

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

DISSERTATION

Klinische Relevanz von Interleukin 6 im peri- und
postoperativen Verlauf nach Leberteilresektion

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Felix Moritz Wohlgemuth
aus Berlin

Datum der Promotion: 04.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	7
Formelverzeichnis	8
Abstract Deutsch	9
Abstract Englisch	11
1 Einleitung	13
1.1 Leberregeneration	13
1.1.1 Perfusion	13
1.1.2 Zytologie	15
1.1.3 Biochemie.....	16
1.1.4 Bedeutung von Interleukin 6 für die Leberregeneration	16
1.2 Das postoperative Leberversagen	23
1.3 Ziele der Dissertation	24
1.4 Fragestellung der Dissertation	24
2 Material und Methoden	25
2.1 Studiendesign und Studienzeitraum	25
2.2 Patientenkollektiv	25
2.2.1 Einschlusskriterien.....	25
2.2.2 Ausschlusskriterien.....	25
2.2.3 Prozedere des Studieneinschlusses	26
2.3 Datenerhebung	26
2.3.1 Studienprotokoll.....	26
2.4 Messverfahren	28
2.4.1 Asservierung und Analyse der Laborparameter	28
2.4.2 ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay).....	28
2.4.3 Der LiMAx-Test.....	32
2.4.4 Lebervolumenbestimmung	40
2.5 Einteilung des postoperativen Outcomes	40
2.6 Statistische Analysen	44

3	Ergebnisse und Analysen	45
3.1	Patientencharakteristika.....	45
3.2	Komplikationen / Morbidität.....	47
3.3	Mortalität	49
3.4	IL-6-Serumspiegel im Verlauf nach einer Leberteilresektion	50
3.4.1	Verlauf der Serumspiegel von IL-6 in den Klassifikationen des PHLF	51
3.5	Prädiktive Relevanz von IL-6 für die Mortalität und Morbidität nach Leberteilresektion	57
3.5.1	Univariate Analysen: Bedeutung des IL-6 im Vergleich zu anderen Parametern.....	57
3.5.2	Multivariate Analysen	58
3.5.3	ROC-Analyse und Cutoff-Werte für den IL-6-Serumspiegel.....	60
3.6	Korrelationsanalyse von IL-6 und Routineparametern	63
4	Diskussion	68
4.1	Besteht Bedarf an einer besseren inflammatorischen Früherkennung, Prognostik und Monitoring nach einer Leberteilresektion?	68
4.1.1	Vor – und Nachteile verwendeter Klassifizierungsmodelle eines PHLF zur Einstufung des postoperativen Outcomes	70
4.2	Beantwortung der Frage, ob eine bessere inflammatorische Früherkennung, Prognostik und Monitoring nach einer Leberteilresektion möglich sind?	75
4.3	Diskussion der Hauptergebnisse	76
4.3.1	Interleukin 6 nach Leberteilresektion	76
4.3.2	Einfluss von perioperativen Risikofaktoren für ein PHLF auf IL-6	79
4.3.3	IL-6 als Monitoringparameter nach Leberteilresektion	84
4.3.4	IL-6 als prognostischer Faktor nach Leberteilresektion	89
4.4	Limitationen der Studie	94
4.5	Ausblick auf den klinischen Nutzen	97
4.5.1	Klinisches Anwendungsmodell zur frühen Risikoklassifikation und Behandlung eines PHLFs	98
4.6	Schlussfolgerung	104
5	Literaturverzeichnis	106
6	Eidesstattliche Versicherung	124
7	Lebenslauf	126

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung:	Bedeutung/Erläuterung:
Abb.	Abbildung
ADAM	A Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein
ADVOS	Albumin dialysis with albumin regeneration through biochemical and physical modulation
ALF	Acute liver failure
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMC	Academic Medical Center (AMC), University of Amsterdam
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Asparat-Aminotransferase
BAL	Bioartifizielles Leberunterstützungsgerät
CALI	Chemotherapy- associated Liver Injury
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CRC	Kolorektales Karzinom
CRFs	Case Report Forms
CS	Classic signalling
CTP	Child-Turcotte-Pugh-Score
CRS	Cytokine release syndrome
CYP 1A2	Cytochrom p450 Isoenzym 1A2
DIALIVE	Albumin exchange and endotoxin removal
DOB	Delta over baseline
DOB _{max}	Höchste Differenz zwischen δ_s und $\delta_{t=0}$ nach ¹³ C-Methacetin-Substratinjektion
EIA	Enzymatische Immunsorptionsverfahren
EK	Erythrozyten-Konzentrate
EL	Enzymatische Leberfunktion (LiMAX)
ELAD	Extracorporeal Liver Assist Device
ELISA	Enzym-linked-immuno-absorbed-Assay
FAILURE	Studiengruppe mit Leberversagen
FANci2db-16	NSIRS-Gerät der Firma Fischer Analysen Instrumente, Leipzig
FDA	Federal Drug Administration
FFP	Gefrorenes Frischplasma
FNH	Fokale noduläre Hyperplasie
free IGF-I	Human Free Insulin-like Growth Factor I
GLDH	Glutamatdehydrogenase
gp130	Glykoprotein 130
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor (Hepatocyte Growth Factor)
HGH	Human Growth Hormon
HT	Hepatozytäre Transplantation

Abkürzungsverzeichnis

IBP	Invasive blood pressure
ICG	Indozyaningrün-Messverfahren
ICP	Hirndruck
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
IL-6R	Zellmembrangebundener Interleukin 6 Rezeptor
INR	International Normalized Ratio
IRMS	Isotope ratio mass spectrometer
ISGLS	International Study Group of Liver Surgery
JAK1	Janus Kinase 1
KCC	King's College Criteria
KG	Körpergewicht (in Kilogramm)
LD ₅₀	Mediane letale Dosis
LiMAx	Maximal liver function capacity based on ¹³ C-methacetin (MA) kinetics
LPS	Lipopolysaccharide
M	Molekulargewicht
MAP	Mitogen-activated protein-Kinase
MARS	Molecular Adsorbent Recirculating System
MCP	Monozyten-Chemoattraktionsprotein
MCS	Mesenchymale Stammzellen
MELD	Model for End-stage Liver Disease
mRNA	Messenger-RNA
NAC	N-Acetylcystein
NC	Gruppe ohne postoperative Komplikationen
NDIRS	Nichtdispersives isotopenselektives Infrarotspektrometer
NF-κB	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
OD	Optische Dichte
OLT	Orthotope Lebertransplantation
P	CO ₂ -Produktionsrate (300 mmol/h Körperoberfläche m ²)
PACS	Picture Archiving and Communication System
PCHE	Pseudocholinesterase
PCT	Procalcitonin
PDB	Pee Dee belemite limestone
PE	Plasma exchange
PHLF	Leberversagen nach Leberteilresektion
PHx	Leberteilresektion
PI3	Phosphoinositid-3-Kinase
PMN	Polymorphonukleare Neutrophile
POD	Postoperativer Tag
r	Korrelationskoeffizient
R	Ratio

Abkürzungsverzeichnis

RIA	Radioimmunassay
ROC	Receiver operating characteristic
ROS	Reactive oxygen species
SEM	Standfehler vom Mittelwert, eng. standard error of the mean
SD	Standardabweichung, eng. standard deviation
sgp130	Lösliches Glykoprotein 130
sgp130Fc	Lösliches Glykoprotein 130 mit „fragment crystallizable region“
sIL-6R	Löslicher Interleukin-6-Rezeptor
SOCS	Suppressor of cytokine signalling
SOFA-Score	Sepsis-related organ failure assessment score
SR	Spearman-Rho
STAT	Signal transducer and activator of transcription
T-Bil	Unkonjugiertes Bilirubin
TGF	Transforming Growth Factor
TGF- β	Transforming Growth Factor β
TLR	Toll-like-Rezeptors 4
TNF	Tumornekrosefaktor
TNF- α	Tumornekrosefaktor Alpha (Tumor necrosis factor alpha)
T _{regs}	Regulatorischen T-Zellen
TS	Trans-signalling
uPA	Urokinase-type plasminogen activator
γ -GT	γ -Glytamytransferase
δ_s -Wert	$^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ - Konzentrationsverhältnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hepatische Durchblutung	14
Abbildung 2 : Pluripotente Leberzellen	15
Abbildung 3: Ausschüttungswege sIL-6R	19
Abbildung 4: IL-6 als Hauptfaktor für die Leberregeneration	20
Abbildung 5: Mögliche Rolle von IL-6 beim Übergang von akuten zu chronischen Entzündungen....	21
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Sandwich-ELISA-Methode.....	29
Abbildung 7 : Beispielkurve einer Extinktionsbestimmung von einer IL-6-Standard-Verdünnungsreihe	30
Abbildung 8 : Pipettierschema zur Herstellung einer Standard-Verdünnungsreihe.....	31
Abbildung 9 : 96 „Well“-Mikrotiterplatte mit aufgezeigten Pipettierschema.....	32
Abbildung 10: O-demethylierung von ¹³ C-Methacetin in der Leber durch CYP 450 1A2	33
Abbildung 11: NDIRS-Analysator inklusive Wasserdampfaustauscher (WT).....	36
Abbildung 12: Schematischer Gesamtaufbau für die Online-Messung.	39
Abbildung 13: IL-6-Serumspiegel in pg/ml im Verlauf nach Leberteilresektion des gesamten Studienkollektivs	50
Abbildung 14 : IL-6-Serumspiegel im Verlauf nach Leberteilresektion eingeteilt nach 50-50-Kriterien nach Balzan et al.	52
Abbildung 15: IL-6-Serumspiegel im Verlauf nach Leberteilresektion eingeteilt nach der Schweregrade-Einteilung PHLF der ISGLS.	53
Abbildung 16: IL-6-Serumspiegel im Verlauf nach Leberteilresektion eingeteilt in Gruppe 1: kein klinisch relevantes PHLF und Gruppe 2: klinisch relevantes PHLF nach der PHLF-Schweregrade-Einteilung der ISGLS.	54
Abbildung 17: IL-6-Serumspiegel im Verlauf nach Leberteilresektion eingeteilt nach PHLF laut LiMax am 1.POD.	55
Abbildung 18: IL-6-Serumspiegel im Verlauf nach Leberteilresektion eingeteilt nach der LF-RD ja oder nein	56
Abbildung 19: Pro- und antiinflammatorische Aktivitäten von IL-6..	78
Abbildung 20: Vorschlag zur klinisch diagnostischen Anwendung von Interleukin 6 und LiMax nach PHx.	105

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Wirkspektren „classic signalling“ versus „trans-signalling“	22
Tabelle 2 : Studienprotokoll, Abkürzungen siehe Verzeichnis (92).....	27
Tabelle 3 : Wiedergabe der übereinstimmenden Definition und Schweregrade-Einteilung des PHLF der ISGLS	42
Tabelle 4 : Die Einteilungskriterien der postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo.....	43
Tabelle 5: Patientencharakteristika.....	46
Tabelle 6: Komplikationen nach Leberteilresektion	48

Tabelle 7: Deskriptive Analyse der IL-6-Serumspiegel zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten des Studienprotokolls.....	51
Tabelle 8: Univariate Analyse der Risikofaktoren für die Entwicklung eines PHLF und eines LF-RD nach einer Leberteilresektion.	57
Tabelle 9: Multivariate logistische Regressionsanalyse der Risikofaktoren für die Entwicklung eines PHLF und eines LF-RD nach einer Leberteilresektion.	59
Tabelle 10: ROC-Analysen für den IL-6-Serumspiegel und PHLF nach den 50-50-Kriterien.....	60
Tabelle 11: ROC-Analysen für den IL-6-Serumspiegel und PHLF nach ISGLS-Kriterien.	61
Tabelle 12: ROC-Analysen für den IL-6-Serumspiegel und PHLF laut LiMAX am 1.POD.....	61
Tabelle 13: ROC-Analysen für den IL-6-Serumspiegel und LF-RD.....	62
Tabelle 14: Cutoff-Werte des IL-6-Serumspiegels für die Entstehung eines PHLF und des LF-RD. ..	63
Tabelle 15: Cutoff-Werte des IL-6-Serumspiegels für die Entstehung einer klinisch relevanten Infektion und Sepsis.....	63
Tabelle 16: IL-6-Korrelations-Analyse (Pearson) zwischen allen Zeitpunkten.....	64
Tabelle 17: Korrelationsanalyse zwischen IL-6, Routinelabor (INR, Serumbilirubin) und LiMAX (Pearson):.....	65
Tabelle 18: Korrelationsanalyse zwischen IL-6, Leukozytenzahl und CRP (Spearman-Rho).....	66

Formelverzeichnis

Formel 1 : Formel zur Berechnung der Normalisierung der Extinktionswerte.	29
Formel 2 : Formel zur Berechnung des Logit der Extinktionswerte.....	30
Formel 3 : Formel zur Berechnung der y-Werte.	30
Formel 4: Berechnung von δ_s	37
Formel 5: Berechnung von Delta over baseline.....	37
Formel 6: Berechnung des LiMAX.....	38

Abstract Deutsch

Titel: Klinische Relevanz von Interleukin 6 im peri- und postoperativen Verlauf nach Leberteilresektion

Fragestellung: Bei der Leberregeneration spielen Zytokine wie Interleukin 6 eine entscheidende Rolle. Das Posthepatektomie-Leberversagen (Posthepatectomy liver failure, PHLF), Infektionen und Sepsis sowie der Leberversagen-assoziierte Tod (Liver failure related death, LF-RD) sind die schwerwiegendsten Komplikationen nach Leberteilresektion (Partial hepatectomy, PHx). Die frühe Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko ist entscheidend für das postoperative Outcome. Der IL-6-Serumspiegel kann einen Leberschaden sowie Infektionen frühzeitig erkennen. Die bisherigen Untersuchungen skizzierten einen Zusammenhang zwischen Leberfunktionskapazität nach PHx und dem IL-6-Serumspiegel an Tiermodellen.

Material und Methoden: 150 Patienten nach PHx wurden prospektiv zwischen den Jahren 2010 und 2013 beobachtet. Präoperativ und engmaschig postoperativ wurde die Leberfunktionskapazität mittels LiMAx (¹³C-Methacetin-Atemtest), Routinelaborparameter und der IL-6-Serumspiegel gemessen. Das Auftreten eines PHLF nach 50/50-Kriterien (50/50-PHLF), nach der PHLF-Klassifikation der ISGLS (ISGLS-PHLF), definiert durch den LiMAx <85 µg/kg/h am 1.POD (postoperative day) (LiMAx-PHLF) oder ein LF-RD innerhalb von 85 Tagen, sowie klinisch relevante Infektionen (Infektion) oder Sepsis sind Endpunkte.

Ergebnisse: Die Daten von 108 Patienten wurden in die Analyse einbezogen. Ein PHLF trat in n=5 nach 50/50-Kriterien; n=30 nach ISGLS-Klassifikation inklusive Änderung des klinischen Managements; n=15 ein LiMAx-PHLF auf. Eine Infektion entwickelten n=42 und eine Sepsis n=5 der Patienten. 4 Patienten verstarben an einem LF-RD.

Trat ein PHLF oder LF-RD auf, lagen die IL-6-Serumspiegel 6 Stunden nach PHx (6h-postOP) durchschnittlich höher als bei Patienten mit unauffälligem postoperativem Verlauf (50/50-PHLF p= ,042; ISGLS-PHLF p= ,000; LiMAx-PHLF p= ,012; LF-RD p= ,001). Multivariat war der IL-6-Serumspiegel am 3.POD einzig für ein ISGLS-PHLF ein Prädiktor.

IL-6-Cutoff-Werte 6h-postOP von 300 pg/ml konnten 50/50-PHLF und LF-RD vorhersagen (75% Sensitivität, 87% Spezifität, PPW: ,22; NPW: ,99 und 100% Sensitivität, 87% Spezifität PPW: ,23; NPW: 1,00). IL-6-Cutoff-Werte 6h-postOP von 164 pg/ml und 130 pg/ml zeigten ISGLS-PHLF und LiMAx-PHLF an (71% Sensitivität, 67% Spezifität PPW: ,46; NPW: ,86 und 100% Sensitivität, 43% Spezifität PPW: ,22; NPW: 1,00). Am 2.POD kann ein IL-6-Cutoff-Wert von 43 pg/ml eine Infektion und 91 pg/ml eine Sepsis prognostizieren (91% Sensitivität, 66%

Spezifität (PPW: ,63; NPW: ,92) und 100% Sensitivität, 79% Spezifität (PPW: ,19; NPW: 1,00)).

Zusammenfassung: Ein hoher IL-6-Serumspiegel ist 6h-postOP mit dem Auftreten eines PHLF oder des LF-RD und am 2.POD mit einer Infektion sowie Sepsis assoziiert. Es zeichnen sich Cutoff-Werte des IL-6-Serumspiegels 6h-postOP mit hohem (negativem) prädiktivem Wert für ein PHLF/LF-RD sowie am 2.POD für eine Infektion oder einer Sepsis ab. Das ermöglicht eine frühe Risikostratifizierung nach PHx.

Abstract Englisch

Title: Clinical relevance of IL-6 after partial hepatectomy

Question: Cytokines such as IL-6 play a decisive role in liver regeneration. Posthepatectomy liver failure (PHLF), infections, sepsis and liver failure-related death (LF-RD) are the most serious complications after partial liver resection (partial hepatectomy, PHx). The early identification of patients at increased risk is crucial for the postoperative outcome. The IL-6 serum level can detect liver damage and infections at an early stage. The previous investigations outlined a connection between liver functional according to PHx and IL-6 in animal models.

Material and Methods: 150 patients after PHx were prospectively observed between 2010 and 2013. Liver functional capacity was measured preoperatively and postoperatively using LiMAX (¹³C methacetin breath test), routine laboratory parameters and the IL-6 serum level. The occurrence of PHLF according to 50/50 criteria (50/50-PHLF), according to the PHLF classification of ISGLS (ISGLS-PHLF), defined by the LiMAX <85 µg/kg/h on the 1.POD (postoperative day) (LiMAX-PHLF) or an LF-RD within 85 days, as well as severe infections or sepsis are endpoints.

Results: The data from 108 patients were included in the analysis. PHLF occurred in n=5 according to 50/50-criteria; n=30 according to ISGLS-classification including change in clinical management; n=15 a LiMAX-PHLF. Infection n=42 and sepsis n=5 of the patients. 4 patients died of an LF-RD.

If PHLF or LF-RD occurred, the IL-6 serum levels 6 hours after PHx (6h-postOP) were on average higher than in patients with an unremarkable postoperative course (50/50 PHLF p=.042; ISGLS-PHLF p=.000; LiMAX-PHLF p=.012; LF-RD p=.001). Multivariate, the IL-6 serum level on the 3.POD was only a predictor for ISGLS-PHLF.

IL-6 cutoff values 6h-postOP (IL-6-Cutoff) of 300 pg/ml could predict 50/50 PHLF and LF-RD (75% sensitivity, 87% specificity, PPW: .22; NPW: .99 and 100% sensitivity .87% specificity PPW: .23; NPW: 1.00). IL-6-Cutoff of 164 pg/ml and 130 pg/ml indicated ISGLS-PHLF and LiMAX-PHLF (71% sensitivity, 67% specificity PPW: .46; NPW: .86 and 100% sensitivity, 43% specificity PPW: .22; NPW: 1.00). On the 2.POD, an IL-6-Cutoff of 43 pg/ml can predict infection and 91 pg/ml sepsis (91% sensitivity, 66% specificity (PPW: .63; NPW: .92) and 100% sensitivity, 79% specificity (PPW: .19; NPW: 1.00)).

Summary: High IL-6 6h-postOP is associated with PHLF or LF-RD and infections or sepsis on the 2.POD. Cutoff values of the IL-6 6h-postOP show a high (negative) predictive value for

PHLF/LF-RD and on the 2.POD for infection or sepsis. This enables an early risk stratification after PHx.

1 Einleitung

Die Leber geht spätestens seit der Antike in der griechischen Mythologie als Organ mit besonderer Heilkraft in die Medizingeschichte ein. Der Titan Prometheus hatte den Göttervater Zeus durch eine List hinters Licht geführt. Zeus, der von der Sache erfuhr, ging nicht zimperlich mit dem Titan um und kettete ihn an einen Felsen. Ein Adler besuchte Prometheus regelmäßig, um Teile seiner Leber zu fressen. Stets erholte sich das Organ bis zum nächsten Besuch. Dank dieser besonderen Eigenschaft konnte der Titan einen längeren Zeitraum überleben, bis er schließlich von Herakles befreit wurde.

Der Mythos führt uns vor Augen, dass das Wissen über die Leberregenerationsleistung schon seit Jahrtausenden existiert, jedoch erst seit dem Beginn der modernen Medizin umfangreich erforscht wird. Obwohl wir deutlich mehr wissen als die alten Griechen, sind bis heute nicht alle Geheimnisse entschlüsselt.

1.1 Leberregeneration

Die Leberregeneration beginnt immer unmittelbar nach einem Schaden unterschiedlichster Form. Ein Schaden kann durch Noxen, Stoffwechselerkrankungen sowie ein direktes oder indirektes mechanisches Trauma entstehen. Weiterhin kann zwischen einem akuten oder einem chronischen Schädigungsprozess unterschieden werden.

Trotz der vielfältigen Möglichkeiten kann festgehalten werden, dass die Leberregeneration entweder mit einer vorgeschalteten inflammatorischen Reaktion bei Leberzellnekrose oder direkt beginnt.

Ist es schließlich zu einem Leberzellschaden (z.B. durch eine Leberteilesektion) gekommen, wird eine komplexe Kaskade an makroskopischen, zytologischen und biochemischen Prozessen in Gang gesetzt.

1.1.1 Perfusion

Nach einer Leberteilesektion (Partial hepatectomy, PHx) erhöht sich proportional zum Resektionsvolumen die portale Perfusion in der Restleber, wohingegen der arterielle Blutfluss unverändert bleibt (1). Eine signifikant größere Menge Blut muss ein wesentlich kleineres Kapillarbett passieren. Daraus resultiert eine Hypoxie bei simultaner Hypernutrition und Überproduktion von Galle, die nicht auf eine Verschlechterung der mikrovaskulären Perfusion zurückzuführen ist, sondern auf einen relativen Hypermetabolismus der Restleber (2). Studien haben gezeigt, dass ein unveränderter Blutfluss nach der Leberteilesektion eine signifikant reduzierte Hepatozyten-Wachstumsfaktor-(HGF)-Expression mit konsekutiv abgeschwächter Regenerationsantwort verursacht (3).

Abbildung 1: Hepatische Durchblutung

Portal venöser Blutfluss (PVF; A),

hepatischer arterieller Blutfluss

(HAF; B) und gesamter

hepatischer Blutfluss (THF; C) pro

100 g Leberfeuchtgewicht unter

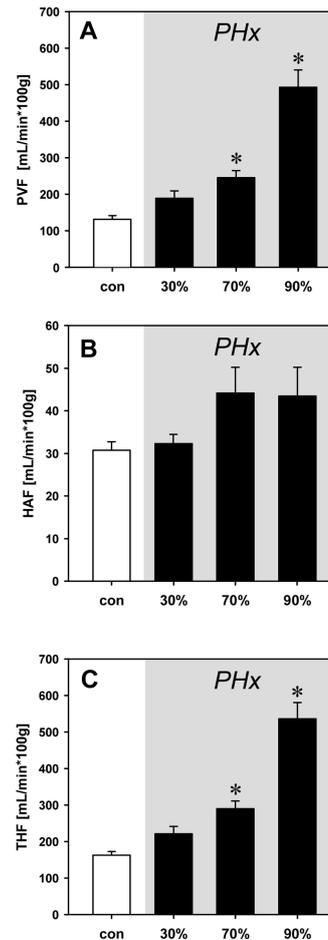
Ausgangsbedingungen (nach) und

nach 30%, 70% und 90%

Hepatektomie (PHx). Durchflussmessungen

wurden mit Ultraschallsonden durchgeführt.

Mittelwerte \pm SEM, * $p < 0,05$ vs (1).



Andere Autoren berichten über ein sogenanntes „portal hyperperfusion [oder] small-for-size syndrome“ (PHP/SFSS), welches nach einer Lebertransplantation auftritt (4). SFSS ist eine Summe von Pathomechanismen, an deren Ende das Versagen des Transplantates steht. Darunter zählen Pfortader und periportale sinusoidale Endothel-Denudation mit fokaler Blutung in das Bindegewebe des Pfortadertraktes, sowie folglich schlechtem hepatischem arteriellem Zustrom und Vasospasmus, der in schweren Fällen zu funktioneller Dearterialisierung, ischämischer Cholangitis und parenchymalen Infarkten führen kann. Weiterhin können Pfortaderasthrombosen mit gelegentlicher luminaler Obliteration, nodulärer regenerativer Hyperplasie und Gallenstrikturen auftreten.

