released in regenerating liver after partial hepatectomy. *Hepatology*. 1995;21(3):776-86.
55. Tsujii H, Okamoto Y, Kikuchi E, Matsumoto M, Nakano H. Prostaglandin E2 and rat liver regeneration. *Gastroenterology*. 1993;105(2):495-9.
56. Leffert HL, Moran T, Boorstein R, Koch KS. Procarcinogen activation and hormonal control of cell proliferation in differentiated primary adult rat liver cell cultures. *Nature*. 1977;267(5606):58-61.
57. Francavilla A, Polimeno L, DiLeo A, Barone M, Ove P, Coetzee M, Eagon P, Makowka L, Ambrosino G, Mazzaferro V, et al. The effect of estrogen and tamoxifen on hepatocyte proliferation in vivo and in vitro. *Hepatology*. 1989;9(4):614-20.
58. Romero-Gallo J, Sozmen EG, Chytil A, Russell WE, Whitehead R, Parks WT, Holdren MS, Her MF, Gautam S, Magnuson M, Moses HL, Grady WM. Inactivation of TGF-beta signaling in hepatocytes results in an increased proliferative response after partial hepatectomy. *Oncogene*. 2005;24(18):3028-41.
59. Takamura K, Tsuchida K, Miyake H, Tashiro S, Sugino H. Activin and activin receptor expression changes in liver regeneration in rat. *The Journal of surgical research*. 2005;126(1):3-11.
60. Gock M, Eipel C, Linnebacher M, Klar E, Vollmar B. Impact of portal branch ligation on tissue regeneration, microcirculatory response and microarchitecture in portal blood-deprived and undeprived liver tissue. *Microvascular research*. 2011;81(3):274-80.
61. Schoen JM, Wang HH, Minuk GY, Lautt WW. Shear stress-induced nitric oxide release triggers the liver regeneration cascade. *Nitric oxide : biology and chemistry / official journal of the Nitric Oxide Society*. 2001;5(5):453-64.
62. Mueller L, Broering DC, Meyer J, Vashist Y, Goettsche J, Wilms C, Rogiers X. The induction of the immediate-early-genes Egr-1, PAI-1 and PRL-1 during liver regeneration in surgical models is related to increased portal flow. *Journal of hepatology*. 2002;37(5):606-12.
63. Morsiani E, Aleotti A, Ricci D. Haemodynamic and ultrastructural observations on the rat liver after two-thirds partial hepatectomy. *Journal of anatomy*. 1998;192 ( Pt 4):507-15.

64. Abshagen K, Eipel C, Vollmar B. A critical appraisal of the hemodynamic signal driving liver regeneration. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. 2012;397(4):579-90.
65. Marubashi S, Sakon M, Nagano H, Gotoh K, Hashimoto K, Kubota M, Kobayashi S, Yamamoto S, Miyamoto A, Dono K, Nakamori S, Umeshita K, Monden M. Effect of portal hemodynamics on liver regeneration studied in a novel portohepatic shunt rat model. *Surgery*. 2004;136(5):1028-37.
66. Mortensen KE, Conley LN, Nygaard I, Sorenesen P, Mortensen E, Bendixen C, Revhaug A. Increased sinusoidal flow is not the primary stimulus to liver regeneration. *Comparative hepatology*. 2010;9:2.
67. Tanaka H, Hirohashi K, Kubo S, Ikebe T, Tsukamoto T, Hamba H, Shuto T, Wakasa K, Kinoshita H. Influence of histological inflammatory activity on regenerative capacity of liver after percutaneous transhepatic portal vein embolization. *Journal of gastroenterology*. 1999;34(1):100-4.
68. Koslin DB, Berland LL. Duplex Doppler examination of the liver and portal venous system. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 1987;15(9):675-86.
69. Horn JR, Zierler B, Bauer LA, Reiss W, Strandness DE, Jr. Estimation of hepatic blood flow in branches of hepatic vessels utilizing a noninvasive, duplex Doppler method. *Journal of clinical pharmacology*. 1990;30(10):922-9.
70. Longley DG, Skolnick ML, Zajko AB, Bron KM. Duplex Doppler sonography in the evaluation of adult patients before and after liver transplantation. *AJR American journal of roentgenology*. 1988;151(4):687-96.
71. Grant EG, Perrella R, Tessler FN, Lois J, Busuttill R. Budd-Chiari syndrome: the results of duplex and color Doppler imaging. *AJR American journal of roentgenology*. 1989;152(2):377-81.
72. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*. 2004;240(2):205-13.
73. Niehues SM, Unger JK, Malinowski M, Neymeyer J, Hamm B, Stockmann M. Liver volume measurement: reason of the difference between in vivo CT-volumetry and intraoperative ex vivo determination and how to cope it. *European journal of medical research*. 2010;15(8):345-50.

