

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

DISSERTATION

Evaluation und klinischer Nutzen eines ^{13}C -Leberfunktionstests
für den Einsatz in der Leberchirurgie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. univ. Maximilian Jara

aus Innsbruck, Österreich

Datum der Promotion: 09.09.2016

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	2
I. Abstrakt	4
II. Abstract	6
III. Einleitung	8
i Leberchirurgie und postoperative Leberinsuffizienz.....	8
ii Quantifizierung der Leberfunktion mittels dynamischer Leberfunktionstests.....	9
iii Zielsetzung.....	12
IV. Methodik	13
i Evaluation der Reproduzierbarkeit des LiMAx Tests.....	13
ii Anwendbarkeit des LiMAx Tests in Patienten mit Leberzirrhose.....	15
iii Wertigkeit des LiMAx Tests hinsichtlich der nicht-invasiven Diagnose einer bestehenden Leberzirrhose.....	16
iv Auswirkungen einer leberfunktionsorientierten Operationsplanung auf das klinische Management von leberchirurgischen Patienten.....	17
v Bestimmung der enzymatischen Leberfunktion mittels LiMAx.....	19
vi Statistische Analyse.....	20
V. Ergebnisse	23
i Evaluation der Reproduzierbarkeit des LiMAx Tests.....	23
ii Anwendbarkeit des LiMAx Tests in Patienten mit Leberzirrhose.....	26
iii Wertigkeit des LiMAx Tests hinsichtlich der nicht-invasiven Diagnose einer bestehenden Leberzirrhose.....	30
iv Auswirkungen einer leberfunktionsorientierten Operationsplanung auf das klinische Management von leberchirurgischen Patienten.....	33
VI. Diskussion	36
i Klinische Bedeutung.....	36
ii Systematische Evaluation von ¹³ C-Leberfunktionstests.....	43
iii Schlussfolgerung.....	44
VII. Literaturverzeichnis	45
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	54
LEBENS LAUF	56
PUBLIKATIONS LISTE	56
i Originalarbeiten Erstautor.....	59
ii Originalarbeiten Mitautor.....	60

INHALTSVERZEICHNIS

iii	Übersichtsarbeiten	61
iv	Kongressbeiträge	62
	DANKSAGUNG	65

I. Abstrakt

EINLEITUNG: ^{13}C -Leberfunktionstests werden zwar häufig zur Klärung experimenteller Fragestellungen in der Literatur beschrieben, finden jedoch kaum Anwendung in der klinischen Routinediagnostik. In früheren Studien konnte der Nutzen des an der Charité - Universitätsmedizin Berlin entwickelten LiMAX Tests zur präoperativen Bestimmung der Leberfunktion von leberchirurgischen Patienten gezeigt werden. Die anhand des LiMAX Tests gemessene aktuelle Leberfunktion erwies sich als unabhängiger prognostischer Parameter hinsichtlich der zu erwartenden postoperativen Morbidität und Mortalität von Patienten nach Leberteilresektionen.

Ziel dieser Arbeit war es nun, einerseits die diagnostische Genauigkeit des LiMAX Tests (Reproduzierbarkeit / Graduierung der Leberleistung von Gesunden und leberkranken Patienten) zu evaluieren, und weiterhin die Auswirkungen auf die Behandlung von leberchirurgischen Patienten durch die Integration dieses Tests in die routinemäßige präoperative Diagnostik an unserem Zentrum, zu untersuchen.

METHODIK: Hierzu wurden prospektive Studien mit insgesamt 381 Patienten und 86 Probanden sowie eine retrospektive Analyse einer prospektiv geführten Datenbank mit insgesamt 246 Patienten durchgeführt. In einer weiteren retrospektiven Studie analysierten wir Datenmaterial zu insgesamt 1170 Patienten, welche sich in den Jahren 2006 bis 2011 einer Leberteilresektion an unserem Zentrum unterzogen hatten.

ERGEBNISSE: Es zeigte sich ausgezeichnete Reproduzierbarkeit des LiMAX Test bei gesunden Probanden (Intra-Klassen Koeffizient (ICC): 0,85 [95% KI: 0,69; 0,93]) und Patienten mit Leberzirrhose (ICC: 0,98 [95% KI: 0,94; 0,99]) an zwei aufeinanderfolgenden Testtagen. Auch konnte in einem operativen Kollektiv kein erkennbarer Einfluss einer Allgemeinnarkose auf die LiMAX Testergebnisse nachgewiesen werden (ICC: 0,81 [95% KI: 0,60; 0,92]).

Weiterhin zeigte sich im leberkranken Kollektiv eine starke negative Korrelation zwischen LiMAX Resultaten und dem MELD Score ($r_s = 0,69$; $p < 0,001$), Child-Pugh Score ($r_s = 0,71$; $p < 0,001$) und Surrogatparametern der Leberfunktion. Gruppierte man die Patienten anhand ihrer Krankheitsschwere, unterschieden sich die LiMAX Resultate zwischen Patienten mit beziehungsweise ohne transjugulärem intrahepatischen portosystemischen Shunt nicht.

ABSTRAKT

Anhand eines LiMAx Werts kleiner 240 µg/kg/h konnte eine bestehende Leberzirrhose mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 93% sicher und nicht-invasiv nachgewiesen werden.

In der retrospektiven Analyse zeigte sich nach Einführung einer leberfunktionsorientierten Operationsplanung unter Einbezug des LiMAx Tests (LiMAx Algorithmus) ein Rückgang der postoperativ auftretenden Fälle von Leberinsuffizienzen und ein Rückgang der Todesfälle durch postoperatives Leberversagen nach leberchirurgischen Eingriffen an unserem Zentrum.

SCHLUSSFOLGERUNG: Zusammenfassend konnte die Reproduzierbarkeit des LiMAx Tests, dessen Anwendbarkeit bei Patienten mit Leberzirrhose sowie dessen diagnostischer Nutzen zur Abschätzung einer bestehenden Leberzirrhose gezeigt werden. Weiterhin scheint der präoperative Einsatz des LiMAx Tests zu einer erhöhten operativen Sicherheit von Patienten, welche sich einem leberchirurgischen Eingriff an unserem Zentrum unterzogen hatten, geführt zu haben.

II. Abstract

BACKGROUND: ^{13}C -liver function tests have been frequently described in literature but have not managed to enter clinical routine. Previous studies reported the clinical application of LiMAx to determine functional hepatic reserve in patients undergoing liver surgery, liver transplantation, and bariatric surgery. Beyond that LiMAx was found to be useful to monitor organ function after liver transplantation.

The aim of this work was to evaluate the in-between day repeatability of LiMAx, its potential to accurately reflect the degree of liver damage in patients with cirrhosis and its diagnostic ability to detect cirrhosis; further to analyse its implication for the clinical management of patients undergoing liver surgery.

PATIENTS AND METHODS: Herein we report the results of prospective studies of 381 patients and 86 volunteers and the results of an analysis of 246 patients of a prospectively maintained database. In one retrospective study we analysed data of 1170 patients that had undergone liver surgery between 2006 and 2011 at our surgical department.

RESULTS: LiMAx showed an excellent in-between day repeatability in healthy controls (Intra-class correlation coefficient (ICC): 0.85 [95% CI: 0.69; 0.93]) and cirrhotic patients (ICC: 0.98 [95% CI: 0.94; 0.99]). In patients undergoing elective extra-abdominal surgery under general anaesthesia, analysis revealed no influence of general anaesthesia on liver function and LiMAx test results (ICC: 0.81 [95% CI: 0.60; 0.92]).

LiMAx showed strong negative correlation with MELD ($r_s = -0.69$; $p < 0.001$), Child-Pugh Score ($r_s = -0.71$; $p < 0.001$) and liver function tests in patients with liver cirrhosis. When patients were stratified according to disease severity, LiMAx results were not different between cirrhotic patients and cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

A cut-off LiMAx $< 240 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ diagnosed liver cirrhosis (Sensitivity 88%; Specificity 93%). Retrospective analysis of hospital controlling and clinical data from patients undergoing liver surgery at our department between 2006 and 2011 revealed decreasing rates of posthepatectomy liver failure and deaths related to liver failure after the implementation of a new perioperative management concept (LiMAx algorithm) that also considers liver function.

CONCLUSION: In summary we could demonstrate an excellent in-between day repeatability of the LiMAx test, its ability to mirror "true" actual liver function and grade

ABSTRACT

disease severity in cirrhotic patients and its ability to non-invasively diagnose liver cirrhosis. Beyond that, the implementation of the LiMAx test in the preoperative evaluation at our department seems to have contributed to increasing surgical safety of patients undergoing partial hepatic resections.

III. Einleitung

i Leberchirurgie und postoperative Leberinsuffizienz

24 leberchirurgische Zentren mit Lebertransplantationsprogrammen werden aktuell im Register der Deutschen Stiftung Organtransplantation geführt. Dennoch ist bundesweit die Zahl der Kliniken, welche leberchirurgische Eingriffe anbieten deutlich höher, werden doch zusehends auch kleine leberchirurgische Eingriffe in kommunalen Häusern durchgeführt. In komplexen Situationen (wie beispielweise zentrale Lage der Raumforderung nahe des Leberhilus, bilobuläre hepatische Raumforderungen, zentrale intrahepatische Cholestase oder begleitende Leberfunktionsstörung) sind interdisziplinäre Behandlungskonzepte erforderlich, um Patienten für eine radikale Leberteilresektion zu konditionieren und perioperative Risikofaktoren zu reduzieren. Die Durchführung derart komplexer Behandlungskonzepte ist nur durch eine multidisziplinäre Zusammenarbeit von radiologischen, interventionell-radiologischen, endoskopischen, intensivmedizinischen und chirurgischen Spezialisten in einschlägigen Zentren gewährleistet. Die Mortalitätsraten nach Leberteilresektionen konnten im Verlauf der letzten Jahrzehnte durch Implementierung moderner chirurgischer Behandlungsregimes gesenkt werden [1-3]. Kürzlich publizierte randomisiert kontrollierte Studien zeigten ein verbessertes Patientenüberleben verglichen mit Patienten, welche einer interventionell-radiologischen Behandlung zugeführt wurden [4, 5].

Vor allem erweiterte Resektionen ermöglichen bei lebergesunden Patienten in vielen Fällen eine totale Entfernung der makroskopischen Tumorlast. Leberresektionen von bis zu 75% der parenchymalen Organmasse werden als sicher beschrieben [6]. Dennoch sind geringe Volumina von verbleibendem funktionsfähigem Leberparenchym sowie eine verzögerte postoperative Leberregeneration maßgebliche Risikofaktoren für eine postoperativ auftretende Leberinsuffizienz [7, 8]. Weiterhin beeinflussen nachvollziehbarerweise perioperative Faktoren das postoperative Outcome und sollten ebenfalls vor großen hepato-chirurgischen Eingriffen berücksichtigt werden [9]. Das Auftreten von postoperativer Leberinsuffizienz stellt eine lebensbedrohliche Komplikation dar und beeinflusst maßgeblich den Genesungsprozess von Patienten nach leberchirurgischen Eingriffen [10]. In einer kürzlich publizierten Meta-Analyse wurde das Risiko im Rahmen einer postoperativen Leberinsuffizienz nach leberchirurgischen Eingriffen zu versterben

mit 0,7% - 9,1% beziffert; in Abhängigkeit des behandelten Patientenkollektivs ist mit eventuell auch höheren Versterberaten zu rechnen [11, 12]. Leberchirurgische Eingriffe gestalten sich bei Patienten mit bestehender Leberfunktionsstörung komplexer und stellen oftmals eine große Herausforderung für das behandelnde Ärzteteam dar. Hier ist a priori das Risiko für die Entstehung einer postoperativen Leberinsuffizienz schwerer kalkulierbar, ist doch das Ausmaß der Organeinschränkung konventionell nur anhand von Surrogatparametern der Leberfunktion zu evaluieren [13, 14]. Die präoperative Bestimmung dieser Parameter (Parameter der Lebersyntheseleistung wie Serumalbumin oder INR; Cholestaseparameter wie Bilirubin) sowie die Anwendung arithmetischer Modelle (beispielsweise Child-Pugh Score oder Model of End-stage Liver Disease) ermöglichen nur eine ungenügende Abschätzung der zu erwartenden postoperativen Leberfunktion [10, 15, 16]. Die akkurate Quantifizierung der tatsächlichen vorherrschenden individuellen Leberfunktion, die Abschätzung der residuellen Leberfunktion sowie die postoperative Überwachung der Leberregeneration stellen wichtige Pfeiler in einem optimierten perioperativen Behandlungskonzept dar, um leberchirurgischen Patienten das höchst mögliche Maß an operativer Sicherheit bieten zu können. Könnten hierdurch doch zum einen Patienten mit einem erhöhten Morbiditäts- bzw. Mortalitätsrisiko identifiziert und so alternativen Therapieoptionen zugeführt werden, zum anderen Patienten bei denen trotz präoperativer Risikokonstellation sicher eine Leberteilresektion erfolgen kann. Dennoch finden spezifische Leberfunktionstest zur Quantifizierung der individuellen Organfunktion gepaart mit präoperativen Evaluationskonzepten vor Leberteilresektion keine flächendeckende Anwendung in der klinischen Routine [17].

ii Quantifizierung der Leberfunktion mittels dynamischer Leberfunktionstests

Viele verschiedene Leberfunktionstests wurden in der Vergangenheit entwickelt, um die tatsächliche Organfunktion der Leber abzubilden und so dem behandelnden Arzt zusätzliche Informationen zur Einschätzung der Schwere der Einschränkung der Organfunktion zu liefern [17-19]. Hierbei werden unterschiedliche methodische Ansätze verfolgt. Der Indocyaningrün (ICG)-Test basiert beispielsweise auf einer ATP abhängigen Aufnahme eines Farbstoffes in den Hepatozyten und dessen unveränderte Ausscheidung in die Galle [20]; der Monoethylglycinxylylid (MEGX)-Test auf dem enzymatischen

EINLEITUNG

Umbau von Lidocain zu MEGX durch hepatische Zytochrom P (CYP) 450 Enzymkomplexe [21]; und ^{13}C -Atemtests auf einem selektiven leberspezifischen Abbau des Testsubstrats und der weiteren Abatmung des anfallenden ^{13}C -markierten Kohlenstoffdioxid Moleküls [18, 22].

Speziell diese ^{13}C -Atemtests haben den methodischen Vorteil der nicht-invasiven Messung des Abbauprodukts über die Atemluft und nicht, wie bei den anderen Tests, durch repetitive Blutabnahmen und Messungen der Serumkonzentration im Verlauf nach Substratapplikation. Das grundsätzliche Konzept von ^{13}C -Atemtests basiert auf dem Ersatz von ^{12}C -Gruppen durch ^{13}C -Gruppen in der molekularen Struktur des jeweiligen Substrats. Dieses wird in einem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in ein Abfallprodukt und $^{13}\text{CO}_2$ umgewandelt. Die ausgeatmete Menge an $^{13}\text{CO}_2$ lässt auf die Aktivität des geschwindigkeitsbestimmenden enzymatischen Schritts Rückschlüsse ziehen. Je höher die enzymatische Kapazität, desto höher der Anfall und die Abatmung an $^{13}\text{CO}_2$. Um in einem derartigen Modell selektiv die Leberfunktion abbilden zu können, ist allerdings das leberspezifische Vorkommen des involvierten Enzyms vorauszusetzen. ^{13}C -Atemtests zielen auf unterschiedliche Enzymgruppen (meist aus der CYP 450 Familie) in unterschiedlichen Zellkompartimenten [im Zytosol [23], im Mytochondrium [24] oder in den Microsomen [25]] des Hepatozyten ab. Historisch bedingt erfolgt die Substratapplikation bei ^{13}C -Atemtests vorwiegend anhand oraler Emulsionen.

Der an der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin entwickelte LiMAx (maximum liver function capacity) Test basiert auf eben diesem beschriebenen Prinzip [26]. Um die Vorteile eines metabolischen Testverfahrens mit einer intravenösen Applikation des Testsubstrats zu kombinieren - der zusätzliche Schritt der intestinalen Resorption bei oraler Verabreichung der Testsubstanz schwächt die leberspezifische Aussage des Modells ab - wurde eigens eine intravenös zu verabreichende ^{13}C -Methacetin Lösung entwickelt. Der LiMAx Test basiert auf der leberzellspezifischen Metabolisation von ^{13}C -Methacetin durch das ausschließlich in Hepatozyten vorkommende und gleichmäßig über alle Zellen des Leberazinus verteilte CYP 450 Isoenzym 1A2 [27]. ^{13}C -Methacetin wird nach Anflutung in der Leber zu Acetaminophen (Paracetamol) und $^{13}\text{CO}_2$ verstoffwechselt, welches wie bereits beschrieben mittels eines speziellen Gerätes (FLIP[®], Humedics GmbH, Berlin, Deutschland) in der Ausatemluft detektiert wird (Abbildung 1).