1.1.2 Zytologie

Die Hauptrolle in der Leberregeneration spielen die Hepatozyten. Nach einem schädigenden Ereignis (z.B. nach PHx) werden über 100 Gene aktiviert, welche diesen Zelltyp als erste in die DNA-Synthese und die Mitose eintreten lassen (5). Im Gegensatz zur klassischen Wundheilung beteiligt sich das gesamte Organ an dem Prozess. In Rattenmodellen wurden insgesamt drei Phasen der Regeneration beobachtet (6). In der ersten Phase stellen 95% der Hepatozyten durch Mitose circa 60% der ursprünglichen Leberzellmasse wieder her. Ein kleinerer Teil der Hepatozyten tritt in eine zweite Replikationsphase ein, an deren Ende ein transienter Überschuss von Leberparenchym entsteht. In der dritten Phase wird durch adjustierte Apoptose der überschüssigen Leberzellen das bedarfsgerechte Gesamtvolumen wiederhergestellt. Dabei orientiert sich das Zellwachstum an den anatomischen Strukturen und startet von periportal in Richtung Zentralvene (7). Die biliären Epithelzellen treten etwas später in die induzierte Mitose ein, gefolgt von den Endothelzellen, welche bei Ratten erst nach zwei bis drei Tagen DNA-Synthese betreiben. Neuere Studien haben nachgewiesen, dass biliäre Epithelzellen, ähnlich wie die Hepatozyten, pluripotente Fähigkeiten besitzen und sich über ovale Zellen zu Hepatozyten differenzieren, wenn das Hepatozytenwachstum inhibiert wird (siehe folgende Abbildung) (8, 9).

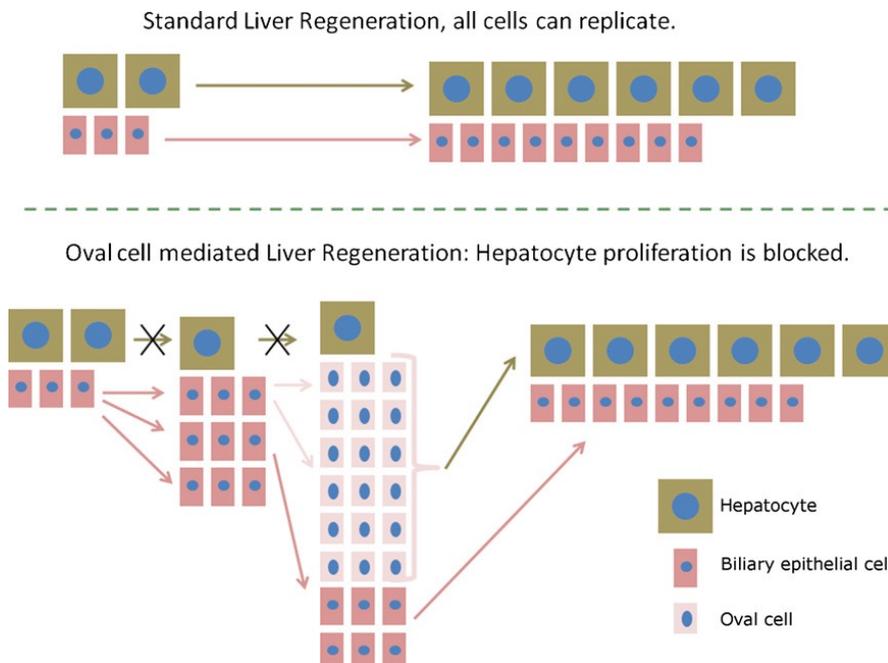


Abbildung 2 : Pluripotente Leberzellen

In der Leberregeneration, wie zum Beispiel nach 2/3 partieller Hepatektomie, sind alle Zellen zur Proliferation befähigt. Hepatozyten können sich zu biliären Epithelzellen und weiteren Hepatozyten differenzieren. Wenn die Hepatozytenproliferation blockiert ist, replizieren sich die biliäre Epithelzellen selbst und expandieren auch zu einer großen Anzahl von ovalen Zellen mit Genexpressionsmustern im Hepatozytenkompartiment (8).

Als Initiator- und Koordinationszelle in der Regeneration fungiert die Ito-Zelle, welche in ihrer aktivierten Form durch parakrine Signalwirkung über Zyto- oder Chemokine, z.B. HGF, die Zellteilung verschiedener Leberzelltypen anregt. Ito-Zellen aktivieren das Leberstammzellreservoir zur Differenzierung in Hepatozyten oder biliäre Epithelzellen sowie die Angiogenese und die Rekrutierung von Immunzellen (10). Gleichzeitig signalisiert die Ito-Zelle das Ende der Leberregeneration über die Sekretion des antiproliferativ wirkenden TGF- β 1 (transforming growth factor beta). Bei Menschen ist die Leberregeneration nach acht bis 15 Tagen abgeschlossen. Anschließend zeigt die neue Leber ein deutlich überschüssiges Wachstum im Vergleich zur ursprünglichen Leber (11). Einige Studien proklamieren, dass sich die Leberzellstruktur nach einigen Wochen wieder dem präoperativen Status angleicht (12).

1.1.3 Biochemie

Nach PHx kommt es zu einer Vielzahl biochemischer Vorgänge. Am besten erforscht sind die Vorgänge in und um die Hepatozyten. In den ersten fünf bis zehn Minuten nach PHx wurde die Aktivitätssteigerung der Urokinase (uPA) ubiquitär in der gesamten Residualleber beobachtet (13). Urokinase katalysiert unter anderem Plasminogen zu Plasmin, welches wiederum fibrinolytisch wirkt und somit die Thrombenbildung hemmt. Zusätzlich aktiviert uPA HGF. Grund dafür ist die biochemisch homologe Struktur zu Plasminogen. HGF liegt gebunden in seiner inaktiven Form in der Extrazellulärmatrix vor und wird nach einer PHx durch uPA und Metalloproteine aktiviert und rekrutiert (14). Drei Stunden nach einer PHx erhöht sich der Serumlevel von HGF um das 20 bis 30-Fache. Als Gegenspieler zur proliferativen Wirkung von HGF wirkt TGF- β 1 als Mitoseinhibitor (15). In der gesunden Leber neutralisieren sich die Effekte beider Signalmoleküle. Innerhalb der Leberregeneration werden beide Zytokine ausgeschüttet, jedoch TGF β 1 von Alpha-2-Makroglobulin inaktiviert (16). Dadurch kippt die Balance zugunsten der Mitogene, zu denen direkt oder indirekt auch EGF (epidermal growth factor), Norepinephrine sowie TNF- α (Tumornekrosefaktor- α) zählen, welche nach einer PHx in höheren Konzentrationen nachgewiesen wurden (17, 18). Weiterhin werden Serumanstiege von Interleukin 6 (IL-6), Serotonin und Gallensäure nach einer Leberteilresektion beobachtet (18-21).

1.1.4 Bedeutung von Interleukin 6 für die Leberregeneration

Interleukine vermitteln Immunreaktionen zwischen Leukozyten und gehören zu den Zytokinen. Der Begriff Interleukin stammt sowohl aus dem Lateinischen als auch aus dem Griechischen und bedeutet soviel wie zwischen (Inter lat.) weiß (Leukos gr.).

1.1.4.1 Synthese und Elimination von IL-6

IL-6 wird von Fibroblasten, Monozyten, Makrophagen, T-Zellen und Endothelzellen im Rahmen eines inflammatorischen Geschehens synthetisiert (22). Durch Stimulierung des Toll-like-Rezeptors 4 (TLR) durch Lipopolysaccharide (LPS) oder Zellenaktivierung durch Interleukin 1 (IL-1) sowie Tumornekrosefaktor (TNF) kann die IL-6-Synthese ausgelöst werden. IL-6 ist auf dem Chromosom 7 Genlocus p21 kodiert und wird über mehrere Zwischenschritte und ein Präkursor-Protein schließlich zu seiner biologischen wirksamen Form (Vier-Helix-Bündel-Zytokin) mit 184 Aminosäuren transkribiert.

Das Zytokin vermittelt seinen pleiotrope Wirkung auf den Organismus über Hepatozyten und Immunzellen (siehe folgender Abschnitt). Die Halbwertszeit von IL-6 wird in der Literatur unterschiedlich angegeben und reicht von wenigen Sekunden bis hin zu 15 Stunden. Neuere Studien legen sich jedoch auf eine in vivo Halbwertszeit von circa 15 Stunden, nach einen Expressionspeak bei sechs Stunden nach einem akuten inflammatorischen Ereignis fest (23, 24). Die Elimination von IL-6 findet in der Leber und Niere gleichermaßen statt.

1.1.4.2 Molekulare Wirkungsweise von IL-6 generell und an der Leber

In der Leber ist IL-6 ein wichtiger Induktor der Akut-Phase-Reaktion und des Immunsystems. Zusätzlich ist IL-6 ein potentes Hepatozyten-Mitogen und spielt eine Rolle bei der Homöostase von Hepatozyten, insbesondere der Regulierung des Glukosestoffwechsels (19, 25-28). Zu Beginn der Leberregeneration kommt es circa zwei Stunden nach PHx zur LPS-induzierten Ausschüttung von TNF- α sowie einer Vielzahl anderer Moleküle. Angeregt durch TNF- α synthetisieren die Kupffer-Zellen IL-6 (5, 29). Über zwei Signalwege, dem sogenannten „classic signalling“ (CS) und „trans-signalling“ (TS), löst IL-6 einen zellulären Effekt aus. Beim CS bindet IL-6 direkt an zellmembrangebundene IL-6-Rezeptoren (IL-6R). Dieser Rezeptortyp wird nur durch Hepatozyten, einige Leukozyten und von epithelialen (z. B. biliäre Epithelzellen) sowie von nicht-epithelialen Zellen (z. B. hepatische Sternzellen) exprimiert. Über IL-6R wird ein starkes anti-inflammatorisches Signal über die Synthese von Akute-Phase-Proteinen, unter anderem auch dem C-reaktiven Protein (CRP) erzeugt. Obwohl nicht alle Funktionen der Akute-Phase-Proteine bekannt sind, wird angenommen, dass ihre Expression für die Reaktion des Körpers auf infektiöse Ereignisse von Vorteil ist und diese eindämmt (30). Die Wirkdauer der Akutphasenreaktion beträgt durchschnittlich 24–48 Stunden, kann jedoch bei dauerhaftem Reiz wie z.B. Krebs oder dem erworbenen „Immunodeficiency-Syndrom“ in einen chronischen inflammatorischen Zustand übergehen (31, 32). Außerdem wird dem CS eine proliferative Wirkung auf Hepatozyten und Epithelzellen zugesprochen. Da IL-6R alleine keine intrazellulären Signale weiterleiten kann, ist der Rezeptor an das Glykoprotein 130 kDa (gp130) gebunden, welches durch seine Fähigkeit der Dimerisierung die intrazelluläre Tyrosinkinase JAK1 (Janus Kinase 1) aktiviert. JAK1 phosphoryliert fünf Tyrosine an dem

zytoplasmatischen gp130-Anteil (33). Das aktiviert verschiedene intrazelluläre Signalwege wie MAP (mitogen-activated protein) Kinase, PI3-Kinase (Phosphoinositid-3-Kinase) oder STAT 1 (Signal transducer and activator of transcription 1) und STAT 3 (Signal transducer and activator of transcription 3). Über STAT 3 wird auch ein Suppressorprotein hochreguliert SOCS 3 (suppressor of cytokine signalling), welches das negative Feedback signalisiert (33, 34). Beim TS bindet IL-6 am löslichen IL-6-Rezeptor (sIL-6R) und bildet den IL-6/sIL-6R-Komplex. Nur im Komplex ist eine Bindung zu gp130 möglich. sIL-6R kann im Menschen durch drei Prozesse freigesetzt werden. Im Ersten wird IL-6R an der Zelloberfläche von z.B. Hepatozyten durch die Metalloprotease (ADAM) 10 und 17 durch Abspaltung der Ektodomäne als sIL-6R freigesetzt (35). Dieser Prozess wird als „Shedding“ bezeichnet. Weiterhin kann sIL-6R beim Menschen direkt durch alternatives Spleißen von den Zellen synthetisiert und ausgeschüttet werden (36). Neueste Studien haben gezeigt, dass größere Mengen von sIL-6R als Reservoir in extrazellulären Mikrovesikeln gespeichert werden (37). Hier wird eine bedarfsweise Ausschüttung vermutet, um zirkulierendes IL-6 schnell und effektiv in einer Komplexverbindung mit der löslichen Form von Glykoprotein 130 kDa (sgp130) abzapfen zu können. Damit haben alle drei Prozesse der sIL-6R-Freisetzung eine effektmodulierende Rolle von IL-6 auf den menschlichen Organismus. ADAM 10 und 17 nehmen dabei eine Sonderrolle ein. Das liegt an der Fähigkeit, IL-6R auf der hepatozytären Zellmembran durch Shedding zu reduzieren und somit den Effekt des klassischen Signalweges gleichzeitig abzuschwächen. Durch die folglich erhöhte Konzentration von sIL-6R stehen für das TS mehr Effektormoleküle zur Verfügung. Konsekutiv kommt es zur Gleichgewichtsverschiebung zugunsten des TS. Auch wird die Aktivität von ADAM 17 bei hepatozelluärer Apoptose hoch reguliert, was zusätzlich zur Freisetzung von sIL-6R beiträgt (38). Weiterhin konnte in einer Veröffentlichung von Jones et al. ein induktiver Effekt auf ADAM 17 durch das CRP und so ein möglicher positiver Feedbackmechanismus nachgewiesen werden (39).

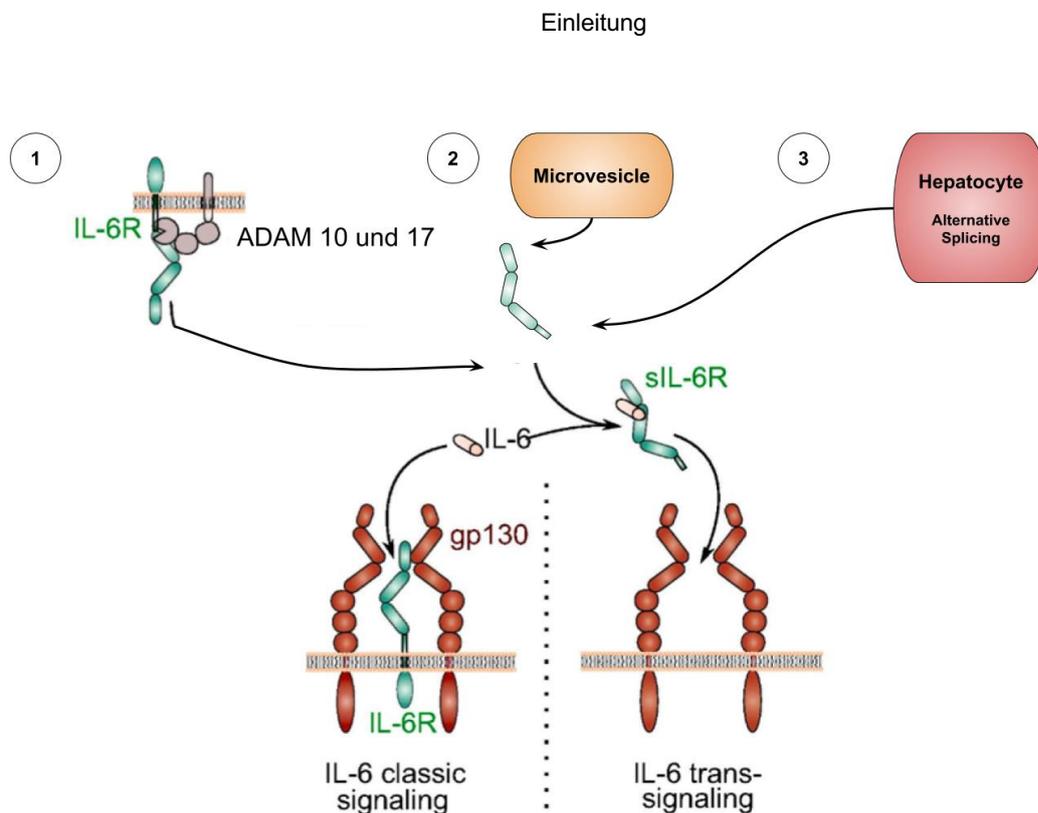


Abbildung 3: Ausschüttungswege sIL-6R

SIL-6R kann über drei Wege freigesetzt werden. 1. Durch proteolytische Abspaltung der Ektodomäne über ADAM 10 und 17. 2. Durch Sezernierung aus extrazellulären Mikrovesikeln (37) und 3. Durch alternatives Spleißen in Fibroblasten, Monozyten, Makrophagen, T-Zellen, Hepatozyten und Endothelzellen (36). SIL-6R ermöglicht die Trans-Signalisierung über die Bindung an flottierendes IL-6 und Bindung im Komplex an unbesetzte membrangebundene gp130-Rezeptormoleküle (Abbildung modifiziert von (25)).

Da gp130 ubiquitär an jeder Zelle des Körpers vorkommt, kann über Trans-Signalisierung die Signalwirkung von IL-6 auf das gesamte Zellspektrum ausgeweitet werden (40).

Unter normalen Konditionen liegt die Konzentration von IL-6 im Blut bei 1–5 pg/ml. Die Konzentration von sIL-6R ist dagegen mit 40–70 ng/ml ungleich höher. Die lösliche Form des gp130 (sgp130) ist in noch höherer Konzentration von 400 ng/ml im Blut messbar (41). Der IL-6/sIL-6R-Komplex bindet solange an sgp130, bis sIL-6R gesättigt und IL-6 neutralisiert ist. Übersteigt IL-6 die Konzentration von sIL-6R, können schließlich Membrangebundene IL-6-Rezeptoren besetzt und damit der Effekt (klassischer Signalisierungsweg) z.B. an Hepatozyten ausgelöst werden (42, 43). Somit fungiert sgp130 als natürlicher Puffer.

Aktuelle Forschungsergebnisse in Tierexperimenten haben gezeigt, dass über das TS ein besonders mitogener Effekt auf Hepatozyten ausgeübt wird, welcher beim CS geringer ausgeprägt ist. Das beweisen auch Experimente mit dem sog. Hyper-IL-6, einer rekombinanten Form von IL-6, welche im Komplex mit sIL-6R eine 100-1000-fach höhere Wirkpotenz aufweist (44). Dadurch konnte eine größere Stimulation der Leberregeneration und signifikant höheren Überlebensraten bei Tierversuchen zum Beispiel nach Exposition mit

starken Noxen erzielt werden (45). Unterstützt wird diese proliferative Wirkung auf Hepatozyten durch eine weitaus höhere Anzahl an membrangebundenen gp130 im Vergleich zu IL-6R auf Hepatozyten sowie durch eine längere Wirkdauer über das gp130. Damit führt die Anwesenheit von IL-6/sIL-6R-Komplex zu einer höheren Amplitude des IL-6-Signals für das TS (25). Ein weiterer Stimulus für die Leberregeneration ist TS induzierte Synthese und Freisetzung von HGF in den hepatischen Sternzellen (46, 47).

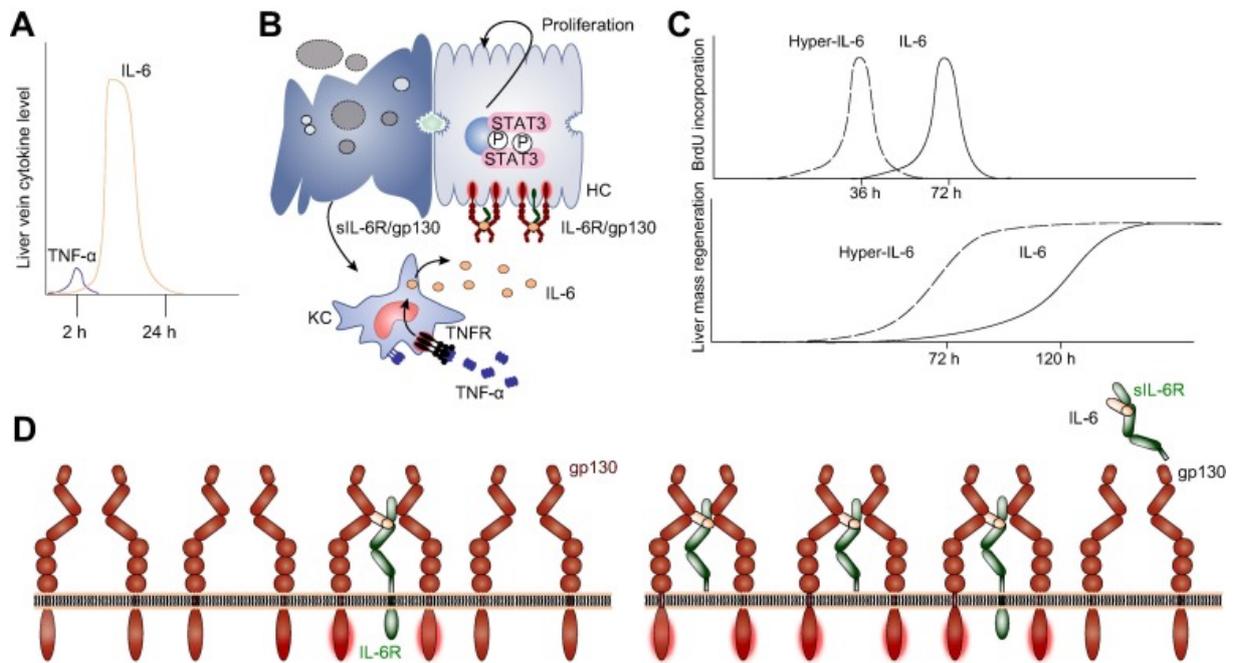


Abbildung 4: IL-6 als Hauptfaktor für die Leberregeneration

IL-6 ist ein Hauptfaktor für die Leberregeneration. (A, B) Früh nach einer Schädigung der Hepatozyten sezernieren Kupfer-Zellen TNF- α , welches die Expression von IL-6 auf autokrine Weise induziert. IL-6 stimuliert dann die Hepatozytenproliferation. (C) Anhand von Hyper-IL-6 wurde eine beschleunigte Hepatozytenproliferation und Leberregeneration nach PHx bei Mäusen über die IL-6-Trans-Signalisierung (TS) nachgewiesen. (D) TS kann die IL-6-Signale auf Hepatozyten verstärken. IL-6 bindet an IL-6R, aber nicht alle gp130-Rezeptormoleküle auf der Oberfläche von Hepatozyten sind mit IL-6R ausgestattet. Die Anwesenheit des IL-6/sIL-6R-Komplexes erhöht die Möglichkeit, gp130-Rezeptormoleküle auf Hepatozyten zu besetzen. Dies führt zu einer Verstärkung und Verlängerung des Signals (25).

Die proliferative Wirkung über diesen Signalweg kann bei chronischen Lebererkrankungen einschließlich akuter und viraler Hepatitis (48), alkoholischer Zirrhose (49), primär sklerosierender Cholangitis (50) und primärer biliärer Zirrhose (51) über dauerhaft IL-6 sezernierende Cholangiozyten zur Tumormogenese von hepatozellulären Karzinomen beitragen (52).

Weiterhin wird über das TS die pro-inflammatorische Wirkung von IL-6 vermittelt (53, 54). Dominitzki et al. konnten nachweisen, dass TS die de novo-Induktion von regulatorischen T-Zellen (T_{regs}), welche eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der Immuntoleranz spielen, verhindert und somit das Gleichgewicht zur überschießenden Immunreaktion kippt (55). Dadurch kommt es bei T-Lymphozyten zur unkontrollierten Proliferation und Steigerung der zytotoxischen Aktivität, insbesondere von TH17-Zellen (55, 56). sIL-6R wird im Rahmen der primären Migration von neutrophilen Granulozyten bei inflammatorischen Prozessen abgegeben. Das führt zur Stimulation von Endothelzellen über die Trans-Signalisierung, welche ihrerseits das Zytokin Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) sekretieren, um somit die mononukleäre Zellmigration zu induzieren (57).