## Literaturverzeichnis

74. Palmer CN, Coates PJ, Davies SE, Shephard EA, Phillips IR. Localization of cytochrome P-450 gene expression in normal and diseased human liver by in situ hybridization of wax-embedded archival material. *Hepatology*. 1992;16(3):682-7.
75. Schoeller DA, Schneider JF, Solomons NW, Watkins JB, Klein PD. Clinical diagnosis with the stable isotope <sup>13</sup>C in CO<sub>2</sub> breath tests: methodology and fundamental considerations. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1977;90(3):412-21.
76. Jara M, Bednarsch J, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, Jung T, Stockmann M. Reliable assessment of liver function using LiMAx. *The Journal of surgical research*. 2015;193(1):184-9.
77. May BJ, Talenfeld AD, Madoff DC. Update on portal vein embolization: evidence-based outcomes, controversies, and novel strategies. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2013;24(2):241-54.
78. Goto Y, Nagino M, Nimura Y. Doppler estimation of portal blood flow after percutaneous transhepatic portal vein embolization. *Annals of surgery*. 1998;228(2):209-13.
79. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, Wex C, Lobeck H, Hintze R. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgery*. 1999;230(6):808-18; discussion 19.
80. Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, Puhl G, Denecke T, Veltzke-Schlieker W, Seehofer D. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(5):1602-8.
81. Leung U, Simpson AL, Araujo RL, Gonen M, McAuliffe C, Miga MI, Parada EP, Allen PJ, D'Angelica MI, Kingham TP, DeMatteo RP, Fong Y, Jarnagin WR. Remnant growth rate after portal vein embolization is a good early predictor of post-hepatectomy liver failure. *Journal of the American College of Surgeons*. 2014;219(4):620-30.
82. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S, Momose Y, Komiyama A, Makuuchi M. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology*. 1995;21(5):1317-21.
83. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, Hicks M, Alsfasser G, Lauwers G, Hawkins IF, Caridi J. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery*. 2000;127(5):512-9.

84. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, Lerut J, Materne R, Wang X, Encarnacion A, Herron D, Mathey C, Ferrari G, Charnsangavej C, Do KA, Denys A. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002;8(3):233-40.
85. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *The British journal of surgery*. 2001;88(2):165-75.
86. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, Toogood G, Prasad KR, Bartlett A, Lodge JP. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery*. 2015;157(4):690-8.
87. Denecke T, Seehofer D, Steffen IG, Grieser C, Stelter L, Schnapauff D, Rothe JH, Weigelt A, Pech M, Langrehr J, Podrabsky P, Neuhaus P, Hanninen EL. Arterial versus portal venous embolization for induction of hepatic hypertrophy before extended right hemihepatectomy in hilar cholangiocarcinomas: a prospective randomized study. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2011;22(9):1254-62.
88. Lauth WW. Relationship between hepatic blood flow and overall metabolism: the hepatic arterial buffer response. *Federation proceedings*. 1983;42(6):1662-6.
89. Lauth WW. The hepatic artery: subservient to hepatic metabolism or guardian of normal hepatic clearance rates of humoral substances. *General pharmacology*. 1977;8(2):73-8.
90. Shimada R, Imamura H, Nakayama A, Miyagawa S, Kawasaki S. Changes in blood flow and function of the liver after right portal vein embolization. *Arch Surg*. 2002;137(12):1384-8.
91. Harada H, Imamura H, Miyagawa S, Kawasaki S. Fate of the human liver after hemihepatic portal vein embolization: cell kinetic and morphometric study. *Hepatology*. 1997;26(5):1162-70.
92. Izuishi K, Wakabayashi H, Kokudo Y, Maeba T, Ryu M, Maeta H. Microsomal cytochrome P-450 monooxygenase system and its drug-metabolizing activity after partial portal vein ligation in the Rat. *World journal of surgery*. 1999;23(1):6-11.
93. de Graaf W, van Lienden KP, van den Esschert JW, Bennink RJ, van Gulik TM. Increase in future remnant liver function after preoperative portal vein embolization. *The British journal of surgery*. 2011;98(6):825-34.