EINLEITUNG

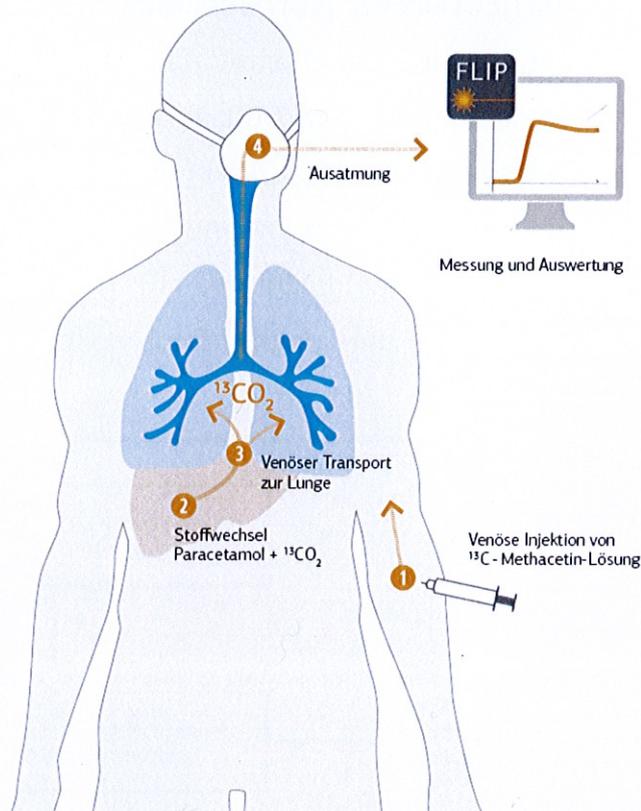


Abbildung 1: Funktionsprinzip des LiMAX Tests

Vorangegangene Studien zeigten die diagnostische Wertigkeit des Tests im Rahmen von leberchirurgischen Eingriffen und Lebertransplantationen. So konnte die anhand des LiMAX Tests gemessene verbleibende Leberfunktion am ersten postoperativen Tag als wichtiger unabhängiger Prädiktor für die Entstehung einer postoperativen Leberinsuffizienz (Trennwert: $85 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, Sensitivität 100 %, Spezifität 94 %) und hiermit assoziiertem postoperativen Versterben (Trennwert: $74 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, Sensitivität 100 %, Spezifität 93 %) postuliert werden [26]. Basierend auf diesen Erkenntnissen entwickelten Stockmann und Kollegen für Patienten vor leberchirurgischen Eingriffen ein präoperatives leberfunktionsorientiertes diagnostisches Behandlungskonzept [28]. Ebenfalls ist der Verlauf der postoperativen Leberregeneration mithilfe dieses Leberfunktionstests darstellbar [29]. Darüber hinaus konnte die Arbeitsgruppe nachweisen, dass sich die initiale Transplantatfunktion nach Lebertransplantation anhand des LiMAX Tests abbilden und so eine frühe Diagnose eines primären Organversagens stellen [30] und die anfängliche Organfunktion quantitativ klassifizieren lässt [31]. Abgesehen vom diagnostischen Nutzen im chirurgischen Bereich konnte auch im Rahmen anderer

EINLEITUNG

Krankheitsbilder (akutes Leberversagen [32], Sepsis [33]) die Wertigkeit des LiMAx Tests zur Einschätzung des individuellen Verlaufs gezeigt werden.

In ihren „Richtlinien für die klinische Evaluation diagnostischer Agens“ schlägt die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) eine systematische und einheitliche Evaluation von neuen Testmethoden vor, um so deren Nutzen und klinische Anwendbarkeit vergleichbar zu machen [34]. Ein vereinfachtes 3-Stufen Modell für die Evaluation von ^{13}C -Atemtests wurde kürzlich durch Afolabi und Kollegen postuliert (Abbildung 2) [35].

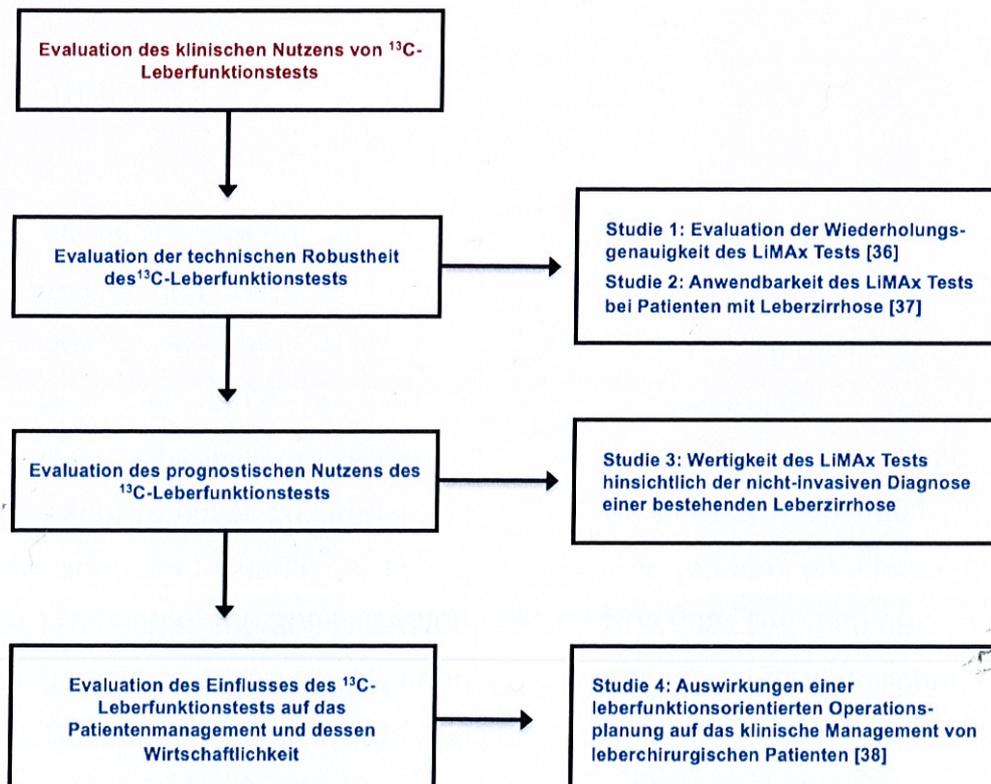


Abbildung 2: Modell zur klinischen Evaluation von ^{13}C -Leberfunktionstests (modifiziert nach Afolabi et al. [35])

iii Zielsetzung

Nachdem, wie oben beschrieben, bereits die prognostische Wertigkeit des LiMAx Tests in unterschiedlichsten klinischen Situationen gezeigt werden konnte, analysierten wir in dieser Arbeit den Richtlinien folgend

(I) dessen Reproduzierbarkeit an zwei unterschiedlichen Tagen in unterschiedlichen Patientenkollektiven,

(II) dessen Anwendbarkeit bei Patienten mit Leberzirrhose sowie die Korrelation der Testergebnisse mit etablierten Surrogatparametern der Leberfunktion in diesem Patientenkollektiv,

(III) dessen Wertigkeit hinsichtlich einer nicht-invasiven Diagnose einer bestehenden Leberzirrhose und

(IV) die Auswirkungen einer leberfunktionsorientierten Operationsplanung (LiMAX Algorithmus) auf das klinische Management von leberchirurgischen Patienten an unserem Zentrum, um so den klinischen Nutzen systematisch und umfassend zu beurteilen.

IV. Methodik

Die Arbeitsgruppe um Priv.-Doz. Dr. med. M. Stockmann beschäftigt sich seit 2003 eingehend mit der Entwicklung und Evaluation einer neuartigen Testmethode zur nicht-invasiven Bestimmung der individuellen enzymatischen Leberfunktionskapazität. So wurde der LiMAX Test entwickelt, welcher sich durch die intravenöse Injektion von ^{13}C -markierten Methacetin und die kontinuierliche „online“ Messung der $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Ratio in der Ausatemluft methodisch grundlegend von anderen ^{13}C -Atemtests unterscheidet [26]. Sämtliche dieser Promotion zu Grunde liegende Daten wurden im Rahmen von durch die Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin genehmigten Studien gesammelt (165/2003; 186/2004; EA2/089/05; EA2/061/08; EA2/066/09; EA1/149/13). Die prospektiven Untersuchungen wurden in Übereinkunft mit den ethischen Standards der Helsinki Deklaration aus dem Jahr 1964 durchgeführt. Alle Patienten und Probanden hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses das achtzehnte Lebensjahr vollendet und hatten ihr schriftliches Einverständnis gegeben. Die Durchführung der retrospektiven Auswertungen wurde aufgrund des Studiencharakters durch die Ethikkommission ohne ethische sowie rechtliche Bedenken eingestuft.

i Evaluation der Reproduzierbarkeit des LiMAX Tests

Studienkonzept

Zunächst wurde innerhalb eines großen Kollektivs von lebergesunden adulten Probanden (n=86) mittels einer einmaligen Messung der Referenzbereich des LiMAX Tests ermittelt. Die Testung erfolgte bei nüchternen Patienten (>3 Stunden Nahrungs-

karenz) vorzugsweise in den Morgenstunden, um den Einfluss von gesteigertem postprandialen hepatischem Blutfluss sowie Rauchen zu vermeiden. Weiterhin evaluierten wir die Reproduzierbarkeit des LiMAX Tests in einer Gruppe von 24 gesunden Probanden und 13 Patienten mit Leberzirrhose an zwei aufeinanderfolgenden Tagen. Bei weiteren 21 Patienten, welche sich einer elektiven extra-abdominellen Operation unterziehen mussten, wurde die Reproduzierbarkeit des LiMAX Tests am Tag vor sowie nach der Operation evaluiert, um den Einfluss einer Operation unter Allgemeinnarkose auf die Testergebnisse zu untersuchen. 14 (66,7%) dieser Patienten unterzogen sich einer Knieoperation - 13 hiervon mittels eines arthroskopischen Verfahrens - und 7 (33,3%) unterzogen sich allgemein chirurgischen Operationen - 6 hiervon einer Schilddrüsenoperation und 1 einer Lymphknotenentfernung in der Leiste.

Studienpopulation

Definierte Ausschlusskriterien für die in diese Studie eingeschlossenen lebergesunden Patienten waren das Bestehen einer bekannten Lebererkrankung, floride Alkoholkrankheit (Konsum von mehr als 20g Alkohol pro Tag, dies entspricht etwa 2 Gläsern Wein) und florider Drogenkonsum. Als gesunde Probanden galten Personen ohne bekannte Lebererkrankung, mit normwertigem Leberlabor und ohne regelmäßige Einnahme relevanter pharmakologischer Substanzen, ausgenommen oraler Kontrazeptiva. Weiterhin qualifizierten sich ausschließlich Patienten ohne bekannte Lebererkrankung - evaluiert anhand der medizinischen Vorgeschichte, einer körperlichen Untersuchung sowie eines aktuellen Leberlabors - für die Wiederholungsmessungen.

Gesunde Probanden wurden mittels Schneeballsystem im Bekanntenkreis von studentischen Mitarbeitern und Doktoranden unserer Arbeitsgruppe akquiriert. Für die Testungen der Wiederholungsgenauigkeit erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung in pekuniärer Form. Chirurgische Patienten wurden über unsere chirurgischen Stationen bzw. in Kooperation mit Dr. Tobias Jung vom Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Zusätzlich wurde die Reproduzierbarkeit des LiMAX Tests in 13 Patienten mit histologisch oder klinisch wahrscheinlicher Leberzirrhose im Rahmen einer weiteren Untersuchung analysiert (nicht publizierte Daten).

ii Anwendbarkeit des LiMAx Tests in Patienten mit Leberzirrhose

Studienkonzept

In einer Kohorte von 347 Patienten mit Leberzirrhose verglichen wir LiMAx Test Resultate mit allgemein akzeptierten Parametern der Leberfunktion und etablierten Prognose-Modellen [Model of End-stage Liver Disease (MELD), Child-Pugh Score (CPS)], welche die Krankheitsschwere von Patienten mit Leberzirrhose abbilden. Unter allen Patienten hatten 78 Patienten (22,5%) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses einen transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPS). Um hieraus resultierende etwaige die Testmethodik beeinflussende hämodynamische Faktoren zu berücksichtigen, analysiert wird diese Subgruppe separat. Die Testung erfolgte bei nüchternen Patienten (>3 Stunden Nahrungskarenz) vorzugsweise in den Morgenstunden, um den Einfluss von gesteigertem postprandialem hepatischem Blutfluss sowie Rauchen oder erfolgter Medikamenteneinnahme zu vermeiden.

Weiterhin griffen wir auf Daten der in der oben beschriebenen Studie eingeschlossenen 86 gesunden Probanden zurück, um Vergleiche zwischen Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlicher Krankheitsschwere und gesunden Probanden abbilden zu können.

Studienpopulation

Definierte Ausschlusskriterien für diese Studie waren ein bestehendes akutes Leberversagen (ebenfalls akutes auf chronisches Leberversagen), eine bestehende akute Verschlechterung der Lebererkrankung (akute aszitische oder akute enzephalopathische Dekompensation, stattgehabte Ösophagusvarizenblutung) sowie die Anwendung von Leberersatztherapien zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.

347 Patienten mit bestehender Leberzirrhose - histologisch gesichert oder der klinische Verdacht einer Leberzirrhose - wurden zwischen Juni 2008 und November 2013 über verschiedene Leberambulanzen sowie gastroenterologische Stationen der Charité - Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. 212 (61,1%) dieser Patienten wurden elektiv zur Lebertransplantation evaluiert, 77 (22,2%) waren Ambulanzpatienten und 58 (16,7%) waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses auf gastroenterologischen Stationen hospitalisiert. Bei Letzteren erfolgte der Studieneinschluss und die Testungen vor Entlassung aus dem Krankenhaus und nach erfolgreicher Therapie des Aufnahmegrundes.

iii Wertigkeit des LiMAx Tests hinsichtlich der nicht-invasiven Diagnose einer bestehenden Leberzirrhose

Studienkonzept

Es wurde anhand intraoperativ gewonnener chirurgischer Organproben von 246 Patienten die diagnostische Wertigkeit des LiMAx Tests zur nicht-invasiven Identifizierung einer histologisch gesicherten Leberzirrhose evaluiert. Weiterhin verglichen wir die Wertigkeit des LiMAx Tests zur Diagnose einer bestehenden Leberzirrhose mit einem nicht-invasiven, auf Blutparametern basierenden Fibrose-Index - dem AST to platelet ratio Index (APRI) [39]. Anhand eines willkürlich gesetzten Datums teilten wir unsere Patienten in ein Evaluierungs- sowie folglich in ein Validierungskollektiv, um einerseits den optimalen Trennwert zur Identifizierung einer bestehenden Leberzirrhose zu terminieren und andererseits diesen gesondert zu validieren. Das Evaluierungskollektiv bestand aus 65 Patienten, welche vor dem 01.01.2006 - das Validierungskollektiv aus 181 Patienten, welche nach dem 31.12.2005 in prospektiv durchgeführte Studien an unserem Zentrum eingeschlossen wurden.

Studienpopulation

Wir analysierten Daten von Patienten, welche sich zwischen September 2004 und September 2011 an der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin einem leberchirurgischen Eingriff oder einer Lebertransplantation unterzogen hatten und in mehrere prospektive Studien eingeschlossen worden waren [26, 28, 31]. Im Rahmen dieser Studien war unter anderem die unmittelbare präoperative Leberfunktion evaluiert worden. Allerdings waren für diese retrospektive Analyse aus einer prospektiv geführten Datenbank ausschließlich Patienten einzuschließen, bei denen präoperative LiMAx Resultate vorlagen und intraoperativ Leberparenchymproben gewonnen werden konnten.

Basierend auf diesen Einschlusskriterien konnten Daten von 246 Patienten für die folgende Analyse verwendet werden. 182 (74,0%) Patienten hatten sich einer Leberteilektomie unterzogen und 64 (26,0%) Patienten mit chronischer Lebererkrankung einer Lebertransplantation. Der Grund des leberchirurgischen Eingriffs war in 61,1% onkologischer Ursache [Klatskin Tumor (n=54), hepatozelluläres Karzinom (n=42), kolorektale Lebermetastasen (n=32), cholangiozelluläres Karzinom (n=22)] und in 11,4%

(n=28) der Fälle anderer Genese. Grunderkrankung der Patienten mit terminaler Lebererkrankung war in 10,2% (n=25) virale Hepatitis, in 8,5% (n=21) alkoholische Lebererkrankung, in 4,4% (n=11) cholestatischer und in 4,4% (n=11) anderer Genese.

Probengewinnung und Bestimmung des Fibroseausmaßes.

Proben von Leberparenchym wurden entweder von explantierten Organen oder Resektionspräparaten gewonnen. Um möglichst die prädominante histologische Morphologie und so eine repräsentative Gesamteinschätzung des Fibroseausmaßes zu gewährleisten, erfolgte die Analyse mehrerer Präparate aus unterschiedlichen Lebersegmenten durch zwei erfahrene und unabhängige Pathologen. In onkologischen Resektionspräparaten erfolgte routinemäßig die Gewinnung von histologischen Proben im Abstand von mindestens 3 Zentimetern zum Tumor entlang der proximalen Resektionslinie. Die Gewebeproben wurden direkt nach der Gewinnung in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Mittels zweier Standardfärbungen - H&E sowie Masson-Trichrom-Färbung - wurden die Entzündungsaktivität sowie der Fasergehalt dargestellt. Alle gewonnenen Proben wurden unabhängig von zwei Pathologen analysiert und deren Fibroseausmaß anhand der Ishak Klassifikation bestimmt [40]. Beide Pathologen waren hinsichtlich der Diagnose, der Testresultate und anderer klinischer Informationen verblindet.

iv Auswirkungen einer leberfunktionsorientierten Operationsplanung auf das klinische Management von leberchirurgischen Patienten

Studienkonzept

In einer retrospektiven Studie von Daten des Krankenhauscontrollings wurden alle elektiven leberchirurgischen Eingriffe (Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) Code 5-502) der Jahre 2006 bis 2011 hinsichtlich der Entwicklung relevanter klinischer Parameter (Alter, Geschlecht, Grund der Lebererkrankung, Art der Leberteileresektion, American Society of Anesthesiologists (ASA) Score, erfolgte Portalvenenembolisation, präoperative Drainageanlage, Operationsdauer) und postoperativer Parameter (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) Score evaluiert nach postoperativer Übernahme auf die Intensivstation, Rate postoperativer Leberinsuffizienzen und hieraus resultierender Todesfälle, Gesamttodesfälle, Dauer des

METHODIK

postoperativen Aufenthaltes auf einer Intensivstation sowie des gesamten Krankenhausaufenthaltes) analysiert.

