

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

DISSERTATION

Die menschliche Leberzellverfettung und der Einfluss auf die Leberregeneration und
transkriptionelle Signalwege

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Steffi Hoppe

aus Rostock

Datum der Promotion: 5. Juni 2016

INHALTSVERZEICHNIS

1.	ABSTRACTS	4
1.1.	Deutsche Version	4
1.2.	Englische Version	5
2.	EINLEITUNG	6
3.	ZIELSTELLUNG	6
4.	METHODEN	7
4.1.	Studiendesign	7
4.1.1.	Ethikkommission.....	7
4.1.2.	Ablauf	7
4.2.	Patientenkollektiv.....	8
4.3.	Untersuchungsmethoden.....	8
4.3.1.	LiMAx-Test	8
4.3.2.	Chemerin- und Messenger-RNA-Quantifizierung	9
4.3.3.	Histopathologische Untersuchung	9
4.4.	Statistische Auswertung	10
5.	ERGEBNISSE	11
5.1.	Präoperative Charakteristika	11
5.2.	Postoperatives Monitoring	11
5.2.1.	Funktionelle postoperative Leberregeneration	11
5.2.2.	Postoperative Lebervolumenzunahme	12
5.2.3.	Postoperativer Verlauf der laborchemischen Parameter	12
5.3.	Einflussfaktoren auf die funktionelle Regeneration.....	13
5.4.	Einflussfaktoren auf Chemerin und Chemokine-Like Receptor 1.....	14
6.	DISKUSSION	17
6.1.	Zusammenhang zwischen Lebervolumen und Leberfunktion.....	17
6.2.	Zusammenhang zwischen metabolischem Status und Chemerin- und CMKLR1-Level.....	18

6.3. Zusammenhang zwischen metabolischem Status und postoperativer Leberregeneration.....	20
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	23
8. ANTEILSERKLÄRUNG.....	25
9. AUSGEWÄHLTE PUBLIKATION 1.....	26
10. AUSGEWÄHLTE PUBLIKATION 2.....	35
11. AUSGEWÄHLTE PUBLIKATION 3.....	47
12. LEBENS LAUF.....	56
13. KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE.....	58
14. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	59
15. DANKSAGUNG.....	60

1. ABSTRACTS

1.1. Deutsche Version

Die regenerative Kapazität der Leber ist eine relevante präoperative Voraussetzung für die Erholung nach einer Leberteilresektion. Komorbiditäten wie Adipositas und Diabetes gehen mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) bis hin zu einer Nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) einher [1].

Ziel dieser Arbeit ist es, diverse präoperative metabolische Veränderungen zu identifizieren und diese auf mögliche Einflüsse, auf die postoperative Leberregeneration zu untersuchen.

Hierzu wurden in den durchgeführten Studien Volumetriem, dynamische Leberfunktionsmessungen und antikörperbasierte Nachweisverfahren angewandt.

Insgesamt wurden 132 Patienten, die eine Leberteilresektion erhalten haben, untersucht. Es zeigte sich, dass 10 Tage nach der Operation die Leberfunktionswerte auf $77,2 \pm 33,5\%$ der Ausgangswerte stiegen. 12 Wochen postoperativ bestand die volle Funktionskapazität des Organs, während die Volumenzunahme verzögert verlief. Fettgewebs-assoziierte Faktoren wie Chemerin und Chemokin-like Rezeptor 1 (CMKLR1) stehen in Zusammenhang mit Adipositas und NAFLD. Die messenger RNA (mRNA) – Level waren bei den metabolisch vorerkrankten Patienten erhöht und korrelierten signifikant positiv mit dem NAFLD-Aktivitätsscore (NAS) ($p < 0,05$). Eine lineare Regressionsanalyse zeigte weiterhin, dass die hepatische Chemerin-mRNA eine unabhängige Variable für Leberfibrose, -steatose, -inflammation und hepatozelluläres Ballooning darstellt (jeweils $p < 0,05$).

Schließlich konnte gezeigt werden, dass der an der Charité entwickelte und validierte Leberfunktionstest LiMAx (maximal liver function capacity based on ^{13}C -methacetin (MA) kinetics) postoperativ vor allem bei NASH-Patienten im Vergleich zu den nicht metabolisch vorerkrankten Probanden schlechter ausfiel. Während die präoperativen Funktionswerte in den untersuchten Gruppen vergleichbar waren, zeigten Patienten mit einer Nichtalkoholischen Steatohepatitis am zehnten postoperativen Tag eine signifikant erniedrigte Leberkapazität ($p = 0,022$). In allen vorgelegten Studien stellte sich ein Einfluss des präoperativen metabolischen Status des Patienten auf die postoperative Regeneration nach Leberteilresektion heraus.

1.2. Englische Version

The regenerative capacity of the liver is an essential precondition for the recovery after partial hepatectomy. Comorbidities like obesity and diabetes are associated with an elevated risk of developing nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) or nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [1].

The aim of these studies was to investigate different preoperative metabolic conditions and to identify possible influences on postoperative liver regeneration. Therefore, enzyme levels, liver volume, and functional recovery of the liver have been studied by using volumetric analysis, a dynamic functional liver test, Polymerase chain reaction (PCR), and Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA).

In total, 132 patients undergoing partial liver resection have been evaluated.

It was shown that within 10 days functional recovery reached $77.2 \pm 33.5\%$ of preoperative values. Full functional restoration was achieved within 12 weeks, while liver volume recovery was delayed. Adipose tissue-derived factors link non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with obesity. Messenger RNA (mRNA)-levels were elevated in patients with metabolic diseases and there was a significant positive correlation with NAFLD activity score (NAS) ($p < 0.05$). Additionally, linear regression analysis confirmed an independent association of liver fibrosis, steatosis, inflammation, and hepatocyte ballooning with hepatic chemerin mRNA expression ($P < 0.05$ respectively).

Finally, the LiMAx (maximal liver function capacity based on ^{13}C -methacetin (MA) kinetics) test, that has been developed and validated at Charité University hospital, Berlin, Germany, showed impaired postoperative values especially in NASH patients compared to the control group. While preoperative values were comparable, on postoperative day 10 (POD 10), there was a significant decreased functional capacity in patients with nonalcoholic steatohepatitis ($p = 0.022$).

In each of the shown studies an influence of the patient's preoperative metabolic condition on postoperative functional recovery was found.

2. EINLEITUNG

Die Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) stellt eine der möglichen Folgen der Fettleibigkeit dar [1]. Das Spektrum der NAFLD reicht von einer reinen Leberverfettung (NAFL) bis hin zu einer Nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) [2, 3]. Es wird geschätzt, dass zwei Drittel der Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus oder krankhafter Adipositas an einer NASH leiden [4]. Die Adipositas kann zur Freisetzung von Adipozytokinen aus dem Fettgewebe führen [5]. Zu diesen Botenstoffen gehört Chemerin, welches einen Teil seiner Wirkung durch den G-Protein gekoppelten Chemokin-like Rezeptor 1 (CMKLR1) vermittelt [6]. CMKLR1 wird von einer Reihe von Zellen des unspezifischen Immunsystems, wie z.B. Makrophagen und natürliche Killerzellen sezerniert [7]. Außerdem wird CMKLR1 auch in Leberzellen, wie Kupffer-Zellen und primären humanen Hepatozyten, exprimiert und abhängig vom metabolischen Status reguliert [8]. Das Chemerin-CMKLR1-System scheint an der Entstehung der Gewebsentzündung mit konsekutiver NASH beteiligt zu sein [9].