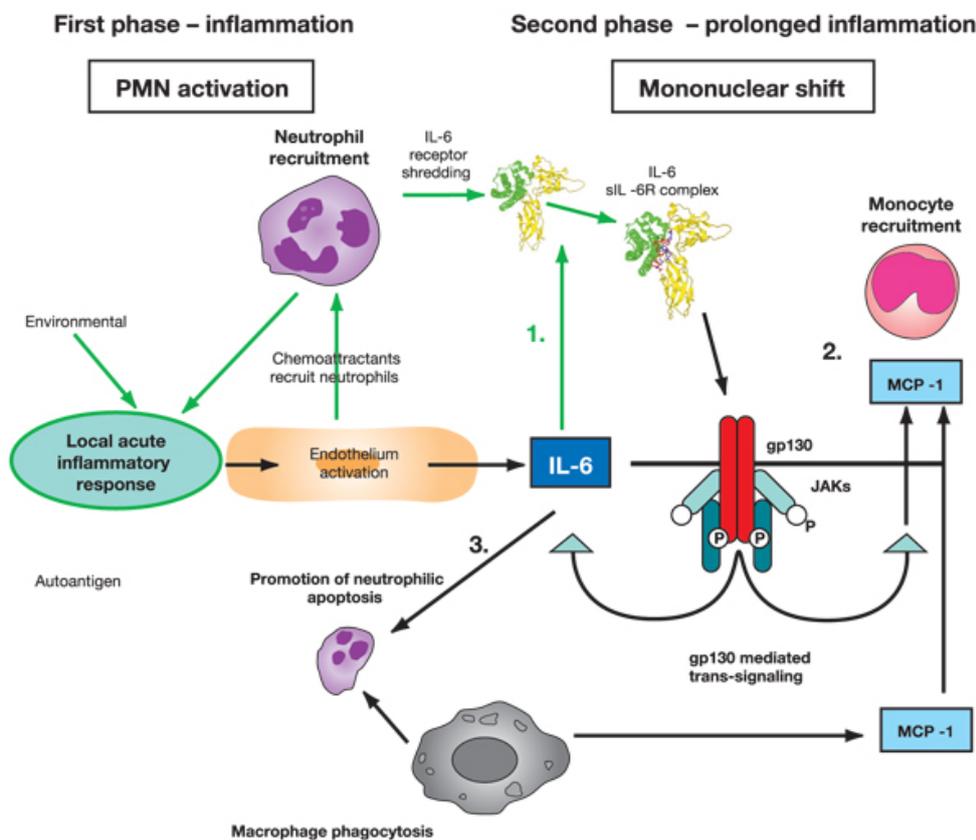


Abbildung 5: Mögliche Rolle von IL-6 beim Übergang von akuten zu chronischen Entzündungen
 Stadium 1: Nach einer akuten Entzündungsreaktion kann IL-6 an sIL-6R binden. Stufe 2: Trans-Signalisierung durch gp130 führt zur Rekrutierung von Monozyten. Stadium 3: Verlängertes IL-6 führt zu neutrophiler Apoptose, Phagozytose und mononukleärer Akkumulation am Ort der Verletzung. IL, Interleukin; JAK, Janus-aktivierte Kinase; MCP, Monozyten-Chemoattraktionsprotein; PMN, polymorphonukleare Neutrophile; sIL-6R, löslicher IL-6-Rezeptor (58).

Zusammengefasst vermittelt das TS seine inflammatorische Wirkung generalisiert über die Aktivierung und Hochregulation von T-Lymphozyten und lokal über Migration von Neutrophilen und Monozyten. Einigen Wissenschaftlern gelang es, durch die spezifische Blockade von TS,

unter Verwendung eines Fusionsproteins (sgp130Fc) (sgp130 fusioniert mit dem kristallisierbaren Fragment von Immunglobulin G1), eine Sepsis bei Mäusen zu verhindern und Überlebensraten von 100% zu erzielen (53, 59). Im Umkehrschluss verbildlicht dieses Experiment die enorme biologische Wirkpotenz dieses Signalweges.

Tabelle 1: Vergleich der Wirkspektren „classic signalling“ versus „trans-signalling“
(Effektstärke: - = keine, + = schwach, ++ = mittel, +++ = stark, ++++ sehr stark)

	classic signalling	trans-signalling
Proliferation Hepatozyten	+	++++
Anti-Inflammatorisch	+++	-
Pro-Inflammatorisch	-	++++

1.1.4.3 Klinischer Nutzen von IL-6 am Menschen

Bezüglich der oben beschriebenen Wirkspektren auf die Leber wird dem IL-6 eine wichtige Rolle bei der Leberregeneration sowie Immunmodulation durch die Aktivierung der Akute-Phase-Proteine und Induktion inflammatorischer Prozesse zugesprochen. Letztere Eigenschaft ist bereits vielfältig am Menschen, auch in der Leberchirurgie, zum Infektions – oder Sepsismonitoring untersucht worden (60, 61). Dabei konnten auch Vorteile bei der Vorhersage von Leber-assoziierten Infektionen und Sepsis (auch nach der neuesten Sepsis 3 Definition) nachgewiesen werden (62-70). Chirurgisches Trauma und Anästhesie induzieren eine vorübergehende Immunsuppression, die die Anfälligkeit für Infektionen in der frühen postoperativen Phase erhöhen kann (71-73). Es wird angenommen, dass hohe IL-6-Serumspiegel nach PHx in dieser Phase verantwortlich für ein infektions-assoziiertes Leberversagen sind (74). Auch ist ein fulminantes PHLF häufig mit anderen Komplikationen wie Multiorganversagen und Sepsis vergesellschaftet (75). An der Entwicklung eines SIRS und einer Sepsis ist IL-6 maßgeblich beteiligt, sodass verschiedene Konzepte über eine spezifische Hemmung des pro-inflammatorischen TS bei Patienten mit schwerwiegenden Infektionen klinisch erprobt werden (76).

Die Nutzung des starken proliferativen Effektes von IL-6 auf Hepatozyten wurde bisher vorrangig im Labor biochemisch, zytologisch und an Tiermodellen untersucht. Hierbei konnten Experimente unter Einsatz des sogenannten Hyper-IL-6, einer rekombinanten Form von IL-6, mit deutlich höherer Wirkpotenz, auch bei stark geschädigter Leber, hohe Überlebensraten durch eine beschleunigte Leberregeneration bei Nagetieren erzielen (44). Diese Eigenschaft könnte auch beim Menschen mit Leberversagen als Stimulanz für das verbliebene Lebergewebe Anwendung finden. Nachteiliger Nebeneffekt ist die hierdurch ebenfalls angeregte Tumorgenese, sowie die inflammatorische Wirkung.

Bisher existieren keine Daten hinlänglich des Einsatzes vom IL-6 für ein postoperatives Monitoring nach PHx sowie die prädiktive Wertigkeit für ein PHLF.

1.2 Das postoperative Leberversagen

Nach einer Leberteilresektion muss das verbleibende Lebergewebe fähig sein, seine Synthese-, Exkretions- und detoxifizierenden Vorgänge aufrechtzuerhalten. Diese Funktionskapazität ist Grundvoraussetzung für eine störungsfreie Leberregeneration. Wird jedoch eine ausreichende Funktionskapazität unterschritten, kommt es zur Leberinsuffizienz, welche schlussendlich zum postoperativen Leberversagen führen kann. Für die Definition eines PHLF gibt es unterschiedliche Ansätze. Die International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) um Rahbari et al. charakterisiert ein PHLF anhand der Prothrombinzeit (oder International Ratio; INR) und des Serum- Bilirubinspiegels am und nach dem 5. postoperativen Tag und teilt es anhand der Auswirkung auf das klinische Management in drei Schweregrade ein (siehe **Abschnitt 2.5**) (77, 78). Andere Ansätze definieren ein Leberversagen nach Leberteilresektion über eine eingeschränkte plasmatische Gerinnung und/oder eine Hyperbilirubinämie unter teilweise Hinzuziehung von klinischen Ausprägungen wie Enzephalopathie und/oder Aszites (79-84). Ein weiteres populäres Modell zur Definition eines PHLFs oder Vorhersage eines Leberversagen-assoziierten Todes ist das „50-50-Criteria“ Modell von Balzan et al. (50-50-Kriterien) (85). Die 50-50-Kriterien sind erfüllt, wenn die Prothrombinzeit $< 50\%$ und dem Serumbilirubin (SB) $> 50\mu\text{mol/l}$ (oder $2,9\text{ mg/dl}$) am 5.POD beträgt. Nach PHx normalisieren sich beide Werte bis zum 5.POD (85, 86). Ist dies nicht der Fall und die 50-50-Kriterien sind erfüllt, kommt es zu einem signifikanten Anstieg der postoperativen Mortalität (78). Im Jahr 2009 stellten Stockmann et al. ihren neuen Beside-Test zur Ermittlung der maximalen Leberfunktion vor (LiMAX, maximal liver function capacity based on ^{13}C -methacetin (MA) kinetics) (87). Der Test basiert auf der Verstoffwechslung von ^{13}C -markiertem Methacetin (siehe **Abschnitt 2.4.3**). Der LiMAX-Wert kann auch bei vorgeschädigtem Leberparenchym die Leberfunktionskapazität effektiv bestimmen und am 1.POD ein PHLF vorhersagen, sodass der LiMAX-Test mittlerweile aufgrund seines hohen klinischen Nutzens europaweit eingesetzt wird (88, 89). Zur frühen Abschätzung einer adäquaten funktionellen postoperativen Reserve und dementsprechender Leberregenerationskapazität wurden viele Faktoren des Lebergewebes und Serum untersucht (90). IL-6 gehört zu den Zytokinen, welchen im postoperativen Monitoring nach Leberteilresektion eine Bedeutung zugesprochen wird (74). Die oben beschriebenen Klassifikationen und Tests wurden dazu entwickelt, ein Leberversagen nach PHx sowie eine erniedrigte Regenerationskapazität vorherzusagen und schlussendlich vermeidbar zu machen. Demzufolge wäre es erstrebenswert, die involvierten Mechanismen auch auf der Ebene der Zytokine wie Interleukin 6 besser verstehen zu können (25).

1.3 Ziele der Dissertation

Die bisherigen Ergebnisse von prospektiven Studien zur Definition oder Prädiktion eines Leberversagens nach Leberteilresektion wie z. B. durch die 50-50-Kriterien nach Blazan et al. (85), die PHLF-Klassifikation der ISGLS nach Rahbari et al. (77) oder der LiMAx (87) lassen anhand von Routinelaborwerten, klinischen Maßnahmen oder der maximalen Leberfunktionskapazität Aussagen zum postoperativem Outcome der Patienten zu. Bisherige Untersuchungen über den zeitlichen Verlauf der Serumspiegel von Interleukin 6 nach Leberteilresektion wurden vornehmlich am Tiermodell durchgeführt.

Anhand der PHLF-Kriterien (nach Balzan et al. und der ISGLS um Rahbari et al.), dem LiMAx-Wert am 1.POD sowie dem Leberversagen-assoziierten Tod am Menschen, soll die diesbezügliche prädiktive Aussagekraft der IL-6-Serumspiegel untersucht werden. Weiterhin sollen hierfür geeignete Zeitpunkte eruiert werden.

Schließlich möchten wir herausfinden, wie der IL-6- Serumspiegel für die Früherkennung und Monitoring von Infektionen, Sepsis oder anderen Komplikationen nach PHx einsetzbar ist.

1.4 Fragestellung der Dissertation

In der Literatur werden nur wenige Studien beschrieben, die sich mit der Frage beschäftigen, wie sich IL-6 und die Leberregeneration nach Leberteilresektion bei Menschen verhält.

Hier interessieren besonders die Fragen:

1. Wie verhalten sich die IL-6-Serumspiegel nach einer Leberteilresektion im Verlauf und im Hinblick auf ein PHLF oder dem LF-RD? Gibt es Unterschiede zu den Patienten mit einem unauffälligen postoperativen Verlauf?
2. Kann anhand des IL-6-Spiegels im Serum eine Aussage über die postoperative Prognose eines Patienten nach einer Leberteilresektion gemacht werden und welche Zeitpunkte würden sich hierfür anbieten?
3. Wie lässt sich der Serumspiegel von IL-6 im Hinblick auf Risikofaktoren für ein PHLF und den Spiegeln anderer im Blut bestimmter Leberwerte klinisch einordnen?
4. Kann der IL-6-Serumspiegel als Biomarker für ein ergänzendes oder verbessertes Monitoring nach Leberteilresektion zur Früherkennung von Infektionen, Sepsis, PHLF oder weitere Komplikationen eingesetzt werden?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienzeitraum

Die prospektiv angelegte klinische Beobachtungsstudie wurde unter dem Namen „Bedeutung der Expressionsmuster bestimmter Zytokine und Wachstumsfaktoren nach Leberteilesektionen zur Einschätzung des Leberregenerationspotentials“ entworfen und im deutschen Register klinischer Studien unter der Nummer DRKS00003828 geführt. Eine entsprechende Genehmigung der Ethikkommission lag unter der Nummer des Ethikvotums EA2/104/09 vor. In einem Zeitraum von April 2010 bis Januar 2013 wurden 150 Patienten, bei denen eine Leberteilesektion an der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin geplant war, eingeschlossen. Alle Studienteilnehmer wiesen aufgrund von Lebertumoren eine Indikation zur Leberteilesektion mit kurativem Ansatz auf. Dabei wurden, je nach Tumorentität und Befallsmuster, unterschiedliche Resektionsausmaße geplant. Der prä-, peri- und postoperative Verlauf wurde dokumentiert, analysiert und ausgewertet.

2.2 Patientenkollektiv

Die Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin führt durchschnittlich 300 Leberteilesektionen pro Jahr durch. Zur Evaluierung der Operations- und Narkosefähigkeit wird unter anderem ein LiMAX-Test für die Einschätzung der Tumorsektabilität durchgeführt. Mittels der dadurch gewonnenen Daten über die Leberfunktionskapazität, lässt sich zusammen mit dem geplanten Operationsausmaß eine Einschätzung über das postoperative Outcome machen (siehe **Abschnitt 2.5**)(91).

Die Auswahl geeigneter Studienpatienten erfolgte auf Basis dieser Untersuchungsergebnisse (siehe Ein- und Ausschlusskriterien).

2.2.1 Einschlusskriterien

- Männliche und weibliche Patienten ab dem 18. Lebensjahr
- Geplante Leberteilesektion
- Schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

2.2.2 Ausschlusskriterien

- Bereits eine Leberoperation durchlaufen, außer Cholezystektomie
- Schwere Infektionskrankheit
- Dialysepflichtige Niereninsuffizienz

- Jegliche Faktoren, die die Fähigkeit des Patienten einschränken, während der Studie zu kooperieren (z.B. mentale Funktion oder Drogenmissbrauch)
- Fortgeschrittene Lebererkrankungen (Leberzirrhose bzw. präoperativer LiMAx- Wert <311 µg/h/Kg)
- Unverträglichkeit auf Paracetamol
- Bereits eine Organtransplantation erhalten
- Chemotherapie bis 4 Wochen vor der Leberteileresektion
- Patienten mit unmittelbar präoperativer Cholestase

2.2.3 Prozedere des Studieneinschlusses

Im Falle eines Zutreffens der Einschluss- und in Abwesenheit der Ausschlusskriterien wurde im Rahmen der präoperativen Patientenvorbereitung ein Aufklärungsgespräch zwischen Prüfarzt und Patient/in im Beisein von Doktoranden durchgeführt. Grundbestandteil des Gespräches war die mündliche und schriftliche Aufklärung über den Ablauf der Studie, die medizinische Fragestellung, Vor- und Nachteile sowie Nutzen und Risiken der Studienteilnahme. Die Studienaufnahme erfolgte schließlich nach ausreichender Bedenkzeit über die schriftliche Einverständniserklärung. Entsprechend dieser Verfahrensweise wurden 150 Patienten in die Untersuchungen eingeschlossen. Einige Patienten konnten aufgrund unterschiedlicher Ereignisse nicht in die statistische Auswertung übernommen werden. Gründe für die Dropout-Fälle setzten sich wie folgt zusammen. 20 Patienten zeigten keine ausreichende präoperative Leberfunktionskapazität, 3 Patienten wurden nicht operiert, 4 der Patienten erhielten eine Probelaparatomie bei Peritonealkarzinose, 7 Patienten erhielten intraoperative Resektionen anderer Organe, 4 zogen ihre Einwilligung nach der Operation zurück und 4 der Patienten gingen frühzeitig in die ambulante Weiterbehandlung, ohne Bereitschaft für weitere Untersuchungen. Letztendlich konnten 108 Patienten mit in die Studie eingeschlossen werden.

2.3 Datenerhebung

Der folgende Abschnitt beschreibt den Prozess der Datenerhebung. Die erhobenen Daten wurden kontinuierlich in eine access-basierte Computerdatenbank transferiert.

2.3.1 Studienprotokoll

Die Erfassung der Daten erfolgte jeweils gemäß des Studienprotokolls zu 9 Messzeitpunkten (6 Stunden nach der Operation sowie am 1., 2., 3., 5., 10., 14. und 90.POD)) (siehe [Tabelle 2](#)). Zusätzlich erfolgte eine intraoperative Volumenmessung des Leberresektates nach dem

archimedischen Prinzip und für spätere Analysen die Entnahme von circa 3g makroskopisch gesundem Lebergewebe aus dem resezierten Leberanteil zur sofortigen Kryokonservierung. Jede Datenerfassung beinhaltete eine studienbezogene Anamnese, eine körperliche Untersuchung anhand einheitlicher Case Report Forms (CRFs), eine Blutentnahme, eine LiMAX-Messung, eine ICG-Messung und eine sonographische Volumenflussbestimmung der V. portae hepatis zur Einschätzung der kontinuierlichen Leberdurchblutung. Das asservierte Patientenblut wurde auf studienspezifische und klinische Laborparameter sowie mit dem ELISA-Verfahren (Enzym-linked-immuno-absorbed-Assay) auf Expressionsmuster bestimmter Zytokine, wie Interleukin 6 untersucht (siehe **Tabelle 2**).

Tabelle 2 : Studienprotokoll, Abkürzungen siehe Verzeichnis (92).

Zeitpunkt / Vorgehen	Prä-operativ	Intra-operativ	6h	1.	2.	3.	5.	10.	14.	90.
			Postoperativer Tag							
Aufklärung & Einwilligung	X									
Stammdaten-CRF	X									
Messungs-CRF	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Leberfunktions- tests (LiMAX, ICG)	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Sonografische Pfortader- volumenfluss- messung	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Standardlabor*	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Zytokine & Wachstumsfaktoren **	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Lebergewebe 3g		X								

Labor	Material	Blutparameter
*Standardlabor	Klinische Chemie	Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Kalium, Bilirubin (gesamt und konjugiert), ALT, AST, AP, γ-GT, GLDH, PCHE, Ammoniak, Glucose, Albumin, Triglyceride, Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin
	Blutbild	kleines Blutbild
	Endokrinologie	GH, IGF-1, Insulin, C-Peptid
	Gerinnung	Quick, INR, Faktor II, Faktor VII

** Zytokine & Wachstumsfaktoren	Klinische Chemie	3 Serumröhrchen (á 5ml): Aufarbeitung laut Protokoll(siehe Abschnitt 2.4.1)
---------------------------------	------------------	--

2.4 Messverfahren

Im Folgenden wird auf oben erwähnte Messverfahren, die der Aufklärung der zentralen Fragestellung dienen, eingegangen.

2.4.1 Asservierung und Analyse der Laborparameter

Vor der LiMAx-Messung wurde dem Patienten venöses Blut entnommen (4 x Serum, Citrat, Heparin, EDTA gekühlt (Ammoniak) und ungekühlt) der Firma *BD Vacutainer® System*, der Firma *Becton, Dickinson and Company* (Tullastr. 8-12, 69126 Heidelberg) verwendet.

Die Analysen wurden von dem *Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH* (Sylter Straße 2, 13353 Berlin) durchgeführt. Zu den studienspezifischen Parametern gehörte unter anderem IL-6 (Die Zytokinkonzentrationen wurden aus drei Serumröhrchen bestimmt. Die Asservierung und die Analysen erfolgten streng nach den Vorgaben der Firma *R&D Systems®* (R&D Systems Europe Ltd., Abington, England). Die Analyse der studienspezifischen Zytokine wurde mittels der ELISA-Technik (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), wie im folgenden Abschnitt beschrieben, durchgeführt.

2.4.2 ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

Die in dieser Arbeit verwendete Technik ist das sogenannte „Sandwich-ELISA“. Der Coat-Antikörper dient bei dieser Methode zu Detektion und Selektion der Zytokine. Jedes „Well“ der Mikrotiterplatte ist mit dem monoklonalen Antikörper beschichtet. Durch seine Selektivität für das Epitop des entsprechenden Zytokins, bindet es nur dieses. Unspezifische Antigene können durch einen Waschvorgang entfernt werden. In einem dritten Schritt wird der polyklonale enzymgekoppelte Antikörper (eng. enzym-linked Antibody) hinzugefügt und bindet sich unspezifisch an das Zytokin, dadurch erhält man die namensgebende Molekülanordnung (siehe **Abbildung 6**). Schließlich wird das Substrat hinzugegeben, welches die oben beschriebene Reaktion des Reporterenzym auslöst. Die Extinktion kann von einem ELISA-Reader bei einer Wellenlänge von 450 nm und Referenzen bei Wellenlängen von 540 nm oder 570 nm bestimmt werden.

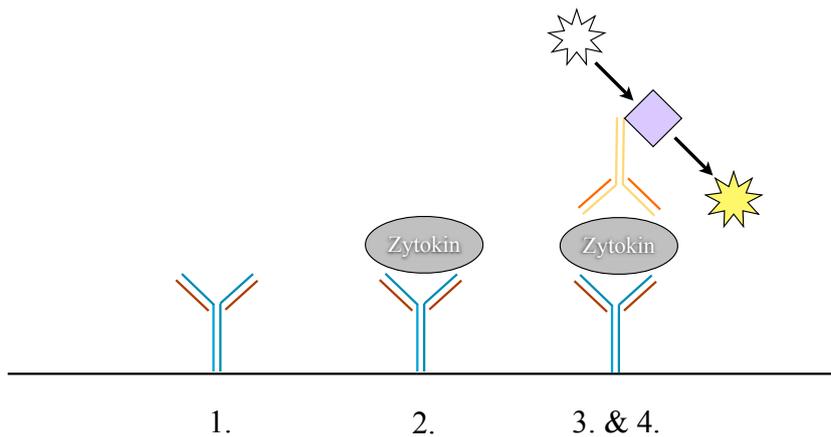


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Sandwich-ELISA-Methode

1. Zytokinspezifischer Coat-Antikörper auf dem Boden der Mikrotiterplatte. 2. Zugabe der antigenhaltigen Probe und Inkubation. Danach Entfernen der ungebundenen Antigene von der Platte mit Waschpuffer. 3. Bindung des enzymgekoppelten Antikörpers an die Fc-Region des Zytokins und erneutes Waschen. 4. Zugabe des Substrates. Umsatz des Substrates durch Reporterenzym zum chromogenen Reaktionsprodukt. Die optische Dichte kann nun photometrisch nach dem Lambert-Beerschen Gesetz bestimmt werden. Die Zytokinkonzentration ist proportional zur Farbintensität. Die typische „Sandwich-Struktur“ der Moleküle ist in Schritt 3. und 4. zu beobachten.

2.4.2.1 Berechnung der ELISA-Messergebnisse

Die Messung der Extinktion erfolgte in den oben aufgeführten Wellenlängen. Ein ELISA-Reader „FLUOstar OPTIMA“ der Firma BMG LABTECH GmbH (Allmendgruen 8, D-77799 Ortenberg/Germany) wurde für die Analysen verwendet. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe einer mitgelieferten Computersoftware weitgehend automatisch. Im Wesentlichen ist eine erfolgreiche Messung von der Standard-Messkurve abhängig, welche als Kalibrationskurve für die Auswertung der Probenextinktionen herangezogen wird. Die Software bedient sich dabei der Logit-Log-Plot-Methode. Stellt man den Logarithmus der Konzentration (x-Achse) zur Extinktion (y-Achse) dar, erhält man eine sigmoide Kurvenform. Das sogenannte halb-logarithmische Diagramm ist nicht die ideale Darstellungsform und sollte linearisiert werden. Die Dimension der x-Achse wird beibehalten und die der y-Achse in Logit-Werte umgerechnet. Dabei entsteht eine gerade Linie.

Zunächst werden gemessene Extinktionswerte (w) normalisiert (n), sodass sie im Bereich zwischen 0 und 1 sind. Dazu werden die unteren (u) und oberen (o) Bereiche der Asymptote mit einbezogen.

$$n = \frac{w-u}{o-u} \quad (93)$$

Formel 1 : Formel zur Berechnung der Normalisierung der Extinktionswerte.

Die normalisierten Extinktionswerte (n) können jetzt in die Logit-Gleichung eingesetzt werden.

$$L = \ln\left(\frac{n}{1-n}\right) \quad (93)$$

Formel 2 : Formel zur Berechnung des Logit der Extinktionswerte.

Eine lineare Regression errechnet sich aus dem x-Wert, dem natürlichen Logarithmus der Konzentration und den y-Werten, bestehend aus dem oben errechneten Logit der Extinktionswerte (L). Die Gradengleichung definiert dann (a) als Höhe und (b) als Steigung (93).

$$y = a + b \times x \quad (93)$$

Formel 3 : Formel zur Berechnung der y-Werte.

Die Standard-Kurven der einzelnen Zytokine variieren und sind spezifisch für jedes Zytokin (siehe **Abbildung 7**).

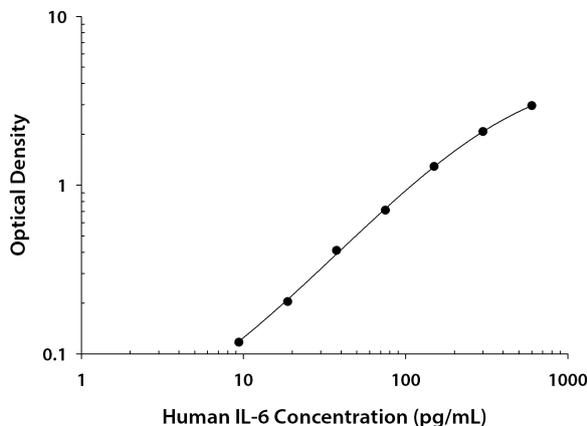


Abbildung 7 : Beispielkurve einer Extinktionsbestimmung von einer IL-6-Standard-Verdünnungsreihe.