In einem weiteren Schritt wollten wir die Auswirkungen nach Implementierung einer leberfunktionsorientierten Operationsplanung (LiMAX Algorithmus; Abbildung 3 [28]) in die präoperative Routine unseres Zentrums auf ebendiese Parameter hin analysieren. Hierfür verwendeten wir das statistische Verfahren des Propensity Score-Matching, um Patienten vor (2006-07) und nach der Implementierung dieses Behandlungskonzeptes (2010-11) miteinander zu vergleichen.

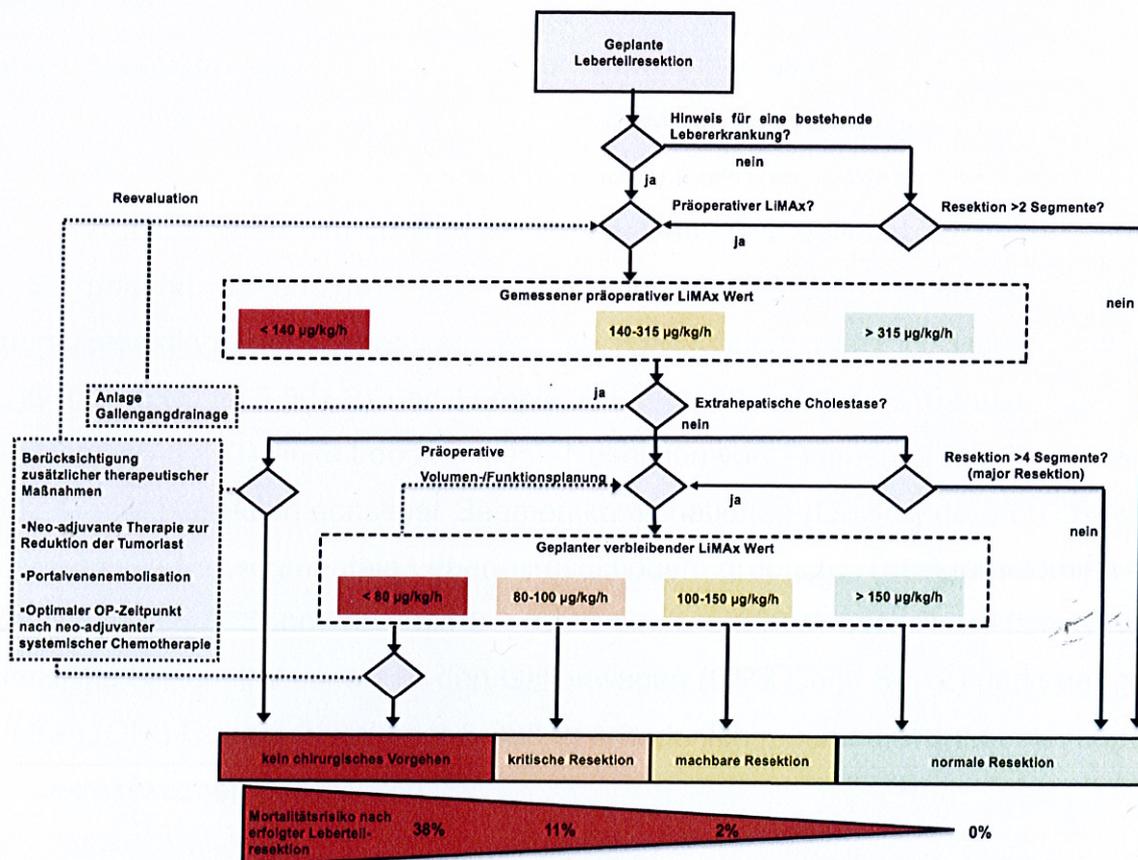


Abbildung 3: Klinischer Entscheidungsbaum zur leberfunktionsorientierten Operationsplanung - der LiMAX Algorithmus (nach Stockmann et al.[28])

Studienpopulation

Die Studienperiode zwischen 01.01.2006 und 31.12.2011 wurde gewählt, da sich diese um den Zeitraum der Implementierung des LiMAX Algorithmus an unserem Zentrum erstreckt. LiMAX Resultate wurden von 2006 bis 2007 nicht zur klinischen Entscheidungsfindung herangezogen, zwischen 2008 und 2009 wurde die Testmethode

in die klinische Routine implementiert und ab 2010 fand der LiMAx Algorithmus regelhaft bei elektiven Leberteilresektionen an unserem Zentrum in der präoperativen Diagnostik Anwendung.

Den Ausschlusskriterien folgend wurden Datensätze von Enukeationen und Wedge-Resektionen, Associated Liver Partition with Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS) Prozeduren, Notfalleingriffen und Operationen mit zusätzlichen großen intraabdominellen Eingriffen nicht berücksichtigt. Codierte International Classification of Disease (ICD10) Codes K70.3 und K74.6 bestätigten das Vorhandensein einer Leberzirrhose.

Definitionen

Um den Sterbegrund zu identifizieren, wurden Patientenakten von Verstorbenen separat aufgearbeitet. Postoperative Leberinsuffizienz wurde, der Definition der internationalen Study Group of the Liver folgend, basierend auf den INR-Werten sowie den gesamt Serumbilirubin-Werten am fünften postoperativen Tag definiert [41]. Alle Patienten wurden anhand der erfolgten Leberteilresektion in 4 Gruppen unterteilt: Segmentale Leberteilresektion, Hemihepatektomie links (OPS Code 5-502.1), Hemihepatektomie rechts (OPS Code 5-502.2) und komplexe Leberteilresektionen. Segmentresektionen (OPS Code 5-502.0), linke Lobektomien - Resektion von Segment 2 und 3 - (OPS Code 5-502.4) und Resektion sonstiger Segmentkombinationen (OPS Code 5-502.5) wurden in der Analyse als „segmentale Leberteilresektionen“ gruppiert. Trisektorektomien per se - Resektionen von Segment 4 bis 8 - (OPS Code 5-502.3) oder Resektionen, welche zusätzliche Rekonstruktionen an den Gallenwegen (OPS Code 5-512) und/oder großen Gefäßen (OPS Code 5-388.6 oder 5-388.9) erforderlich machten, wurden als „komplexe Leberteilresektionen“ klassifiziert.

v Bestimmung der enzymatischen Leberfunktion mittels LiMAx

Wie eingehend bereits beschrieben, ist der grundlegende Gedanke der LiMAx Test Methodik, die Vorteile eines metabolischen Testverfahrens mit einer intravenösen Applikation von ^{13}C -Methacetin zu kombinieren, um so ausschließlich den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in den Hepatozyten zu analysieren - die Aktivität der CYP1A2 Isoenzymklasse. Somit soll spezifisch auf die enzymatische Leberfunktion geschlossen werden. Die Klasse der CYP 450 1A2 Isoenzyme unterliegt, im Gegensatz zu anderen CYP 450 Subklassen, kaum genetischen Polymorphismen und deren

METHODIK

Aktivität ist ebenfalls geringer durch den Abbau von Medikamenten beeinflusst [42]. Das ^{13}C -markierte Methacetin wird nach schneller Anflutung in der Leber zu Paracetamol (Acetaminophen) sowie $^{13}\text{CO}_2$ metabolisiert, welches über die Lunge abgeatmet wird. Methacetin selbst ist als unbedenklich einzuschätzen und es ist aufgrund der gewählten Testdosis mit keinen hepatotoxischen Effekten zu rechnen. Bei der Applikation von 2 mg/kg KG Methacetin fallen bei einem 80 kg wiegenden Patienten eine Paracetamol-Dosis von 160 mg an; hier ist die Tageshöchstdosis von 4 g Paracetamol entgegenzustellen. Die speziell für den LiMAX Test zu verwendende intravenöse Lösung ist noch nicht am Markt erhältlich, kann jedoch von Krankenhausapotheken unproblematisch eigenverantwortlich hergestellt werden.

Die Durchführung des LiMAX Tests erfolgt am liegenden Patienten nach einer Nüchternheit von mindestens 3 Stunden (klares kohlenstoffsaurefreies Wasser kann in kleinen Mengen bis kurz vor der Testdurchführung zu sich genommen werden). Zu Beginn des Tests wird in einer etwa 10-minütigen Messung das native individuelle Verhältnis von $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft mittels eines speziellen Gerätes (Fast Liver Investigation Package (FLIP[®]) Humedics GmbH, Berlin) bestimmt. Im Anschluss daran erfolgt die intravenöse Injektion von ^{13}C -Methacetin im Bolus, gefolgt von einer Injektion von 20 ml Natriumchlorid Lösung. Wie bereits beschrieben resultiert dies je nach Leberfunktion in einem starken oder weniger starken Anstieg der $^{13}\text{CO}_2$ Konzentration in der Ausatemluft des Patienten. Der LiMAX Wert gibt die maximale Umsetzungskapazität des CYP1A2 für ^{13}C -Methacetin an und errechnet sich aus einer kinetischen Analyse über maximal 60 Minuten gemäß der folgenden Formel:

$$\text{LiMAX} = \frac{\text{DOB}_{\text{max}} * \text{Standard } ^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2 \text{ Ratio} * \text{CO}_2 \text{ Produktion} * \text{molare Masse } (^{13}\text{C-Methacetin})}{\text{Körpergewicht}}$$

Klinisch entspricht der LiMAX der aktuellen und individuellen maximalen Leberfunktionskapazität.

vi Statistische Analyse

Kategoriale Variablen wurden als Anzahl und Prozentsatz angegeben. Je nach Datenverteilung der kontinuierlichen Variablen (bestimmt anhand des Shapiro-Wilk Tests) erfolgte die deskriptive Darstellung mittels Mittelwert \pm Standardabweichung (bei Normalverteilung) und Median und Interquartilabstand, welcher der 25% und 75%

METHODIK

Perzentile entspricht (bei Nicht-Normalverteilung). Korrelationsanalysen wurden entsprechend mittels Pearson Korrelation (bei Normalverteilung) oder Spearman Rang-Korrelation (bei Nicht-Normalverteilung) durchgeführt. Um die Wiederholungsgenauigkeit des LiMAx Tests zwischen zwei Messungen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zu analysieren wandten wir die Intra-Klassen Korrelation (IKK) an. Die Klassifizierung erfolgte nach schwacher Übereinstimmung (IKK = 0,00-0,40), moderater Übereinstimmung (IKK = 0,40-0,75) und exzellenter Übereinstimmung (IKK > 0,75). Analysen von Parametern an zwei aufeinanderfolgenden Testtagen wurden anhand des t-Tests für abhängige Stichproben oder des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Tests durchgeführt. Zum Mittelwertvergleich zwischen 2 Gruppen verwendeten wir je nach Datenlage den Student t-Test für normalverteilte Variablen und den Mann-Whitney U Test für Daten ohne Normalverteilung. Mittelwertvergleiche zwischen mehr als zwei Gruppen wurden anhand des Kruskal Wallis Tests durchgeführt.

Um die diagnostische Wertigkeit des LiMAx Tests hinsichtlich einer vorhandenen Zirrhose zu analysieren, berechneten wir die Receiver Operating Charakteristik (ROC) Kurve und deren Fläche (Area under the ROC curve). Der optimale Trennwert wurde für die höchste Sensitivität bei gleichzeitiger höchster Spezifität festgelegt.

Um Trends über die Jahre der mit leberchirurgischen Eingriffen verbundenen Variablen zu analysieren, wandten wir den Cochran-Armitage Test an. Hier wurden fehlende Variablen (ASA Score) mittels multipler Imputation geschätzt und anhand eines multivariaten Modells zugeteilt. Um den Einfluss der neu eingeführten leberfunktionsorientierten Evaluation auf perioperative Variablen zu analysieren, wurde zunächst für jeden Patienten aus den Jahren 2006-7 und 2010-11 der individuelle Propensity Scores anhand eines logistischen Regressionsmodells (basierend auf den Variablen: Geschlecht, Alter, ASA Score, Diagnose, manifeste Leberzirrhose, Art der Leberresektion, durchgeführte Rekonstruktion von Gefäßen oder Gallengängen, Operationsdauer) berechnet. In weiterer Folge wurden Patientenpaarungen aus beiden Zeiträumen anhand des berechneten Propensity Scores gebildet (Patienten mit dem ähnlichsten Näherungswert bildeten Paare). Die Charakteristika der gefundenen Paarungen wurden unter Anwendung des McNemar Tests verglichen.

Eine berechnete zweiseitige Fehlerwahrscheinlichkeit von kleiner 5% ($p < 0,05$) wurde als statistisch signifikant gewertet. Zusätzliche statistische Unterstützung erhielt der Autor durch zwei erfahrene medizinische Statistiker (Prof. Dr. rer. nat. Wernecke und Prof. Dr.

METHODIK

rer. nat. P. Martus). Alle Analysen wurden mittels IBM SPSS Statistics für Windows Version 20.0 - 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences - IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Das Propensity Score matching erfolgte mittels R Version 3.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

V. Ergebnisse

i Evaluation der Reproduzierbarkeit des LiMAX Tests

Zur Ermittlung der Referenzwerte wurde an 86 lebergesunden Probanden der LiMAX Test durchgeführt. Die LiMAX Werte in diesem großen Kollektiv rangierten im Mittel um 430 ± 86 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (IQR:365-478 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$). Ein LiMAX Trennwert von 311 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ wurde in dieser Studie als einseitige Normwertgrenze ermittelt (5% Perzentile im gesunden Kollektiv) (Tabelle 1). Die LiMAX Werte zeigten sich nicht beeinflusst durch das Geschlecht ($p=1,00$) und korrelierten ebenfalls nicht signifikant mit dem Alter ($r_s=-0,31$; $p=0,31$) oder dem BMI ($r_s=0,12$; $p=0,73$) der Probanden.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika von 86 gesunden Probanden

	Normwerte	Probanden
Geschlecht M/W		48/38
Alter [Jahre]		30 \pm 10
BMI [kg/m²]	< 25 ^a	23,2 \pm 2,7
ALT [U/L]	< 41 ^a	18,3 \pm 8,3
AST [U/L]	< 37 ^a	21,8 \pm 8,0
GGT [U/L]	8-61 ^a	15,6 \pm 9,0
Serum Bilirubin [mg/dL]	< 1.2 ^a	0,6 \pm 0,3
LiMAX [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]	> 311 ^b	430 \pm 86

^a Referenzwerte des Labors ^b analysiert in diesem Kollektiv
Angaben in Mittelwert und Standardabweichung

Um die Reproduzierbarkeit zu testen unterzogen wir 24 Patienten an zwei aufeinander folgenden Tagen LiMAX Testungen. Zwischen beiden Tagen unterschieden sich weder Blutparameter noch LiMAX Werte statistisch signifikant voneinander. Der mittlere LiMAX am Tag 1 war 490 ± 118 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und 483 ± 131 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ am zweiten Tag. Dies ergab eine mittlere prozentuelle Abweichung -1 ± 13 % (7 ± 68 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) zwischen beiden Tagen (Tabelle 2). In einer zweiten Gruppe analysierten wir den Einfluss einer Allgemeinnarkose auf die Leberfunktion und die LiMAX Testresultate. Auch in dieser Gruppe von

ERGEBNISSE

anamnestisch und laborparametrisch lebergesunden 21 Patienten unterschieden sich die LiMAx Werte am präoperativen und ersten postoperativen Tag nicht signifikant. Der mittlere präoperative LiMAx lag bei 357 ± 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und am ersten postoperativen Tag bei 350 ± 67 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Dies ergab eine mittlere prozentuelle Abweichung 2 ± 11 % (8 ± 39 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) zwischen beiden Tagen. Auch in der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der LiMAx Resultate zwischen beiden Testtagen. Die Child-Pugh Klassen waren wie folgt: Child-Pugh A 1 Patient (7.7%), Child-Pugh B 6 Patienten (46.6%) und Child-Pugh C 6 Patienten (46.6%). Der mittlere MELD Score lag bei 19 ± 7 Punkten. Der Großteil der Patienten zeigte keinen oder nur milden Aszites ($n=10$; 76,9%), bei 69,2% ($n=9$) bestanden Ösophagusvarizen und 46,2% ($n=6$) zeigten eine bestehende hepatische Enzephalopathie Grad I nach West Haven. Die mittleren LiMAx Werte an beiden Testtagen (Tag 1: 97 ± 67 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; Tag 2: 94 ± 61 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) waren deutlich verringert im Vergleich zu denen der gesunden Probanden. Die mittlere prozentuelle Abweichung zwischen beiden Testtagen war $-0,3 \pm 22$ % (2 ± 18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) (Tabelle 3).

Die individuelle Reproduzierbarkeit berechnet anhand der Intra-Klassen Korrelation lag in der Gruppe der gesunden Probanden bei 0,85 (95% KI: 0,69-0,93), in der Gruppe der Narkose Patienten bei 0,81 (95% KI: 0,60-0,92) und in der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose bei 0,98 (95% KI: 0,94-0,99) (Abbildung 4).