Eine verzögerte oder gestörte Regeneration nach Leberteilresektion kann in einem postoperativen Leberversagen mit einer schlechten Prognose und hoher Sterblichkeit münden oder sekundäre Komplikationen hervorrufen [10, 11].

Aus diesem Grund sind die präoperative Evaluation der Organfunktion und das postoperative Monitoring von Leberparametern und dynamischer Leberfunktion ein entscheidender Teil des perioperativen Managements [12].

3. ZIELSTELLUNG

Bisher hat keine veröffentlichte klinische Studie untersucht, ob die Diagnose NAFLD die frühe postoperative funktionelle Leberregeneration beeinflusst. In der ersten der vorgelegten Arbeiten war es das Ziel, volumetrische Messungen mit einem dynamischen Leberfunktionstest zu kombinieren und entsprechend der metabolischen Vorerkrankung Aussagen über das Maß der funktionellen Leberregeneration zu treffen [12, 13]. Die zweite vorgelegte Studie zielte auf die Untersuchung möglicher Veränderungen des Chemerin-CMKLR1-Systems bei Patienten mit einer histologisch gesicherten NAFLD im Vergleich mit einer metabolisch gesunden Kontrollgruppe. Die dritte Studie evaluierte, ob eine histologisch gesicherte NAFL oder NASH den hepatischen ¹³C-Metabolismus als Surrogat der Leberfunktionskapazität beeinflussen.

4. METHODEN

4.1. Studiendesign

4.1.1. Ethikkommission

Die Studien wurden auf Antrag von der örtlichen Ethikkommission genehmigt. Jeder Patient wurde in mündlicher und schriftlicher Form über den Studienablauf informiert und gab sein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Die Patienten hatten die Möglichkeit, die Studienteilnahme zu jedem Zeitpunkt zu beenden.

4.1.2. Ablauf

Die in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité – Campus Virchow Klinikum zu einer Leberteilresektion aufgenommenen Patienten, welche die entsprechenden Einschlusskriterien erfüllten (siehe ausgewählte Publikation 1-3), wurden über die Studie aufgeklärt und anschließend über ein Einverständnis zur Studienteilnahme befragt. Nach der schriftlichen Einverständniserklärung wurden präoperativ mit Hilfe eines standardisierten Dokumentationsbogens die Stammdaten sowie anthropometrische Befunde der Probanden erhoben.

Des Weiteren erfolgte die Durchführung eines Leberfunktionstests mit Hilfe der LiMax-Messung. Eine präoperative Nüchternblutentnahme erfolgte am Morgen des Operationstages. Zusätzlich zu den LiMax-Messungen wurden in einer ersten Studie prä- und postoperativ CT-gestützte Volumetriemessungen durchgeführt.

In den folgenden Studien erfolgte, neben den Leberfunktionstests und Blutentnahmen, die intraoperative Gewinnung von Lebergewebe. Das Biopat stammte aus dem zu resezierenden, tumorfreiem Areal der Leber. Um enzymatischen Veränderungen durch Ischämiezeiten vorzubeugen, wurde die Probe vor Beginn der eigentlichen Leberresektion und der damit einhergehenden Unterbindung der Blutzufuhr (Pringle Manöver) entnommen. Anschließend wurde das Gewebe in zwei Äquivalente geteilt, wovon ein Teil sofort in -80°C kalten Flüssigstickstoff gegeben wurde, um alle enzymatischen Prozesse zu stoppen und um ein möglichst genaues Abbild der Stoffwechselsituation der Hepatozyten zu gewinnen. Der zweite Teil der Probe wurde, nachdem ein sehr kleines Stück mit dem Skalpell zur Nutzung als histo-pathologisches Präparat abgetrennt wurde, in eine Pufferlösung mit Phosphatasen und

Proteaseinhibitoren gegeben. Somit sollten artifizielle Veränderungen der hepatozellulären Proteinaktivitäten verhindert werden.

In einer Zeitspanne von wenigen Minuten vor oder nach der Entnahme der Lebergewebsprobe erfolgte eine weitere Blutentnahme am Patienten.

Im weiteren Verlauf wurden an den postoperativen Tagen 1, 3, 5 und 10 der LiMax-Test sowie Blutentnahmen im Nüchternzustand des Probanden durchgeführt.

4.2. Patientenkollektiv

Im Rahmen zweier prospektiver Beobachtungsstudien an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité – Campus Virchow Klinikum wurden zwischen 2004 und 2007 sowie zwischen 2009 und 2010 insgesamt 132 Patienten eingeschlossen, bei denen aus medizinischen Gründen eine Leberteileresektion vorgesehen war.

Um den Einfluss der Nichtalkoholischen Fettlebererkrankung auf die Expression der gewählten metabolischen Schlüsselenzyme zu evaluieren, wurde das Patientenkollektiv entsprechend dem histologisch gesicherten hepatischen Steatosegrad eingeteilt. Um zwei metabolisch und anthropometrisch vergleichbare Kollektive aufzustellen, wurde ein Cut-Off von einem Verfettungsgrad von 10% gewählt. Die verschiedenen Untergruppen wurden weiterhin entsprechend ihrem Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI) gegenübergestellt.

4.3. Untersuchungsmethoden

4.3.1. LiMAX-Test

Zur präoperativen Bestimmung der Leberfunktion sowie zur postoperativen Verlaufskontrolle wurde der LiMAX-Test verwandt. Dieser ^{13}C -Atemtest basiert auf der Umsetzung eines ^{13}C -markierten Substrats zu einem Metaboliten und $^{13}\text{CO}_2$ [14]. Mit Hilfe der nichtdispersiven isotopenselektiven Infrarot-Spektroskopie (NDIRS) kann die $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration in der Ausatemluft des Patienten bestimmt werden.

Zu Beginn des Tests wird ein Basalwert des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnisses im Atem des Patienten bestimmt. Nach Aufnahme dieses Wertes beginnt die eigentliche Testzeit und es erfolgt die ^{13}C -Substratapplikation.

Als ^{13}C -markiertes Substrat diente ^{13}C -Methacetin. Methacetin ist ein Derivat des Phenacetin, das ausschließlich in den Hepatozyten metabolisiert wird. Die Umsetzung in

der Leber erfolgt im System der mikrosomalen Monooxygenasen spezifisch durch das Cytochrom P-450 Isoenzym CYP 1A2 und hat ein ^{12}C -Derivat zum Produkt.

Die Injektion des ^{13}C -Methacetin erfolgte im Bolus über eine Venenverweilkanüle angepasst an das Körpergewicht des Patienten mit einer Dosierung von 2mg/kg KG.

Um das Substrat in das zentrale Kompartiment zu spülen, wurden sofort nach der Injektion 20ml Kochsalzlösung appliziert. Anschließend fand die 70-minütige online Messung der CO_2 -Konzentrationen in der Ausatemluft des Probanden statt, wobei 10 Minuten der Basalwert des $^{12}\text{CO}_2/^{13}\text{CO}_2$ -Verhältnisses und anschließend 60 Minuten die ausgeatmeten Konzentrationen der CO_2 -Isotope gemessen wurden.