Die Abbildung stammt aus den Messanweisungen von R&D Systems®.

Die Zytokinkonzentrationen in den Proben können von der Readersoftware, mit Hilfe der Kalibrationskurve und anhand der jeweiligen Extinktionen errechnet werden.

2.4.2.2 Sandwich-ELISA-Messablauf und Materialien

Die ELISA-Messungen wurden streng nach den Vorgaben der Firma *R&D Systems*® (*R&D Systems Europe Ltd.*, Abington, England) durchgeführt. Zur Analyse der Zytokinkonzentrationen kamen ELISA-Kits von *R&D Systems*® zum Einsatz. Inventarnummern

und Beschreibungen der verwendeten Produkte können der Firmenhomepage <http://www.rndsystems.com/> entnommen werden.

Zur Vorbereitung einer validen Messung musste zunächst die Asservierung und Einlagerung der Proben nach den Vorlagen von *R&D Systems*[®] abgeschlossen sein. Alle verwendeten Materialien, einschließlich der Proben sollten zu Beginn der Messung Zimmertemperatur (20°C) aufweisen. Zur weiteren Vorbereitung zählten:

1. Ansetzen eines Waschpuffers (in Aqua dest. verdünnt) unter sterilen Bedingungen.
2. Vorbereiten des sog. Standards. Der Standard ist eine von *E. coli* Bakterien synthetisierte und aktivierte rekombinante Form des Antigens, die im ELISA-Kit mitgeliefert und zusammen mit einem Kalibratorverdünnungsmittel (eng. calibrator Diluent) in zytokinspezifischer Ausgangskonzentration gemischt wird: IL-6 300 pg/ml Aqua dest. Der Standard sollte 15 Minuten ruhen, bevor die Verdünnungsreihe angesetzt wurde.
3. Eine Verdünnungsreihe des Standards mit zytokinspezifischen Start- und Endkonzentrationen. Der Standard wurde in oben beschriebener Form und einem „calibrator Diluent“ im unten erläuterten Verhältnis im „Well“ mit der höchsten Konzentration vermischt. Jedes der übrigen „Wells“ wird mit „calibrator Diluent“ gefüllt. Mit einer Eppendorf-Pipette wurde die Verdünnungsschritte in das nächste „Well“ überpipettiert, sodass am Ende das siebte „Well“ die geringste Standard Konzentration aufwies. IL-6 333 µl Standard plus 667 µl „calibrator Diluent RD6F“ macht eine Ausgangskonzentration von 100 pg/ml, welche bis 3,12 pg/ml verdünnt wurde. (siehe **Abbildung 8**).

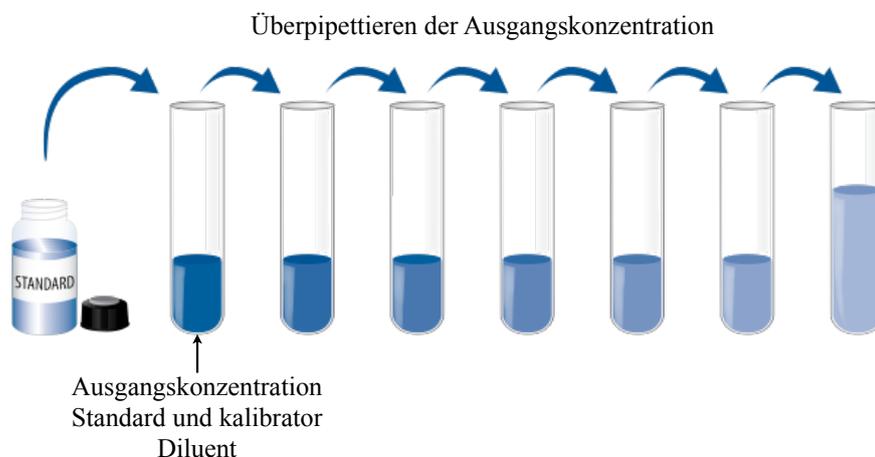


Abbildung 8 : Pipettierschema zur Herstellung einer Standard-Verdünnungsreihe.

Die Standard-Verdünnungsreihe mit bekannten Antigenkonzentrationen dient der Erstellung einer Kalibrierungskurve der Extinktion. Die quantitative Bestimmung der Antigene in den Proben lässt sich somit über die optische Dichte der Proben berechnen.

2.4.2.3 Pipettierschema

Die Standard-Verdünnungsreihe wurde als Erstes an die Positionen A bis G in die entsprechenden „Wells“ pipettiert (siehe **Abbildung 9**). Um Ausreißern vorzubeugen, musste, wie auch bei den Proben, alles doppelt, also in zwei Reihen pipettiert werden. Aus den beiden Messwerten wurde der Mittelwert erstellt und als valides Ergebnis gewertet. In den beiden ersten „Wells“ der Reihe H sind die Negativen, sogenannte „Blanks“. Mit dieser Referenz kann der Reader antigenfreie „Wells“ erkennen. In die übrigen „Wells“ wurden die Serum-Proben nach einem festen Pipettierschema appliziert.

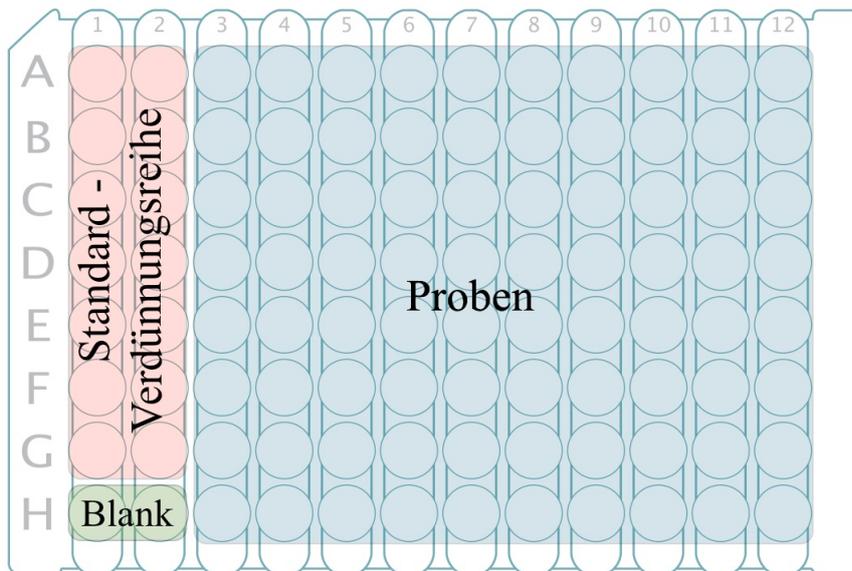


Abbildung 9 : 96 „Well“-Mikrotiterplatte mit aufgezeigten Pipettierschema. Alle Flüssigkeiten wurden in doppelter Ausführung pipettiert.

2.4.3 Der LiMAX-Test

2.4.3.1 Grundlagen zur Funktionsweise des ^{13}C -Atemtest

Substrate können mit dem nicht-radioaktiven Isotop ^{13}C Kohlenstoff (^{13}C) angereichert werden. ^{13}C macht in der Natur 1,1% aller Kohlenstoffatome aus. Dieses $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnis ist in dem sogenannten Pee Dee belemite limestone (PDB)-Verhältnis mit $R_{\text{PDG}} = 0,011237$ festgelegt (94, 95). Als physikalisches Korrelat dienen Gesteinsproben aus der Pee Dee-Formation in South Carolina, die ein gut reproduzierbares $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ -Verhältnis aufweisen und als internationaler Standard gelten. Durch die Anreicherung spezifischer Substrate mit ^{13}C kann

vom folgenden metabolischen Mechanismus ausgegangen werden (siehe **Abbildung 10**) (96).

Der Umsatzprozess kann in vielen Gebieten der Diagnostik Anwendung finden. Dabei gilt die $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration der expiratorischen Luft als Maß des Substratumsatzes. $^{13}\text{CO}_2$ kann somit mit speziellen Analysetechniken gemessen werden.

In der klinischen Praxis konnte sich dieses Verfahren erstmals in der Diagnostik von *Helicobacter pylori*-Infektionen des Magens durchsetzen (97). Das LiMAx-Verfahren konnte sich als sichere Messung der enzymatischen Leberfunktion etablieren (87). Dabei liegt diesem das gleiche metabolische Prinzip zugrunde.

Das LiMAx-Messverfahren wurde zur Berechnung der maximalen Leberfunktionskapazität entwickelt (89). Das Verfahren nutzt das nicht-radioaktive Isotop ^{13}C als Marker in Verbindung mit einem Substrat. Das Substrat wird durch ein spezifisches Enzym verstoffwechselt. Es bleiben $^{13}\text{CO}_2$ und ein Metabolit.

Das Substrat ist Methacetin, ein Derivat von Phenacetin. Der Metabolismus von Methacetin findet in der Leber statt. ^{13}C -Methacetin wird in den Hepatozyten von mikrosomalen Monooxygenasen, spezifisch durch das Cytochrom p450 Isoenzym CYP 450 1A2 O-demethyliert (87). Am Ende der Reaktion entsteht Paracetamol und $^{13}\text{CO}_2$ (siehe **Abbildung 10**). CYP 1A2 ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Das Enzym zeichnet sich durch seine genetische Stabilität mit geringer Mutationsrate, ubiquitären Vorkommen in der Leber und einem kleinen Spektrum an Einflussfaktoren aus.

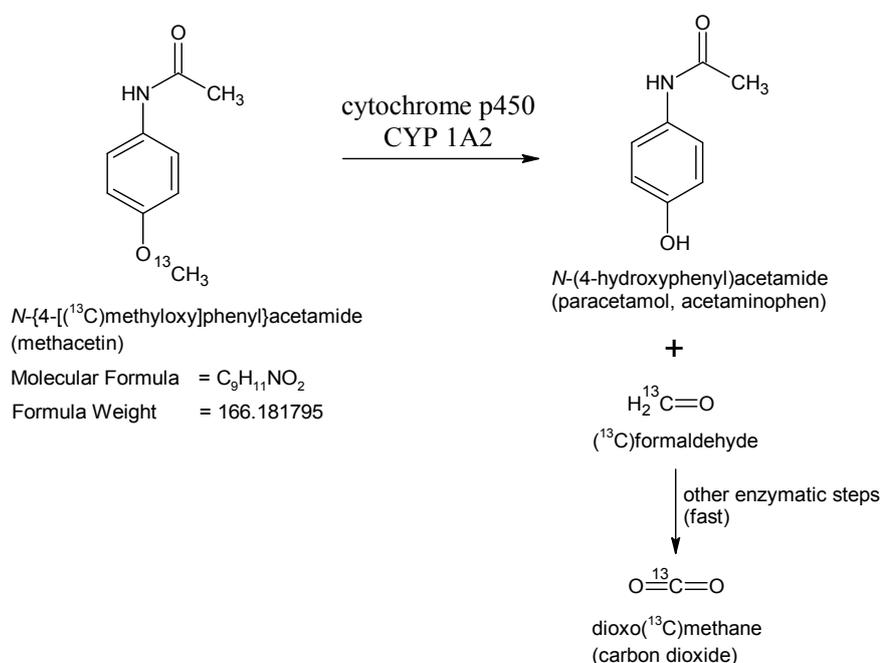


Abbildung 10: O-demethylierung von ^{13}C -Methacetin in der Leber durch CYP 450 1A2 (87).

Die Toxizität von ^{13}C -Methacetin ist in den üblichen Dosierungen nicht nachgewiesen. Studien haben bei oraler Applikation ein vergleichsweise geringes Nebenwirkungsspektrum feststellen können. Erst bei einer Dosis von 3 g/kg ist im Jahr 1941 bei Versuchen mit Kaninchen über eine hohe Letalität berichtet worden (98). In den 1970er Jahren wurde in einem Experiment eine mediane letale Dosis (LD_{50}) von 1190 mg/kg bei Mäusen festgestellt (99). Paracetamol weist in vergleichbaren Studien mit Mäusen eine weitaus höhere LD_{50} von 338 mg/kg auf. ^{13}C -Methacetin hat sich als gut verträgliches Diagnostikum mit wenigen Nebenwirkungen in üblicher Dosierung bis 5 mg/kg KG bei Menschen bewährt.

^{13}C -Methacetin wird intravenös im Bolus verabreicht. Entscheidend für die zeitgleiche Enzyminduktion des gesamten CYP450-1A2-Systems ist eine schnelle Anflutung der gesamten Dosis. In verschiedenen Studien konnten optimale Ergebnisse bei einer minimalen Dosierung von 2 mg/kg ^{13}C -Methacetin erzielt werden (87). Aus klinisch-praktischen Gründen wird Methacetin in einer Lösung zu einer Konzentration von 0,4% (4 mg/ml), zusammen mit 3% (30 mg/kg) Propylenglycol in H_2O appliziert. Das ermöglicht Patienten bis 100 kg Körpergewicht mit einer 50 ml Perfusorspritze den passenden Bolus zu injizieren.

Propylenglycolzusatz und ein hoher pH-Wert, durch NaOH-Substitution, verhindern die physiologische Kristallbildung von Methacetin (87) bei Raumtemperatur (20°C). Beide Substanzen werden in einer systemverträglichen Dosierung verabreicht. Studien haben gezeigt, dass Propylenglycol eine LD_{50} von 26,38 g/kg bei Ratten aufweist und propylenglycolhaltige Substanzen (z.B. Lorazepam) in sehr hohen Tagesdosen ab 1219 mg/kg pro Tag toxisch sind (100, 101). Die hier verwendete Dosierung von 15 mg/kg ist in diesem Kontext unbedenklich.

Die ^{13}C -Methacetin-Lösung wird in der Apotheke der Charité Campus-Virchow hergestellt und ist pyrogenfrei mit folgender Zusammensetzung: ^{13}C -Methacetin 200 mg, Propylenglycol 1500 mg, H_2O ad 50 ml, pH von 8,2 – 8,5.

2.4.3.2 Analysetechnik des nichtdispersiven isotopenselektiven Infrarotspektrometers (NDIRS)

Die $^{13}\text{CO}_2$ - Konzentration in der Atemluft ist sehr gering. Die dafür verwendete Messtechnik muss äußerst sensibel sein. Seit den frühen neunziger Jahren wurde das NSIRS als alternatives Verfahren zu der bisher angewandten Isotopenmassenspektrometrie (isotope ratio mass spectrometer - IRMS) entwickelt (102, 103). Messungen mit NSIRS sind deutlich preiswerter, klinisch praktikabel und weisen eine gute Präzision auf (104).

Bei allen $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Messungen dieser Arbeit wurde das NSIRS-Gerät FANci2db-16 (Fischer Analysen Instrumente, Leipzig) verwendet. Dieses Gerät arbeitet mit einem modifizierten Isotopenanalysator (URAS 10 der Fa. ABB, ehemals Hartmann & Braun, Frankfurt/Main), der sich in der CO_2 -Analytik bewährt hat. Die NDIRS unterscheidet sich von

der konventionellen Infrarotspektroskopie. Bei NDIRS wird auf dispersive Elemente, wie Gitter, Prismen oder Interferometer verzichtet. Außerdem wird statt einer schmalbandigen, eine breitbandige Lichtquelle, sowie ein akustooptischer Detektor verwendet. Der Detektor, in Form einer Gaszelle, ist speziell für die Wellenlängen konzipiert, bei denen das zu bestimmende Gas Licht absorbiert (104, 105). Absorbiert das Gas die Strahlung kommt es zu einem Energieübertrag auf die Gasatome, welcher in Wärmestrahlung umgewandelt wird. Das Gas in der Messzelle dehnt sich aus und die dadurch verursachten Druckschwankungen werden von einem Kondensatormikrophon erfasst. Die Amplitude der Druckschwankungen des Mikrophones ist proportional zur Gaskonzentration in der Gaszelle und umgekehrt proportional zur Transmission der Strahlung.

Das FANci2db-16 arbeitet mit vier Gaszellen: Je zwei Messgas- und zwei Referenzgaszellen. Durch die unterschiedlichen Streckschwingungs-Modi von $^{12}\text{CO}_2$ - und $^{13}\text{CO}_2$ -Molekülen resultieren differierende Absorptionsspektren bei einer Wellenlänge von 4,3 μm . Konsekutiv sind Konzentrationsbestimmungen bei zu vernachlässigenden Interferenzen möglich (104, 105). Erreicht wird die Messgenauigkeit durch zwei differente IR-Kanäle im Messbereich von null bis 500 ppm $^{13}\text{CO}_2$ und von null bis fünf Volumenprozent $^{12}\text{CO}_2$. Zusätzlich präzisiert eine mit $^{12}\text{CO}_2$ gefüllte Filterzelle die Messungen über den $^{13}\text{CO}_2$ -Kanal. Die Filterzelle blockiert interferierende Wellenlängen. Durch mathematische Korrekturverfahren werden Restempfindlichkeiten herausgerechnet. Der gesamte Messapparat ist gasdicht versiegelt und wird durch einen Thermostaten auf einer Arbeitstemperatur von 50°C gehalten. Externe Gas- und Temperatureinflüsse können dadurch vermieden werden.

Das Gerät besitzt 16 Kanäle mit jeweils einer Kalibriereinheit. Bei der Kalibrierung wird eine mit Gas gefüllte Kalibrierküvette in den Strahlengang gebracht. Das Messgas wird durch Nullgas aus der Umgebungsluft ersetzt. Natronkalk absorbiert zuvor das CO_2 aus dem Gas. Schließlich befördern Membranpumpen Atemgas aus Atemgasbeuteln durch die Messzellen beider Kanäle.

Das bisher etablierte Verfahren der Einzelprobenmessung wurde weitgehend durch das Online-Messprinzip als fortschrittlicheres Verfahren ersetzt (87). Die Online-Messung ermöglicht eine Messung am Patientenbett mit einer höheren Gesamtzahl und Frequenz der Einzelmessungen (87). Über einen Schlauch wird Expirationsgas direkt vom Patienten in das Gerät transportiert. Da Wasserdampf zu Interferenzen führt, wird die Atemfeuchtigkeit durch einen Wasserdampfaustauscherschlauch vom Typ ME-110-03-37 (Perma Pure Inc., Toms River, New Jersey, USA) vollständig eliminiert. Eine Nafion®-Membran bildet die Wand des Schlauches und ist selektiv nur für Wasserdampf durchlässig. Eine integrierte Pumpe aspiriert kontinuierlich das entfeuchtete Gas. Die Frequenz der Messungen bestimmen das vorgeschaltete elektronisch gesteuerte Ventil sowie die Anzahl der Spülzyklen, die

Stabilisierungszeit und die Korrekturzeit. Anhand dieser Parameter gelang es der Firma Fischer Analyseinstrumente, durch Optimierung der Software mit dem Softwareupdate FANci 2.07, die Zeit zwischen den Messungen auf 70 bis 90 Sekunden zu reduzieren (87). Dadurch kann eine detailliertere Kinetik erfasst werden. Die Erforschung kurzer metabolischer Prozesse wird dadurch möglich. Als Einflussgröße wird die Substitution von reinem Sauerstoff zur Expirationsluft gezählt, welche die gemessene ^{13}C -Konzentration vorübergehend tangiert. Bleibt diese z.B. in Form einer konstanten O_2 -Gabe auf einem Niveau, normalisiert sich die gemessene Konzentration auf das Level vor der O_2 -Substitution (106).

Das in dieser Arbeit verwendete Gerät wird auf **Abbildung 11** dargestellt. Alle Gerätekomponenten sind auf einem Rollwagen befestigt. Wie oben beschrieben, befindet sich das FANci2db mit dem Wasserdampfaustauscher, einem Computer, einer unabhängigen Stromversorgung und einem Drucker auf dem Messwagen.

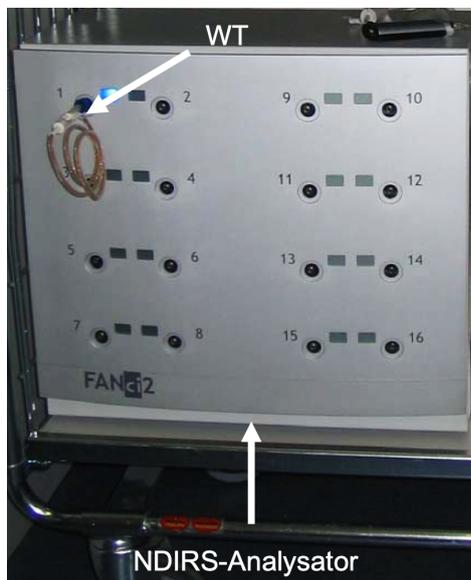


Abbildung 11: NDIRS-Analysator inklusive Wasserdampfaustauscher (WT) (87).

2.4.3.3 Berechnung des LiMAX-Wertes

Die Rohdaten der Messung werden aus dem FANci2db in den Computer gespeist. Zur Interpretation, Berechnung und graphischen Darstellung der Daten kamen neu entwickelte Makros, sowie eine selbst programmierte Excel-Tabelle zum Einsatz.

In die Berechnungsmodelle und Auswertungsmethoden am Computer ist stets der enzymatische Grundsatz mit eingeflossen. Die Metabolisierungsrate von ^{13}C -Methacetin hängt maßgeblich von der Quantität des CYP450-1A2 ab. Nach der Bolus-Injektion des Diagnostikums kommt es zu einer raschen hepatischen Anflutung. Der unter Abbildung 8 beschriebene Metabolismus wird induziert und beschreibt je nach Leberfunktionskapazität entsprechende Kinetiken.

Eine schwache Leberfunktionskapazität folgt einer Enzymkinetik nullter Ordnung. Beim Anfluten von ^{13}C -Methacetin kommt es zur Sättigung von CYP450-1A2. Die aktiven Zentren von CYP450-1A2 sind nun belegt und setzen das Substrat um. Das Produkt $^{13}\text{CO}_2$ entsteht in äquivalenter Konzentration. Das abgeatmete $^{13}\text{CO}_2$ entspricht dann direkt der Umsatzrate des Enzyms. Dieser Mechanismus kann nur diagnostisch genutzt werden, wenn davon ausgegangen wird, dass nachgeschaltete geschwindigkeitsbestimmende Schritte und Kompartimente vernachlässigbar sind (87).

Bei einer starken Leberfunktionskapazität kommt es nicht zur Sättigung des Enzyms. Dennoch erreicht das Abgeatmete $^{13}\text{CO}_2$ ein Maximum, bei dem CYP450-1A2 den höchst möglichen Wert seiner Umsatzrate erreicht hat. Dieser Wert kann trotzdem als Korrelat der Leberfunktionskapazität betrachtet werden (87).

Zu Beginn eines Atemtests wird das $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ - Konzentrationsverhältnis R (ratio) gemessen.

R hängt von der Dosis, dem ^{13}C -Anteil des verabreichten Substrates und von der Größe der CO_2 -Produktion ab (87). Der Anteil von $^{13}\text{CO}_2$ in der Expirationsluft lässt sich durch diese drei Variablen nur auf 0,005-0,05% aufsättigen (104).

Der δ_s –Wert bezieht sich auf das R-Verhältnis, den in *Abschnitt 5.5.1* erläuterten PDB-Standard $R_{\text{PDB}} = 0,011237$ und wird als δ per mil ($\delta^\circ/\text{‰}$)-Wert dargestellt:

$$\delta_s = \frac{R_s - R_{\text{PDB}}}{R_{\text{PDB}}} \cdot 1000 \text{ [}^\circ/\text{‰}]$$

Formel 4: Berechnung von δ_s (87).

Der Natürliche δ_s -Wert in Europa liegt durchschnittlich bei circa 26 ‰. Nach einer ^{13}C -Substratapplikation kann $\delta_{t=0}$ um 5-50 ‰ ansteigen. Der Delta-Anstieg über der „Baseline“ nach Injektion von ^{13}C -Methacetin ist die entscheidende Messgröße der enzymatischen Leberfunktionskapazität. Das „**Delta over baseline**“ (DOB) wird wie folgt berechnet:

$$\text{DOB} = \delta_s - \delta_{t=0} \text{ [}^\circ/\text{‰}]$$

Formel 5: Berechnung von Delta over baseline (87).

Der LiMAX-Wert kann dann unter Anwendung der **Formel 6**, unter Einbringung des PDB-Verhältnisses und des Körpergewichtes des Patienten individuell berechnet werden.

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

Formel 6: Berechnung des LiMAX (87).

DOB_{max} beschreibt die höchste Differenz zwischen δ_s und $\delta_{t=0}$ nach ^{13}C -Methacetin-Substratinjektion.

P steht für die CO_2 -Produktionsrate (300 mmol/h Körperoberfläche m^2). Hieraus ergibt sich das zusätzlich gebildete $^{13}\text{CO}_2$ in mmol.