94. Denys AL, Abehsera M, Leloutre B, Sauvanet A, Vilgrain V, O'Toole D, Belghiti J, Menu Y. Intrahepatic hemodynamic changes following portal vein embolization: a prospective Doppler study. *European radiology*. 2000;10(11):1703-7.
95. Kin Y, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Nagino M, Miyachi M, Kanai M. Doppler analysis of hepatic blood flow predicts liver dysfunction after major hepatectomy. *World journal of surgery*. 1994;18(1):143-9.
96. Kawai M, Naruse K, Komatsu S, Kobayashi S, Nagino M, Nimura Y, Sokabe M. Mechanical stress-dependent secretion of interleukin 6 by endothelial cells after portal vein embolization: clinical and experimental studies. *Journal of hepatology*. 2002;37(2):240-6.
97. Lautt WW, Legare DJ. Passive autoregulation of portal venous pressure: distensible hepatic resistance. *The American journal of physiology*. 1992;263(5 Pt 1):G702-8.
98. Ho HL, Huang HC. Molecular mechanisms of circulatory dysfunction in cirrhotic portal hypertension. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2015;78(4):195-203.
99. Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Internal medicine journal*. 2015;45(1):16-26.
100. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2007;46(5):927-34.
101. Wiest R, Shah V, Sessa WC, Groszmann RJ. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *The American journal of physiology*. 1999;276(4 Pt 1):G1043-51.
102. Kawasaki T, Moriyasu F, Kimura T, Someda H, Fukuda Y, Ozawa K. Changes in portal blood flow consequent to partial hepatectomy: Doppler estimation. *Radiology*. 1991;180(2):373-7.
103. Bolondi L, Mazziotti A, Arienti V, Casanova P, Gasbarrini G, Cavallari A, Bellusci R, Gozzetti G, Possati L, Labo G. Ultrasonographic study of portal venous system in portal hypertension and after portosystemic shunt operations. *Surgery*. 1984;95(3):261-9.
104. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H, Fujita S, Hayashi M, Tanaka K. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation*. 1999;67(2):321-7.

105. Man K, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Fung PC, Liang TB, Lee TK, Tsui SH, Ng IO, Zhang ZW, Wong J. Graft injury in relation to graft size in right lobe live donor liver transplantation: a study of hepatic sinusoidal injury in correlation with portal hemodynamics and intragraft gene expression. *Annals of surgery*. 2003;237(2):256-64.
106. Berzigotti A, Piscaglia F, Education E, Professional Standards C. Ultrasound in portal hypertension--part 2--and EFSUMB recommendations for the performance and reporting of ultrasound examinations in portal hypertension. *Ultraschall Med*. 2012;33(1):8-32; quiz 0-1.
107. Wilms C, Mueller L, Lenk C, Wittkugel O, Helmke K, Krupski-Berdien G, Rogiers X, Broering DC. Comparative study of portal vein embolization versus portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant using a mini-pig model. *Annals of surgery*. 2008;247(5):825-34.
108. van den Esschert JW, de Graaf W, van Lienden KP, Busch OR, Heger M, van Delden OM, Gouma DJ, Bennink RJ, Lameris JS, van Gulik TM. Volumetric and functional recovery of the remnant liver after major liver resection with prior portal vein embolization : recovery after PVE and liver resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2009;13(8):1464-9.
109. Bjornsson B, Gasslander T, Sandstrom P. In situ split of the liver when portal venous embolization fails to induce hypertrophy: a report of two cases. *Case reports in surgery*. 2013;2013:238675.
110. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, Fichtner-Feigl S, Lorf T, Goralcyk A, Horbelt R, Kroemer A, Loss M, Rummele P, Scherer MN, Padberg W, Konigsrainer A, Lang H, Obed A, Schlitt HJ. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Annals of surgery*. 2012;255(3):405-14.