Durch die Bolusinjektion von ^{13}C -Methacetin kommt es zu einer raschen hoch dosierten Substratanflutung in den Hepatozyten. Bei einer herabgesetzten Leberfunktion kann damit eine Sättigung des CYP1A2-Enzymsystems erreicht werden.

Bei einer guten Leberfunktionskapazität kann nicht von einer Sättigung des CYP1A2-Enzyms ausgegangen werden. Dennoch lässt sich am Punkt der maximalen $^{13}\text{CO}_2$ -Ausatmung auf die höchst mögliche Umsatzrate am Enzym und damit auf die Leberfunktionskapazität schließen, die dann dem erhaltenen Wert der Umsatzrate entspricht oder größer ist.

4.3.2. Chemerin- und Messenger-RNA-Quantifizierung

Die Serum Chemerin-Konzentration wurde mittels Enzyme linked Immunosorbent Assay-Test (ELISA-Test) durchgeführt. Die Proben wurden doppelt gemessen und ein Durchschnittswert bestimmt.

Die gesamte Ribonukleinsäure (RNA) wurde aus dem gefrorenen Lebergewebe mittels RNeasy Mini Kit extrahiert. Die Auftrennung der Desoxyribonukleinsäure (DNA) erfolgte mit einer RNase-freien DNase. Weiterhin wurde für bestimmte in der menschlichen Leber exprimierte Gene eine quantitative Echtzeit-Polymerasekettenreaktion (qRT-PCR) durchgeführt. Die mRNA-Level wurden mit Hilfe einer Standard-Kurve quantifiziert.

4.3.3. Histopathologische Untersuchung

Die Lebergewebsproben wurden von einem Pathologen der Charité Universitätsmedizin Berlin, der sowohl für die Patientengeschichte als auch für die experimentell erhobenen Daten verblindet war, evaluiert. Zu diesem Zweck wurden die Leberproben in

vierprozentigem Formalin fixiert, in Paraffin gebettet und die Schnitte anschließend mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbt.

Die Proben wurden entsprechend dem NASH-Aktivitätsscore (NAS) eingestuft [2].

4.4. Statistische Auswertung

Die Daten wurden, wenn nicht anders beschrieben, als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder Median (Range) dargestellt. Die statistische Analyse aller Daten erfolgte in enger Absprache mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Softwarepaketes SPSS (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) in der Version 16.0. Multivariante Verlaufsanalysen wurden mit der Software SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

Der Mann-Whitney U-Test wurde für die Analyse der Daten der Basischarakteristika und der hepatischen Genexpression genutzt. Um die gematchten Untergruppen zu analysieren, kam der Students T-Test zum Einsatz. Korrelationen wurden im Fall der Normalverteilung mit Hilfe des Pearson's Koeffizienten, andernfalls mit Hilfe des Spearman's Koeffizienten bestimmt.

Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test festgestellt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

5. ERGEBNISSE

5.1. Präoperative Charakteristika

In der ersten dargestellten Studie wurden 85 Patienten, die sich einer Leberteilresektion unterzogen, untersucht. Entsprechend der Art des Eingriffs wurden diese folgendermaßen gruppiert: Hemihepatektomie rechts (n=40), Hemihepatektomie links (n=8) und Trisektomie rechts (n=37).

Im Rahmen der Studie, die Grundlage für die zweite und dritte Publikation ist, wurden 19 Patienten entsprechend der histologischen Untersuchung mit einer NAFLD diagnostiziert. Davon litten 58% an einer reinen Steatose (NAFL) und auf 42% der Gewebeproben trafen die Kriterien einer NASH zu.

Hinsichtlich des Geschlechts, der Level der biochemischen Laborparameter, der Indikation zur Leberteilresektion, der Form der Resektion und des postoperativen Intensiv-Aufenthaltes waren die Gruppen statistisch vergleichbar ($p > 0.05$).

Lediglich das Alter in der Patientengruppe mit einer NAFLD war höher als das in der Kontrollgruppe ($p = 0.001$). Jedoch wurde zwischen Alter und LiMAX-Werten keine Korrelation gefunden ($r = 0.001$; $p = 0.99$).

Hinsichtlich des metabolischen Status wiesen die Patienten mit einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung erhöhte Nüchternblutglukose-Werte auf.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten verließen das Krankenhaus nach einem postoperativen Aufenthalt mit einem Median von 12 Tagen (8-16). Die Länge des Aufenthaltes war für NAFLD-Patienten im Vergleich zu ihrer Kontrollgruppe signifikant verlängert (13 versus 9 Tage; $p = 0.008$).

5.2. Postoperatives Monitoring

5.2.1. Funktionelle postoperative Leberregeneration

Die Leberteilresektion führte zu einer Reduktion des Volumens von initial 1683 ± 365 ml auf ein Residualvolumen von 752 ± 343 ml ($44.4 \pm 15.5\%$). Dementsprechend sank auch die Leberfunktionskapazität im gesamten Kollektiv von 377 ± 122 auf 135 ± 59 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ($35.7 \pm 13.8\%$). Am ersten postoperativen Tag (POD1) bestand zwischen dem Residualvolumen und der residuellen Funktionskapazität ein positiver Korrelationskoeffizient von $r = 0.645$ ($p < 0.0001$). Die funktionelle Leberkapazität unterschied sich in den Gruppen in der Anfangsphase der postoperativen Regeneration

nicht ($128 \pm 49 \mu\text{g/kg/h}$ am POD1 gegenüber $124 \pm 48 \mu\text{g/kg/h}$ am POD2; $p=0.472$). Der Teil der Patienten, der postoperativ verstarb, hatte die niedrigsten LiMAx-Werte am POD1 und zeigte im Verlauf keine relevante Regeneration der Leberfunktion. Die Werte am POD10 betragen lediglich $28.3 \pm 8.4\%$ ($p < 0.0001$ im Vergleich zu den Überlebenden). Diese Patienten starben vor dem letzten Untersuchungstermin von 12 Wochen. In der Gruppe der Überlebenden stieg die Leberfunktionskapazität nach 12 Wochen auf Werte von $333 \pm 96 \mu\text{g/kg/h}$ (siehe ausgewählte Publikation 1).

In der gesamten Patientenpopulation der dritten vorgelegten Studie reduzierten sich die medianen LiMAx-Werte von präoperativen $357(320-451) \mu\text{g/kg/h}$ auf $198(139-247) \mu\text{g/kg/h}$ am ersten postoperativen Tag. Die Werte hielten sich bis zum dritten postoperativen Tag auf diesem Niveau [$176(139-259) \mu\text{g/kg/h}$]. Zwischen dem dritten und fünften postoperativen Tag konnte ein Aufwärtstrend der Leberfunktionskapazität gemessen werden [$216(175-339) \mu\text{g/kg/h}$]. 61.5% aller Patienten erreichten am zehnten postoperativen Tag wieder den LiMAx-Referenzbereich von $>315 \mu\text{g/kg/h}$ [$336(245-408) \mu\text{g/kg/h}$] (siehe ausgewählte Publikation 3).