M ist das Molekulargewicht des Substrates ^{13}C -Methacetin. In Multiplikation mit den beiden obigen Parametern, kann die Umsatzrate pro Zeiteinheit am Enzym berechnet werden.

KG ist das Körpergewicht in Kilogramm.

Damit entspricht der LiMAX-Wert der maximalen Umsatzrate des Cytochrom p450 1A2-Systems in der Leber und somit auch der **aktuellen maximalen Leberfunktionskapazität** (87).

Das Verfahren ist patentiert und unter der internationalen Veröffentlichungsnummer WO 2007/000145 A2 hinterlegt (107).

2.4.3.4 Ablauf einer LiMAX-Messung

Das LiMAX-Verfahren ist ein „Bedside-Test“. Der schematische Messaufbau des Tests ist der **Abbildung 12** zu entnehmen.

Vor der Messung werden die Patienten in eine liegende Position gebracht, um konstante hämodynamische Verhältnisse zu gewährleisten. Ein intravenöser Zugang (18 GA oder 20 GA) wurde in eine große periphere Vene, meistens V. mediana cubiti, eingebracht. Bevor das Methacetin intravenös verabreicht wurde, ermittelte das Gerät das $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Verhältnis aus der Atemluft des Patienten. Jeder Mensch weist ein individuell variierendes $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Atemgasverhältnis auf. Das ermittelte Individualverhältnis dient der Erstellung einer Grundlinie. Diese sogenannte „Baseline“ ist für jeden Patienten neu zu errechnen und bildet den Grundwert, von dem aus $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentrationschwankungen gemessen werden können.

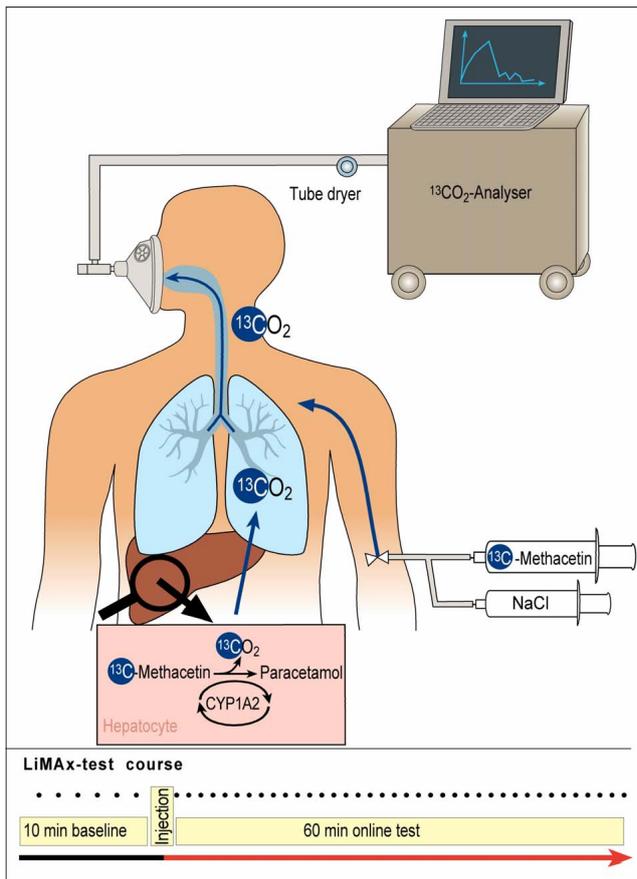


Abbildung 12: Schematischer Gesamtaufbau für die Online-Messung. Tube dryer= Wasserdampfaustauscher(91).

Zu Beginn jeder Messung wurde dem Patienten über den venösen Zugang der Bolus ^{13}C -Methacetin-Lösung zügig injiziert. Das Endprodukt des dadurch induzierten Metabolismus ist unter anderem $^{13}\text{CO}_2$. Eine spezielle entwickelte Atemmaske fängt das Gas auf. Die Hauptanforderung an die Maske waren die Separation von Frischluft und Expirationsluft. Um eine valide Messung durchzuführen, musste die $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration in der Expirationsluft, der alveolären $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration entsprechen. Ein Schlauchsystem befördert das Gas in das modifizierte FANci2db zur Analyse. Weitere wichtige Kriterien, die die Maske leisten musste, waren:

1. Ein absolut gasdichtes System. Die Maske musste lückenlos auf dem Gesicht des Patienten aufliegen. Dies wurde durch eine sehr weiche und elastische Kunststoffmanschette gelöst, die sich plastisch der Gesichtsform anpasst.
2. Das Totraumvolumen der Maske sollte möglichst gering sein. Durch die spezielle Form der Maske, konnte das Totraumvolumen auf 130 ml minimiert werden.
3. Ein geringer Atemwiderstand. Ein großer Ventildurchmesser und eine äußerst flexible Silikonventilmembran garantierten eine praktisch widerstandsfreie Atmung.

Nach der Injektion verlief die Messung vollautomatisch und verlangte keinen weiteren Eingriff. Die Online-Messung dauerte 60 Minuten. Insgesamt wurden 46 Gasproben erfasst und gemessen. Über die ersten 20 Minuten wurde im Minutentakt eine Messung vorgenommen, anschließend alle zwei Minuten. Die erfassten Daten wurden von einem Computer verarbeitet und als Konzentrations-Kinetik dargestellt.

2.4.4 Lebervolumenbestimmung

Um eine exakte Bestimmung des Restlebertumens in Prozent nach Resektion zu errechnen, wurde eine Lebervolumenbestimmung am präoperativen Planungs-CT (Schnittbilddicke 1 mm) mit Kontrastmittel durchgeführt. Mit dem dafür verwendeten Softwareprodukt Visage 7 (Visage Imaging GmbH, Berlin) ist wie folgt vermessen worden:

1. Überprüfung auf die korrekte Durchführung der CT-Untersuchung und Qualität der Bildbefunde
2. Auswahl von Schnittbildern der venösen Phase, da sich die Segmentresektion an den intrahepatischen venösen Verläufen orientiert
3. Laden der CT-Daten des Patienten und Einstellung der multiplanaren 3D-Volumenrekonstruktion
4. Schichtweises Einzeichnen der Leber- und Tumorgrenzen sowie der Resektionslinie. Schließlich errechnet das System automatisch das Lebervolumen.
5. Speicherung und Reimport der Daten in das PACS (*Picture Archiving and Communication System*)
6. Validierung der Daten durch einen dafür qualifizierten Mitarbeiter
7. Eintragung der validierten Datensätze in die Studiendatenbank

Die Resektatvolumetrie erfolgte intraoperativ nach dem archimedischen Prinzip nach der Sichtung und Freigabe des Operateurs. Das Leberresektat wurde in seiner vollen Größe in einen mit Wasser gefüllten Messkolben gelegt. Der Messkolben war exakt bis zu einem Auslaufstutzen mit Wasser gefüllt. Durch die Verdrängung des Resektates kam es zu einem Auslaufen des Wassers in volumenäquivalenter Menge. Das ausfließende Wasser wurde mit einem weiteren Messkolben aufgefangen. Das korrekte Verdrängungsvolumen konnte an einer Milliliterskala abgelesen werden.

2.5 Einteilung des postoperativen Outcomes

Allgemeine chirurgische postoperative Komplikationen wurden nach dem revidierten Klassifikationsmodell der Clavien-Gruppen eingeteilt (siehe **Tabelle 3**)(108).

Zur Definition eines PHLFs wurde die 50-50-Kriterien (Serumbilirubin (SB) $>50 \mu\text{mol/ml}$ bei gleichzeitigem Quickwert $<50\%$ am 5. POD), sowie die PHLF-Klassifikation nach ISGLS verwendet (siehe **Tabelle 3**) (77, 85). Als prognostischer Faktor für das Outcome nach PHx wurde sich des LiMax-Tests am 1. POD (Atemtestwert unter $85 \mu\text{g/kg/h}$) bedient (87). Als vierte Komponente, zur differenzierten Betrachtung des postoperativen Outcomes, wurde der Leberversagen-assoziierte Tod (LF-RD) hinzugezogen, definiert durch das postoperative Ableben eines Studienteilnehmers auf der Grundlage einer schlechten Leberfunktion und dadurch begründetem oder damit verbundenem Organversagen innerhalb der betrachteten 3 postoperativen Monate.

Im Folgenden wird auf die PHLF-Klassifikation der ISGLS im Detail eingegangen.

Ein PHLF wird demnach durch eine Erhöhung des SB und des INR (anhand der Referenzwerte des lokalen Labors der Charité: SB $>1 \text{ mg/dl}$, INR $>1,25$) am oder nach dem 5. POD festgelegt. Entsprechende Einstufung in die 4 Schweregrade (kein PHLF, PHLF Grad A, B, und C) erfolgt dann anhand von postoperativen Komplikationen und klinischem Management.

Im Sinne einer klinischen Anwendbarkeit erfolgte eine Zuordnung der 4 Schweregrade in zwei Gruppen. Gruppe 1 steht für kein klinisch relevantes PHLF und umfasst die Patienten ohne Änderung ihres klinischen postoperativen Managements (kein PHLF laut ISGLS-Definition oder PHLF Grad A: isoliert abnorme Laborparameter ohne klinische Symptomatik). Die Gruppe 2 beinhaltet alle Patienten mit einem klinisch relevanten PHLF, bei denen, aufgrund der klinischen Symptomen, oder Komplikationen, eine Änderung des klinischen Managements erfolgen musste (PHLF Grad B und C, das heißt ein klinisch relevantes PHLF).

Tabelle 3 : Wiedergabe der übereinstimmenden Definition und Schweregrade-Einteilung des Posthepatektomie-Leberversagens (Posthepatectomy liver failure, PHLF) der International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) in Englisch (77).

Definition	A postoperatively acquired deterioration in the ability of the liver (in patients with normal and abnormal liver function) to maintain its synthetic, excretory, and detoxifying functions, characterized by an increased INR (or need of clotting factors to maintain normal INR) and hyperbilirubinemia (according to the normal cut-off levels defined by the local laboratory) on or after postoperative day 5. If INR or serum bilirubin concentration is increased preoperatively, PHLF is defined by an increasing INR (decreasing prothrombin time) and increasing serum bilirubin concentration on or after postoperative day 5 (compared with the values of the previous day). Other obvious causes for the observed biochemical and clinical alterations such as biliary obstruction should be ruled out.
-------------------	--

Grade	
A	PHLF resulting in abnormal laboratory parameters but requiring no change in the clinical management of the patient.
B	PHLF resulting in a deviation from the regular clinical management but manageable without invasive treatment.
C	PHLF resulting in a deviation from the regular clinical management and requiring invasive treatment.

Anmerkung zur oben aufgeführten PHLF-Einteilung nach der ISGLS:

Ein PHLF Grad A zeigt keine klinischen Symptome und erfordern keine weitere Diagnostik.

Ein PHLF Grad B zeichnet sich durch zusätzliches Auftreten von abnormen Laborparametern, klinischen Symptomen wie Aszites, Gewichtszunahme, eine milde respiratorische Insuffizienz oder hepatische Enzephalopathie aus, die mittels nicht-invasiver Diagnostik (Sonografie, CT, Röntgen, Sputum-, Blut- oder Urinkulturen) und nicht-invasiven therapeutischen Maßnahmen (Gabe von FFP, Albumin oder Diuretika; intensivstationäre Überwachung, nichtinvasive Ventilation) therapiert werden. Werden darüber hinaus invasive Maßnahmen, wie der Einsatz von vasoaktiven Medikamenten, Hämodialyse, Intubation mit mechanischer Ventilation, extrakorporale Leberunterstützungssysteme, Relaparotomien oder eine Organtransplantation durchgeführt, wird dies als PHLF Grad C definiert.

Um eine standardisierte Klassifizierung von postoperativen Komplikationstypen zu gewährleisten, wurde auf die international anerkannte und bewährte Einteilung nach Pierre-Alain Clavien und Daniel Dindo zurückgegriffen (109).

Tabelle 4 : Die Einteilungskriterien der postoperativen Komplikationen aus der Arbeit von Clavien-Dindo, Originaltext in Englisch (77).

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient

Suffix "d" If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks. CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

Aufgrund zu geringer Fallzahlen wurde von einer Subklassifizierung der Grade in a oder b abgesehen.

2.6 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung aller erhobenen Daten erfolgte mit der Anwendung SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) in der Version 22, sowie in enger Absprache mit dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité. Die Ergebnisse wurden, wenn nicht anders vermerkt, als Mittelwerte \pm Standardabweichung (*SD*), \pm Standardfehler (*SEM*) und/oder Median mit 25%- und 75%-Quartilen (Range) dargestellt. Nominale Variablen wurden als Häufigkeiten (*n*) und in Prozent (%) vom gesamten Patientenkollektiv (*n*=108; 100%) aufgeführt. Die angewandten Tests wurden bei den jeweiligen Analysen im Ergebnisteil aufgeführt. Ein Analyseergebnis mit $p < 0,05$ wurde als signifikant angenommen. Zur Beantwortung der Fragestellung dieser Untersuchung wurden folgende statistische Analysen und Tests angewandt.

Für die Kurvenvergleiche zwischen den jeweiligen Untergruppen des postoperativen Outcomes der IL-6-Serumspiegel wurden in Abhängigkeit der Normalverteilung der Stichprobe T-Tests und nichtparametrische Tests für unabhängige Stichproben in Form des Mann-Whitney-U-Tests für die univariate Analyse durchgeführt. Hierbei signifikante Unterschiede in den Gruppen wurden in die multivariate logistische Regressionsanalyse übernommen und nach dem Verfahren „schrittweise vorwärts“, „schrittweise rückwärts“ und „Einschluss“ vorgegangen. Ferner wurde zur Überprüfung der Kurvenverlaufsunterschiede die Interaktion berechnet.

Zur Einschätzung der diskriminatorischen Aussagekraft von IL-6 bezüglich der dichotomen Einteilungen des PHLFs und des LF-RDs wurde eine Receiver-Operating-Characteristic/Area under the curve-Analyse (ROC-AUC-Analyse) durchgeführt. Die hieraus resultierenden Datensätze wurden zur Bestimmung der jeweiligen Schwellenwerte (Cutoffs) mittels des statistischen Verfahrens des Youden-Index bestimmt. Die Berechnung des positiven (PPW) und negativen prädiktiven Wertes (NPW) erfolgte über Kreuztabellen.

Weiterhin kam in der Korrelationsanalyse je nach Beziehung der Variablen zueinander die Produktmomentkorrelation nach Pearson oder Spearmans Rangfolgekorrelation zum Einsatz. Der Korrelationskoeffizient wurde in (*r*) angegeben. Zur Untersuchung des frühen postoperativen Verlaufes, im Sinne der Fragestellung und analog zum Studienprotokoll, bezieht sich die statistische Auswertung auf den Zeitraum zwischen dem präoperativen Messzeitpunkt und dem 10. POD.

3 Ergebnisse und Analysen

3.1 Patientencharakteristika

In die nachfolgenden Untersuchungen wurden 108 Patienten eingeschlossen. Die Tabelle 5 zeigt wesentliche Charakteristika. Das durchschnittliche Alter aller Patienten lag bei 64 Jahren bei einer Altersspanne von 58 bis 76 Jahre. Die Population bestand aus 75 (69%) männlichen und 33 (31%) weiblichen Patienten.

Die häufigsten Tumorentitäten waren Kolorektale Lebermetastasen (n=28), Klatskin Tumore (n=27), Cholangiozelluläre Karzinome (n=19) und Hepatozelluläre Karzinome (n=14). Patienten mit gutartigen Tumoren wurden seltener eingeschlossen (Leberadenome (n=4), Leberhämangiom (n=1), Fokale noduläre Hyperplasie (n=1)). Weiterhin kamen Patienten mit seltenen Diagnosen wie einer Echinokokkuszyste, einem fokalen Caroli-Syndrom oder einer Metastase eines Melanoms, Ovarial-, Magen-, Prostata-, Urothel- und Thymuszell-Karzinoms sowie eines Neuroendokriner Tumors, eines unbekanntes Primarius und eines Chondrosarkoms vor.

Präoperativ litten 58 (53,7%) der Patienten an schweren Allgemeinerkrankungen ASA 3 (American Society of Anesthesiologists), fünf Patienten (4,6%) wiesen lebensbedrohliche Erkrankungen auf. 38 (35,2%) Patienten hatte leichte Allgemeinerkrankungen und sieben (6,5%) waren gesund.

Die am häufigsten durchgeführte Leberteileresektion war die erweiterte Hemihepatektomie rechts (n=36), gefolgt von der einfachen Hemihepatektomie (n=28). Eine Hemihepatektomie links wurde 20-mal durchgeführt. Zu gleichen Anteilen (n=12) fanden atypische Resektionen und erweiterte Hemihepatektomien links statt.

Tabelle 5: Patientencharakteristika, Deskriptive Statistik soziodemographischer und klinischer Charakteristika; Median [25.- 75. Perzentile]; n (%)

Parameter		108 Patienten
Geschlecht	(weiblich/männlich)	33/75
Alter (Jahre)		64 [58-76]
Body Mass Index		25 [23-29]
Tumoräthiologie	Kolorektale Lebermetastase	28 (25,9%)
	Klatskin Tumor	27 (25,0%)
	Cholangiozelluläres Karzinom	19 (17,6%)
	Hepatozelluläres Karzinom	14 (13,0%)
	Lebermetastasen sonstige*	11 (10,2%)
	Leberadenom	4 (3,7%)
	Echinokokkuszyste	1 (0,9%)
	Leberhämangiom	1 (0,9%)
	Fokale noduläre Hyperplasie	1 (0,9%)
	Caroli-Syndrom	1 (0,9%)
	Unspezifische Entzündung des Ductus hepaticus communis	1 (0,9%)
Operationsausmaß	Atypische Resektionen	12 (11,1%)
	Hemihepatektomie links	20 (18,5%)
	Hemihepatektomie rechts	28 (25,9%)
	Erweiterte Hemihepatektomie links	12 (11,1%)
	Erweiterte Hemihepatektomie rechts	36 (33,3%)
ASA- Score	1 = Normaler, gesunder Patient	7 (6,5%)
	2 = Patient mit leichter Allgemeinerkrankung	38 (35,2%)
	3 = Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung	58 (53,7%)
	4 = Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist	5 (4,6%)

5 = moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird	0 (0%)
6 = hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden	0 (0%)

*Lebermetastase sonstige umfasst Metastasen folgender Primärtumore (jeweils n=1): Ovarial-Karzinom, Urothelkarzinom der Harnblase, Prostata-Karzinom, Siegelringkarzinom und Glomustumor des Magens, Neuroendokriner Tumor des terminalen Ileums, Chondrosarkom, Thymuszell-Karzinom, atypisches Karzinoid der Lunge, Cancer of Unknown Primary-Syndrom, Melanom.

3.2 Komplikationen / Morbidität

Postoperativ zeigten 62% (n=67) der Patienten unkomplizierte Verläufe (Dindo < II) (siehe **Tabelle 4**: Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Dindo et al.) bei einer durchschnittlichen stationären Liegedauer von 14 Tagen (108, 109). Ein kleinerer Teil (24,1%) der Patienten mussten aufgrund von Komplikationen mit invasiven Maßnahmen therapiert werden (Dindo Grad III) oder erlitt ein oder multiple Organversagen (10,2% Dindo Grad IV). Die Durchschnittliche Liegedauer aller Patienten betrug 20 Tage.

Die aufgeschlüsselten Komplikationen im Einzelnen können der **Tabelle 6** entnommen werden.

In der Klassifikation für ein PHLF und LF-RD sind folgende Fallzahlen festgestellt worden: Fünf Patienten (4,6%) dieser Studienpopulation erfüllten die 50/50-Kriterien (85). Nach der ISGLS-Klassifikation haben 70,4% (n=76) kein Lebersversagen entwickelt (77). Zwei Patienten (1,9%) erlitten Lebersversagen leichter Ausprägung (PHLF Grad A) ohne zusätzliches klinisches Management, fünf Patienten (4,6%) ein PHLF Grad B und 25 Patienten (23,1%) benötigten zusätzlich invasive Maßnahmen (PHLF Grad C). 15 Patienten wiesen am 1.POD einen LiMAx von unter 85 µg/kg/h auf und lagen damit unter dem Cut-Off den Stockmann et al. als prognostisch signifikanter Wert für das postoperative Lebersversagen publizierte (87).

Tabelle 6: Komplikationen nach Leberteilresektion bei 108 Patienten

Aufgelistet in einzelne Komplikationen*, Komplikationen nach der Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Dindo et al. (79, 80), PHLF nach 50-50-Kriterien nach Balzan (81) et al. sowie PHLF nach der Schweregrad-Einteilung der ISGLS nach Rahbari et al. (78). Angegeben werden absolute Anzahl und Prozent von der Gesamtpopulation.

Komplikation	Anzahl	Prozent (%)	
Akutes Nierenversagen (KDIGO)	28	25	
Hämofiltration (Dialyse)	2	1,9	
Pleuraerguss insgesamt	21	19,4	
Pleuraerguss, drainiert	11	10,2	
Relaparotomie	21	19,4	
Gallenleckage insgesamt	18	16,7	
Gallenleckage, punktiert	5	4,6	
Enzephalopathie	18	16,7	
Wundheilungsstörungen	18	16,7	
Aszites, diuretikabedürftig	15	13,9	
Cholangitis	13	12	
Punktionswürdiger Verhalt/Abszess	11	10,2	
Pneumonie	6	5,6	
Sepsis	5	4,6	
Nachblutung	5	4,6	
Peritonitis	4	3,7	
Pfortaderthrombose	3	2,8	
Portale Hypertension mit therapeutischem Milzarterienverschluss	2	1,9	
Leberarterienverschluss	1	0,9	
Ileus	1	0,9	
Lymphfistel	1	0,9	
Klassifikation nach Dindo	Keine	7	6,5
	Grad I	5	4,6
	Grad II	55	50,9

Ergebnisse und Analysen

	Grad III	26	24,1
	Grad IV	11	10,2
	Grad V = Tod	4	3,7
PHLF nach 50-50-Kriterien	Kein PHLF	103	95,4
	PHLF	5	4,6
PHLF nach ISGLS	Kein PHLF	76	70,4
	PHLF Gr. A	2	1,9
	PHLF Gr. B	5	4,6
	PHLF Gr. C	25	23,1
PHLF laut LiMAx am 1. POD	> 85 µg/kg/h	93	86,1
	< 85 µg/kg/h	15	13,9

3.3 Mortalität

Innerhalb des untersuchten Studienzeitraumes von 3 Monaten verstarben vier Patienten (3,7%) in hospitalisierter Umgebung. Durchgeführt wurden drei erweiterte Hemihepatektomien rechts und eine Hemihepatektomie rechts bei einer medianen Operationszeit von 398 Minuten [302- 570]. Das mediane Überleben betrug 28,5 Tage [13-34]. Die Todesursache war bei drei der Patienten eine Sepsis bei Multiorganversagen auf der Basis eines Leberversagens. Der vierte Studienteilnehmer ist an einer kardiopulmonalen Kreislaufinsuffizienz bei ausgedehnten Pleuraergüssen mit anschließender respiratorischer Insuffizienz, Pneumonie und Endokarditis mit begleitender schwerer Leberfunktionseinschränkung verstorben. Alle vier Patienten erlitten eine schwere Leberinsuffizienz PHLF Grad C nach der Einteilung der ISGLS. Drei der Verstorbenen erfüllten zusätzlich die 50-50-Kriterien und wiesen einen LiMAx von unter 85 µg/kg/h am 1.POD auf.

3.4 IL-6-Serumspiegel im Verlauf nach einer Leberteileresektion

Im Verlaufsdiagramm des IL-6-Serumspiegels über alle analysierten Patienten ist das postoperative Maximum direkt 6 Stunden nach der PHx („post hepatectomy IL-6 peak“ = pHILP) zu erkennen. Der IL-6-Serumspiegel steigt 6h-postOP um das 18-Fache im Vergleich zur präoperativen Konzentration auf 180,12 pg/ml (siehe **Tabelle 7**) an. Anschließend kommt es zum Konzentrationsgefälle von 49% bis zum 1.POD auf 113,13 pg/ml. Im weiteren Verlauf sinkt der IL-6-Serumspiegel kontinuierlich in kleineren Schritten bis zum 5.POD auf 117,58 pg/ml auf ein Minimum. Bis zum 10.POD steigt die IL-6-Serumkonzentration wieder auf 73,72 pg/ml und fällt dann wieder bis zum 14.POD.