Tabelle 2: LiMAx Normwert und Wiederholungsgenauigkeit bei gesunden Probanden

	Probanden
LiMAx [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]	453 (IQR 365-478)
LiMAx Normwert (einseitig) [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]	>315
Wiederholungsgenauigkeit des LiMAx Tests (IKK)	0,85 (95% KI 0,69 - 0,93)

ERGEBNISSE

Tabelle 3: Testresultate an zwei aufeinanderfolgenden Tagen von gesunden Probanden (n=24), Patienten unter Allgemeinnarkose (n=21) und Patienten mit Leberzirrhose (n=13)

	Gesunde Probanden		Patienten in Narkose		Patienten mit Leberzirrhose	
	Tag 1	Tag 2	Tag 1	Tag 2	Tag 1	Tag 2
Geschlecht M/W	19 (79,2)/5 (20,8)		10 (47,6)/11 (52,4)		11 (84,6)/2 (15,4)	
Alter [Jahre]	29±7		34±12		52±6	
BMI [kg/m ²]	22,4±2,0		26,5±3,9		26,3±3,6	
ALT [U/L]	23,5±7,1	23,5±7,1	28,8±19,5	24,8±15,8	45,0±31,2	65,9±62,2
AST [U/L]	28,7±9,5	28,7±9,5	25,8±8,3	24,1±8,6	62,7±28,0	72,9±39,9
GGT [U/L]	18,9±7,2	18,9±7,2	22,3±19,6	21,0±18,6 ^a	162,1±349,3	279,0±554,4
Serum Bilirubin [mg/dL]	1,0±0,7	1,0±0,7	0,6±0,3	0,7±0,4	5,2±5,2	6,4±6,5
LiMAX [µg/kg/h]	490±118	490±118	357±60	350±67	97±67	94±61

^a Signifikante Unterschiede zwischen beiden Testtagen; p<0.05
Angaben in Mittelwert und Standardabweichung

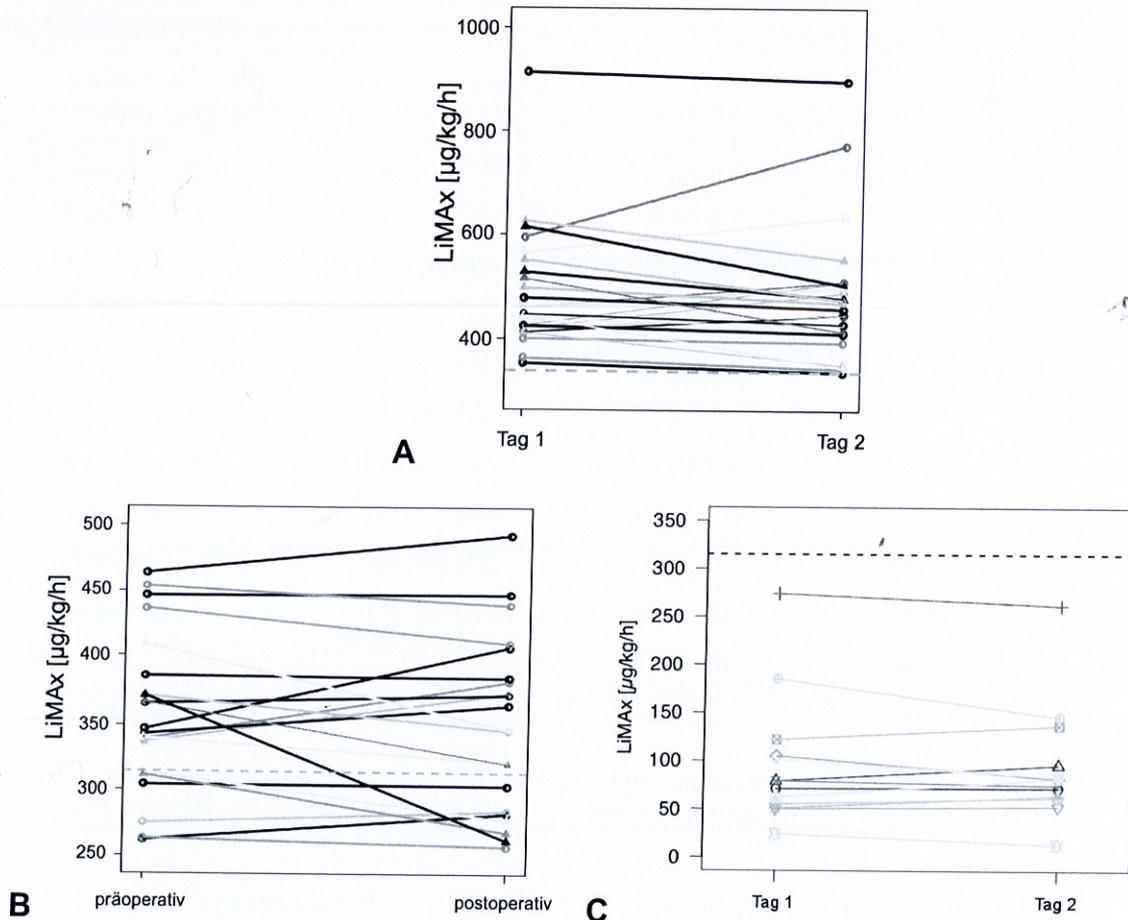


Abbildung 4: Wiederholungsgenauigkeit von [A] gesunden Probanden (n=24), [B] Patienten unter Allgemeinnarkose (n=21) und [C] Patienten mit Leberzirrhose (n=13)

ERGEBNISSE

ii Anwendbarkeit des LiMAX Tests in Patienten mit Leberzirrhose

Um die Anwendbarkeit des LiMAX Tests in Patienten mit Leberzirrhose zu evaluieren und die Testergebnisse mit allgemein akzeptierten Parametern der Leberfunktion zu vergleichen, führten wir eine einmalige LiMAX Testung bei 347 Patienten mit Leberzirrhose durch. Für die weitere Analyse behandelten wir 78 Patienten mit Leberzirrhose und TIPS als separate Subgruppen. Um die Ergebnisse mit denen von Lebergesunden vergleichen zu können, wurden zusätzlich Resultate von 86 gesunden Probanden herangezogen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Studienpatienten

	Probanden n=86	Zirrhotiker n=269	Zirrhotiker mit TIPS n=78	p-Wert ^a
Alter [Jahre]	28 (24-32)	56 (49-61)	56 (51-61)	0,69
Geschlecht M/W	48 (55,8%)/38 (44,2%)	148 (68,4%)/85 (31,6%)	52 (66,7%)/26 (33,3%)	0,78
BMI [kg/m ²]	23,0 (20,9-25,1)	26,8 (23,6-29,7)	25,9 (23,1-29,7)	0,34
Ätiologie [%]				
alkoholisch	-	131 (36,9%)	51 (65,4%)	0,06
virale Hepatitis	-	66 (18,6%)	12 (15,4%)	
cholestatisch	-	11 (3,1%)	1 (1,3%)	
andere	-	61 (24,2%)	14 (17,9%)	
AST [U/L]	24 (20-27)	60 (44-94)	50 (37-68)	<0,01
ALT [U/L]	19 (15-25)	37 (25-63)	29 (21-43)	<0,01
GGT [U/L]	15 (11-21)	89 (43-168)	106 (49-231)	0,11
Serum Bilirubin [mg/dL]	0,6 (0,4-0,8)	2,8 (1,4-4,4)	2,2 (1,1-3,8)	0,03
Serum Albumin [g/dL]	4,4 (4,2-4,6)	3,2 (2,8-3,6)	3,1 (2,8-3,5)	0,25
Prothrombin Zeit [%]	94 (89-100)	59 (49-72)	62 (51-74)	0,35
Kreatinin [mg/dL]	0,84 (0,72-0,96)	0,86 (0,69-1,06)	0,91 (0,78-1,29)	<0,01
Thrombozyten [x10 ⁹ /L]	226 (188-253)	89 (64-1317)	108 (77-162)	<0,01
LiMAX [µg/kg/h]	412 (365-479)	95 (53-153)	112 (66-173)	0,12
MELD		15 (11-19)	15 (12-19)	0,99
Child-Pugh Score		8 (7-10)	9 (7-10)	0,73

^a Unterschiede zwischen Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne TIPS
Angaben in Anzahl und Prozentsatz oder Median und Interquartilabstand

Die LiMAX Ergebnisse von gesunden Probanden unterschieden sich signifikant von denen der Patienten mit Leberzirrhose [412 (365-479) µg/kg/h vs. 99 (57-160) µg/kg/h; p<0,001]. Die LiMAX Resultate von Patienten mit Leberzirrhose korrelierten stark mit

ERGEBNISSE

etablierten mathematischen Modellen zur Evaluierung der Krankheitsschwere (MELD: $r_s=-0,69$; $p<0,001$ und Child-Pugh Score: $r_s=-0,71$; $p<0,001$) sowie mit Surrogatparametern der Leberfunktion (Prothrombin Zeit: $r_s=0,81$; $p<0,001$; Serumalbumin Spiegel: $r_s=0,76$; $p<0,001$ und Thrombozytenzahl: $r_s=0,49$; $p<0,001$).

Analysierte man die enzymatische Leberfunktionskapazität innerhalb der einzelnen Child-Pugh Klassen, zeigten sich signifikante Unterschiede der LiMAX Resultate von gesunden Probanden [412 (365-479) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$] und als Child-Pugh A klassifizierte Patienten [181 (144-227) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; $p<0,001$] sowie Unterschiede innerhalb der einzelnen Child-Pugh Klassen: A gegen B [96 (62-132) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; $p<0,001$] und B gegen C [52 (37-81) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; $p<0,001$]. Abbildung 5 zeigt LiMAX Resultate von gesunden Probanden und Patienten mit Leberzirrhose gruppiert anhand ihres aktuellen Child-Pugh Scores in Punkten. Unterschiede waren hier zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Child-Pugh Score 5, $p<0,001$; Patienten mit Child-Pugh Score 5 und Child-Pugh Score 6, $p<0,01$; Patienten mit Child-Pugh Score 6 und Child-Pugh Score 7, $p=0,01$; Patienten mit Child-Pugh Score 7 und Child-Pugh Score 8, $p=0,24$; Patienten mit Child-Pugh Score 8 und Child-Pugh Score 9, $p=0,04$; Patienten mit Child-Pugh Score 9 und Child-Pugh Score 10, $p=0,34$; Patienten mit Child-Pugh Score 10 und Child-Pugh Score 11, $p=0,05$; Patienten mit Child-Pugh Score 11 und Child-Pugh Score 12, $p=0,49$; Patienten mit Child-Pugh Score 12 und Child-Pugh Score 13, $p=0,60$.

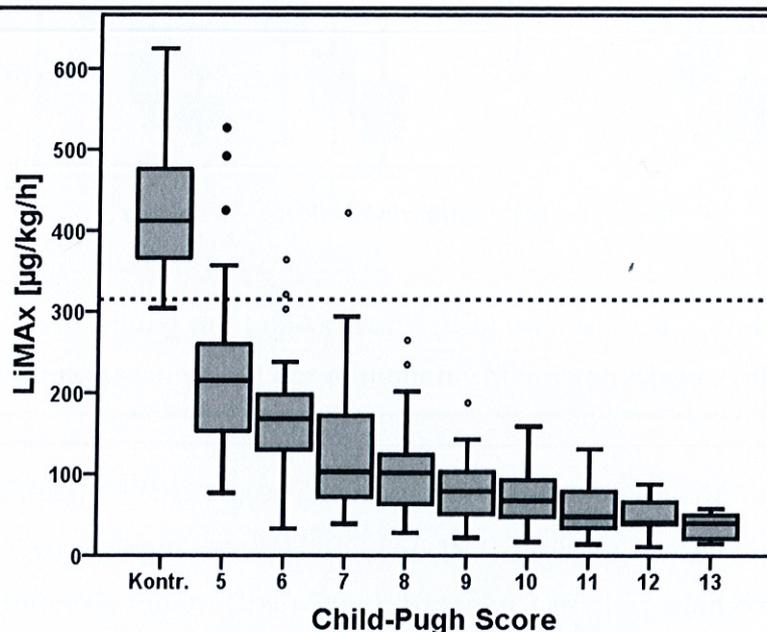


Abbildung 5: Verteilung der LiMAX Werte (Box und Whiskers Plot) im gesunden (n=86) und zirrhotischen Kollektiv (n=269)

ERGEBNISSE

Gruppierten wir diese Patienten anhand ihrer Grunderkrankung und des aktuellen Child-Pugh Scores, zeigten Patienten mit cholestatischer Lebererkrankung tendenziell höhere LiMAX Resultate im Vergleich zu Patienten mit Lebererkrankungen anderer Genese und ähnlicher Krankheitsschwere (Abbildung 6). Unterschiede zwischen Patienten mit cholestatischer Lebererkrankung waren gegenüber Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose: Child-Pugh A, $p=0,12$; Child-Pugh B, $p=0,01$ und Child-Pugh C, $p=0,39$; gegenüber Patienten mit viraler Genese Child-Pugh A, $p=0,15$; Child-Pugh B, $p=0,04$; Child-Pugh C, $p=0,25$; und gegenüber Patienten mit anderer Genese Child-Pugh A, $p=0,04$; Child-Pugh B, $p=0,02$ und Child-Pugh C, $p=0,43$.

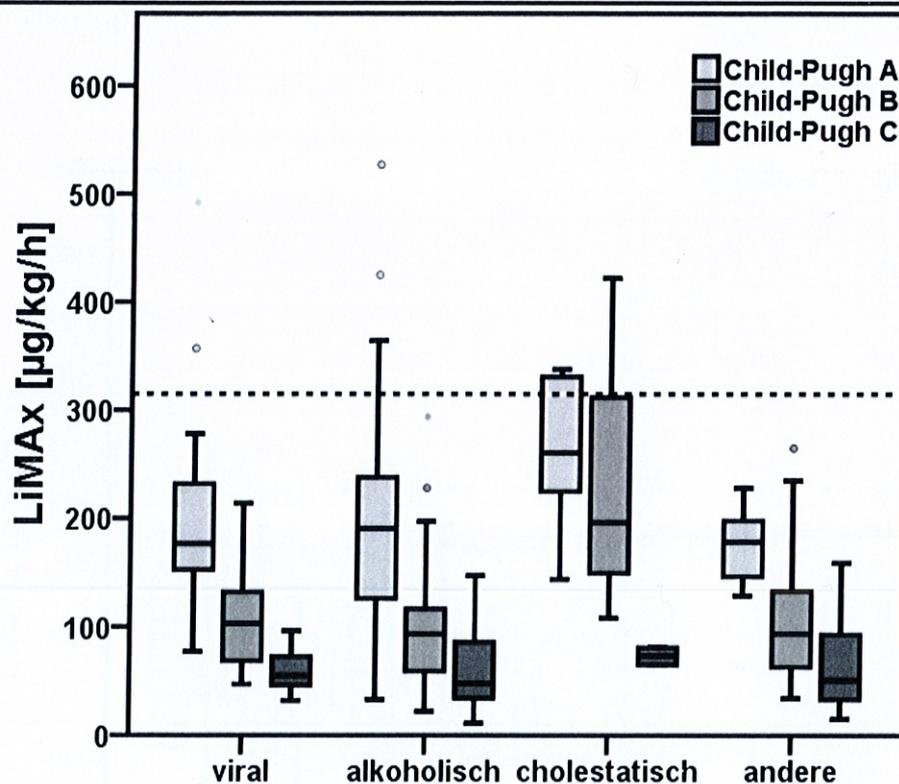


Abbildung 6: Verteilung der LiMAX Werte (Box und Whiskers Plot) anhand der Grunderkrankung und der aktuellen Child-Pugh Klasse (n=269)

Patienten mit Aszites (n=170) zeigten geringe LiMAX Werte verglichen mit Patienten ohne Aszites [76 (48-120) µg/kg/h versus 131 (77-192) µg/kg/h; $p<0,001$]. Gruppierten wir allerdings die Patienten nach Child-Pugh Klassen, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit beziehungsweise ohne Aszites hinsichtlich ihrer

ERGEBNISSE

anhand des LiMAX Test gemessenen Leberfunktion (Child-Pugh B versus Child-Pugh C, $p=0,08$).

Gruppierten wir nun 269 Patienten mit Leberzirrhose und 78 Patienten mit Leberzirrhose und intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) anhand ihrer Krankheitsschwere (gemäß Child-Pugh Score), um einen eventuellen Einfluss eines TIPS auf die Testergebnisse zu identifizieren, zeigten sich weder Unterschiede der Surrogatparameter der Leberfunktion (Serum Albumin, Prothrombin Zeit) noch Unterschiede der LiMAX Testergebnisse (Abbildung 7). Unterschiede waren zwischen Patienten mit Zirrhose ohne, beziehungsweise mit TIPS für Child-Pugh Score 5, $p=0,28$; Child-Pugh Score 6, $p=0,91$; Child-Pugh Score 7, $p=0,02$; Child-Pugh Score 8, $p=0,21$; Child-Pugh Score 9, $p=0,13$; Child-Pugh Score 10, $p=0,13$; Child-Pugh Score 11, $p=0,34$; Child-Pugh Score 12, $p=0,33$.