5.2.2. Postoperative Lebervolumenzunahme

Innerhalb von 12 Wochen konnte im gesamten Patientenkollektiv eine Volumenzunahme von $752 \pm 343 \text{ml}$ ($44.4 \pm 15.5\%$) auf $1231 \pm 385 \text{ml}$ ($73.2 \pm 14.8\%$) gemessen werden. Zu diesem Zeitpunkt der Untersuchung hatten die Patienten mit einer Hemihepatektomie links ($91.0 \pm 16.6\%$) im Vergleich zu den Patienten mit einer Hemihepatektomie rechts ($77.1 \pm 11.1\%$) oder einer Trisektorektomie rechts ($66.6 \pm 12.1\%$) das größte Organvolumen ($p=0.001$).

Der Vergleich der individuellen Leberfunktionskapazität und des Volumens (normiert an das Körpergewicht) erbrachte signifikante Korrelationskoeffizienten präoperativ ($r=0.407$, $p=0.005$), am POD 1 ($r=0.354$, $p=0.021$) sowie nach 12 Wochen postoperativ ($r=0.445$, $p=0.006$).

5.2.3. Postoperativer Verlauf der laborchemischen Parameter

Die klinischen Routine-Laborparameter der Leberfunktion spiegelten den Verlauf der Leberregeneration nicht wieder. Es wurden die Syntheseparameter Faktor II und VII sowie die International Normalized Ratio (INR) bestimmt. Bilirubin diente als Cholestaseparameter ebenfalls bei der Verlaufskontrolle. Es wurden zu keinem Zeitpunkt

der Untersuchung signifikante Unterschiede oder Korrelationen zwischen den Gruppen festgestellt.

5.3. Einflussfaktoren auf die funktionelle Regeneration

Die funktionelle Regenerationskapazität wurde in der ersten beschriebenen Studie hinsichtlich verschiedener perioperativer Faktoren untersucht: Eine Fettleibigkeit [Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 ; $n=9$] wirkte sich weder auf die präoperative Leberfunktion (358 ± 113 versus $379 \pm 12 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; $p=0.63$) noch auf die frühen postoperativen Werte aus. Allerdings zeigte sich nach 12 Wochen ein deutlicher Unterschied in der Leberfunktionskapazität (261 ± 78 versus $354 \pm 95 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; $p=0.017$). Dabei hatte nur ein adipöser Patient einen normalen LiMAX-Wert $>315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ erreicht. Die Korrelation zwischen BMI und LiMAX 12 Wochen postoperativ betrug $r=-0.327$ ($p=0.015$).

Es wurde weiterhin die Komplexität des chirurgischen Eingriffs analysiert. Komplizierte Eingriffe ($n=30$) mit einer Operationsdauer über 6 Stunden, Transfusionen von mindestens 2 Erythrozytenkonzentraten oder 6 Plasmakonzentraten hatten nach 10 Tagen einen negativen Einfluss auf die funktionelle Leberkapazität. Nach 12 Wochen relativierte sich dieser Zustand und es gab keinen Unterschied zu der Kontrollgruppe. Ebenfalls wurde der Einfluss postoperativer biliärer Komplikationen ($n=18$) auf die funktionelle Regeneration untersucht. Dabei wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden.

Die Gruppe der Patienten mit einer Hemihepatektomie links zeigte eine erniedrigte Regenerationskapazität im Vergleich zur der Patientenpopulation mit einer Hemihepatektomie rechts. Die Patienten, die eine Hemihepatektomie links erhielten, zeigten ebenfalls eine signifikant erhöhte Transaminasenaktivität [Aspartat-Aminotransferase (AST) $1024 \pm 1006 \text{U}/\text{l}$] im Vergleich zu den Patienten mit anderen Resektionsformen (AST $539 \pm 549 \text{U}/\text{l}$; $p=0.031$).

Alle perioperativen Faktoren sowie die Patientencharakteristika wurden einer multivariaten Analyse unterzogen. Dabei wurden das residuelle Lebervolumen, der präoperative LiMAX-Wert und die Operationsdauer als unabhängige Einflussfaktoren auf die Leberfunktion am POD 1 identifiziert. Die funktionelle Regeneration nach 12 Wochen wurde vor allem von dem Residualvolumen und BMI der Patienten beeinflusst.

Die Daten, die in der dritten vorgelegten Studie, präsentiert werden, unterstreichen die Bedeutung der Adipositas als eine Vorstufe der NAFLD [15]. Der NAFLD-Aktivitätsscore (NAS) korrelierte signifikant positiv mit dem Body-Mass-Index der Patienten ($r=0.589$;

$p < 0.001$). Aus diesem Grund wurde zunächst der Einfluss der Adipositas auf die funktionelle Regenerationskapazität der Leber untersucht. Präoperativ bestand eine negative Korrelation zwischen LiMAx-Werten und dem BMI ($r = -0.392$; $p = 0.029$). Allerdings zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der enzymatischen Funktionskapazität zwischen adipösen und nichtadipösen Patienten. Weder prä- noch postoperativ waren Differenzen zwischen den Gruppen ersichtlich.

Der postoperative Regenerationsverlauf unterschied sich zunächst nicht zwischen den Patienten mit einer NAFLD und der Kontrollgruppe. Am 10. postoperativen Tag hingegen, war die Funktionskapazität in der NAFLD-Gruppe signifikant reduziert ($p = 0.041$). Dieses galt für die Gruppe mit einer einfachen Steatose ($p = 0.022$) sowie für die Patienten mit einer Steatohepatitis ($p = 0.003$)

5.4. Einflussfaktoren auf Chemerin und Chemokine-Like Receptor 1

Es ist bereits bekannt, dass Serum-Chemerin-Level mit der Adipositas in Zusammenhang gebracht werden können [16].

In der zweiten vorgelegten Studie konnten signifikante Zusammenhänge zwischen der Chemerin-mRNA-Expression und dem BMI ($r^2 = 0.296$; $p = 0.039$), dem Hüftumfang ($r^2 = 0.397$; $p = 0.005$) und dem prozentualen Körperfettanteil ($r^2 = 0.378$; $p = 0.008$) gefunden werden.

Die Expression der CMKLR1-mRNA korrelierte mit dem Hüftumfang ($r^2 = 0.369$; $p = 0.010$) und dem Körperfettanteil ($r^2 = 0.539$; $p < 0.001$). Dementsprechend fanden sich auch leicht erhöhte hepatische Chemerin-mRNA-Level in adipösen Patienten mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich zu Normalgewichtigen mit einem BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0.028$). Dieser Zusammenhang galt auch für die hepatische CMKLR1-Expression.

Übereinstimmend mit der in der Literatur bereits beschriebenen Assoziation von einer Adipositas und einer nichtalkoholischen Fettlebererkrankung [17], fand sich auch in der zweiten vorgelegten Studie eine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und NAFLD-Activity Score ($r^2 = 0.516$; $p < 0.001$). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass beide getesteten mRNA-Level signifikant mit dem NAS korrelierten ($r = 0.543$; $p = 0.001$ und $r = 0.355$; $p = 0.014$). Infolgedessen konnten bei Patienten mit einem $\text{NAS} < 2$ und einem NAS von 3 bis 4 signifikant erniedrigte hepatische mRNA-Level von Chemerin gemessen werden im Vergleich zu Personen mit einem $\text{NAS} \geq 5$ ($p = 0.001$). Ebenso war die Expression der CMKLR1-mRNA bei Patienten mit einem $\text{NAS} \geq 5$ im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht ($p = 0.020$).