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der LiMAx-Algorithmus: Ein klinischer Entscheidungspfad zur präoperativen Patientenevaluation vor Leberteilresektion, entnommen aus (13)	10
Abbildung 2: Der Hepatic Arterial Buffer Response (HABR) nach der PVE, entnommen aus (27)	14
Abbildung 3: Gd-EOB-MRT vor (a) und 14 Tage nach PVE (b) in der 20-min-Hepatozyten-Phase, entnommen aus (42)	15
Abbildung 4: Einflussfaktoren auf die Leberregeneration, entnommen aus (27)	16
Abbildung 5: Embolisation der rechten Pfortader, entnommen aus (22)	24
Abbildung 6: Messung der Flussparameter am 1. Post-Embolisationstag am Pfortaderhauptstamm	25
Abbildung 7: Primovist MRT Volumetrie am 14. PED	27
Abbildung 8: Primovist MRT Volumetrie am 10. POD	27
Abbildung 9: Ablauf des LiMAx-Test	31
Abbildung 10: Patienteneinschluss	33
Abbildung 11: Dropouts	35
Abbildung 12: Mittelwerte des Pfortaderflusses in $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{cm}^3$ im Verlauf post-PVE	44
Abbildung 13: Mittelwerte des Pfortaderflusses in $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{cm}^3$ der Gesamtpopulation und der „25.-75. Perzentile der Ausgangsgröße von Segment I-IV“ im Vergleich	45
Abbildung 14: Mittelwerte des Pfortaderdurchmessers in cm im Verlauf post-PVE	46
Abbildung 15: Boxplots des LiMAx in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ im Verlauf post-PVE	47
Abbildung 16: Mittelwerte des berechneten partiellen LiMAx von Seg. I-IV in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ im Verlauf post-PVE	48
Abbildung 17: Mittelwerte des funktionellen Gesamtlebervolumens in $\text{cm}^3$ im postoperativen Verlauf	50
Abbildung 18: Boxplot des funktionellen Lebervolumens von Segment I-IV präOP und am 1. POD in % im Vergleich	51
Abbildung 19: Mittelwerte des Pfortaderflusses in $\text{ml}/\text{min}$ im postoperativen Verlauf	52
Abbildung 20: Mittelwerte des Pfortaderflusses in $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{cm}^3$ im postoperativen Verlauf	53
Abbildung 21: Mittelwerte des Pfortaderdurchmessers im postoperativen Verlauf	54

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 22: Boxplot der Pfortaderflussgeschwindigkeit in cm/s im postoperativen Verlauf .....	55
Abbildung 23: Mittelwerte des Pfortaderflusses pro cm <sup>3</sup> Lebergewebe nach der PVE und nach der Operation im frühen Verlauf.....	56
Abbildung 24: Boxplot des Volume Increase am 7. Tag nach der PVE und nach der Operation im Vergleich .....	57
Abbildung 25: Mittelwerte des Volume Increase in % nach der PVE und nach der Operation im frühen Verlauf.....	58
Abbildung 26: Korrelation der Ausgangsgröße von Segment I-IV (FLRV) mit der Hypertrophie (Volume Increase) am 21. PED .....	59
Abbildung 27: Korrelation des Anstiegs des Pfortaderflusses prä zu post-PVE in ml/min*cm <sup>3</sup> mit der Hypertrophie (Volume Increase) am 21. PED .....	64
Abbildung 28: ROC-Plot des Pfortaderflussanstiegs in ml/min*cm <sup>3</sup> mit der Hypertrophie am 21. PED (Volume Increase) .....	65
Abbildung 29: ROC-Plot des Pfortaderflussanstiegs in % mit der Hypertrophie am 21. PED (Volume Increase).....	66