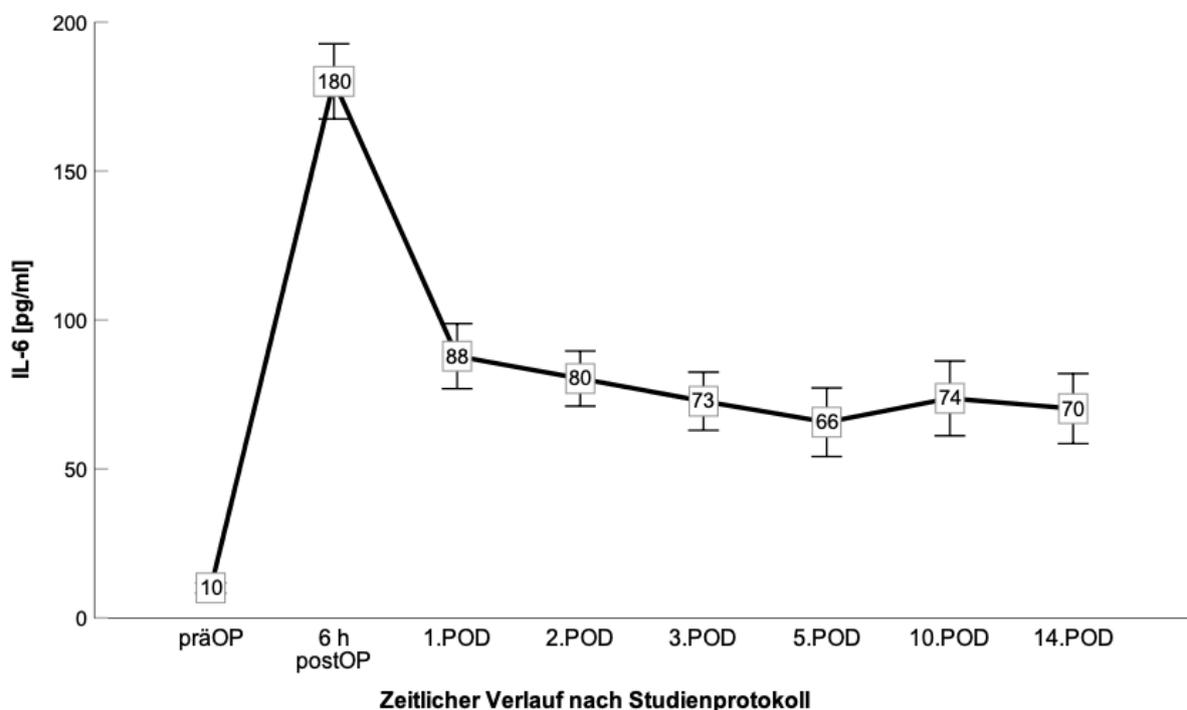


Abbildung 13: IL-6-Serumspiegel in pg/ml im Verlauf nach Leberteileresektion des gesamten Studienkollektivs. Gezeigt werden Mittelwerte mit Standardfehler zum jeweiligen Messzeitpunkt; $n=108$.

Die gemessenen IL-6-Serumspiegel werden gemäß des Studienprotokolls in **Tabelle 7** dargestellt.

Tabelle 7: Deskriptive Analyse der IL-6-Serumspiegel in pg/ml aller 108 Patienten zu den entsprechenden Untersuchungszeitpunkten des Studienprotokolls. Dargestellt sind Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum und Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

IL-6		präOP	6h-postOP	1.POD	2.POD	3.POD	5.POD	10.POD	14.POD	90.POD
N	Gültig	105	104	107	105	105	104	96	58	43
	Fehlend	3	4	1	3	3	4	12	50	65
	Mittelwert	10,06	180,12	87,87	80,36	72,74	65,70	73,72	70,27	9,49
	Std.-Abweichung	17,52	128,52	113,13	94,97	99,99	117,58	122,94	89,63	15,57
	Median	5,36	150,59	61,10	51,19	35,96	30,47	35,09	39,36	4,53
	Minimum	,00	6,91	2,97	,00	,00	,00	,00	3,99	,06
	Maximum	157,93	655,55	833,90	598,14	480,84	933,75	745,44	462,11	82,21
	Standardfehler des Mittelwertes	1,71	12,60	10,94	9,27	9,76	11,53	12,55	11,77	2,37

3.4.1 Verlauf der Serumspiegel von IL-6 in den Klassifikationen des PHLF

Im Folgenden werden die Verläufe der Serumspiegel von IL-6 innerhalb der Klassifikationen eines PHLF nach den 50-50-Kriterien, nach der ISGLS und dem LiMax am 1.POD verglichen. Analysiert werden die Mittelwerte im Verlauf vom präoperativen Messwert bis zum 14.POD nach Leberteilresektion.

3.4.1.1 Klassifikation eines PHLF nach den 50-50-Kriterien

Verlauf des IL-6-Serumspiegels:

Der Serumspiegel von IL-6 von Patienten, welche die 50-50-Kriterien nicht erfüllen (n=103) steigt von einem präoperativen Wert von 9,83 pg/ml \pm 1,76 Standardfehler vom Mittelwert (SEM) im pHILP auf 173,19 pg/ml \pm 12,05 SEM und fällt dann am 1.POD auf ein erniedrigtes Niveau von 85,75 g/ml \pm 11,34 SEM, welches sich bis zum 14.POD 66,64 pg/ml \pm 10,89 SEM leicht abfallend verhält. Im Vergleich dazu kommt es bei Patienten, die die 50-50-Kriterien erfüllen (n=5) ausgehend vom präoperativen Wert von 14,72 pg/ml \pm 6,99 SEM zu einer starken Zytokinexpression 6h-postOP mit 353,49 pg/ml \pm 107,28 SEM auf das 24-Fache der Ausgangskonzentration mit anschließendem Konzentrationsabfall auf 131,17 pg/ml \pm 33,96 SEM. Die IL-6-Serumkonzentration steigt dann bis zum 3.POD auf ein zweites Maximum 233,51 pg/ml \pm 93,21 SEM an und sinkt anschließend kontinuierlich bis zum 14.POD auf ein erhöhtes Level von 171,24 pg/ml \pm 145,75 SEM.

Über die Zeit gibt es einen signifikanten Unterschied der Kurvenverläufe – (Friedmantest $p=,000$). Weiterhin ergaben sich zu einzelnen Messzeitpunkten signifikante Gruppenunterschiede in den Überprüfungen im Mann-Whitney-Test (6h-postOP $p= 0,42$,

1.POD $p= ,030$, 3.POD $p= ,042$). In der Überprüfung der Kurvenunterschiede über die Interaktion konnte kein signifikantes Ergebnis festgestellt werden ($p= ,065$).

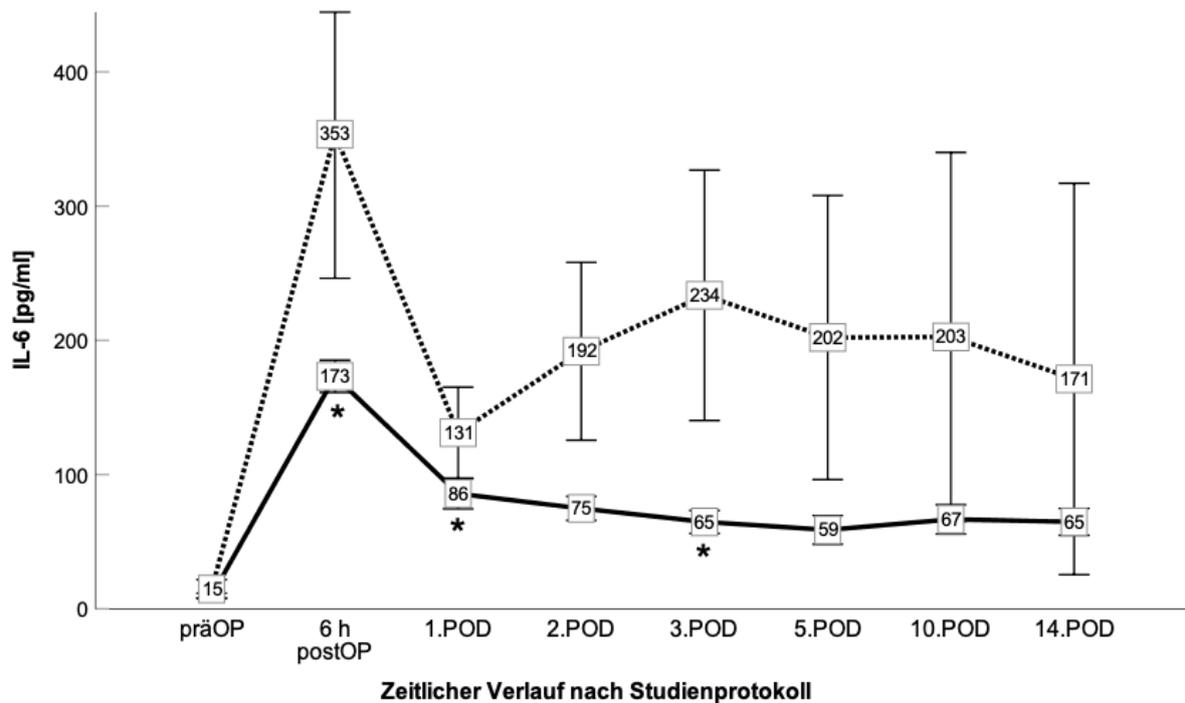


Abbildung 14 : IL-6-Serumspiegel im Verlauf nach Leberteilresektion eingeteilt nach 50-50-Kriterien nach Balzan et al.. Gezeigt werden Mittelwerte mit Standardfehler zum jeweiligen Messzeitpunkt.

Legende: ——— Kein PHLF nach 50-50-Kriterien; n=103 -
 - - - - PHLF nach 50-50-Kriterien; n=5
 * Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$)

3.4.1.2 Klassifikation eines PHLF nach ISGLS in den Untergruppen

Verlauf der IL-6-Serumspiegel:

In der Gruppe ohne ein Leberversagen (NOFAILURE) (n=76) präsentiert sich ein stufenweiser IL-6 Konzentrationsabfall bis zum 5.POD nach dem initialen postoperativen Expressionsmaximum, welches von einem präoperativen Wert $10,54 \text{ pg/ml} \pm 2,34 \text{ SEM}$ auf das circa 15-Fache 6h-postOP steigt ($147,82 \text{ pg/ml} \pm 12,20 \text{ SEM}$). Ab dem 5.POD steigt das IL-6-Serumlevel wieder bis zum 14.POD um circa 10 pg/ml an.

Der IL-6-Serumkonzentrationsverlauf in der Gruppe A nach ISGLS (n=2) fällt nach dem pHLF von $282 \text{ pg/ml} \pm 65,02 \text{ SEM}$ bis zum 2.POD auf $28,08 \text{ pg/ml} \pm 1,42 \text{ SEM}$ und schwankt dann bis zum 10.POD zwischen 40 und 70 pg/ml .

Die Gruppe B nach ISGLS (n=5) präsentiert einen langsam kontinuierlich abfallenden IL-6-Konzentrationsverlauf bis zum 5.POD mit anschließendem zweitem Maximum am 10.POD (156,02 pg/ml \pm 125 SEM), welches sich am 14.POD wieder normalisiert (27,75 pg/ml \pm 8,22 SEM). Der wesentliche Unterschied zu NOFAILURE und Gruppe A sind im postoperativen Verlauf persistierend hohe IL-6-Spiegel. In der Gruppe C nach ISGLS (n=25) zeigt sich ein ähnliches Bild. Nach dem sechsständigen postoperativen IL-6-Expressionsmaximum kommt es nicht zu einer Erholung des Serumspiegels wie es z. B. in der Gruppe A der Fall ist, sondern die IL-6-Konzentration persistiert auf einem hohen Level und steigt zum 3.POD erneut auf ein zweites Maximum (166,42 pg/ml \pm 30,69 SEM). Anschließend sinkt der IL-6-Spiegel geringfügig auf 120,30 pg/ml \pm 26,66 SEM.

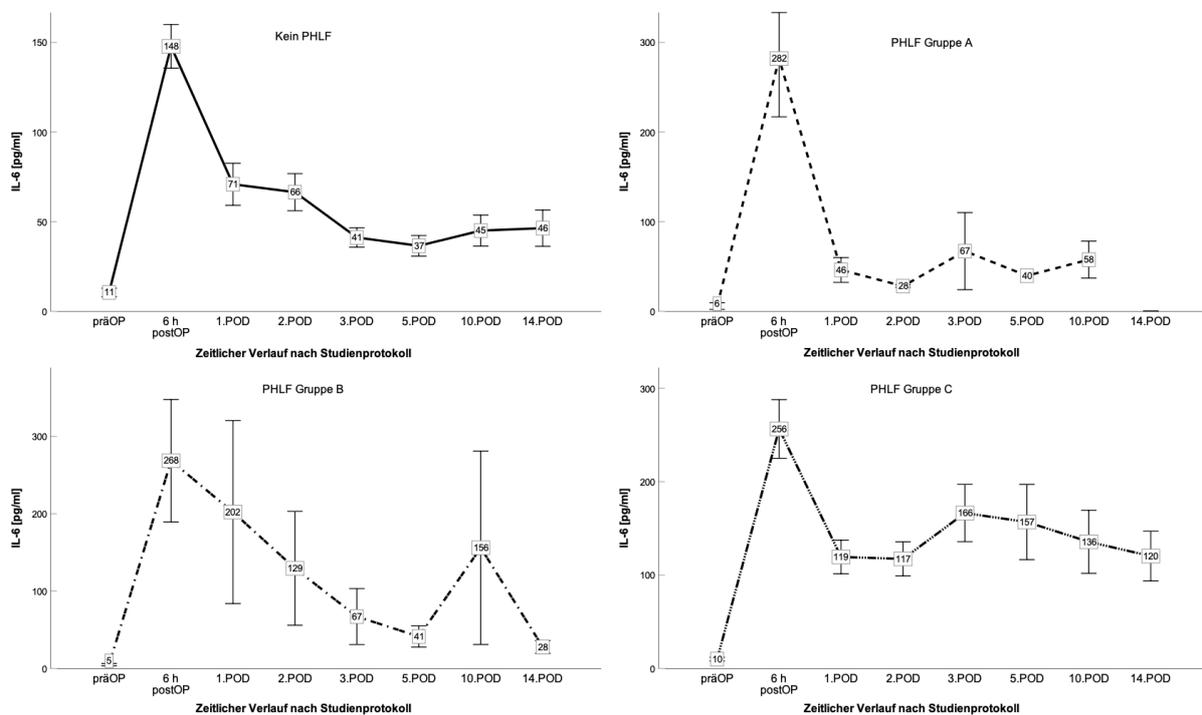


Abbildung 15: IL-6-Serumspiegel im Verlauf nach Leberteilresektion eingeteilt nach der Schweregrade-Einteilung PHLF der ISGLS. Gezeigt werden Mittelwerte mit Standardfehler zum jeweiligen Messzeitpunkt.

Legende:

- Kein PHLF; n=74
- PHLF Grad A; n=2
- - - - PHLF Grad B; n=5
- . . . PHLF Grad C; n=25

3.4.1.3 PHLF-Einteilung nach ISGLS in Untergruppen Gruppe 1: kein klinisch relevantes PHLF und Gruppe 2: klinisch relevantes PHLF

Bei der Betrachtung der Kurvenverläufe der nach klinischer Relevanz zusammengefasster Gruppen ergibt sich ein einheitlicheres Bild im Vergleich zu den zuvor analysierten Kurvenverläufen.

Verlauf des IL-6-Serumspiegels:

Ausgehend von einem präoperativen Wert von $10,41 \text{ pg/ml} \pm 2,28 \text{ SEM}$ steigt die IL-6-Konzentration 6h-postOP auf das 15-Fache $151,35 \text{ pg/ml} \pm 12,19 \text{ SEM}$ bei Patienten ohne klinisch relevantes Leberversagen ($n=78$) an. Am 1.POD sinkt die IL-6-Serumkonzentration um mehr als die Hälfte auf $70,22 \text{ pg/ml} \pm 11,45 \text{ SEM}$. Bis zum 5.POD sinkt der IL-6-Level kontinuierlich auf ein Minimum $36,57 \text{ pg/ml} \pm 5,68 \text{ SEM}$, um dann wieder bis zum 14.POD auf $46,39 \text{ pg/ml} \pm 10,14 \text{ SEM}$ anzusteigen. Bei Patienten mit klinisch relevanten PHLF ($n=30$) steigt die IL-6-Serumkonzentration von präoperativ $9,14 \text{ pg/ml} \pm 1,67 \text{ SEM}$ im pHILP auf die 28,7-Fache Konzentration an ($258,21 \text{ pg/ml} \pm 28,65 \text{ SEM}$). Vom postoperativen Maximum fällt die Konzentration wieder auf $119,41 \text{ pg/ml} \pm 19,02 \text{ SEM}$ bis zum 2.POD, um dann am 3.POD auf ein zweites Maximum von $149,87 \text{ pg/ml} \pm 26,96 \text{ SEM}$ zu klettern. Schließlich sinkt auch hier die IL-6-Konzentration bis zum 14.POD auf $101,79 \text{ pg/ml} \pm 22,57 \text{ SEM}$. Die Kurven zeigten in der Berechnung der Interaktionen signifikante Unterschiede $p = ,000$.

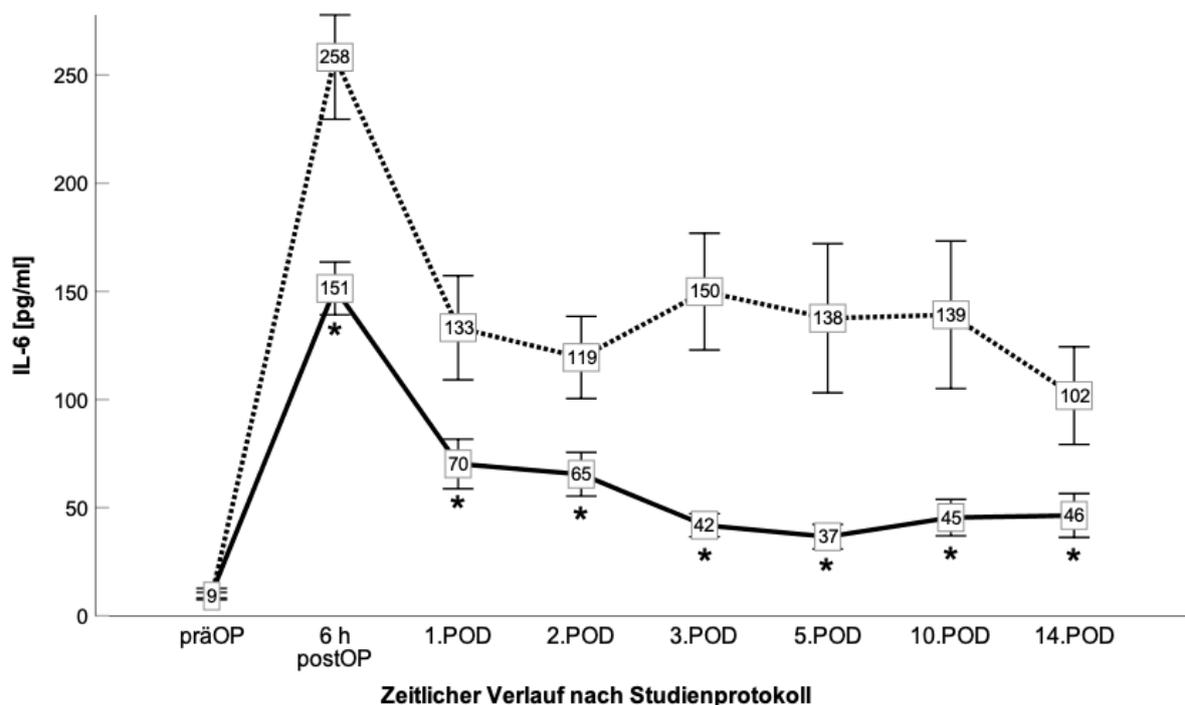


Abbildung 16: IL-6-Serumspiegel im Verlauf nach Leberteilresektion eingeteilt in Gruppe 1: kein klinisch relevantes PHLF und Gruppe 2: klinisch relevantes PHLF nach der PHLF-Schweregrade-Einteilung der ISGLS. Gezeigt werden Mittelwerte mit Standardfehler zum jeweiligen Messzeitpunkt.

Legende zur **Abbildung 16**:
 — Gruppe 1: kein klinisch relevantes PHLF; n=78
 - - - - Gruppe 2: klinisch relevantes PHLF; n=30
 * Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$)

3.4.1.4 Klassifikation nach LiMAx-Testergebnis am 1.POD

Verlauf des IL-6-Serumspiegels:

In der Betrachtung der NOFAILURE (n=93) kann der typische Kurvenverlauf festgestellt werden. Nach dem pHILP folgt eine kontinuierlich abfallende IL-6-Serumkonzentration bis zum 5.POD mit anschließendem leichtem Anstieg bis zum 14.POD.

Diejenigen Patienten, welche einen LiMAx $\leq 85 \mu\text{g/h/Kg}$ am 1.POD aufwiesen (n=15), zeigten einen signifikant höheren pHILP im Vergleich zur NOFAILURE $267,35 \text{ pg/ml} \pm 41,63 \text{ SEM}$. Das entspricht dem 27-fachen des präoperativen IL-6-Wertes. Dieser sinkt am 1.POD um mehr als zwei Drittel auf $82,59 \text{ pg/ml} \pm 14,32 \text{ SEM}$, um dann bis zum 10.POD sukzessive auf $130,81 \text{ pg/ml} \pm 60,58 \text{ SEM}$ anzusteigen. Am 14.POD fällt der Wert wieder um $32,56 \text{ pg/ml}$ ($98,25 \text{ pg/ml} \pm 37,24 \text{ SEM}$). In der Überprüfung der Kurvenunterschiede über die Berechnung der Interaktion ergab sich kein signifikantes Ergebnis ($p = ,108$).

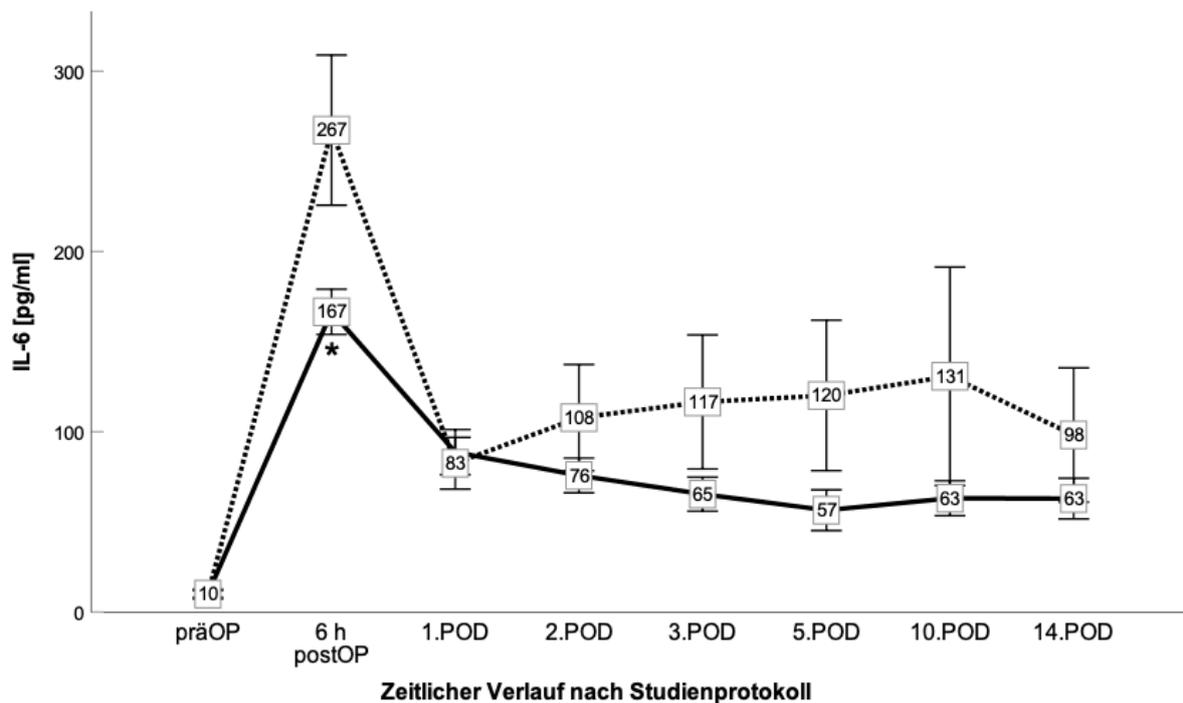


Abbildung 17: IL-6-Serumspiegel im Verlauf nach Leberteilresektion eingeteilt nach PHLF laut LiMAx am 1.POD. Gezeigt werden Mittelwerte mit Standardfehler zum jeweiligen Messzeitpunkt.

Legende:
 — Kein PHLF laut LiMAx am 1.POD; n=93
 - - - - PHLF laut LiMAx am 1.POD; n=15
 * Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$)

3.4.1.5 IL-6-Serumspiegel im Verlauf eines Leberversagen-assoziierten Todes: Vergleich zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten

Verlauf des IL-6-Serumspiegels:

In der Betrachtung der Gruppe der nicht verstorbenen Patienten (n=104) kann der bereits zuvor beobachtete und beschriebene Kurvenverlauf erkannt werden. Nach dem pHILP folgt eine kontinuierlich abfallende IL-6-Serumkonzentration bis zum 5.POD mit anschließendem leichtem Anstieg bis zum 14.POD.