Zur Bestimmung des NAFLD-Aktivitätsscores von Kleiner werden definierte histopathologische Merkmale herangezogen: der Grad der hepatischen Steatose, das hepatozytäre Ballooning und die lobuläre Inflammation [2].

Bei der Untersuchung des Grades der hepatischen Steatosis zeigten sich in der durchgeführten Studie signifikant erhöhte Level der Chemerin-mRNA. Patienten mit einer hepatischen Steatose zwischen 33% und 66% und $\geq 66\%$ hatten höhere mRNA-Werte als Patienten mit einer Leberverfettung $< 5\%$ und zwischen 5% und 33% ($p=0.05$). Auch die mRNA-Level des CMKLR1 waren bei den Fettleberpatienten signifikant erhöht (1.35 ± 0.15 versus 2.12 ± 0.27 AU; $p=0.014$).

Entsprechend der angenommenen pro- oder antiinflammatorischen Rolle des Chemerins [18] wurde weiterhin ein möglicher Zusammenhang zwischen Chemerin- und CMKLR1-mRNA-Expression und der lobulären Inflammation sowie dem hepatischen Ballooning untersucht. Patienten mit den genannten histopathologischen Zeichen entwickelten eine signifikant erhöhte hepatische Chemerinexpression im Vergleich zu den Kontrollpersonen ($p=0.025$ und $p=0.034$).

Die Leberfibrose stellt ein histopathologisches Symptom einer fortgeschrittenen NAFLD dar [1]. In der zweiten vorgelegten Studie konnten signifikant erhöhte hepatische Chemerin-mRNA-Level bei Patienten mit einer histologisch nachgewiesenen Leberfibrose im Vergleich zu nicht fibrotischen Patienten gefunden werden ($p=0.012$). Dieser Sachverhalt bestätigte sich auch in einer multivariaten linearen Regressionsanalyse.

Unter der Studienpopulation befanden sich 9 Patienten, die an Typ-2-Diabetes mellitus leiden, bei insgesamt 10 wurde das metabolische Syndrom diagnostiziert. Weitere 9 Patienten zeigten erhöhte Nüchtern glukosewerte. Alle 3 Zustände sind eng mit einer Insulinresistenz assoziiert, während diese wiederum im Zusammenhang mit der NAFLD steht [1]. Die Insulinresistenz stellt damit einen möglichen Störfaktor dar. Jedoch konnte die Insulinresistenz mittels Homeostasis Model Assessment – Index (HOMA) als unabhängige Variable nicht mit den genannten Vorbedingungen in Zusammenhang gebracht werden. Demnach zeigte sich die verminderte Wirkung von Insulin nicht als wesentlicher Faktor für die histopathologischen Zeichen der NAFLD oder für die Leberfibrose.

Bezüglich der im Serum zirkulierenden Menge an Chemerin zeigten sich keine Unterschiede in den Patientengruppen mit verschiedenem NAFLD-Aktivitätsscore.

Weiterhin wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Serum-Chemerin-Level

und den hepatischen Chemerin-mRNA-Level gefunden. Es gab lediglich den Trend einer Korrelation zwischen hepatischer mRNA und dem zirkulierenden Chemerin, wenn die Level an den Körperfettgehalt adjustiert wurden ($r^2=0.272$; $p=0.071$).

6. DISKUSSION

6.1. Zusammenhang zwischen Lebervolumen und Leberfunktion

Die vorgelegte Studie der ausgewählten Publikation 1 bietet den erstmaligen Vergleich von Volumenmessung und funktioneller hepatischer Regeneration in Form quantitativer Parameter nach einer Leberteilresektion. Es konnte gezeigt werden, dass der LiMAx-Test ein zuverlässiges postoperatives Monitoring der Leberfunktion erlaubt und dass die ursprünglichen Werte innerhalb von 12 Wochen erreicht werden. Das entspricht auch der gängigen Meinung, dass die Leber mindestens 8 bis 15 Tage benötigt, um ihre Funktion wieder voll aufzunehmen [19]. Wichtige unabhängige Faktoren für die postoperative Leberfunktionskapazität konnten mittels multivariater Analyse ermittelt werden. Dazu gehören das Residualvolumen der Leber, die präoperative Organfunktion sowie die Dauer des Eingriffs. Yamanaka et al. beschrieben bereits die Rolle des Residualvolumens als entscheidenden Kofaktor für die postoperative Regeneration [20]. Weiterhin wurde erstmals ein direkter Zusammenhang zwischen einer Adipositas und der postoperativen Leberregeneration beim Menschen gezeigt. In Tierexperimenten konnte diese Tatsache bereits belegt werden [21].

Bis dato gilt die volumetrische Analyse mittels Computertomographie (CT) als die am weitesten verbreitete Methode um die Resektabilität der Leber und die postoperative Regenerationsfähigkeit zu beurteilen. Die frühe Volumenzunahme in den ersten Tagen nach der Operation scheint allerdings wahrscheinlicher durch eine Organschwellung und Mehrdurchblutung, als durch eine Proliferation von Lebergewebe bedingt zu sein. Ebenso muss die Ungenauigkeit eines Multiphasen-CT beachtet werden. Dabei sind Abweichungen von bis zu 30% des realen Volumens möglich [22]. Aus diesen Gründen kann eine alleinige volumetrische Messung der Leber nicht als Surrogatparameter der Leberregeneration dienen.

Um die effektive Qualität des Lebergewebes zu ermitteln, bedarf es eines spezifischen Leberfunktionstests. Es ist daher nicht überraschend, dass in der ersten Studie nur eine schwache Korrelation zwischen dem Lebervolumen und der Leberfunktionskapazität besteht. Vor allem in der Gruppe der linksresezierten Patienten zeigte sich das insgesamt größte Residualvolumen mit einer signifikant erniedrigten postoperativen Funktionskapazität. Möglicherweise ist dies auf die anatomische Besonderheit des Segments IV zurückzuführen. Da die Resektion nah des Leberhilus stattfindet, sind vor allem die anderen Lebersegmente versorgende Gefäße sowie der Ductus choledochus

gefährdet. Verletzungen in diesem Bereich könnten zu Nekrosen und damit zu unfunktionellem Lebergewebe führen, wodurch ein Mismatch zwischen Volumen und Funktion entstehen kann. Der signifikante Transaminasenanstieg in der Gruppe der Patienten mit einer Hemihepatektomie links unterstützt diese Hypothese.

Auch wenn die klassischen biochemischen Laborparameter der Leber in allen vorgelegten Studien bestimmt wurden, so zeigte sich, dass diese Werte zu keiner Zeit eine verlässliche Aussage über die Regeneration und aktuelle Funktionskapazität der Leber lieferten.