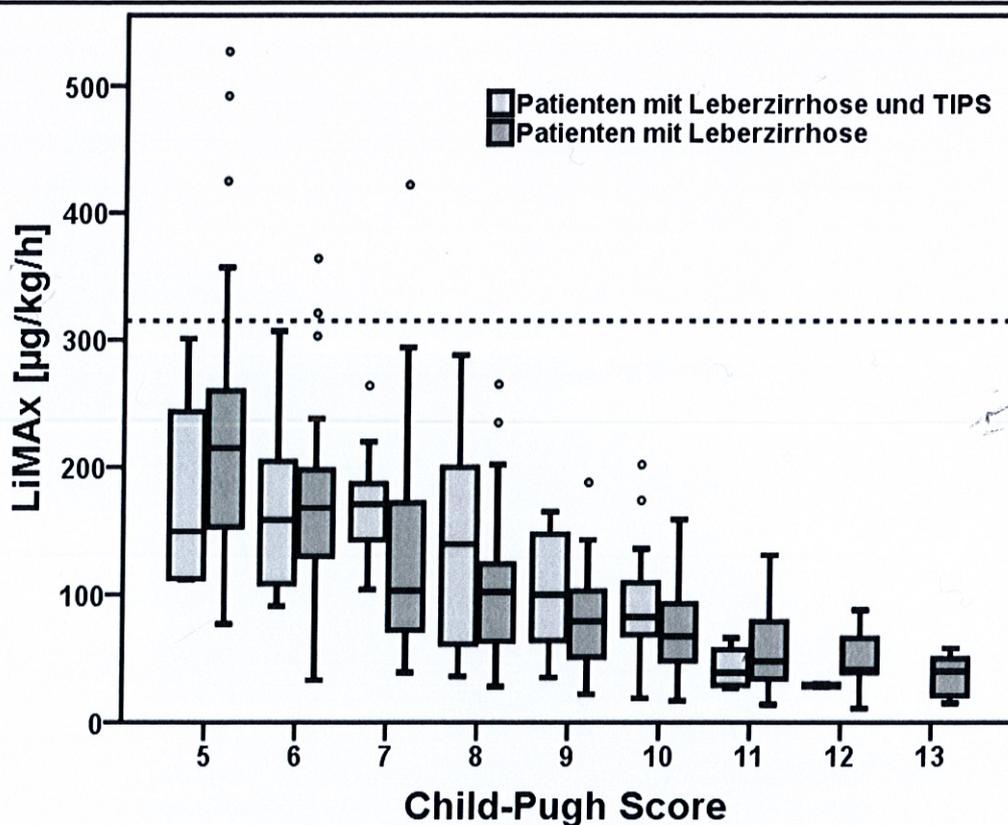


Abbildung 7: Variation der LiMAX Werte (Box und Whiskers Plot) in Patienten mit Leberzirrhose ohne ($n=269$) und mit TIPS ($n=78$) über Child-Pugh Scores

iii Wertigkeit des LiMAX Tests hinsichtlich der nicht-invasiven Diagnose einer bestehenden Leberzirrhose

Im Rahmen eines leberchirurgischen Eingriffs oder einer Lebertransplantation wurden von 246 Patienten Leberpräparate gewonnen und von zwei verblindeten Pathologen beurteilt. Tabelle 5 fasst die Charakteristika der Studienpatienten zusammen.

Die anhand des LiMAX Tests gemessene Leberfunktion zeigte eine stark negative Korrelation mit der histologischen Einteilung nach Ishak ($r_s = -0,72$; $p < 0,001$). Weiterhin zeigte die anhand des LiMAX Tests gemessene Leberfunktion eine signifikant negative Korrelation mit bekannten Indices (APRI: $r_s = -0,52$; $p < 0,001$; MELD: $r_s = -0,56$; $p < 0,001$; Child-Pugh Score: $r_s = -0,54$; $p < 0,001$). Korrelationen zwischen dem nicht-invasiven Index zur Zirrhose-Diagnostik, beziehungsweise bekannten Scores der Krankheitsschwere und der Ishak Klassifikation waren für APRI $r_s = 0,53$, $p < 0,001$; für MELD $r_s = 0,52$, $p < 0,001$ und für den Child-Pugh Score $r_s = 0,55$, $p < 0,001$.

ERGEBNISSE

Tabelle 5: Klinische Charakteristika der Studienpatienten

	Alle Patienten (n=246)	Evaluerungskollektiv (n=65)	Validierungskollektiv (n=181)	p-Wert ^a
Alter [Jahre]	60 (50-67)	57 (48-65)	60 (50-68)	0,19
Geschlecht M/W	155 (63,0)/91 (37,0)	43 (66,2)/22 (33,8)	112 (61,9)/69 (38,1)	0,65
BMI [kg/m ²]	24,8 (22,1-28,1)	23,6 (21,9-26,6)	25,3 (22,2-28,9)	0,06
Ätiologie				
Tumorerkrankung				
KRLM	32 (13,0)	11 (16,9)	21 (11,6)	0,64
Klatskin Tumor	54 (22,0)	18 (27,7)	36 (19,9)	
HCC	42 (17,1)	10 (15,4)	32 (17,7)	
CCC	22 (8,9)	5 (7,7)	17 (9,4)	
andere	28 (11,4)	4 (6,2)	24 (13,3)	
Chronic liver disease				
virale Hepatitis	25 (10,2)	4 (6,2)	21 (11,6)	0,99
alkoholisch	21 (8,5)	6 (9,2)	15 (8,3)	
cholestatisch	11 (4,4)	6 (9,2)	4 (2,3)	
andere	11 (4,4)	1 (1,5)	11 (6,3)	
AST [U/l]	49 (32-80)	48 (34-73)	50 (31-83)	0,99
ALT [U/l]	42 (25-83)	46 (28-88)	40 (24-79)	0,32
GGT [U/l]	126 (55-313)	125 (56-254)	126 (54-330)	0,76
Serum Albumin [g/L]	4,0 (3,5-4,2)	4,0 (3,7-4,4)	3,8 (3,4-4,2)	0,07
Serum Billrubin [mg/dL]	1,0 (0,6-2,2)	1,0 (0,7-2,9)	1,0 (0,5-2,2)	0,45
Prothrombin Zeit	88 (74-97)	86 (71-94)	89 (76-98)	0,23
Thrombozyten [g/L]	219 (134-294)	185 (131-273)	224 (135-297)	0,41
Child-Pugh Score	5 (5-7)	5 (5-7)	5 (5-7)	0,87
MELD	9 (7-13)	9 (9-13)	9 (7-13)	0,85
APRI	0,65 (0,39-1,65)	0,62 (0,46-1,82)	0,72 (0,37-1,64)	
Ishak Score				
Normal	22 (8,9)	4 (6,2)	18 (9,9)	0,99
Stage I	40 (16,3)	16 (24,6)	24 (13,3)	
Stage II	25 (10,2)	4 (6,2)	21 (11,6)	
Stage III	33 (13,4)	6 (9,2)	27 (14,9)	
Stage IV	24 (9,8)	8 (12,3)	16 (8,8)	
Stage V	25 (10,2)	6 (9,2)	19 (10,5)	
Zirrhose	77 (31,3)	21 (32,3)	56 (30,9)	
LiMAX [µg/kg/h]	311 (202-412)	336 (208-414)	306 (201-413)	0,96

^a Unterschiede zwischen Evaluierungs- und Validierungskollektiv
Angaben in Anzahl und Prozentsatz oder Median und Interquartilabstand

Die mittlere Verteilung der LiMAX Resultate über die Ishak Klassen beschreibt Tabelle 6. Zwischen Patienten mit normalem Leberparenchym und Patienten mit wenig fibrotischen Anteilen in den Lebergewebsproben unterschieden sich die LiMAX Resultate nicht signifikant (Normal versus Ishak Stufe I $p=0,28$; Ishak Stufe I versus Ishak Stufe II $p=0,43$). Die anhand des LiMAX Tests gemessene Leberfunktion war in Patienten mit nach Ishak Stufe I klassifizierten Lebergewebsproben höher, verglichen mit Patienten mit nach Ishak Stufe IV klassifizierten Lebergewebsproben ($p<0,01$). Weiterhin zeigten Patienten mit nach Ishak Stufe V klassifizierten Lebergewebsproben höhere LiMAX

ERGEBNISSE

Resultate verglichen mit Patienten mit zirrhotischen Lebergewebsproben (Stufe VI nach Ishak) ($p < 0,001$).

Tabelle 6: Verteilung der Testresultate anhand der Ishak Klassen

Test	Normal	Stufe I	Stufe II	Stufe III	Stufe IV	Stufe V	Zirrhose VI
LIMax [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]	449 (375-481)	387 (325-479)	379 (327-418)	339 (271-485)	325 (285-368)	306 (259-373)	125 (67-204) ^a
APRI	0,33 (0,21-0,65)	0,49 (0,31-0,77)	0,47 (0,31-0,71)	0,49 (0,33-0,76)	0,53 (0,32-0,86)	0,61 (0,42-0,85)	2,26 (1,30-3,90) ^a
MELD	7 (7-8)	7 (8-10)	7 (6-8)	8 (7-10)	9 (7-12)	8 (7-12)	14 (11-18) ^a
Child-Pugh Score	5 (5-5)	5 (5-5)	5 (5-5)	5 (5-5)	5 (5-5)	5 (5-7)	7 (5-10) ^a

^a $p < 0,001$ im Vergleich zur vorherigen Stufe
Angaben in Anzahl und Prozentsatz oder Median und Interquartilabstand

Um nun den optimalen Trennwert für die Diagnose einer bestehenden Leberzirrhose zu eruieren und in einem unabhängigen Kollektiv zu validieren, unterteilten wir unsere Patienten anhand des Datum des Studieneinschlusses (Evaluierungskollektiv $\leq 31.12.2005 >$ Validierungskollektiv).

Im Evaluierungskollektiv unterschieden sich die mittleren LIMax Ergebnisse der Patienten ohne histologisch diagnostizierter Zirrhose (357 (296-427) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, $n=44$) signifikant von den Patienten mit diagnostizierter Zirrhose nach Ishak (148 (92-213) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, $n=21$) ($p < 0,001$) (Abbildung 8).

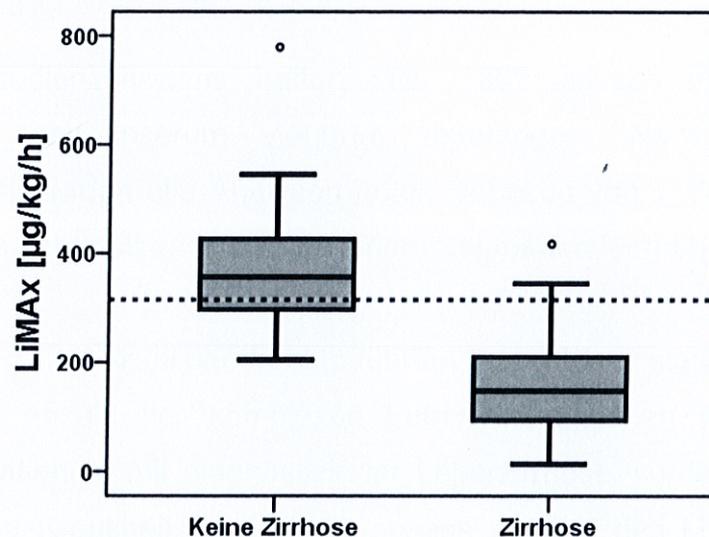


Abbildung 8: LIMax Werte (Box und Whiskers Plot) im Evaluationskollektiv ohne ($n=44$) und mit histologisch gesicherter Zirrhose ($n=21$) nach Ishak

ERGEBNISSE

Die in diesem Modell berechnete Fläche unter der ROC Kurve ergab einen Wert von 0,93 (0,85-1,00) mit einem optimalen Trennwert von 240 µg/kg/h. Unter Anwendung dieses Trennwerts konnte mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 93% eine vorhandene Leberzirrhose im Validierungskollektiv diagnostiziert werden. Das ergab einen positiven prädiktiven Wert von 85% und einen negativen prädiktiven Wert von 94%. Tabelle 7 umfasst Teststatistiken für LiMAX, APRI, MELD und Child-Pugh Score hinsichtlich der Diagnose einer bestehenden Leberzirrhose nach Ishak im Validierungskollektiv.

Tabelle 7: Teststatistiken für LiMAX, APRI, MELD, Child-Pugh Score für die Diagnose einer bestehenden Leberzirrhose nach Ishak im Validierungskollektiv (n=181)

Test	Trennwert	Sensitivität	Spezifität	Positiver prädiktiver Wert	Negativer prädiktiver Wert	Likelihood ratio +	Likelihood ratio -	Diagnostische Genauigkeit
LiMAX [µg/kg/h]	240	0,88	0,93	0,85	0,94	7,42	0,08	0,93
APRI	1,42	0,69	0,92	0,79	0,87	2,97	0,12	0,88
MELD	11	0,61	0,83	0,62	0,82	2,10	0,29	0,90
Child-Pugh Score	7	0,46	0,96	0,75	0,87	1,79	0,09	0,83

Trennwerte wurden im Evaluierungskollektiv bestimmt

iv Auswirkungen einer leberfunktionsorientierten Operationsplanung auf das klinische Management von leberchirurgischen Patienten

Während des Studienzeitraums hatten sich 1302 erwachsene Patienten einer Leberteilresektion an unserem Zentrum unterzogen. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien wurden alle Analysen unter Einbezug von 1170 Patienten, welche sich einer elektiven Leberteilresektion von einem Segment oder mehr unterzogen hatten, durchgeführt.

Über die Jahre stieg die Anzahl der durchgeführten Operationen signifikant an ($p < 0,001$), im speziellen die Anzahl der komplexen Leberteilresektionen ($p = 0,03$). Auch der Prozentsatz der Patienten mit diagnostizierter Leberzirrhose wurde zunehmend höher ($p = 0,04$), wobei die Krankheitsschwere gemessen anhand des MELD Scores dieser Patienten über die Jahre unverändert blieb ($p = 0,75$). Parallel hierzu fiel die Rate an

ERGEBNISSE

postoperativ aufgetretener Leberinsuffizienz ($p < 0,001$) sowie die der durch postoperatives Leberversagen verursachten Todesfälle ($p = 0,01$) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Patientencharakteristika und Art des leberchirurgischen Eingriffs von 1170 Patienten, welche einer elektiven Leberteilresektion an unserer Klinik zugeführt wurden.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	p-Wert
Anzahl	175	194	198	204	187	212	<0,001
Alter [Jahre]	62 (53-68)	64 (53-70)	63 (53-70)	65 (54-71)	63 (52-69)	60 (50-71)	0,53
ASA Klasse							
I	4 (2,3)	3 (1,5)	7 (3,5)	11 (5,4)	8 (4,3)	6 (2,8)	
II	79 (45,1)	82 (42,3)	83 (41,9)	96 (47,1)	89 (47,6)	95 (44,8)	0,28
III	79 (45,1)	89 (45,9)	94 (47,5)	83 (40,7)	81 (43,3)	89 (42,0)	
IV	13 (7,4)	20 (10,3)	14 (7,1)	14 (6,9)	9 (4,8)	22 (10,4)	
Zirrhose	12 (6,9)	16 (8,2)	23 (11,6)	26 (12,7)	26 (13,9)	24 (11,3)	0,04
MELD	8 (7-11)	7 (6-8)	7 (7-9)	7 (7-8)	7 (6-7)	7 (6-8)	0,75
Portalvenenembolisation	6 (3,4)	16 (8,2)	23 (11,6)	17 (8,3)	34 (18,2)	24 (11,3)	<0,001
Präoperative Drainageanlage	8 (4,6)	18 (9,3)	13 (6,6)	13 (6,4)	19 (10,2)	17 (8,0)	0,06
Art der Leberteilresektion							
Segmentale Leberteilresektion	39 (22,3)	29 (14,9)	42 (21,2)	65 (31,9)	39 (20,9)	51 (24,1)	0,13
Hemihepatektomie links	31 (17,7)	34 (17,5)	31 (15,7)	33 (16,2)	19 (10,2)	37 (17,5)	0,35
Hemihepatektomie rechts	54 (30,9)	61 (31,4)	58 (29,3)	39 (19,1)	48 (25,7)	44 (20,8)	<0,01
Komplexe Leberteilresektion	51 (29,1)	70 (36,1)	67 (33,8)	67 (32,8)	81 (43,3)	80 (37,7)	0,03
Postoperative Leberinsuffizienz	43 (24,7)	45 (23,2)	44 (22,2)	42 (20,6)	28 (15,0)	19 (9,0)	<0,001
APACHE II	13 (10-17)	13 (10-16)	13 (10-17)	12 (9-15)	12 (8-15)	12 (9-17)	0,13
Intensivaufenthalt [Tage]	2 (1-4)	1 (1-2)	1 (1-4)	1 (1-2)	1 (1-3)	1 (1-2)	0,14
Krankenhausaufenthalt [Tage]	14 (10-23)	14 (10-26)	14 (10-25)	13 (8-22)	15 (9-28)	12 (8-19)	0,08
Todesfälle	12 (6,9)	11 (5,7)	13 (6,6)	11 (5,4)	11 (5,9)	10 (4,7)	0,39
Todesfälle durch Leberinsuffizienz	7 (4,0)	6 (3,1)	6 (3,0)	4 (2,0)	2 (1,1)	2 (0,9)	0,01

Zeitliche Trends wurden anhand des Cochran-Armitage Tests analysiert

Effekte in der gematchten Kohorte

Von den 369 Patienten, welche sich zwischen 2006 und 2007 und den 399 Patienten, welche sich zwischen 2010 und 2011 an unserem Zentrum einer Leberteilresektion unterzogen hatten, fanden sich anhand des für jeden Patienten individuell berechneten Propensity Scores 319 Paarungen.

In der gematchten Kohorte zeigte sich ebenfalls ein Rückgang der Rate an postoperativ aufgetretener Leberinsuffizienz ($p < 0,001$) und ein Rückgang der durch postoperatives Leberversagen verursachten Todesfälle ($p = 0,04$) in der Kohorte 2010-2011 und somit nach der klinischen Etablierung des LiMAX Algorithmus (Tabelle 9).