In der Gruppe der verstorbenen Patienten (n=4) kommt es zu einem prominenten pHILP von 482,47 pg/ml ± 98,77 SEM. Das entspricht dem 27,5-fachen der präoperativen IL-6-Konzentration. Am 1.POD fällt der IL-6-Wert auf ein postoperatives Minimum 191,53 pg/ml ± 44,79 SEM. Darauf folgt ein erneuter Anstieg des IL-6-Serumlevels bis zum 3.POD auf ein zweites Maximum 335,91 pg/ml ± 64,43 SEM, welches dann bis zum 14.POD kontinuierlich wieder sinkt, jedoch auf einer hohen Konzentration verbleibt 208,44 pg/ml ± 128,85 SEM.

Zur Überprüfung der Unterschiede in den Kurven wurde die Interaktion berechnet. Die Kurven unterscheiden sich signifikant voneinander (p= ,005).

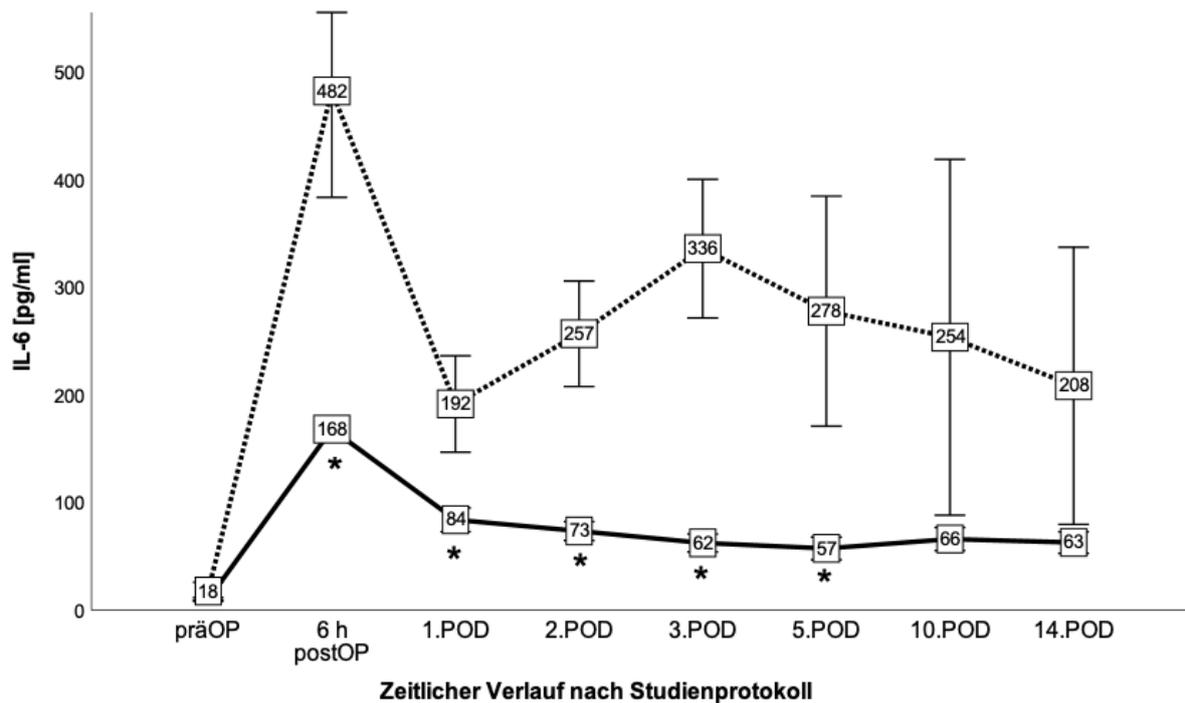


Abbildung 18: IL-6-Serumspiegel im Verlauf nach Leberteilektomie eingeteilt nach der LF-RD ja oder nein. Gezeigt werden Mittelwerte mit Standardfehler zum jeweiligen Messzeitpunkt.

- Legende:
- Kein LF-RD; n=104
 - - - LF-RD; n=4
 - * Signifikante Unterschiede (p < 0,05)

3.5 Prädiktive Relevanz von IL-6 für die Mortalität und Morbidität nach Leberteilresektion

Im folgenden Abschnitt soll anhand unterschiedlicher Analysemethoden die prädiktive Aussagekraft des IL-6-Serumspiegels für das PHLF, LF-RD sowie Infektionen oder Sepsis untersucht werden.

3.5.1 Univariate Analysen: Bedeutung des IL-6 im Vergleich zu anderen Parametern

Um IL-6 bei der Entstehung eines PHLF oder LF-RD klinisch einordnen zu können, wurden aus der Literatur bekannte Einflussfaktoren zur Gegenüberstellung in die Analyse mit aufgenommen.

In der **Tabelle 8** werden die einzelnen Klassifizierungen eines PHLF und LF-RD in den Gruppen untersucht. In Bezug auf IL-6 fallen insbesondere die Werte 6h-postOP (respektive bis zum 10.POD in der ISGLS-Einteilung, bis zum 3.POD nach den 50-50-Kriterien und bis zum 5.POD beim LF-RD) auf.

Tabelle 8: Univariate Analyse der Risikofaktoren für die Entwicklung eines PHLF (eingeteilt nach 50-50-Kriterien, nach ISGLS-Definition und laut LiMax am 1.POD) und eines LF-RD nach einer Leberteilresektion. Dargestellt sind p-Werte (univariate Signifikanz) und bei deren Signifikanz (fett gedruckt) die dazu gehörigen Baseline-Charakteristika. Variablen deren Signifikanz über alle Gruppen reicht sind rot markiert.

Univariate Analyse				
Gruppen Variablen	PHLF nach 50-50- Kriterien	PHLF nach ISGLS Gruppe 1: kein PHLF/ Gruppe 2: klinisch relevantes PHLF	PHLF laut LiMax am 1.POD	LF-RD
	p	p	p	p
IL-6 präOP	,636	,665	,420	,403
IL-6 6h-postOP	,042 139,64 – 651,29 pg/ml	,000 59,58 - 655,55 pg/ml	,012 129,71 – 651,29 pg/ml	,001 302,27 – 655,55 pg/ml
IL-6 1.POD	,030 80,59 – 257,46 pg/ml	,000 8,81 - 673,28 pg/ml	,270	,008 86,64 – 274,13 pg/ml
IL-6 2.POD	,052	,000 8,32 - 423,11 pg/ml	,527	,002 157,21 – 374,40 pg/ml
IL-6 3.POD	,042 28,16 – 451,37 pg/ml	,000 19,09 - 480,84 pg/ml	,054	,001 211,41 – 451,37 pg/ml
IL-6 5.POD	,147	,000 11,90 - 933,75 pg/ml	,200	,000 106,76 – 573,26 pg/ml

Ergebnisse und Analysen

IL-6 10.POD	,226	,000 4,50 - 745,44 pg/ml	,698	,053
Bilirubin total präOP	,033 ,60 – 12,80 mg/dl	,000 ,30 – 12,80 mg/dl	,003 ,30 – 12,80 mg/dl	,030 ,60– 12,80 mg/dl
Thrombozyten präOP	,787	,039 155 - 746 /nl	,638	,727
OP-Zeit	,296	,000 143 - 570 min	,167	,014 302 – 570 min
FFP intraoperativ	,349	,000 0 - 16	,018 0 – 14	,038 2 – 11
Intraop. Ischämie	,279	,373	,026 0 – 35 min	,265
OP-Prozedur*	,165	,000 1 - 5	,002 3 – 5	,093
Resektatvolumen in ml	,062	,008 125 - 1790 ml	,048 230– 1600 ml	,049 720 – 1600 ml
Restlebertvolumen in ml	,004 233 - 996 ml	,003 233 - 1757 ml	,006 233 – 1474 ml	,061
Restlebertvolumen in% von präOP Lebertvolumen	,005 12,71 - 49,10%	,002 12,71 - 91,37%	,004 12,71 – 86,50%	,053
Alter	,314	,154	,035 52 – 77 Jahre	,255
BMI	,483	,344	,328	,393

*OP-Prozeduren: atypische Resektionen, Hemihepatektomie rechts, Hemihepatektomie links, erweiterte Hemihepatektomie rechts, erweiterte Hemihepatektomie links

3.5.2 Multivariate Analysen

Die multivariaten Analysen präsentierten jeweils konsistente Ergebnisse (vergleiche **Tabelle 9**). Variablen mit Multikollinearitäten wurden von den Analysen exkludiert.

Tabelle 9: Multivariate logistische Regressionsanalyse der Risikofaktoren für die Entwicklung eines PHLF (eingeteilt nach 50-50-Kriterien, nach ISGLS-Definition und laut LiMAX am 1.POD) und eines LF-RD nach einer Leberteilektomie. Aufgeführt sind die signifikanten p-Werte der univariaten Analysen, die p-Werte der multivariaten logistischen Regression, in die alle Variablen eingeschlossen wurden und die Odds-Ratio (OR) mit 95% Konfidenzintervall (CI). Signifikanzen über beide Analyse-Typen sind rot markiert.

Multivariate Analyse				
	Univariat	Multivariat	OR	95% CI
	P =	P =		
PHLF nach 50-50-Kriterien				
IL-6 6h-postOP	,042	,312	1,014	,987 – 1,041
IL-6 1.POD	,030	,998	1,000	,970 – 1,031
IL-6 3.POD	,042	,725	1,003	,985 – 1,021
Bilirubin total präOP	,033	,740	,481	,006 – 36,47
Restlebertvolumen in% von präOP Lebertvolumen	,005	,152	,752	,509 – 1,111
PHLF nach ISGLS Gruppe 1: kein PHLF/ Gruppe 2: klinisch relevantes PHLF				
IL-6 6h-postOP	,000	,866	,999	,989 – 1,010
IL-6 1.POD	,000	,087	,992	,984 – 1,001
IL-6 2.POD	,000	,839	1,001	,991 – 1,011
IL-6 3.POD	,000	,003	1,052	1,017 – 1,088
IL-6 5.POD	,000	,608	1,003	,991 – 1,016
IL-6 10.POD	,000	,070	1,012	,999 – 1,025
Thrombozyten präOP	,039	,342	1,008	,992 – 1,024
OP-Zeit	,000	,088	1,016	1,002 – 1,031
FFP intraoperativ	,000	,025	1,891	1,151 – 3,108
Restlebertvolumen in % von präOP Lebertvolumen	,002	,025	,866	,765 – ,982
PHLF laut LiMAX am 1.POD				
IL-6 6h-postOP	,012	,636	1,001	,996 – 1,006
Bilirubin total präOP	,003	,152	1,633	,835 – 3,196
FFP intraoperativ	,018	,132	1,174	,953 – 1,447
Intraop. Ischämie	,002	,259	1,034	,976 – 1,096
Alter	,040	,233	1,051	,969 – 1,140
BMI	,010	,210	1,141	,928 – 1,403

Restlebvolumen in% von präOP Lebervolumen	,004	,017	,937	,888 – ,988
LF-RD				
IL-6 6h-postOP	,001	,124	1,017	,995 – 1,040
IL-6 1.POD	,008	,880	,998	,971 – 1,026
IL-6 3.POD	,001	,170	1,024	,990 – 1,059
IL-6 5.POD	,000	,524	,989	,956 – 1,023
OP-Zeit	,014	,787	,996	,969 – 1,024
FFP intraoperativ	,038	,326	1,279	,783 – 2,088

In der PHLF nach ISGLS-Einteilung ist der IL-6-Serumspiegel am 3.POD sowie für das Restlebvolumen in Prozent und die intraoperative Gabe von FFPs signifikant. Weiterhin hat das PHLF laut LiMAX am 1.POD das Restlebvolumen in Prozent als signifikanten Risikofaktor.

3.5.3 ROC-Analyse und Cutoff-Werte für den IL-6-Serumspiegel

Die oben aufgeführten Ergebnisse ergeben Hinweise auf den Vorhersagewert des IL-6-Serumspiegles bezüglich des postoperativen Outcomes.

Um dieser Hypothese weiter nachzugehen, wurden Receiver Operating Characteristic-Analysen (ROC-Analysen) durchgeführt. Insbesondere auch, um die diskriminatorische Aussagekraft von IL-6 im Hinblick auf die PHLF- Einteilungen und dem LF-RD, zu überprüfen. Signifikante IL-6-Werte zu den jeweiligen Messzeitpunkten aus der univariaten Analyse wurden mit einbezogen (siehe **Tabelle 8**).

Tabelle 10: ROC-Analysen für den IL-6-Serumspiegel und PHLF nach den 50-50-Kriterien.

POD = postoperativer Tag, AUC = Fläche unter der ROC-Kurve.

PHLF nach 50-50-Kriterien					
IL-6	AUC	Standardfehler^a	Asymptotische Signifikanz^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
6h-postOP	,801	,104	,004	,597	1,005
1.POD	,815	,065	,000	,687	,943
3.POD	,849	,107	,001	,640	1,058

a. Unter der nichtparametrischen Annahme, b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Tabelle 11: ROC-Analysen für den IL-6-Serumspiegel und PHLF nach ISGLS-Kriterien.

Eingeteilt in Gruppe 1: kein PHLF/ Gruppe 2: klinisch relevantes PHLF;

POD = postoperativer Tag, AUC = Fläche unter der ROC-Kurve.

PHLF nach ISGLS Gruppe 1: kein PHLF/ Gruppe 2: klinisch relevantes PHLF					
IL-6	AUC	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
6h-postOP	,714	,059	,000	,598	,831
1.POD	,707	,060	,001	,589	,825
2.POD	,717	,058	,000	,604	,831
3.POD	,782	,053	,000	,678	,886
5.POD	,854	,044	,000	,768	,941
10.POD	,787	,052	,000	,685	,889

a. Unter der nichtparametrischen Annahme, b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Tabelle 12: ROC-Analysen für den IL-6-Serumspiegel und PHLF laut LiMAX am 1.POD.

POD = postoperativer Tag, AUC = Fläche unter der ROC-Kurve.

PHLF laut LiMAX am 1.POD					
IL-6	AUC	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
6h-postOP	,710	,064	,001	,584	,836

a. Unter der nichtparametrischen Annahme, b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Tabelle 13: ROC-Analysen für den IL-6-Serumspiegel und LF-RD

POD = postoperativer Tag, AUC = Fläche unter der ROC-Kurve.

LF-RD					
IL-6	AUC	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
6h-postOP	,941	,035	,000	,872	1,010
1.POD	,895	,054	,000	,790	1,001
2.POD	,946	,025	,000	,898	,995
3.POD	,978	,016	,000	,947	1,010
5.POD	,962	,024	,000	,915	1,010

a. Unter der nichtparametrischen Annahme, b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Bei der Betrachtung der oben aufgeführten ROC-Analysen geht hervor, dass IL-6 mit hoher Sensitivität und Spezifität Korrelationen mit dem Ereignis PHLF und LF-RD aufweist. Das betrifft insbesondere 6h-postOP und den 3.POD (auch den 5.POD in der Klassifikation der ISGLS). Die IL-6-Werte am 3.POD zeigten in den PHLF-Klassifikation (außer PHLF laut LiMax und ISGLS) die größte Fläche unter der ROC-Kurve (Area under the Curve = AUC), besonders in der Einteilung nach LF-RD mit einer AUC von ,978 und einer Signifikanz von $p = ,000$. Der früheste und in allen Klassifikationen signifikante Wert war 6h-postOP. Hierbei konnten ähnlich große AUCs, wie am 3.POD festgestellt werden. Die IL-6-Werte 6h-postOP nach 50-50-Kriterien wiesen eine AUC von ,801 bei einer Signifikanz von $p = ,004$ auf (siehe **Tabelle 10**). Etwas niedrigere AUCs wurden bei der PHLF-Einteilung nach ISGLS und laut LiMax am 1.POD festgestellt. Dabei weist der IL-6-Spiegel eine Fläche von ,714 nach ISGLS und ,710 laut LiMax bei einer jeweiligen Signifikanz von $p = ,000$ und $p = ,001$ auf (siehe **Tabelle 11** und **Tabelle 12**). Der IL-6-Wert in der Klassifikation nach ISGLS hatte die größte AUC am 5.POD (,849 bei einer Signifikanz von $p = ,000$). Einen hohen Vorhersagewert für ein LF-RD präsentierte der Wert 6h-postOP mit einer AUC von ,941 und einer Signifikanz von $p = ,000$ (siehe **Tabelle 13**).

Aufgrund der höchsten klinischen Relevanz wurde in der Ermittlung der Cutoff-Werte der Messzeitpunkt 6h-postOP einbezogen. Hierbei erfolgte die statistische Anwendung des Youden-Index für die jeweiligen Gruppenvariablen eines PHLF (PHLF nach 50-50-Kriterien, klinisch relevantes PHLF (Gruppe 2 nach ISGLS Kriterien), PHLF laut LiMax-Testergebnis am 1.POD und den LF-RD) sowie klinisch relevante Infektionen und Sepsis. Mit angegeben wurde die Sensitivität und Spezifität sowie der PPW und NPW (siehe **Tabelle 14** und **Tabelle 15**).

Tabelle 14: Cutoff-Werte des IL-6-Serumspiegels für die Entstehung eines PHLF (klassifiziert nach 50-50-Kriterien, nach ISGLS-Definition und laut LiMAx am 1.POD) und des LF-RD.

Gezeigt werden die dazu gehörige Sensitivität, Spezifität sowie der positive (PPW) und negative prädiktive Wert (NPW).

IL-6 postOP	Ereignis/ Variable	IL-6 Cutoff [pg/ml]	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
6 h	PHLF nach 50-50-Kriterien	300	,75	,87	,22	,99
6 h	PHLF nach ISGLS-Kriterien: Gruppe 1: kein PHLF/ Gruppe 2: klinisch relevantes PHLF	164	,71	,67	,46	,86
6 h	PHLF laut LiMAx am 1.POD	130	1,00	,43	,22	1,00
6 h	LF-RD	300	1,00	,87	,23	1,00

Tabelle 15: Cutoff-Werte des IL-6-Serumspiegels für die Entstehung einer klinisch relevanten Infektion und Sepsis

Gezeigt werden die dazu gehörige Sensitivität, Spezifität sowie der positive (PPW) und negative prädiktive Wert (NPW).

IL-6	AUC	Variable	IL-6 Cutoff [pg/ml]	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
2.POD	,833	Klinisch relevante Infektion	43	,91	,66	,63	,92
2.POD	,918	Sepsis	91	1,00	,79	,19	1,00

3.6 Korrelationsanalyse von IL-6 und Routineparametern

Im Folgenden werden in drei Tabellen die statistischen Zusammenhänge von IL-6-Serumspiegeln zu den einzelnen Messzeitpunkten, dem Routinelabor, dem LiMAx und der Infektionsparameter aufgezeigt.

Tabelle 16: IL-6-Korrelations-Analyse (Pearson) zwischen allen Zeitpunkten.

IL-6		präOP	6h-postOP	1.POD	2.POD	3.POD	5.POD	10.POD
präOP	Pearson-Korrelation	1	,031	-,008	-,023	,255**	,139	,088
	Sig. (2-seitig)		,759	,938	,819	,010	,163	,401
	N	105	101	105	102	102	102	93
6h-postOP	Pearson-Korrelation	,031	1	,358**	,227*	,423**	,341**	,457**
	Sig. (2-seitig)	,759		,000	,022	,000	,001	,000
	N	101	104	103	102	101	100	92
1.POD	Pearson-Korrelation	-,008	,358**	1	,563**	,290**	,330**	,348**
	Sig. (2-seitig)	,938	,000		,000	,003	,001	,001
	N	105	103	107	104	104	104	95
2.POD	Pearson-Korrelation	-,023	,227*	,563**	1	,492**	,508**	,345**
	Sig. (2-seitig)	,819	,022	,000		,000	,000	,001
	N	102	102	104	105	102	102	94
3.POD	Pearson-Korrelation	,255**	,423**	,290**	,492**	1	,736**	,296**
	Sig. (2-seitig)	,010	,000	,003	,000		,000	,004
	N	102	101	104	102	105	102	93
5.POD	Pearson-Korrelation	,139	,341**	,330**	,508**	,736**	1	,389**
	Sig. (2-seitig)	,163	,001	,001	,000	,000		,000
	N	102	100	104	102	102	104	93
10.POD	Pearson-Korrelation	,088	,457**	,348**	,345**	,296**	,389**	1
	Sig. (2-seitig)	,401	,000	,001	,001	,004	,000	
	N	93	92	95	94	93	93	96

** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Die Korrelationen von IL-6 zwischen den einzelnen Erfassungszeitpunkten zeigten im postoperativen Verlauf ein konsistentes Verhältnis (siehe **Tabelle 16**). Jeder postoperative IL-6-Serumspiegel korrelierte signifikant zu dem jedes weiteren postoperativen Messzeitpunktes. Einzige Ausnahme war der präoperative IL-6-Serumspiegel, welcher ausschließlich zum 3.POD signifikante Korrelationen aufwies.

Tabelle 17: Korrelationsanalyse zwischen IL-6, Routinelabor (INR, Serumbilirubin) und LiMax (Pearson): ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant. Nicht angezeigt werden Korrelationen ohne Signifikanz.

IL-6	LiMax	INR	Bilirubin
präOP	Keine Korrelation	Keine Korrelation	Keine Korrelation
6h-postOP	präOP $p = ,019$ [$r = -,229$]* 6h-postOP $p = ,000$ [$r = -,373$]** 1.POD $p = ,000$ [$r = -,432$]** 2.POD $p = ,000$ [$r = -,421$]** 3.POD $p = ,000$ [$r = -,447$]** 5.POD $p = ,000$ [$r = -,432$]* 10.POD $p = ,000$ [$r = -,410$]**	1.POD $p = ,000$ [$r = ,326$]** 2.POD $p = ,000$ [$r = ,557$]** 3.POD $p = ,000$ [$r = ,565$]** 5.POD $p = ,000$ [$r = ,491$]* 10.POD $p = ,000$ [$r = ,538$]**	6h-postOP $p = ,008$ [$r = ,261$]** 1.POD $p = ,008$ [$r = ,258$]** 2.POD $p = ,017$ [$r = ,235$]* 3.POD $p = ,029$ [$r = ,221$]* 5.POD $p = ,010$ [$r = ,255$]** 10.POD $p = ,003$ [$r = ,310$]**
1.POD	1.POD $p = ,049$ [$r = -,195$]* 2.POD $p = ,044$ [$r = -,197$]* 3.POD $p = ,013$ [$r = -,245$]* 5.POD $p = ,011$ [$r = -,252$]* 10.POD $p = ,021$ [$r = -,238$]*	2.POD $p = ,008$ [$r = ,257$]** 3.POD $p = ,000$ [$r = ,336$]** 5.POD $p = ,000$ [$r = ,317$]** 10.POD $p = ,017$ [$r = ,253$]*	Keine Korrelation
2.POD	3.POD $p = ,018$ [$r = -,239$]* 5.POD $p = ,003$ [$r = -,292$]** 10.POD $p = ,014$ [$r = -,254$]*	2.POD $p = ,000$ [$r = ,331$]** 3.POD $p = ,000$ [$r = ,467$]** 5.POD $p = ,000$ [$r = ,375$]** 10.POD $p = ,003$ [$r = ,318$]**	präOP $p = ,013$ [$r = ,241$]* 6h-postOP $p = ,001$ [$r = ,314$]** 1.POD $p = ,000$ [$r = ,329$]** 2.POD $p = ,000$ [$r = ,348$]** 3.POD $p = ,000$ [$r = ,397$]** 5.POD $p = ,000$ [$r = ,350$]**
3.POD	1.POD $p = ,006$ [$r = -,275$]** 2.POD $p = ,009$ [$r = -,257$]** 3.POD $p = ,001$ [$r = -,322$]** 5.POD $p = ,000$ [$r = -,340$]** 10.POD $p = ,000$ [$r = -,397$]**	1.POD $p = ,018$ [$r = ,233$]* 2.POD $p = ,000$ [$r = ,396$]** 3.POD $p = ,000$ [$r = ,593$]** 5.POD $p = ,000$ [$r = ,575$]** 10.POD $p = ,003$ [$r = ,550$]**	präOP $p = ,000$ [$r = ,337$]** 6h-postOP $p = ,000$ [$r = ,441$]** 1.POD $p = ,000$ [$r = ,425$]** 2.POD $p = ,000$ [$r = ,410$]** 3.POD $p = ,000$ [$r = ,424$]** 5.POD $p = ,000$ [$r = ,434$]** 10.POD $p = ,006$ [$r = ,289$]**
5.POD	1.POD $p = ,023$ [$r = -,227$]* 3.POD $p = ,026$ [$r = -,225$]* 5.POD $p = ,008$ [$r = -,260$]** 10.POD $p = ,000$ [$r = -,343$]**	2.POD $p = ,007$ [$r = ,267$]** 3.POD $p = ,000$ [$r = ,567$]** 5.POD $p = ,001$ [$r = ,417$]** 10.POD $p = ,000$ [$r = ,554$]**	präOP $p = ,033$ [$r = ,209$]* 6h-postOP $p = ,012$ [$r = ,251$]* 1.POD $p = ,019$ [$r = ,231$]* 2.POD $p = ,031$ [$r = ,214$]* 3.POD $p = ,031$ [$r = ,216$]* 5.POD $p = ,020$ [$r = ,228$]*

10.POD	1.POD p= ,010 [r= -,268]*	2.POD p= ,000 [r= ,447]**	10.POD p= ,000 [r= ,362]
	2.POD p= ,004 [r= -,296]**	3.POD p= ,000 [r= ,513]**	
	3.POD p= ,024 [r= -,239]*	5.POD p= ,000 [r= ,485]**	
	5.POD p= ,002 [r= -,315]**	10.POD p= ,000 [r= ,612]**	
	10.POD p= ,000 [r= -,425]**		

Die IL-6-Serumspiegel wiesen zu allen Routineparametern (LiMAx, INR und SB) signifikante Korrelationen auf (siehe **Tabelle 17**). Dabei traten sowohl anterograde als auch retrograde Korrelationsverhältnisse zum IL-6-Serumspiegel auf. Besonders starke Korrelationsspektren konnten 6h-postOP, am 2. und 3.POD beobachtet werden.