Um die erste vorgelegte Studie korrekt interpretieren zu können, müssen einige Einschränkungen erläutert werden. Es gab aus unterschiedlichen Gründen zu jedem der Untersuchungszeitpunkte fehlende LiMAx-Werte (siehe ausgewählte Publikation 1). Die ausgewerteten Daten zeigten allerdings dennoch eine Konsistenz und es gab keine Hinweise für einen relevanten Bias durch fehlende Werte. Auch die kleine Anzahl an Patienten, die eine Hemihepatektomie links erhielten, limitiert die Aussagen für diese Subgruppe. Die postulierte Hypothese sollte deshalb in nachfolgenden Studien evaluiert werden. Schließlich beschränkt sich die Bewertung der Wiedererlangung des Organvolumens auf nur 2 postoperative Untersuchungen. Dieses schließt eine realistische Analyse der Kinetik der Regeneration aus und würde häufigere CT-Untersuchungen verlangen, was allerdings in einer Beobachtungsstudie aufgrund der hohen Strahlenbelastung schwer zu rechtfertigen wäre.

Zusammenfassend zeigte sich, dass nach der Leberteileresektion eine innerhalb weniger Tage vollständige Leberregeneration möglich ist, während sich das Volumen verspätet und innerhalb von 12 Wochen meist noch unvollständig erholt. Besondere Vorsicht und ein engmaschiges Monitoring sind vor allem bei Patienten mit einem geringen Residualvolumen, wie z.B. nach einer erweiterten Hemihepatektomie rechts, geboten. Es wurde gezeigt, dass die funktionelle Leberregeneration innerhalb von 12 Wochen vor allem durch die präoperative Leberfunktion, das Residualvolumen und durch das Vorhandensein einer Adipositas beeinflusst wird. Der LiMAx-Test stellt dabei ein einfaches und nützliches Verfahren für die perioperative Überwachung bei Leberteileresektionen dar.

6.2. Zusammenhang zwischen metabolischem Status und Chemerin- und CMKLR1-Level

In der zweiten vorgelegten Studie wurde erstmalig der Zusammenhang zwischen der

Expression der Chemerin-Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) und dem metabolischen Status der Patienten untersucht. Die Daten erweitern damit die Ergebnisse, die bereits in Tierstudien bezüglich der Chemerin-mRNA-Level erhoben werden konnten [18]. Sie gehen weiterhin mit der Tatsache einher, dass bei Patienten mit einer Leberzirrhose eine erhöhte hepatisch venöse Konzentration von Chemerin gefunden wurde [23].

Das Risiko an einer Nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) zu leiden, steigt mit zunehmendem NAFLD-Aktivitäts-Score (NAS). Die untersuchten Patienten mit einem durchschnittlichen Score von 6 zeigten rund 2,5-fach erhöhte hepatische Chemerin-mRNA-Level im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren NAS-Werten.

Die ermittelte signifikante Korrelation zwischen dem Body-Mass-Index und dem NAFLD-Aktivitäts-Score ließ die Schlussfolgerung zu, dass der beobachtete Zusammenhang zwischen den hepatischen mRNA-Level von Chemerin und dem CMKLR1 mit der Adipositas eher aufgrund der assoziierten NALFD als auf das Übergewicht allein zurückzuführen sind.

Es konnten ebenfalls signifikant erhöhte Chemerin-mRNA-Level bei Patienten mit einer Leberfibrose gemessen werden. Eine lineare Regressionsanalyse identifizierte weiterhin, dass Chemerin als unabhängiger Prädiktionsfaktor für eine Leberfibrose dient. Chemerin und der Chemokin-Like-Rezeptor 1 (CMKLR1) stellen ein spezifisches Signalsystem dar, das eine einzigartige Kombination aus hochaffinen Chemerin-Bindungen und einem effektiven intrazellulärem Signalweg darstellt [24].

Anders als in Studien mit Nagetieren gezeigt, sind in der beschriebenen zweiten Studie mit NASH-Patienten die CMKLR1-Expressionsraten hoch reguliert [8]. Es konnte jedoch keine unabhängige Assoziation zwischen der hepatischen CMKLR1-mRNA-Expression und der hepatischen Steatose hergestellt werden. Diese Tatsache wird durch die Hypothese gestützt, dass die Aktivität des Chemerin-CMKLR1-Systems auch von Stimuli aus der unmittelbaren Umgebung abhängt [25].

Als Stärken der zweiten beschriebenen Studie können die ausführlich charakterisierte Studienpopulation, die Untersuchung von nicht-hypoxischen gesunden Lebergewebsproben und die Homogenität des Patientenkollektivs genannt werden. Alle Patienten waren bezüglich des Alters, Geschlechts, Blutdrucks, Glukosemetabolismus und der Leber- und Nierenfunktion vergleichbar. Die Limitierung der Studie ergibt sich aus der geringen Anzahl an Patienten und der ausschließlichen Untersuchung der mRNA-Level. Mit dem gezeigten Studiendesign war es nicht möglich zu klären, ob

Chemerin oder der CMKLR1 eine pro- oder antiinflammatorische Rolle spielen. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass die lokale Inflammation, Steatose und ein Gewebsschaden mit der hepatischen Chemerin-mRNA-Expression assoziiert sind.

6.3. Zusammenhang zwischen metabolischem Status und postoperativer Leberregeneration

In dem dritten vorgestellten Pilotprojekt konnten ebenfalls neuartige Daten präsentiert werden.

Bisher wurde der Einfluss einer NAFLD auf die Surrogatparameter der Leberfunktion nach hepatischen Eingriffen nicht untersucht. Die vorgelegte Arbeit konnte insbesondere eine Auswirkung der Nichtalkoholischen Steatohepatitis (NASH) auf die Regenerationskapazität der Leber zeigen.

Die Adipositas ist mit einem weiten Spektrum metabolischer Störungen assoziiert, die einen unterschiedlichen Einfluss auf die Leberfunktion haben können [1]. Insbesondere die NAFLD gilt als ein bekannter Risikofaktor für eine gestörte Leberfunktionskapazität und eine Zirrhose bis hin zum Leberversagen [1, 17]. In einer Metaanalyse konnte zudem ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen bei NAFLD-Patienten gezeigt werden [26]. In vorangegangenen klinischen Studien wurde bewiesen, dass die Bestimmung der enzymatischen Leberfunktion ein individuelles und sensibles Monitoring der postoperativen Organregeneration ermöglicht [12, 27].

Innerhalb von 10 Tagen nach dem Eingriff lagen die mit dem LiMAX bestimmten Leberfunktionswerte bei rund 77% der Ausgangslevel [4]. Dieser Zeitpunkt galt in der beschriebenen Studie ebenfalls als Follow up-Zeit, da dieser zeitliche Rahmen auch besonders anfällig für postoperative Komplikationen zu sein scheint. Prä- und perioperativ fanden sich vergleichbare Leberfunktionswerte zwischen der Kontroll- und der NAFLD-Gruppe, jedoch verringerte Werte am postoperativen Tag 10 (POD 10) bei den Patienten mit einer Nichtalkoholischen Fettlebererkrankung. Dieser Effekt wurde auch in den Subgruppen der reinen Nichtalkoholischen Fettleber (NAFL) sowie der Nichtalkoholischen Steatohepatitis beobachtet. In der Zeitspanne bis zum POD 10 erreichten nur rund 46% der NAFLD-Patienten und nur 17% der NASH-Patienten ihre präoperativen Leberfunktionswerte. Für die NAFL-Gruppe fiel der Effekt kleiner aus. Eine Erklärung dafür lässt sich möglicherweise in experimentellen Studien finden, in denen der Einfluss des Glukose- und Lipidmetabolismus auf die Leberregeneration in Mäusen untersucht wurde. Dabei wurde postuliert, dass eine Hypoglykämie einen zentralen

Faktor der Initiierung der Organregeneration darstellt [2]. Bei den NAFLD-Patienten zeigten sich signifikant erhöhte Nüchternblutglukose-Werte. Es ist möglich, dass die auftretende Insulinresistenz mit einer einhergehenden Hyperglykämie zu einer verzögerten hepatischen Regeneration geführt hat. Eine Insulinresistenz gilt als eine typische Komplikation der NASH [4]. Ebenfalls sollte beachtet werden, dass die NASH ein anerkannter Risikofaktor für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) ist [28]. Auch in der beschriebenen Studie wurde eine erhöhte Anzahl von HCC-Fällen in der NAFLD-Gruppe beschrieben. Diese Beobachtung war allerdings statistisch nicht signifikant.