ERGEBNISSE

Tabelle 9: Verteilung der Patientencharakteristika innerhalb der mittels Propensity Score gematchten Kohorten

	2006-2007 (n=313)	2010-2011 (n=313)	p-Wert
Alter [Jahre]	60±0,72	60±0,73	0,69
ASA Klasse			
I	7 (2,2)	8 (2,6)	0,54
II	140 (44,7)	139 (44,4)	
III	137 (43,8)	146 (46,6)	
IV	29 (9,3)	20 (6,4)	
Art der Leberteilresektion			
Segmentale Leberteilresektion	53 (16,9)	68 (21,7)	0,79
Hemihepatektomie links	52 (16,6)	46 (14,7)	
Hemihepatektomie rechts	97 (31,0)	73 (23,3)	
Komplexe Leberteilresektion	111 (35,5)	126 (40,3)	
Postoperative Leberinsuffizienz	77 (24,7)	35 (11,2)	<0,001
Intensivaufenthalt [Tage]	5±0,73	3±0,56	0,001
Krankenhausaufenthalt [Tage]	22±1,27	18±0,95	<0,01
Todesfälle	19 (6,1)	16 (5,1)	0,74
Todesfälle durch Leberinsuffizienz	12 (3,8)	3 (1,0)	0,04

Angaben in Anzahl und Prozentsatz oder Mittelwert und Standardfehler

VI. Diskussion

Zahlreiche Berichte über unterschiedlichste Methoden zur Bestimmung der Leberfunktion in medizinischen Fachjournalen zeigen zum einen das klinische Interesse, die tatsächliche Leberfunktion zusätzlich zu den konventionellen Surrogatparametern zu quantifizieren [18, 43]; andererseits unterstreicht jedoch die ungebrochene Evaluation von unterschiedlichsten Testmethoden das Fehlen einer allgemein akzeptierten Methode [44]. Obwohl in einigen Studien das diagnostische Potenzial von verschiedenen Testmethoden im leberchirurgischen Bereich nachgewiesen werden konnte [45-47], werden zumeist die in den EMA Guidelines empfohlenen Schritte zur klinischen Evaluation nur ungenügend bedient [34]. Darüber hinaus unterliegen viele dieser neu entwickelten Methoden mit speziellen Messgeräten und Testsubstraten aufwändigen Zulassungsverfahren (Testsubstrate Prüfung nach Arzneimittelgesetz (AMG), Medizinprodukte CE-Zertifizierungsverfahren), welche deren Aufnahme in den klinischen Alltag maßgeblich beeinflussen [48]. Demzufolge sind einerseits belastbare Studienresultate, welche sowohl die technische Robustheit, diagnostische Wertigkeit und positive Auswirkung auf das Patientenmanagement zeigen [35], als auch die positive Absolvierung von Zulassungs- und Zertifizierungsverfahren ausschlaggebend, um einen Leberfunktionstest für die klinische Anwendung uneingeschränkt vorschlagen zu können [49].

i Klinische Bedeutung

In bisherigen Studien konnte die diagnostische Wertigkeit des LiMAX Tests in unterschiedlichen Krankheitsbildern demonstriert werden. So konnte die residuelle Leberfunktion effektiv in der perioperativen Behandlung von leberchirurgischen Patienten [26, 28, 29], lebertransplantierten Patienten [30, 31], Patienten, welche sich bariatrischen Operationen unterzogen [50] sowie in intensivpflichtigen Patienten mit Sepsis gemessen werden [33] und so wichtige Informationen hinsichtlich der Organfunktion gewonnen werden. Anhand der LiMAX Resultate ist es zum einen möglich, das perioperative Risiko von leberchirurgischen Patienten anhand ihrer aktuellen Leberfunktion einzuschätzen [28] und andererseits die funktionelle Organregeneration im postoperativen Verlauf abzubilden [29].

DISKUSSION

Doch um die diagnostische Anwendungen eines Leberfunktionstests vorschlagen zu können, muss die technische Robustheit der Testmethodik vorausgesetzt werden. Lock [51] sowie Holzhütter und Kollegen [52] hatten bereits aus methodischer Sicht die Anwendbarkeit von ^{13}C -markiertem Methacetin - und dessen Demethylierung in Acetaminophen und $^{13}\text{CO}_2$ - zur Leberfunktionsdiagnostik analysiert. Weiterhin gilt die Reproduzierbarkeit einer Testmethode als Grundvoraussetzung für eine Aufnahme in den klinischen Alltag. In der gegenwärtigen medizinischen Literatur finden sich nur wenige Studien zur Reproduzierbarkeit von ^{13}C -Leberfunktionstests [53-56]. Diese sind aufgrund unterschiedlicher methodischer Ansätze (Art der Substratapplikation, Art der enzymatischen Verstoffwechslung, Anwendung von Additiva) und angewandten Studienprotokollen kaum vergleichbar. Speziell in der Leberchirurgie ist eine genaue Darstellung der aktuellen Leberfunktion ausschlaggebend, um die verbleibende postoperative Leberfunktion und so das Risiko einer postoperativen Leberinsuffizienz abschätzen zu können [11]. In diesem Kontext ist die Evaluation eines potentiellen Einflusses durch eine erfolgte Allgemeinnarkose zu evaluieren, denn die nach leberchirurgischen Eingriffen verbliebene Organrestfunktion scheint das postoperative Outcome maßgeblich zu beeinflussen. Sicherlich stellen leberchirurgische Eingriffe deutlich komplexere und längere Operationen als die für diese Analyse herangezogenen vornehmlich arthroskopischen oder Schilddrüseneingriffe dar. Weiterhin mögen sich die verabreichten Dosen der verwendeten Anästhetika zwischen den Arten der Eingriffe unterscheiden. Allerdings war es uns durch diese Analyse möglich, potenzielle intraoperative Faktoren (parenchymaler Stress, Pringle-Manöver), welche die Organfunktion bei leberchirurgischen Eingriffen beeinflussen, zu umgehen und so lediglich die Einflüsse von perioperativem Stress sowie volatilen und sedativen Anästhetika auf die Leberfunktion zu analysieren.

Der LiMAx Test zeigte in dieser Arbeit eine sehr gute Reproduzierbarkeit im klinischen Alltag; sowohl bei gesunden Probanden, bei Patienten mit Leberzirrhose, als auch bei Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff in Allgemeinnarkose unterzogen. Anhand dieser Daten zeigen sich keine nennenswerten Einflüsse von Anästhetika sowie intraoperativer Faktoren auf die Testresultate. Diese Ergebnisse bestätigen die Anwendbarkeit des LiMAx Tests zur präzisen perioperativen Messung der Leberfunktion und unterstreichen indirekt die Validität einer präoperativen Volumen-/Funktionsplanung. Darüber hinaus zeigte sich im Kollektiv der Patienten mit Leberzirrhose eine exzellente

DISKUSSION

Wiederholungsgenauigkeit. Die LiMAX Resultate unterlagen hier einer geringeren Streubreite, sowohl interindividuell, als auch zwischen beiden Testtagen. Dies ist wohl mit einem schnellen Eintritt der Sättigung der Enzymkomplexe zu erklären - in einer zirrhatisch umgebauten Leber scheint nur noch ein kleiner verbliebener Teil des Parenchyms funktionelle Aufgaben zu übernehmen. In diesem Kontext ist die fehlende Untersuchung involvierter Stoffwechselwege und mögliche medikamentöse Wechselwirkungen auf enzymatischer Ebene (Cytochrom P 450 Aktivität) als eine mögliche Limitation zu nennen. Zum anderen stellt sicherlich der fehlende histologische oder bildgebende Nachweis einer bestehenden Lebergewebsschädigung im lebergesunden Kollektiv eine weitere Schwäche dieser Untersuchung dar. Ist es hierdurch doch theoretisch denkbar, dass gesunde Probanden mit unerkannter Lebererkrankung (nicht-alkoholische Fettleber) in diese Untersuchung eingeschlossen wurden. Dies wäre eine denkbare Ursache der geringeren LiMAX Werte der lebergesunden Patienten, welche sich einer Operation unterzogen, verglichen mit dem Kollektiv der gesunden Probanden. Dennoch zeigten sich die LiMAX Resultate auch in diesem Kollektiv normwertig und konsistent. Die Kollektive umfassten nur eine kleine Anzahl an Probanden beziehungsweise Patienten. Obwohl die Reproduzierbarkeit exzellent war, hätte eine größere Anzahl an Studienteilnehmern sicherlich zu einer besseren Generalisierbarkeit und höheren externen Validität der Resultate beigetragen. Abschließend zeigt sich der LiMAX Test als eine robuste und reproduzierbare Testmethode zur Bestimmung der individuellen enzymatischen Leberfunktion. Darüber hinaus scheint die Anwendung von Anästhetika und operativer Stress die Testresultate nicht zu beeinflussen, was den Stellenwert dieses Leberfunktionstests für den perioperativen Einsatz in der Behandlung von leberchirurgischen Patienten bestätigt.

Die Anwendbarkeit des LiMAX Tests bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder Leberzirrhose stellt einen wichtigen Meilenstein hinsichtlich der Anwendbarkeit der Testmethodik in ebendiesem Kollektiv dar. Innerhalb der letzten Jahrzehnte wurden verschiedene Leberfunktionstests als klinisch praktikabel angepriesen. Anhand der Testergebnisse des Aminopyrin-Atemtests gelang es, unterschiedliche Stadien der Krankheitsschwere von Patienten mit chronischer Lebererkrankung zu detektieren [57-59]. Allerdings zeigte sich bei diesem Test eine limitierte Anwendbarkeit in Patienten mit cholestatischer Lebererkrankung [60]. Trotz der Tatsache, dass der Aminopyrin-Atemtest

DISKUSSION

einer der best-evaluierten Leberfunktionstests ist, fand er bis dato keine breite Anwendung im klinischen Alltag. Weiterhin zeigt sich der Galactoseeliminations-Test als gut untersucht. Anhand dieser Testmethode sind zwar Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion, jedoch nicht Patienten mit geringgradig eingeschränkter Leberfunktion zu identifizieren [61]. Auch wenn das Testprotokoll über die Jahre verbessert wurde, sind diese Resultate stets zu berücksichtigen [62]. Auch der ICG-Test - obwohl kein enzymatischer Leberfunktionstest im herkömmlichen Sinne - wird zur Abschätzung der Leberfunktion verwendet [63]. Obgleich der großen Popularität dieser Testmethode, sollte man sich bewusst sein, dass hier die Plasmaverschwinderate/hepatische Clearance des Indocyaningrün und nicht die metabolische Leberfunktion gemessen wird. Darüber hinaus zeigte sich die Plasmaverschwinderate bei vorherrschender Cholestase eingeschränkt [64].

Die LiMAX Ergebnisse korrelierten stark mit den aktuellen MELD und Child-Pugh Scores der Patienten. Weiterhin zeigte sich der Test als fluss-unabhängiger Parameter, um den Grad der Leberfunktionseinschränkung abzubilden. Dennoch drängt sich die Frage auf, ob die Bandbreite der LiMAX Werte innerhalb der jeweiligen Child-Pugh Klassen dem Einfluss der interindividuellen unterschiedlichen Leberfunktion unterliegen, oder ob anhand der LiMAX Resultate zusätzliche Informationen hinsichtlich der tatsächlich vorherrschenden metabolischen Leberfunktion gewonnen werden können. Hierauf gruppierten wir die Patienten anhand der Genese der Lebererkrankung und der vorherrschenden Krankheitsschwere. Es zeigten sich tendenziell höhere LiMAX-Resultate im Kollektiv mit cholestatischer Lebererkrankung, verglichen mit anderen Subgruppen. Diese Ergebnisse gehen konform mit früheren Untersuchungen, welche eine weitestgehend normwertige Leberfunktion in diesem Kollektiv zeigten [60, 61]. Da sowohl die Krankheitsbilder der primären biliären Zirrhose als auch der primär sklerosierenden Cholangitis (beide Krankheitsbilder wurden in dieser Arbeit als cholestatische Lebererkrankung zusammengefasst) zunächst eine durch einen immunmedierten Prozess langsam fortschreitende Zerstörung der intrahepatischen Gallengänge bedingen, ist es durchaus denkbar, dass sich erst im fortgeschrittenen Stadium parenchymale Veränderungen und somit funktionelle Einschränkungen einstellen [65, 66]. Dennoch sind diese Ergebnisse aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit cholestatischer Lebererkrankung schwer generalisierbar, und es bedarf weiterer Studien mit größeren Fallzahlen, um belastbare Daten zu generieren. Veränderungen der

DISKUSSION

portalen Hämodynamik und des Wasserhaushaltes des Körpers zeigen sich häufig bei Patienten mit zirrhotischer Lebererkrankung. Ebendiese Faktoren zeigen sich auch als relevante Einflussfaktoren von metabolischen Leberfunktionstests, beeinflusst doch die intravasale Verteilung und subsequente Anflutung des Testsubstrats in der Leber das Testresultat. Wir konnten in dieser Studie zumindest keine Unterschiede der anhand des LiMAX Tests gemessenen Leberfunktion von Patienten mit, beziehungsweise ohne Aszites ähnlicher Krankheitsschwere und Patienten mit, beziehungsweise ohne TIPS ähnlicher Krankheitsschwere detektieren. So postulieren wir hier ebenfalls eine gute Abbildung der tatsächlich vorherrschenden Leberfunktion anhand unserer Testmethode (das Maximum des metabolischen Produkts von ^{13}C -Methacetin - $^{13}\text{CO}_2$ wird in diesem Kollektiv standardmäßig maximal 60 Minuten nach Substratapplikation gemessen) in diesen speziellen Patientenkollektiven. Dennoch sind weiterführende (prospektive) Analysen notwendig, um die Auswirkung mit TIPS-Anlage assoziierten Veränderungen auf LiMAX Resultate zu objektivieren.

Abschließend zeigt sich der LiMAX Test als eine solide Methode zur Bestimmung der enzymatischen Leberfunktion in Patienten mit Leberzirrhose und scheint weiterhin, basierend auf der enzymatischen metabolischen Kapazität der Leber, eine Abbildung der tatsächlich vorherrschenden Organfunktion zu ermöglichen.

Um nun den Grad der anhand des LiMAX Tests gemessenen Leberfunktionseinschränkung zu objektivieren, wurde der histologische Status von Organpräparaten mit aktuellen LiMAX Resultaten verglichen. Gerade die nicht-invasive Diagnose einer vorhandenen Leberzirrhose gestaltet sich im klinischen Alltag schwierig und ist nur ungenau durch biochemische Marker [67] und nur mit gewissen Limitationen durch transiente Elastographie (TE) zu beurteilen [68, 69]. Darüber hinaus könnte diese Möglichkeit perspektivisch von Nutzen sein, um so auch unterschiedliche Stufen der Funktionseinschränkung innerhalb des histologischen Endbefundes „Leberzirrhose“ („Zirrhose ist nicht gleich Zirrhose“) zu detektieren. Wurde doch kürzlich die Notwendigkeit einer verbesserten Abbildung des klinischen Bildes der Leberzirrhose aufgezeigt [70]. Durch Stockmann und Kollegen wurde bereits ein leberfunktionsorientiertes Behandlungskonzept von leberchirurgischen Patienten erarbeitet [28], welches ebendiesen Aspekt (kalkulierte verbleibende postoperative

DISKUSSION

Leberfunktion) berücksichtigt. So erhalten Patienten anhand ihrer individuellen Organfunktion die für sie optimale (chirurgische) Therapie.

LiMAX Resultate korrelierten stark mit Scores der Krankheitsschwere und APRI - einem laborparametrischen Fibrose-Index. Darüber hinaus konnten wir die Diagnose einer manifesten Leberzirrhose anhand des LiMAX Tests (Trennwert $<240 \mu\text{g/kg/h}$) nicht-invasiv stellen. Eine Reduktion der enzymatischen Funktionskapazität von zirrhotischen Lebern erscheint plausibel, verändert doch zunehmende Fibrosierung die normale parenchymale Leberstruktur [71]. Somit scheint die verbliebene Masse an Hepatozyten auch die verbliebene Leberfunktion widerzuspiegeln. Untersuchte Indices zeigten zum Teil inhomogene Verläufe über die unterschiedlichen Ishak Stufen, was wohl auch durch Limitation in deren Anwendbarkeit durch Einflüsse der Clearance und Exkretion [72] und mit einer eingeschränkten Wiederholungsgenauigkeit erklärlich ist [73]. Dennoch war es anhand aller Indices möglich, Patienten mit zirrhotisch veränderten, von Patienten mit normalen oder fibrotisch veränderten Leberproben zu unterscheiden. Die Teststatistiken des LiMAX Tests zeigten sich hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität einer bestehenden Leberzirrhose ähnlich zu denen in der Literatur beschriebenen nicht-invasiven Scores - obgleich in diesen Analysen vornehmlich Patienten mit viraler Hepatitis Typ C als Studienkohorte dienten [39, 74-76]. Vergleichen wir die Likelihood Ratios aller in dieser Studie analysierten Methoden, erzielte der LiMAX Test die höchsten positiven und kleinsten negativen Werte. Dies ist von speziellem Interesse, ist doch die Likelihood Ratio ein statistischer Wert, welcher unabhängig der vorherrschenden Prävalenz der Erkrankung im analysierten Kollektiv die Wertigkeit hinsichtlich der Krankheitsdiagnose darlegt. Die Likelihood Ratio beschreibt, wie viel Mal wahrscheinlicher sich ein bestimmtes Testergebnis bei einem Patienten mit der Erkrankung - in diesem Fall das Vorhandensein einer Leberzirrhose - verglichen mit einem Patienten ohne Erkrankung einstellt. Nicht zuletzt zeigte der LiMAX in unserer Studie die höchste diagnostische Genauigkeit. Sicherlich ist der fehlende Vergleich zu einer populären diagnostischen Testmethode zur nicht-invasiven Bestimmung der parenchymalen Leberarchitektur - der transienten Elastographie - als mögliche Limitation der bestehenden Studie zu diskutieren [67]. Auch wenn dieser Vergleich nicht Hauptziel der aktuellen Untersuchung war und die transiente Elastographie viel eher eine optionale Methode zur nicht-invasiven Detektion des Fibroseausmaßes darstellt [77, 78], ist diese Fragestellung sicherlich in weiterführenden Untersuchungen aufzuarbeiten. Trotz

DISKUSSION

allem stellt der Vergleich zum tatsächlichen Goldstandard - dem Vergleich mit großen intraoperativen gewonnenen histologischen Proben - eine Stärke unserer Analyse dar. Abschließend konnten wir in dem vorliegenden Patientenkollektiv eine bestehende Leberzirrhose nicht-invasiv und sicher anhand des LiMAX Tests diagnostizieren.