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienablauf .....	20
Tabelle 2: Komplikationen nach Clavien-Dindo (72).....	22
Tabelle 3: Baseline Patientencharakteristika, Tage bis zur PVE, Operationstyp und Komplikationen der post-PVE- und post-Operations-Auswertung .....	36
Tabelle 4: Anzahl Patienten pro Messpunkt .....	38
Tabelle 5: Initiale Patientenparameter der post-PVE- und post-Operations- Auswertung .....	39
Tabelle 6: Auswahl an Laborwerten im Verlauf post-PVE .....	41
Tabelle 7: Funktionelle Volumina der Gesamtleber und von Segment I-IV .....	42
Tabelle 8: Hypertrophie der Segmente I-IV in % .....	42
Tabelle 9: Pfortaderfluss in ml/min im Verlauf post-PVE .....	43
Tabelle 10: Pfortaderfluss in ml/min*cm <sup>3</sup> und ml/min*% im Verlauf post-PVE .....	44
Tabelle 11: Pfortaderflussgeschwindigkeit in cm/s im Verlauf post-PVE.....	47
Tabelle 12: Volume Increase in % .....	51
Tabelle 13: Korrelation der Flussveränderungen und der Ausgangsgröße von Segment I-IV mit der Hypertrophie bis Tag 21 und Tag 28 .....	60
Tabelle 14: Korrelationen des Pfortaderdurchmessers am 7. Tag und der Veränderungen zwischen 1. und 7. Tag nach der PVE.....	61
Tabelle 15: Korrelationen des Pfortaderflussanstiegs mit der Ausgangsgröße des FLRV.....	62
Tabelle 16: Univariate und multivariate Regressionsanalyse des Einflusses der Flusswertveränderungen auf das Volume Increase bis Tag 21 (VI 21.PED) .....	63
Tabelle 17: ROC-Analysen des Pfortaderflussanstiegs mit der Hypertrophie .....	65

## 9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Thomas Keuchel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Der prognostische Wert der portalen Leberperfusion in der Doppler-Sonographie bei der präoperativen Konditionierung vor einer Leberteilresektion durch die selektive Pfortader-Embolisation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

**Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Thomas Keuchel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Geisel D, Lüdemann L, Keuchel T, Malinowski M, Seehofer D, Stockmann M, Hamm B, Gebauer B, Denecke T: Increase in left liver lobe function after preoperative right portal vein embolisation assessed with gadolinium-EOB-DTPA MRI. Eur Radiol. 2013 Sep.

Beitrag im Einzelnen: Patienteneinschluss und Datenerhebung

Datum

Unterschrift

## **10 Lebenslauf**

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

# Lebenslauf

## 11 Publikationsliste

Publikation 1: Geisel D, Lüdemann L, Keuchel T, Malinowski M, Seehofer D, Stockmann M, Hamm B, Gebauer B, Denecke T: Increase in left liver lobe function after preoperative right portal vein embolisation assessed with gadolinium-EOB-DTPA MRI. Eur Radiol. 2013 Sep.

## 12 Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Martin Stockmann und meinem Betreuer Dr. Maciej Malinowski für das in mich gesetzte Vertrauen und für die Möglichkeit im klinischen Rahmen an diesem Thema arbeiten zu können.

Ich danke allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der „Workgroup for the liver“ für ihre vielfältige Unterstützung. Mein besonderer Dank gilt Clemens Wagner und Annekathrin Baron, die mit mir die Messdaten erhoben haben, für ihre Hilfsbereitschaft und den Zusammenhalt in schwierigen Phasen.

Ein besonderer Dank gilt unseren Patienten, die sich trotz Krankheit für die Wissenschaft eingesetzt haben.

Und von ganzem Herzen möchte ich zuletzt meinen Eltern, meiner Freundin und meinen Freunden für ihre Unterstützung und Motivation danken.