Vorangegangene Studien berichten über einen verlängerten Krankenhausaufenthalt und eine erhöhte Inzidenz postoperativer Komplikationen bei Patienten mit metabolischen Vorerkrankungen [2, 4]. Eines der typischen unerwünschten Ereignisse ist ein biliäres Leck, welches bei Mäusen als Inhibitor der Leberregeneration identifiziert wurde [29].

Als Limitierung dieses Pilotprojekts muss die relativ geringe Fallzahl genannt werden. Dennoch erlaubt die Fokussierung auf die gewählten Surrogatparameter die Betrachtung eines kleinen Kollektivs mit suffizienter statistischer Aussagekraft.

Es wurde weiterhin keine Analyse der postoperativen Komplikationen, des Überlebens und der Vorhersage des Outcomes durchgeführt. Dennoch ist der Zusammenhang von der funktionellen Regenerationskapazität und des Outcomes der Patienten in vorangegangenen Studien gezeigt worden [13].

Eine Einschränkung des vorgelegten Projekts stellt auch die Tatsache dar, dass die Ausschlusskriterien auf Patienten mit einer schweren präoperativen Leberfunktionsstörung zutrafen. Aus diesem Grund konnten die fortgeschrittenen Stadien einer NASH mit möglichen Folgen auf die Leberfunktion und -regeneration nicht umfassend untersucht werden. Diese Selektierung ermöglichte auf der anderen Seite, ein präoperativ homogenes Patientenkollektiv im Verlauf des postoperativen Geschehens zu untersuchen. Während in der ersten aufgeführten Studie eine Volumetrie der präoperativen Leber sowie des Residualorgans durchgeführt wurde, wurde in dem nachfolgenden Projekt auf diese Messung verzichtet. Da sich die Leberfunktionsmessung mittels LiMAX in der ersten Untersuchung als verlässlicher erwies, wurde sich im weiteren Verlauf ausschließlich auf diese dynamische Funktionsmessung gestützt und damit die Patientenbelastung durch mehrfache computertomographische Untersuchungen verringert.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die NAFLD die frühe Leberregeneration beeinträchtigt und zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt der Patienten sowie zu potentiell mehr postoperativen Komplikationen führen kann.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Vuppalnchi R, C.N., *Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management*. Hepatology, 2009. **49**(1): p. 306-317.
2. Kleiner DE, B.E., Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ, *Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2005. **41**: p. 1313-1321.
3. Dai XF, C.D., *Liver regenerative capacity after partial hepatectomy in rats with nonalcoholic fatty liver disease*. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. , 2006. **14**(8): p. 597-601.
4. Gaggini M, M.M., Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A, *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease*. Nutrients, 2013. **5**(5): p. 1544-1560.
5. Carter-Kent C, Z.N., Feldstein AE, *Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment*. American Journal of Gastroenterology, 2008. **103**: p. 1036-1042.
6. Wittamer V, F.J., Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I, Brezillon S, Tyldesley R, Blanpain C, Detheux M *Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids*. Journal of Experimental Medicine, 2003. **977-985**(198).
7. Vermi W, R.E., Wittamer V, Gentili F, Luini W, Marrelli S, Vecchi A, Franssen JD, Communi D, Massardi L, *Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin*. Journal of Experimental Medicine, 2005. **201**: p. 509-515.
8. Wanninger J, B.S., Eisinger K, Weiss TS, Walter R, Hellerbrand C, Schaffler A, Higuchi A, Walsh K, Buechler C., *Adiponectin upregulates hepatocyte CMKLR1 which is reduced in human fatty liver*. Molecular and Cellular Endocrinology, 2012. **349**: p. 248-254.
9. MC Ernst, C.S., *Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity*. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2010. **21**(11): p. 660-667.
10. Schneider, P.D., *Preoperative assessment of liver function*. Surg Clin North Am, 2004. **84**(2): p. 355-73.
11. Lock, J.F., et al., *The costs of postoperative liver failure and the economic impact of liver function capacity after extended liver resection-a single-center experience*. Langenbecks Arch Surg, 2009. **394**(6): p. 1047-1056.
12. Stockmann, M., et al., *Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity*. Ann Surg, 2009. **250**(1): p. 119-125.
13. Stockmann, M., et al., *The LiMAx test – a new liver function test for prediction of postoperative outcome in liver surgery*. HPB (Oxford), 2010. **12**(2): p. 139-146.
14. Stockmann M, L.J., *The LiMAx Test – A New Liver Function Test for Prediction of Postoperative Outcome in Liver Surgery*. HPB (Oxford), 2010. **2**(12): p. 139-146.
15. Schaffler A, S.J., Buchler C, *Mechanisms of disease: adipocytokines and visceral adipose tissue - emerging role in nonalcoholic fatty liver disease*. Natur Clinical Practice, Gastroenterology and Hepatology, 2005. **2**: p. 273-280.