Neben diesen vornehmlich zur Evaluierung der Methodik relevanten Punkten, sollte zusätzlich ein klinischer Nutzen durch die Anwendung des Tests in der Patientenbehandlung erkennbar sein. Auf den chirurgischen Bereich abzielend hieße dies, eine Verbesserung des Patientenmanagements im Sinne einer Reduktion der Morbidität und/oder Mortalität von Patienten nach Leberteileresektionen. Zum anderen könnte ein Einsatz eine kosteneffizientere Behandlung durch eine optimierte Risikostratifizierung vor der Operation oder eine verbesserte postoperative Überwachung ermöglichen. Obwohl die hier demonstrierte Analyse auf Daten beruht, die durch ihren retrospektiven Charakter methodischen Limitationen unterliegt, scheint sich ein positiver Einfluss der leberfunktionsorientierten Operationsplanung anhand des LiMAX Algorithmus auf die Patientenbehandlung zu zeigen. Innerhalb des 6-jährigen Studienzeitraumes zeigte die Rate an postoperativer Leberinsuffizienz und hiermit verbundenen Todesfällen rückläufige Tendenz, trotz der Zunahme der Fallzahl der komplexen Leberteileresektionen. Zusätzlich legt die Zunahme der für eine elektive Leberoperation geeigneten Patienten mit diagnostizierter Leberzirrhose, eine Zunahme der präoperativen Konditionierung mittels Portalvenenembolisation und die gleichzeitige Abnahme der postoperativen Leberinsuffizienzrate eine verbesserte präoperative Beurteilung des individuellen perioperativen Risikos nahe. Um in weiterer Folge den Einfluss eventueller Störvariablen zu minimieren, erfolgte eine Propensity Score gematchte Analyse, um Effekten, welche sich durch die Implementierung des LiMAX Algorithmus in die klinische präoperative Diagnostik einstellten, abzuschätzen. Auch diese adjustierte Analyse zeigte eine Reduktion der postoperativen Leberinsuffizienzrate sowie der hierdurch aufgetretenen Todesfälle. Grundsätzliche Limitation retrospektiver Analysen über derart große Zeiträume stellen potentielle Veränderungen klinischer Abläufe (sei es nun veränderte operative oder anästhesiologische Techniken oder eine Veränderung in der postoperativen Patientenbetreuung und Pflege) dar. Alle leberchirurgischen Eingriffe wurden nach derselben Vorgehensweise durchgeführt und der Hauptanteil aller Operationen wurde durch die drei erfahrensten Leberoperateure

unseres Zentrums durchgeführt (70,8%). Weiterhin wurden Krankenhauscontrolling-Daten für die zugrundeliegende Analyse herangezogen. Klarerweise werden nur gewisse Parameter routinemäßig erhoben und so konnten weitere eventuell einflussreiche Parameter (intraoperativer Blutverlust, Menge an verabreichten Blutprodukten, Dauer des Pringle-Manövers) nicht zu Analysezwecken herangezogen werden. Allerdings garantiert ebendiese Datengrundlage die unselektierte Analyse aller erfolgten Leberteileresektionen von einem oder mehreren Segmenten an unserer Klinik im beschriebenen Studienzeitraum. Darüber hinaus ist die Exaktheit der verwendeten Daten ebenfalls durch den Umstand gewährleistet, dass die Charité - Universitätsmedizin Berlin eines der 437 Referenzkrankenhäuser ist, auf dessen Datengrundlage die jährliche Kalkulation von stationären Krankenhausleistungen durch das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) erfolgt.

Abschließend lässt sich somit ein positiver Einfluss der Implementierung des LiMAX Algorithmus auf die Patientenbehandlung von leberchirurgischen Patienten an unserem Zentrum postulieren.

ii Systematische Evaluation von ¹³C-Leberfunktionstests

Keiner der bisher entwickelten und in der Fachliteratur beschriebenen ¹³C-Leberfunktionstests fand bis dato eine breite Anwendung im klinischen Alltag. Dieser Umstand bewog einige Experten, diese Problematik genauer zu beleuchten. So zeigte Peter Klein in einem Review auf, dass neben einer systematischen methodischen Evaluation eines ¹³C-Leberfunktionstests, ebenfalls dessen Marktzulassung einen entscheidenden Einfluss auf die Akzeptanz und Aufnahme in die Routinediagnostik habe [79]. Auch einige Jahre später bilanzierte Alin Modak ähnlich und verwies auf die große Hürde der Marktzulassung, die es für eine weitverbreitete klinische Anwendung einer Testmethode zu überwinden gilt [48]. Die Kollegen um Afolabi adressierten in einer weitumfassenden Übersichtsarbeit die notwendige systematische Evaluation der Testmethodik, um vergleichbare Daten unterschiedlicher Testmethoden zu generieren, und so Evidenz für die Aufnahme in den klinischen Alltag darzulegen [35]. Diese Meinungen spiegeln auch unsere Überzeugung wieder: Zum einen ist die gewissenhafte systematische klinische Evaluation eines Tests unabdingbar - was zum einen klare Vorgaben gemäß EMA (CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1) darstellt [34] - zum anderen ist

jedoch für eine breite klinische Anwendung ebenso ein erfolgreiches Zertifizierungsverfahren von grundlegender Bedeutung [49].

iii Schlussfolgerung

Zusammengenommen wurde in dieser Arbeit in einem vereinfachten Stufenmodell das klinische Potenzial des LiMAX Tests systematisch untersucht um belastbare Studienergebnisse hinsichtlich der Messgenauigkeit im Sinne der Reproduzierbarkeit, diagnostischen Wertigkeit und Einfluss auf die Patientenbehandlung darzulegen. Darüber hinaus sind LiMAX Messgeräte CE-zertifiziert und die Zulassung der intravenös zu verabreichenden ¹³C-Methacetin Lösung ist Gegenstand einer vor kurzem abgeschlossenen Phase III Studie nach Arzneimittelgesetz (Fast-track LiveR; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01785082).

Somit bedient der LiMAX Test als einer der wenigen Leberfunktionstests sowohl methodische als auch regulative Voraussetzungen und könnte nach erfolgter Zulassung des Testsubstrates einer breiten klinischen Anwendung zugeführt werden.

VII. Literaturverzeichnis

- [1] Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths. *Ann Surg* 1999;229:322-30.
- [2] Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38-46.
- [3] Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, Wex C, Lobeck H, Hintze R. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1999;230:808-18; discussion 19.
- [4] Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, Bie P, Dong J. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:794-802.
- [5] Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, Xu Y, Zeng Y. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903-12.
- [6] Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH, Tuorto S, Blumgart LH, Fong Y. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:325-30.
- [7] Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *Am J Surg* 2005;190:87-97.
- [8] Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut* 2005;54:289-96.
- [9] Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002;236:397-406; discussion 06-7.

LITERATURVERZEICHNIS

- [10] Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am* 2004;84:355-73.
- [11] 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 Int* 2008;28:767-80.
- [12] Asiyabola B, Chang D, Gleisner AL, Nathan H, Choti MA, Schulick RD, Pawlik TM. Operative mortality after hepatic resection: are literature-based rates broadly applicable? *J Gastrointest Surg* 2008;12:842-51.
- [13] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
- [14] Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-Associated Liver Injury in Patients with Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012.
- [15] Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg* 2006;243:373-9.
- [16] Chen TW, Chu CM, Yu JC, Chen CJ, Chan DC, Liu YC, Hsieh CB. Comparison of clinical staging systems in predicting survival of hepatocellular carcinoma patients receiving major or minor hepatectomy. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:480-7.
- [17] Morris-Stiff G, Gomez D, Prasad R. Quantitative assessment of hepatic function and its relevance to the liver surgeon. *J Gastrointest Surg* 2009;13:374-85.
- [18] Armuzzi A, Candelli M, Zocco MA, Andreoli A, De Lorenzo A, Nista EC, Miele L, Cremonini F, Cazzato IA, Grieco A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Review article: breath testing for human liver function assessment. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1977-96.
- [19] Sakka SG. Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:207-14.
- [20] Paumgartner G. The handling of indocyanine green by the liver. *Schweiz Med Wochenschr* 1975;105:1-30.

LITERATURVERZEICHNIS

- [21] Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Schulz M, Schmidt FW, Herrmann H. Lidocaine metabolite formation as a measure of liver function in patients with cirrhosis. *Ther Drug Monit* 1990;12:219-26.
- [22] Festi D, Capodicasa S, Vestito A, Mazzella G, Roda E, Vitacolonna E, Petrolati A, Angelico M, Colecchia A. Breath tests with stable isotopes: have they a role in liver transplantation? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:55-8.
- [23] Perri F, Marras RM, Ricciardi R, Quitadamo M, Andriulli A. ¹³C-breath tests in hepatology (cytosolic liver function). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:47-9.
- [24] Candelli M, Cazzato IA, Zocco MA, Nista EC, Fini L, Armuzzi A, Camise V, Santoro M, Miele L, Grieco A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. ¹³C-breath tests in the study of mitochondrial liver function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:23-31.
- [25] Nista EC, Fini L, Armuzzi A, Candelli M, Zocco MA, Cazzato IA, Merra G, Finizio R, Miele L, Grieco A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. ¹³C-breath tests in the study of microsomal liver function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:33-46.
- [26] 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. *Ann Surg* 2009;250:119-25.
- [27] 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;16:682-7.
- [28] 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 (Oxford)* 2010;12:139-46.
- [29] Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Hoppe S, Rohl RI, Niehues SM, Neuhaus P, Stockmann M. Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:1297-304.

LITERATURVERZEICHNIS

- [30] Lock JF, Schwabauer E, Martus P, Videv N, Pratschke J, Malinowski M, Neuhaus P, Stockmann M. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver Transpl* 2010;16:172-80.
- [31] Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Puhl G, Pratschke J, Neuhaus P. How to define initial poor graft function after liver transplantation? - a new functional definition by the LiMAx test. *Transpl Int* 2010;23:1023-32.
- [32] Lock JF, Kotobi AN, Malinowski M, Schulz A, Jara M, Neuhaus P, Stockmann M. Predicting the prognosis in acute liver failure: results from a retrospective pilot study using the LiMAx test. *Ann Hepatol* 2013;12:556-62.
- [33] Kaffarnik MF, Lock JF, Vetter H, Ahmadi N, Lojewski C, Malinowski M, Neuhaus P, Stockmann M. Early diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and its prognostic impact on survival: a prospective study with the LiMAx test. *Crit Care* 2013;17:R259.
- [34] Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents. 2008 cited 2013 October 22; Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- [35] Afolabi P, Wright M, Wootton SA, Jackson AA. Clinical utility of (13)c-liver-function breath tests for assessment of hepatic function. *Dig Dis Sci* 2013;58:33-41.
- [36] 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. *J Surg Res* 2015;193:184-9.
- [37] Malinowski M, Jara M, Luttgert K, Orr J, Lock JF, Schott E, Stockmann M. Enzymatic liver function capacity correlates with disease severity of patients with liver cirrhosis: a study with the LiMAx test. *Dig Dis Sci* 2014;59:2983-91.
- [38] Jara M, Reese T, Malinowski M, Valle E, Seehofer D, Puhl G, Neuhaus P, Pratschke J, Stockmann M. Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAx algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB (Oxford)* 2015;17:651-8.

LITERATURVERZEICHNIS

- [39] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-26.
- [40] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RN, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
- [41] Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, Koch M, Makuuchi M, Dematteo RP, Christophi C, Banting S, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Yokoyama Y, Fan ST, Nimura Y, Figueras J, Capussotti L, Buchler MW, Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011;149:713-24.
- [42] Jiang Z, Dragin N, Jorge-Nebert LF, Martin MV, Guengerich FP, Aklillu E, Ingelman-Sundberg M, Hammons GJ, Lyn-Cook BD, Kadlubar FF, Saldana SN, Sorter M, Vinks AA, Nassr N, von Richter O, Jin L, Nebert DW. Search for an association between the human CYP1A2 genotype and CYP1A2 metabolic phenotype. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:359-67.
- [43] Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GA, Heger M, Bennink RJ, Stieger B, van Gulik TM. Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests: a review. *Ann Surg* 2013;257:27-36.
- [44] Brockmoller J, Roots I. Assessment of liver metabolic function. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1994;27:216-48.
- [45] Zoedler T, Ebener C, Becker H, Roeher HD. Evaluation of liver function tests to predict operative risk in liver surgery. *HPB Surg* 1995;9:13-8.
- [46] Okochi O, Kaneko T, Sugimoto H, Inoue S, Takeda S, Nakao A. ICG pulse spectrophotometry for perioperative liver function in hepatectomy. *J Surg Res* 2002;103:109-13.
- [47] Ercolani G, Grazi GL, Calliva R, Pierangeli F, Cescon M, Cavallari A, Mazziotti A. The lidocaine (MEGX) test as an index of hepatic function: its clinical usefulness in liver surgery. *Surgery* 2000;127:464-71.

LITERATURVERZEICHNIS

- [48] Modak AS. (13)C breath tests in personalized medicine: fiction or reality? *Expert Rev Mol Diagn* 2009;9:805-15.
- [49] Stockmann M, Lock JF. How far is the development of (13)c-liver-function breath tests? *Dig Dis Sci* 2013;58:1804-5.
- [50] Alizai PH, Wendl J, Roeth AA, Klink CD, Luedde T, Steinhoff I, Neumann UP, Schmeding M, Ulmer F. Functional Liver Recovery After Bariatric Surgery-a Prospective Cohort Study with the LiMAx Test. *Obes Surg* 2015.
- [51] Lock JF, Taheri P, Bauer S, Holzhutter HG, Malinowski M, Neuhaus P, Stockmann M. Interpretation of non-invasive breath tests using (13)C-labeled substrates-a preliminary report with (13)C-methacetin. *Eur J Med Res* 2009;14:547-50.
- [52] Holzhutter HG, Lock JF, Taheri P, Bulik S, Goede A, Stockmann M. Assessment of hepatic detoxification activity: proposal of an improved variant of the (13)c-methacetin breath test. *PLoS One* 2013;8:e70780.
- [53] Parra D, Gonzalez A, Garcia-Villarreal L, Martinez JA. Methodological characterization of the 2-keto [1-13C]isocaproate breath test to measure in vivo human mitochondrial function: application in alcoholic liver disease assessment. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:1293-8.
- [54] Afolabi P, Wright M, Wootton S, Jackson AA. A comparison of the reproducibility of the parameters of the (1)(3)C-aminopyrine breath test for the assessment of hepatic function. *Isotopes Environ Health Stud* 2011;47:390-9.
- [55] Lalazar G, Pappo O, Hershcovici T, Hadjaj T, Shubi M, Ohana H, Hemed N, Ilan Y. A continuous 13C methacetin breath test for noninvasive assessment of intrahepatic inflammation and fibrosis in patients with chronic HCV infection and normal ALT. *J Viral Hepat* 2008;15:716-28.
- [56] Kasicka-Jonderko A, Nita A, Jonderko K, Kaminska M, Blonska-Fajfrowska B. C-methacetin breath test reproducibility study reveals persistent CYP1A2 stimulation on repeat examinations. *World J Gastroenterol* 2011;17:4979-86.

LITERATURVERZEICHNIS

- [57] Herold C, Heinz R, Radespiel-Troger M, Schneider HT, Schuppan D, Hahn EG. Quantitative testing of liver function in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C to assess disease severity. *Liver* 2001;21:26-30.
- [58] Afolabi P, Wright M, Wootton SA, Jackson AA. 13C-aminopyrine demethylation is decreased in cirrhotic patients with normal biochemical markers. *Isotopes Environ Health Stud* 2013;49:346-56.
- [59] Giannini EG, Savarino V. Relationship between 13C-aminopyrine breath test and the MELD score and its long-term prognostic use in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2013;58:3024-8.
- [60] Baker AL, Krager PS, Kotake AN, Schoeller DA. The aminopyrine breath test does not correlate with histologic disease severity in patients with cholestasis. *Hepatology* 1987;7:464-7.
- [61] Mion F, Queneau PE, Rousseau M, Brazier JL, Paliard P, Minaire Y. Aminopyrine breath test: development of a 13C-breath test for quantitative assessment of liver function in humans. *Hepatogastroenterology* 1995;42:931-8.
- [62] Fabbri A, Bianchi G, Motta E, Brizi M, Zoli M, Marchesini G. The galactose elimination capacity test: a study of the technique based on the analysis of 868 measurements. *Am J Gastroenterol* 1996;91:991-6.
- [63] Stremmel W, Wojdat R, Groteguth R, Zoedler M, Ebener T, Niederau C, Becker H, Strohmeyer G. [Liver function tests in a clinical comparison]. *Z Gastroenterol* 1992;30:784-90.
- [64] Stockmann M, Malinowski M, Lock JF, Seehofer D, Neuhaus P. Factors influencing the indocyanine green (ICG) test: additional impact of acute cholestasis. *Hepatogastroenterology* 2009;56:734-8.
- [65] Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261-73.

LITERATURVERZEICHNIS

- [66] Weismuller TJ, Wedemeyer J, Kubicka S, Strassburg CP, Manns MP. The challenges in primary sclerosing cholangitis--aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *J Hepatol* 2008;48 Suppl 1:S38-57.
- [67] Bosch J. Towards the non-invasive diagnosis of cirrhosis: the nuts-cirrhosis connection. *J Hepatol* 2009;50:4-6.
- [68] Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, Moscarella S, Boddi V, Petrarca A, Laffi G, Marra F, Pinzani M. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380-4.
- [69] Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008;47:592-5.
- [70] Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1445-9.
- [71] Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978;31:395-414.
- [72] Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1160-74.
- [73] Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, Khalil L, Delattre J, Pelissier E, Sansonetti N, Opolon P. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Hepatology* 1998;27:1213-9.
- [74] Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-75.

LITERATURVERZEICHNIS

- [75] Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, Bruguera M, Sanchez-Tapias JM, Rodes J. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-92.
- [76] Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, Kench J, Farrell G, McCaughan GW, Jeffrey GP. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005;51:1867-73.
- [77] Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, Ivashkin VT, Gluud C. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD010542.
- [78] European Association for Study of L, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
- [79] Klein PD. 13C breath tests: visions and realities. *J Nutr* 2001;131:1637S-42S.

EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Maximilian Jara, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Evaluation und klinischer Nutzen eines ¹³C-Leberfunktionstests in der Leberchirurgie* 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 untenstehenden 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

Dr. med. univ. Maximilian Jara

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Anteilserklärung an mit der Monographie in Verbindung stehenden Publikationen

Maximilian Jara hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1

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. J Surg Res. 2015 Jan;193:184-9.

80 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Patientenakquise und Betreuung der Studienmessungen, statistische Analyse und Erstellung des Manuskripts.

Publikation 2

Malinowski M, **Jara M**, Lüttgert K, Orr J, Lock JF, Schott E, Stockmann M. Enzymatic Liver Function Capacity Correlates with Disease Severity of Patients with Liver Cirrhosis: A Study with the LiMAX Test. Dig Dis Sci. 2014;59:2983-91.

50 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Patientenakquise und Betreuung der Studienmessungen, statistische Analyse und Erstellung des Manuskripts.

Publikation 3

Jara M, Reese T, Malinowski M, Valle E, Seehofer D, Puhl G, Neuhaus P, Pratschke J, Stockmann M. Reduction of post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAX-algorithm into preoperative work-up - a single centre analysis of 1 170 hepatectomies of one or more segments. HPB Oxford 2015; 17: 651-8.

70 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Datensammlung, Beteiligung an der Datenvalidierung, Beteiligung an der statistischen Auswertung von Studiendaten, Erstellung des Manuskripts.

Priv.-Doz. Dr. med. M. Stockmann
betreuender Hochschullehrer

Dr. med. univ. Maximilian Jara

LEBENS LAUF

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

LEBENS LAUF

LEBENS LAUF

PUBLIKATIONSLISTE

i Originalarbeiten Erstautor

- Langenbecks Arch Surg. 2016 Feb;401(1):33-41
2016 Feb;401(1):33-41
M. Jara, J. Bednarsch, M. Malinowski, J. Pratschke, M. Stockmann
Effects of oxaliplatin-based chemotherapy on liver function-an analysis of impact and functional recovery using the LiMAX test
- HPB (Oxford). 2015 Jul;17(7):651-8.
2015 Jul;17(7):651-8.
M. Jara, T. Reese, M. Malinowski, E. Valle, D. Seehofer, G. Puhl, P. Neuhaus, J. Pratschke, M. Stockmann
Reduction of posthepatectomy liver failure and related mortality after the implementation of the LiMAX-algorithm into preoperative work-up - a single institution analysis in 1 170 hepatectomies of one segment or more
- Dig Surg. 2015 Mar 13;32(2):135-141.
2015 Mar 13;32(2):135-141.
M. Jara, M. Malinowski, M. Bahra, M. Stockmann, A. Schulz, J. Pratschke, G. Puhl
Bovine pericardium for portal vein reconstruction in abdominal surgery: A surgical guide and first experiences in a single centre
- Transpl Int. 2015 Jan;28(1):52-8.
2015 Jan;28(1):52-8.
M. Jara, M. Malinowski, K. Lüttgert, T. Reese, E. Schott, P. Neuhaus, M. Stockmann
Prognostic value of enzymatic liver function for the estimation of short-term survival of liver transplant candidates: A prospective study with the LiMAX test
- J Surg Res. 2015 Jan;193(1):184-9.
2015 Jan;193(1):184-9.
M. Jara, J. Bednarsch, E. Valle, J.F. Lock, M. Malinowski, A. Schulz, D. Seehofer, T. Jung, M. Stockmann
Reliable assessment of liver function using LiMAX
- Clin Transplant. 2014 Dec;28(12):1331-8.
2014 Dec;28(12):1331-8.
M. Jara, J. Bednarsch, M. Malinowski, K. Lüttgert, J. Orr, G. Puhl, D. Seehofer, P. Neuhaus, M. Stockmann
Predictors of quality of life in patients evaluated for liver transplantation

PUBLIKATIONSLISTE

Dig Dis Sci. 2014 Dec;59
(12):2983-91.

M. Malinowski, **M. Jara**, K. Lüttgert, J. Orr, J.F. Lock, E. Schott, M. Stockmann

Assessment of remnant hepatic function in chronic liver disease using LiMAx - a new noninvasive liver function test

Liver Transpl. 2014 Sep;20
(9):1118-26.

M. Jara, A. Schulz, M. Malinowski, G. Puhl, J.F. Lock, D. Seehofer, P. Neuhaus, M. Stockmann

Growth hormone/insulin-like growth factor 1 dynamics in adult living donor liver transplantation

ii Originalarbeiten Mitautor

Manuskript in Einreichung

M. Stockmann, **M. Jara**, JF. Lock, T. Berg, M. Malinowski, L. Morawietz, A. Rieger, J. Pratschke

Non-invasive diagnosis and staging of cirrhosis using the LiMAx test - a comparison with histology and biochemical indices

BMC Res Notes. 2015 Mar
26;8:99.

J. Bednarsch, **M. Jara**, JF. Lock, M. Malinowski, J. Pratschke, M. Stockmann

Noninvasive diagnosis of chemotherapy induced liver injury by LiMAx test - two case reports and a review of the literature

Langenbecks Arch Surg.
2015 Feb;400(2):237-46.

M. Malinowski, V. Stary, JF. Lock, A. Schulz, **M. Jara**, D. Seehofer, B. Gebauer, T. Denecke, D. Geisel, P. Neuhaus, M. Stockmann

Factors influencing hypertrophy of the left lateral liver lobe after portal vein embolization

Transplantation 2015
Jun;99(6):1243-9.

S. Gebhardt, **M. Jara**, M. Malinowski, D. Seehofer, G. Puhl, J. Pratschke, M. Stockmann

Risk Factors of Metabolic Disorders After Liver Transplantation: An Analysis of Data From Fasted Patients

J Surg Res. 2015 Mar;194
(1):202-11.

M. Malinowski, D. Geisel, V. Stary, T. Denecke, D. Seehofer, **M. Jara**, A. Baron, J. Pratschke, B. Gebauer, M. Stockmann

Portal vein embolization with plug/coils improves hepatectomy outcome

PUBLIKATIONSLISTE

Stud Health Technol Inform. 2014;205:83-7. S. Kiefer, M. Schäfer, M. Bransch, P. Brimmers, D. Bartolomé, J. Baños, J. Orr, D. Jones, **M. Jara**, M. Stockmann
A novel personal health system with integrated decision support and guidance for the management of chronic liver disease

World J Surg. 2014 Feb;38 (2):371-7. C. Steinbach, M. Stockmann, **M. Jara**, J. Bednarsch, JF. Lock
Accidentally ingested toothpicks causing severe gastrointestinal injury: a practical guideline for diagnosis and therapy based on 136 case reports

Annals of Hepatology 2013 Jul-Aug;12(4):556-62. J.F. Lock, A.N. Kotobi, M. Malinowski, A. Schulz, **M. Jara**, P. Neuhaus, M. Stockmann
Predicting outcome in acute liver failure: Results from a retrospective pilot study using the LiMAx test

Verdauungskrankheiten Jahrgang 31 No. 3/2013, S 103-109. J.F. Lock, A.N. Kotobi, M. Malinowski, **M. Jara**, A. Schulz, P. Neuhaus, M. Stockmann
Nichtinvasive Diagnostik der Leberfunktion in der Transplantationsmedizin

Transplantation 2012 Mar 15;93 (5):524-9. A. Weissenbacher, **M. Jara**, H. Ulmer, M. Biebl, C. Bösmüller, S. Schneeberger, G. Mayer, J. Pratschke, R. Öllinger
Recipient and donor body mass index as important risk factors for delayed kidney graft function

iii Übersichtsarbeiten

DtschMedWochenschr 2014; 139: 387-391. **M. Jara**, J. Bednarsch, JF. Lock, M. Malinowski, A. Schulz, D. Seehofer, M. Stockmann
Mehr Sicherheit in der Leberchirurgie durch einen neuen diagnostischen Test zur Messung der aktuellen Leberfunktionskapazität - Der LiMAx Test.

iv Kongressbeiträge

1. **132. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie - DGCH 2015, München, Deutschland**
M. Jara et al. - Pfortaderrekonstruktion mittels bovinem Perikard-Patch in der Pankreaschirurgie - Eine chirurgische Anleitung und erste Erfahrungen in einem Zentrum
Sitzung: Hepatobiliäre Chirurgie - Pankreaschirurgie Vortragsnr.: 138
2. **132. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie - DGCH 2015, München, Deutschland**
M. Jara et al. - Verbesserung des Outcomes durch die Integration eines leberfunktionsorientierten Behandlungskonzeptes bei leberchirurgischen Patienten - Erfahrungen in einem Leberzentrum
Sitzung: Outcome P. 23
3. **31. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber - GASL 2015 München, Deutschland**
M. Jara et al. - Einfluss von akuten Komplikationen der Leberzirrhose auf die Lebensqualität von Patienten mit Leberzirrhose im Verlauf
Poster Session: Klinische Hepatologie P.2.11
4. **23. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft 2014 Mannheim, Deutschland**
M. Jara et al. - Lebensqualität von Patienten mit chronischer Lebererkrankung auf der Transplantationswarteliste - Verbesserung des Patientenmanagements
Poster ID P042
5. **23. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft 2014 Mannheim, Deutschland**
M. Jara et al. - Prognostischer Wert von quantitativen Leberfunktionstests hinsichtlich der Kurzzeitmortalität bei Lebertransplantationskandidaten
Poster ID P083
6. **69. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie**
8. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie gemeinsam - Viszeralmedizin 2014 Leipzig, Deutschland
M. Jara et al. - Enzymatische Leberfunktion und Serum-Kreatinin sind signifikante Prädiktoren des Kurzzeitüberlebens in chronisch leberkranken Patienten - Eine Alternative zum MELD?
Session: Transplantation; Supplement No. KC 072

PUBLIKATIONSLISTE

7. **131. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Berlin, Deutschland**
M. Jara et al. - Pfortaderrekonstruktion mittels bovinem Perikard-Patch bei totaler Pankreatikoduodenektomie - Ein Fallbericht
Poster Session: Varia/Viszeral, Adipositas, Intensiv ID:230
8. **30. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber - GASL 2014, Tübingen, Deutschland**
M. Jara et al. - Einfluss oxaliplatin-haltiger Chemotherapie auf die Leberfunktion - Ein Fallbericht
Poster Session: Tumoren, Leberchirurgie, Transplantation P.4.15
9. **68. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Endoskopie**
7. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie - Viszeralmedizin 2013 Nürnberg, Deutschland
M. Jara et al. - Beurteilung des Überlebens von Patienten mit Leberzirrhose
Session: HIPEC/Transplantation; Supplement No. K 366
10. **16th Congress of the European Society for Organ Transplantation - ESOT 2013 Wien, Österreich**
M. Jara et al. The LiMAX Test and MRT based volumetric analysis in living donor liver transplantation - a case report
Poster Number: P637; Abstract Reference Number. 2314783
11. **24. Workshop für experimentelle und klinische Lebertransplantation und Hepatologie - Transplantationsmedizin 2013 Wilsede, Deutschland**
M. Jara et al. - Erhöhung der operativen Sicherheit bei Leberlebendspende - Ein Fallbericht
Supplement No. 75
12. **Asian Pacific Association for the Study of the Liver - Liver Week 2013 Singapur, Singapur**
M. Jara et al. - The LiMAX-Test - A Reliable Method for the Measurement of Individual Liver Function Capacity
Poster Session: Others; PT - 11 - 1527
13. **Asian Pacific Association for the Study of the Liver - Liver Week 2013 Singapur, Singapur**
M. Jara et al. - LIVER - A European Commission Project to Develop a Solution for Outpatient Management of the Chronic Liver Failure Patient
Poster Session: Others; PT - 11 - 845

PUBLIKATIONSLISTE

- 14. 54. Österreichischer Chirurgenkongress, Wien, Österreich**
M. Jara et al. - Der LiMAX- Test - Ein etablierter und klinisch praktikabler Leberfunktionstest in der Leberchirurgie
Session: ÖGC (Österreichische Gesellschaft für Chirurgie) und ACO/ASSO (Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie - Austrian Society of Surgical Oncology) II: Focus: Metastasiertes CRC, Supplement No. 3
- 15. 29. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (GASL), Hannover, Deutschland**
M. Jara et al. - Einfluss der aktuellen Leberfunktion auf die Lebensqualität in Patienten mit Zirrhose
Poster Session: Transplantation, Leberchirurgie, Klinische Hepatologie P.3.12
- 16. The Liver Meeting 2012; 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Boston MA, USA**
M. Jara et al. - d-LIVER - A potential solution for outpatient management of chronic liver failure
Poster Session: Healthcare Delivery Access and Economics. Supplement No.1930
- 17. 24th International Congress of The Transplantation Society 2012 (TTS), Berlin, Deutschland**
M. Jara et al. - d-LIVER - A New Approach for Bridging Therapy to Transplantation of the Chronic Liver Failure Patient
Poster Session: Social and Ethics. TUE.PO.23.004
Mini-Oral Session: Social and Ethics: Specific Challenges WED.MO.22.04
- 18. 23. Workshop für experimentelle und klinische Lebertransplantation und Hepatologie, Transplantationsmedizin 2012, Wilsede, Deutschland**
M. Jara et al. - d-LIVER - Ein neuartiges Behandlungskonzept für Patienten mit chronischer Lebererkrankung
Supplement No. 62

DANKSAGUNG

DANKSAGUNG

Allen voran möchte ich mich bei meinem betreuenden Hochschullehrer Priv.-Doz. Dr. med. Martin Stockmann für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Arbeit, für dessen Förderung von forschungsorientiertem Arbeiten, für dessen fachliche Unterstützung bei der Erstellung und Durchführung der Projekte und nicht zuletzt für dessen Vertrauen, eigenverantwortliches Arbeiten zu fördern, bedanken.

Dank gilt ebenfalls Prof. Dr. med. P. Neuhaus sowie nach Übernahme der Klinik, Univ.-Prof. Dr. med. J. Pratschke, für die Möglichkeit diese Arbeit in der unter deren Führung stehender Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum durchführen zu dürfen. Professor Neuhaus förderte meine wissenschaftliche Tätigkeit an der Charité, bot mir eine hervorragende Forschungsumgebung und ermöglichte mir hierdurch erst wissenschaftliches Arbeiten auf diesem Niveau.

Ganz besonders möchte ich mich bei Dr. med. Maciej Malinowski, Dr. med. Johan Lock und Dr. med. Antje Schulz bedanken, die mir näherbrachten, wie man nach guter klinischer Praxis wissenschaftlich arbeitet und mich über viele Jahre fachlich unterstützten. Darüber hinaus gilt mein ausdrücklicher Dank allen Mitarbeitern der *Workgroup for the Liver*, und hier im Speziellen meinen Doktoranden, die großen Anteil an der Realisierung der dieser Arbeit zugrundeliegenden Forschungsprojekte haben. Des Weiteren bedanke ich mich bei Dr. med. Tobias Jung und Dr. rer. nat. Konrad Neumann für die enge und professionelle Zusammenarbeit sowie bei Prof. Dr. rer. nat. Klaus-Dieter Wernecke, der mich korrektes biometrisches Arbeiten lehrte und mich in großen Teilen dieser Arbeit mit seinen statistischen Kenntnissen unterstützte.

Nicht zuletzt danke ich den Ärzten, dem Pflegepersonal sowie den Mitarbeitern des Transplantationsbüros der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie und allen Patienten und Probanden, ohne deren Mitarbeit und Teilnahme eine erfolgreiche Durchführung dieser Untersuchungen nicht möglich gewesen wäre.

Von ganzem Herzen möchte ich zuletzt meinen Eltern, meinen Geschwistern und meiner Freundin für ihren moralischen Beistand, ihre Motivation, ihr Vertrauen und ihre Unterstützung danken.