16. Bozaoglu K, B.K., McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, Segal D., *Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome*. *Endocrinology*, 2007. **148**(10): p. 4687-4694.
17. Angulo P, L.K., *Non-alcoholic fatty liver disease*. *J Gastroenterology and Hepatology*, 2002. **17 (Suppl)**: p. 186-190.
18. Ernst MC, S.C., *Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity*. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2010. **21**(11): p. 660-667.
19. Lock JF, S.E., *Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2010. **2**(16): p. 172-180.
20. Yamanaka N, O.E., Kawamura E, Kato T, Oriyama T, Fujimoto J, Furukawa K, Tanaka T, Tomoda F, Tanaka W *Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function*. *Hepatology* 1993. **18**(1): p. 79–85.
21. Yang SQ, L.H., Mandal AK, Huang J, Diehl AM., *Disrupted signaling and inhibited regeneration in obese mice with fatty livers: implications for nonalcoholic fatty liver disease pathophysiology*. *Hepatology*., 2001. **34**(4 Pt 1): p. 694-706.
22. Radtke A, S.G., Nadalin S, Molmenti EP, Schroeder T, Lang H, Saner F, Valentin-Gamazo C, Frilling A, Schenk A *Preoperative volume prediction in adult living donor liver transplantation: how much can we rely on it?* *Am J Transplant*, 2007. **7**(3): p. 672–679.
23. Weigert J, N.M., Wanninger J, Filarsky M, Bauer S, Wiest R, Farkas S, Scherer MN, Schaffler A, Aslanidis C *Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes*. *Clinical Endocrinology*, 2010. **72**: p. 342-348.
24. Bondue B, W.V.P.M., *Chemerin and its receptors in leukocyte trafficking, inflammation and metabolism*. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2001. **22**(331-338).
25. Zabel BA, O.T., Zuniga L, Kim JY, Johnston B, Allen SJ, Guido DG, Handel TM & Butcher EC, *Chemokine-like receptor 1 expression by macrophages in vivo: regulation by TGF- β and TLR ligands*. *Experimental Hematology*, 2006. **34**: p. 1106–1114.
26. Rosenstengel S, S.S., Bahde R, Spiegel HU, Palmes D., *Type of steatosis influences microcirculation and fibrogenesis in different rat strains*. *Journal of Investigative Surgery*, 2011. **24**(6): p. 273-282.
27. Lock, J.F., et al., *Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation*. *Liver Transpl*, 2010. **16**(2): p. 172-180.
28. Starley BQ, C.C., Harrison SA, *Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection*. *Hepatology*, 2010. **51**(5): p. 1820-1832.
29. Lederer A, S.D., Schirmeier A, Levasseur S, Stockmann M, Nüssler AK, Menger MD, Neuhaus P, Rayes N., *Postoperative bile leakage inhibits liver regeneration after 70% hepatectomy in rats*. *Journal of Investigative Surgery*, 2013. **26**(1): p. 36-45.

8. ANTEILSERKLÄRUNG

Steffi Hoppe hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1:

Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Hoppe S, Röhl RI, Niehues SM, Neuhaus P, Stockmann M, Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity., Langenbeck's Archives of Surgery, 2012

Beitrag im Einzelnen: Datenvalidierung, Datenbankkontrolle, statistische Auswertung der Studiendaten, Erstellung des Manuskripts

Publikation 2:

Döcke S, Lock JF, Birkenfeld AL, Hoppe S, Lieske S, Rieger A, Raschzok N, Sauer IM, Florian S, Osterhoff MA, Heller R, Hermann K, Lindenmüller S, Horn P, Bauer M, Weickert MO, Neuhaus P, Stockmann M, Möhlig M, Pfeiffer AF, von Loeffelholz C, Elevated hepatic chemerin mRNA expression in human non-alcoholic fatty liver disease., European Journal of Endocrinology, 2013

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der Studienmessungen, Datenvalidierung, Datenbankkontrolle, statistische Auswertung der Studiendaten, Erstellung des Manuskripts

Publikation 3:

Hoppe S, von Loeffelholz C, Lock JF, Doecke S, Sinn BV, Rieger A, Malinowski M, Pfeiffer AF, Neuhaus P, Stockmann M, Nonhalcoholic Steatohepatitis and Liver Steatosis modify partial hepatectomy recovery., Journal of Investigative Surgery, 2015

Beitrag im Einzelnen: Durchführung der Studienmessungen, statistische Auswertung der Studiendaten, Datenbankkontrolle, Datenvalidierung, Erstellung des Manuskripts

Datum

Steffi Hoppe

9. AUSGEWÄHLTE PUBLIKATION 1

Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Hoppe S, Röhl RI, Niehues SM, Neuhaus P, Stockmann M

Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity.

Langenbeck's Archives of Surgery, 2012

Impact Faktor 2.191 (Stand 2014/15)

<http://dx.doi.org/10.1007/s00423-012-0972-2>

10. AUSGEWÄHLTE PUBLIKATION 2

Döcke S, Lock JF, Birkenfeld AL, Hoppe S, Lieske S, Rieger A, Raschzok N, Sauer IM, Florian S, Osterhoff MA, Heller R, Hermann K, Lindenmüller S, Horn P, Bauer M, Weickert MO, Neuhaus P, Stockmann M, Möhlig M, Pfeiffer AF, von Loeffelholz C
Elevated hepatic chemerin mRNA expression in human non-alcoholic fatty liver disease.

European Journal of Endocrinology, 2013

Impact Faktor 4.069 (Stand 2014/15)

<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-13-0112>

11. AUSGEWÄHLTE PUBLIKATION 3

Hoppe S, von Loeffelholz C, Lock JF, Doecke S, Sinn BV, Rieger A, Malinowski M, Pfeiffer AF, Neuhaus P, Stockmann M

Nonhalcoholic Steatohepatitis and Liver Steatosis modify partial hepatectomy recovery.
Journal of Investigative Surgery, 2015

Impact Faktor 1.158 (Stand 2014/15)

<http://dx.doi.org/10.3109/08941939.2014.971206>

12. LEBENSLAUF

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

13. KOMPLETTE PUBLIKATIONSLISTE

1. Kongressbeitrag, Wilsede 2010, Poster: „**Detektion von FOXO-1, P-FOXO-1, ChREBP in Zellkompartimenten menschlicher Hepatozyten**“
Steffi Hoppe, Christian von Löffelholz, Johan F. Lock, Andreas Pfeiffer, Peter Neuhaus, Martin Stockmann
2. Langenbecks Arch Surg. 2012 Dec;397(8):1297-304.
Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity.
Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Hoppe S, Röhl RI, Niehues SM, Neuhaus P, Stockmann M.
3. Eur J Endocrinol. 2013 Nov 1;169(5):547-57.
Elevated hepatic chemerin mRNA expression in human non-alcoholic fatty liver disease.
Döcke S, Lock JF, Birkenfeld AL, Hoppe S, Lieske S, Rieger A, Raschzok N, Sauer IM, Florian S, Osterhoff MA, Heller R, Herrmann K, Lindenmüller S, Horn P, Bauer M, Weickert MO, Neuhaus P, Stockmann M, Möhlig M, Pfeiffer AF, von Loeffelholz C.
4. J Invest Surg. 2015 Feb;28(1):24-31.
Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Steatosis Modify Partial Hepatectomy Recovery.
Hoppe S, von Loeffelholz C, Lock JF, Doecke S, Sinn BV, Rieger A, Malinowski M, Pfeiffer AF, Neuhaus P, Stockmann M.

14. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Steffi Hoppe, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die menschliche Leberzellverfettung und der Einfluss auf die Leberregeneration und transkriptionelle Signalwege“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Steffi Hoppe

15. DANKSAGUNG

Ich danke herzlich Herrn Privatdozent Dr. med. Martin Stockmann, der mich im Laufe dieser Promotion kontinuierlich fachlich unterstützt hat und mit wertvollem akademischen Rat zur Seite stand. Ebenso geht mein besonderer Dank an Herrn Dr. med. Johan Friso Lock und Herrn Dr. med. Christian von Löffelholz, die mich mit ihren Anregungen und bereichernden Ratschlägen in den letzten Jahren gelenkt haben. Weiterhin danke ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Stockmann, die durch Diskussionsbeiträge neue Denkanstöße hervorgebracht haben.

Schließlich möchte ich ganz herzlich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, Thomas und Astrid Hoppe danken, ohne deren immerwährende Unterstützung und liebevolle Fürsorge ein erfolgreiches Studium und der Abschluss dieser Arbeit für mich nicht möglich gewesen wären.