Tabelle 18: Korrelationsanalyse zwischen IL-6, Leukozytenzahl und CRP (Spearman-Rho):

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant. Nicht angezeigt werden Korrelationen ohne Signifikanz.

IL-6	Leukozytenzahl	CRP
präOP	präOP p= ,032 [r= ,209]*	präOP p= ,000 [r= ,459]** 1.POD p= ,004 [r= ,288]**
6h-postOP	10.POD p= ,005 [r= ,296]**	Keine Korrelation
1.POD	Keine Korrelation	2.POD p= ,000 [r= ,415]** 3.POD p= ,000 [r= ,506]**
2.POD	5.POD p= ,014 [r= ,241]* 10.POD p= ,003 [r= ,311]**	2.POD p= ,000 [r= ,431]** 3.POD p= ,000 [r= ,613]**
3.POD	2.POD p= ,023 [r= ,225]* 3.POD p= ,011 [r= ,249]* 5.POD p= ,014 [r= ,242]* 10.POD p= ,000 [r= ,428]**	präOP p= ,000 [r= ,328]** 2.POD p= ,007 [r= ,271]** 3.POD p= ,000 [r= ,434]** 5.POD p= ,022 [r= ,227]**
5.POD	2.POD p= ,020 [r= ,230]* 3.POD p= ,020 [r= ,232]* 5.POD p= ,000 [r= ,343]** 10.POD p= ,000 [r= ,609]**	präOP p= ,004 [r= ,285]** 2.POD p= ,046 [r= ,201]* 3.POD p= ,001 [r= ,337]** 5.POD p= ,030 [r= ,215]* 10.POD p= ,017 [r= ,253]*
10.POD	1.POD p= ,001 [r= ,341]** 2.POD p= ,003 [r= ,300]** 3.POD p= ,025 [r= ,234]* 5.POD p= ,004 [r= ,293]** 10.POD p= ,000 [r= ,643]**	präOP p= ,006 [r= ,289]** 5.POD p= ,013 [r= ,256]* 10.POD p= ,000 [r= ,449]**

Die Korrelationsanalyse aus **Tabelle 18** zeigt signifikante Zusammenhänge vom IL-6-Serumspiegel zur Leukozytenzahl und dem CRP. Dabei konnten anterograde und retrograde Korrelationsverhältnisse zum IL-6-Serumspiegel beobachtet werden. Der IL-6-Serumspiegel wies keine signifikanten Korrelationen 6h-postOP zum CRP-Wert und zur Leukozytenzahl am 1.POD auf. Besonders starke Korrelationen präsentierten sich am 2., 3. und 5.POD.

4 Diskussion

Im Folgenden wird der Bedarf an einem besseren inflammatorischen Monitoring nach Leberteileresektion analysiert sowie die angewendeten Klassifikationsmodelle für die Einstufung des postoperativen Outcomes auf Ihre Vor- und Nachteile untersucht. Anschließend erfolgt die Diskussion der Hauptergebnisse mit einer klinischen Einordnung von IL-6 im Hinblick auf Leberfunktionstests und Blutwerte. Schließlich wird die Studie kritisch auf ihre Methoden und Limitationen hinterfragt mit anschließender Schlussfolgerung und einem Ausblick. Ferner wird ein mögliches klinisches Anwendungsmodell unter Einbezug neuester Standards diskutiert.

4.1 Besteht Bedarf an einer besseren inflammatorischen Früherkennung, Prognostik und Monitoring nach einer Leberteileresektion?

Das Leberversagen gehört unter anderem zu der gefürchtetsten Komplikation nach einer Leberteileresektion (78, 79, 88, 110). Deshalb zählen die Früherkennung, ein zielgerichtetes klinisches Management sowie das Monitoring zu den prognosemodulierenden Faktoren. Trotz präventiver Maßnahmen, der Fortschritte in der Leberchirurgie, sowie des postoperativen klinischen Managements, rangiert die Inzidenz für ein PHLF in der Literatur bei Patienten ohne vorgeschädigtes Leberparenchym zwischen 0,7% und 9,1% (111, 112). Bei heterogenen Patientengruppen ist die Vergleichbarkeit der Aussagen verschiedener Quellen erschwert, jedoch ist eine Inzidenz bis zu 45% nicht unüblich (78, 80, 110, 113, 114). Somit ist das Leberversagen eine der führenden Komplikationen nach Leberteileresektion (114). Die Gesamtmortalität nach PHx bei nicht präoperativ vorgeschädigter Leber bewegt sich zwischen 0% und 4% (79, 85, 88, 115). Bei heterogenen Patientengruppen ist eine Sterblichkeit 90 Tage nach PHx von 2,5% beobachtet worden (116).

Die Mortalität innerhalb der Risikogruppe PHLF ist stark vom Schweregrad abhängig. Ein mildes Leberversagen (Grad A) nach ISGLS beschreibt z. B. eine Mortalität von 0% und hat demnach keine klinische Relevanz (86). Grad B und C nach ISGLS hingegen sind mit 12% und 54% ernstzunehmende Komplikationen. Somit kommt der prä- und perioperativen Risikoevaluation und Prognostik eine Schlüsselrolle in der Prävention eines PHLF zu. In der Literatur werden präoperative Faktoren mit prädiktivem Charakter für ein PHLF beschrieben, darunter zählen Steatose, Zirrhose oder Cholestase sowie der sog. VIPP-Score bestehend aus volumenassoziierter Indocyanin-Grün-Retentionsrate nach 15 Minuten, Thrombozytenzahl und Prothrombinzeit (117-120). Auch perioperativen Faktoren wie geringes Restlebertvolumen oder ausgeprägter intraoperativer Blutverlust wird ein prädiktiver Wert zugesprochen (79, 110, 112, 121). Obwohl jene Faktoren allgemein bekannt sind, besteht die Zielsetzung eine kurative Tumoresektion, trotz grenzwertig kleiner residualer Lebervolumina,

anzustreben (122, 123). Die Herausforderung liegt zusätzlich darin, Resektionen an vorgeschädigtem Leberparenchym durchzuführen, was bei steigender Prävalenz von nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen (Non-Alcoholic fatty liver disease, NAFALD), Zirrhose, und chemotherapie-induzierter Leberschädigung zunimmt (124-126). Die dadurch erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein PHLF wird oftmals auf Kosten einer vollständigen Tumorsektion riskiert (113). Durch die iatrogenen und operationsbedingten Risikofaktoren ist die frühe postoperative Risikoevaluation und das weitere Monitoring für das Outcome von zentraler Bedeutung. Die Aussagekraft für die präoperative Prognostik ist durch die Vielzahl von Einflussfaktoren abgeschwächt (89). Die Untersuchungen fokussierten sich bisher bei der Auswahl der Parameter und Tests zur frühen Risikostratifizierung eines PHLF auf Leberspezifität (89, 92). Hier konnten neue Standards geschaffen und vielversprechende Ergebnisse beobachtet werden. Die Erforschung inflammatorischer Prozesse nach PHx, wie dem Einfluss von IL-6 auf die Leberfunktion und Regeneration erfolgte bisher nur an Tiermodellen. Dabei erklärt sich Prägnanz der Thematik aus den postoperativen Infektionsraten nach ausgedehnten partiellen Hepatektomien, die bis zu 50% betragen können (127) und mit einer 43%-igen Mortalität einhergehen (128). Sepsis ist die häufigste unmittelbare Todesursache bei Patienten nach PHx (129). Auch in dieser Arbeit zeigte eine Sepsis die höchste Mortalität. Chirurgisches Trauma und Anästhesie induzieren eine vorübergehende Immunsuppression, die die Anfälligkeit für Infektionen in der frühen postoperativen Phase erhöhen kann (71-73). Verschiedene Faktoren tragen dann dazu bei. Mechanische Faktoren wie Wunden und Ansammlungen von Galle oder Blut, verminderte Kapazität des retikuloendothelialen Systems, insbesondere Kupffer-Zellen und erhöhte Exposition gegenüber enterischen Mikroorganismen können alle im Rahmen einer chirurgischen Stressreaktion auftreten (74, 130). Weiterhin kommt es zur erhöhten Geschwindigkeit der bakteriellen Translokation von Portal- und Arterienblut, mesenterialen Lymphknoten und anderen Organen in die Leber, was auf eine verringerte Clearance und möglicherweise auf die Anwendung eines temporären Einlassverschlusses in die Leber zurückzuführen ist (75). Sie stören außerdem die Hepatozyten-Transportmechanismen, die Membranfunktion und den Stoffwechsel, was zur Leberzellnekrose führt (113). Bakterielle Endotoxine wirken direkt auf Kupffer-Zellen ein, indem sie die für die Regeneration benötigten Initiator-Zytokine beeinträchtigen (113). Weiterhin kommt es bei einem gleichbleibenden portalvenösen Rückstrom in die kleinere residuale Leber zur Hyperperfusion. Durch sinusoidale Dilatation entstehen Scherkräfte mit konsekutiver hämorrhagischer Infiltration, zentrilobulären Nekrosen, prolongierter Cholestase mit Beeinträchtigung der Zellsynthese und Proliferation sowie Ausschüttung von Zytokinen (z.B. IL-6) und ROS (reactive oxygen species) (4, 131). All diese pathophysiologischen Prozesse führen gleichermaßen zu Leberfunktionseinschränkungen und Infektionen und verdeutlichen die enge Verflechtung

beider Komplikationstypen nach PHx, sodass eine entsprechend gewichtete Betrachtung in der klinischen Risikostratifizierung für das postoperative Outcome mit einbezogen werden sollte.

4.1.1 Vor – und Nachteile verwendeter Klassifizierungsmodelle eines PHLF zur Einstufung des postoperativen Outcomes

Nach der Leberteilresektion reduziert sich die Leberfunktion je nach Studienteilnehmer und Operationsumfang in individueller Ausprägung. Direkt nach PHx beginnt, induziert durch eine Kaskade an freigesetzten Biomarkern, darunter auch IL-6 und HGF, der komplexe Vorgang der Leberregeneration (92). Beim Menschen erholt sich die Leberfunktion postoperativ circa nach 72 h. Trotz der weiterhin verminderten Lebermasse zu diesem Zeitpunkt werden die wesentlichen Funktionen der Leber wieder ausgeführt (132, 133). Da sich die frühe postoperative Phase aufgrund der kompromittierten Leberfunktion als besonders vulnerabel für inflammatorische oder operative mechanische Komplikationen gezeigt hat (127), kommt ihr eine besondere Rolle zuzuschreiben. Bei der Risikostratifizierung zur Einschätzung des postoperativen Outcomes ist es notwendig, etwaige (Risiko-)Faktoren zu kennen und einzubeziehen, um den postoperativen Verlauf eines Patienten einzustufen und in statistisch auswertbare Formen zu bringen. Speziell für die Posthepatektomie-Komplikationen existiert bis heute kein einheitliches Klassifikationssystem, was sich in der klinischen Routine auch in diesem Studienformat als problematisch herausgestellt hat. Insbesondere zur Definition eines PHLF gibt es bisher kein universelles Klassifikationsmodell, Parameter oder Tests, vielmehr konkurrieren verschiedene Ansätze um den klinischen Durchbruch (78, 80, 91, 114). Die Komplikationstypen nach einer Leberteilresektion überschneiden sich zum Großteil mit denen anderer großer abdomineller Eingriffe, jedoch unterscheiden sich Häufigkeiten und Kombinationen. Aufgrund der unterschiedlichen Schweregrade der Komplikationen und dem meist kombinierten Auftreten, bietet eine Einzelbetrachtung keinen klinischen Mehrwert. Besonders in Bezug auf das Management bieten Risikoklassen bei der Einschätzung der Intensivität der Maßnahmenpakete einen Vorteil. Deshalb haben sich Klassifikationsmodelle wie das der Clavien-Gruppe, welches generell postoperative Komplikationen zu Komplikationskomplexen klassifiziert, als verlässliches und mehrfach angewandtes Verfahren durchgesetzt (80, 91, 109). Für dieses Modell gibt es jedoch keine Modifikation speziell für Komplikationen nach PHx und somit auch keinen prädiktiven Wert für das postoperative Outcome. Das Verfahren wurde als generelles postoperatives Einstufungsmodell für jegliche Art von Operation entwickelt und korreliert mit der Operationskomplexität und dem Krankenhausaufenthalt, sodass dieses auch in dieser Arbeit bezüglich der grundlegenden Einschätzung des Komplikationsschweregrades passend erscheint. Nach einer Leberteilresektion ist es jedoch von zentraler Bedeutung, eine frühe

und spezifische Einschätzung der residualen Leberfunktion zu erhalten. Die Suche nach einem optimalen Test oder Biomarker, welcher einen prädiktiven Wert für ein Leberversagen sowie simultan in der Lage wäre den Leberregenerationsverlauf einzuschätzen und zu monitoren, gestaltete sich als Herausforderung. Über die Zeit und den damit einhergehenden technologischen Standard gab es unterschiedlichste Ansätze, um dieses Ziel zu erreichen. Einige Arbeitsgruppen konzentrierten sich auf bildmorphologische Untersuchung der Leber mittels CT (134). Hierbei wurde die Volumenzunahmen des Organs beobachtet. Die Replikation der Hepatozyten begann bereits innerhalb eines Tages gefolgt von den nicht-parenchymalen Zellen (5, 135). Die Zellgröße der Hepatozyten nahm deutlich zu. Es bleibt zu bedenken, dass im Regenerationsprozess neben den leberfunktions-verantwortlichen Hepatozyten auch ein vermehrter Anteil an Zellen des Bindegewebes äquivalent zur Narbenbildung anderer Gewebetypen repliziert werden. Da das Lebervolumen nach PHx erst nach einem Jahr seine ursprüngliche Größe wiederherstellt (133), scheint der Untersuchungszeitraum von 6 Monaten zu kurz gewählt (134). Die CT-Volumetrie als präoperatives Instrument zur Einschätzung der Leberfunktion und des Resektionsausmaßes korreliert mit der postoperativen Leberfunktion (136, 137). In den Messungen wird jedoch von einer gesunden und homogenen Leberfunktion ausgegangen. Invasiv wachsende Tumortypen sowie strukturelle Vorschädigungen schwächen den diagnostischen Mehrwert der reinen CT-Diagnostik. So zeigen z. B. Patienten mit fibrotisch oder zirrhotisch veränderter Leber, mit hepatozellulären Karzinomen oder obstruierenden Tumoren, wie das cholangiozelluläre Karzinom im Verhältnis zu Patienten mit Lebermetastasen oder benignen Veränderungen bei gleichen Lebervolumen schlechtere Leberfunktionen (138, 139). Eine reine Messung der Leberregeneration anhand der Volumenzunahme wäre demnach nicht spezifisch genug, um eine Aussage über die Qualität des Parenchyms und der Leberfunktion zu treffen. Dies ist der Grund, weshalb die CT-Volumetrie bisher nicht zum Goldstandard gehört (140).

Um nun die Synthese-, Exkretions- und detoxifizierende Funktion nach einer Resektion und damit den Regenerationsverlauf exakt erfassen zu können, ist sich die Fachwelt einig, dass Leberfunktionstest entsprechende Anforderungen erfüllen sollten (77, 91). Bei Entwicklung eines optimalen Verfahrens zur Erfassung der regenerativen Kapazität wurden in der Vergangenheit unterschiedliche Methoden erprobt. Bei der Prädiktion von postoperativen Komplikationen konnte sich weder der Monoethylglycinexylidide-Test (141), die Galaktose-Eliminations-Kapazität (142) noch der Indocyaningrün-Test (143, 144) behaupten. Nukleare Untersuchungsmethoden wie die Single-Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) mit Technetium-99m gehören zu den perioperativen Methoden zur Messung der Leberfunktion. Bisher konnten keine der genannten Funktionstests die Erwartungen einer

zuverlässigen klinischen Routinediagnostik für die Leberfunktion nach PHx erfüllen (145, 146).

In der Diagnostik der Leberfunktion und des Leberregenerationspotentials konnte sich in der vergangenen Dekade der LiMAx-Test als präzises klinisches Routineverfahren durchsetzen (89, 147, 148). In der Prognostik wird dem LiMAx-Wert am 1.POD die größte Vorhersagekraft für das postoperative Outcome nach Leberteileresektion (Morbidität und Mortalität) zugesprochen (91). Der LiMAx zieht seine Vorteile aus der Aktivitätsmessung von CYP1A2, welches vorwiegend von Hepatozyten exprimiert wird (149). Das dafür verwendete Substrat Methacetin hat sich klinisch bewährt und bisher keine schädlichen Effekte gezeigt (150, 151). Die Katalyse von Methacetin durch CYP1A2 ist somit der geschwindigkeitsbestimmende Schritt (152). In dieser Arbeit wurden Störfaktoren des Tests vermieden. Bei der Leberfunktionsmessung von mechanisch beatmeten Patienten erfolgte die expiratorische Probenentnahme über einen Abzweig des expiratorischen Schenkels des Respirators. Bei der Messung wurde exakt auf eine konstante Sauerstoffzufuhr geachtet, um Messungenauigkeiten des Infrarotspektrometers zu vermeiden (106). Der LiMAx-Test kann sowohl Aussage über die enzymatische Leberfunktion als auch über die Quantität des gesunden Leberparenchyms treffen (87, 153) und wurde sowohl in der Leberchirurgie (89, 91, 153) als auch im Rahmen von Lebertransplantationen (147, 148, 154, 155) evaluiert. Weiterhin ist der Testablauf standardisiert und klinisch praktikabel sowie überall verfügbar. Jedoch sind die Anschaffungskosten hoch. Insgesamt hat sich der Test als präzise Methode entwickelt die Leberfunktionskapazität zu quantifizieren (89, 91, 153, 155, 156). Der LiMAx gilt für unsere Untersuchungen zur klinischen Einordnung von IL-6 nach PHx als Standardparameter für die Leberfunktion.

Klinisch äußert sich ein PHLF über eine Hyperbilirubinämie (ggf. mit Ikterus), Koagulopathie, und Enzephalopathie (75, 113). Die genaue Ursachenforschung für ein PHLF gestaltet sich jedoch als kompliziert, da einige Komplikationen sowohl Ursache als auch Folge eines Leberversagens sein können. So können Aszites, Ödeme und Pleuraergüsse Folgen einer eingeschränkten Leberfunktion sein oder bedingt durch eine Herzinsuffizienz oder Urämie auftreten, welches wiederum die Leberfunktion negativ beeinträchtigt. Auch können kleine Wundheilungsstörungen bis hin zu großen Platzbäuchen, Gallenleckagen und Nachblutungen durch eine schlechte postoperative Leberfunktion, wie auch durch operative Fehler begründet sein. Infektionen wie Peritonitis und Cholangitis sind indirekte Folgen einer Leberfunktionseinschränkung, welche eine Immunschwäche verursachen können (127). Ein PHLF tritt in den meisten Fällen vergesellschaftet mit anderen Komplikationen wie Multiorganversagen und Sepsis auf (75). Um herauszufinden, ob ein Biomarker wie IL-6 einen prädiktiven Wert für das postoperative Outcome nach PHx besitzt, war es essentiell Komplikationen, PHLF und LF-RD zu definieren.

Das Klassifikationsmodell der 50-50-Kriterien (85) legt durch Bestimmung von SB und INR am 5.POD einen recht strikten Maßstab zur Definition eines PHLF fest. Dabei liegen die Laborwerte sehr weit über dem Referenzbereich und beschränken sich auf eine einzelne Werteerfassung. Die postoperative Verlaufskinetik der Parameter vor und nach dem 5.POD werden nicht einbezogen. Auch sollte erwähnt werden, dass sich das Modell gut zur Vorhersage der Mortalität (100%) und weniger für Morbiditäten (50%) wie dem Leberversagen (Sensitivität 50%, Spezifität 97%) eignet. Andere Autoren konnten diesbezüglich hohe Cutoff-Werte für SB >7mg/dl (mit einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 94%) als geeigneteren Indikator für ein PHLF definieren (80, 91). Spätere Untersuchungen zweifelten auch den hohen prädiktiven Wert der 50-50-Kriterien an (80). Das Modell wurde dennoch in mehreren Studien angewendet (82, 157-160) und teilweise auch zum Aufbau weiterer Klassifikationsmodelle genutzt (77, 80). Der Vorteil liegt klar in der einfachen klinischen Anwendung. Zudem werden weder Komplikationen noch eine Einteilung in Schweregrade mit einbezogen oder benötigt. Durch die ausschließliche Nutzung von zwei Routineparametern (SB und Quickwert) ist das Modell an fast jedem klinischen Standort durchführbar und vergleichsweise günstig. Auch die ISGLS um Rahbari et al. stützte Ihre Definition – und Klassifikation für ein PHLF auf das SB und den Quickwert (77). Anhand einer Literaturrecherche wurden drei Schweregrade ermittelt und der Bedarf an klinischem Management mit einbezogen, was bei niedrigen Cutoff-Werten die Klassifikation sehr sensible für die Fragestellung eines PHLF macht. Dabei ist das Modell in der Lage, leichte Verläufe ohne klinische Relevanz von schweren und fulminanten Verläufen eines PHLF zu differenzieren. Für den klinischen Gebrauch ist die Klassifikation, durch den recht komplexen Aufbau, wenn es um die Gruppeneinteilung geht, weniger praktikabel als die 50-50-Kriterien. Weiterhin konnte die Arbeitsgruppe um Rahbari im selben Jahr bei der Analyse des prädiktiven Wertes für das postoperative Outcome im Vergleich zum MELD-Score und den 50-50-Kriterien für den Score keine ausreichende Sensitivität sowie Spezifität für die Vorhersage eines PHLF feststellen (78). Der MELD-Score zeigte sich hingegen in der multivarianten Analyse als früher Prädiktor für Morbidität. In dieser Beziehung sollte erwähnt werden, dass der MELD-Score wie auch der Child-Turcotte-Pugh-Score (CTP) immer wieder strittige Ergebnisse lieferten und keine allgemeine Empfehlung für diesen Anwendungsfall besteht (145, 161, 162). Zusammengefasst weisen die oben diskutierten Risiko-Scores (50-50-Kriterien und PHLF nach ISGLS-Definition und Klassifikation) widersprüchliche Ergebnisse auf, sind aber dennoch Teil der aktuellen Methoden in statistischen Arbeiten, um das postoperative Outcome nach PHx einzuschätzen. Die Kontroverse hierüber ist große, sodass einige Autoren sich dazu hinreißen lassen die Kriterien der Scores als willkürlich festgelegt zu bezeichnen (80). Eine weitere gemeinsame Auffälligkeit der 50-50-Kriterien und PHLF nach ISGLS-Klassifikation ist der im postoperativen Verlauf recht weit fortgeschrittene

Erfassungszeitpunkt (5.POD). Der LiMAx-Test und die HGF-Messung haben gezeigt, dass eine klinische Einschätzung des postoperativen Outcomes deutlich früher möglich ist (89, 92). Diese Kontroverse zeigt einmal mehr, dass bisher noch kein allgemeingültiges und passendes Konzept für die Einschätzung des postoperativen Outcomes nach PHx gefunden wurde und verdeutlicht den weiteren Forschungsbedarf bezüglich dieser Fragestellung. Dennoch sollten die Erkenntnisse behutsam interpretiert werden, denn die Risikostratifizierung auf diesem Wege kann dabei helfen komplikationsreiche Verläufe zu identifizieren. Trotz dieser Hilfsmittel sind bis heute Zeichen der Enzephalopathie, Aszitesentwicklung und Organversagen die Grundlage für die Therapieentscheidung (78). Vielversprechende Ergebnisse lieferte die Bestimmung des HGF-Spiegels am 1.POD als Risikomarker für das durchschnittliche Ausmaß der Leberschädigung und als Indikator der Leberfunktionskapazität (92, 163, 164). In dieser Untersuchung korrelierte der IL-6 6h-postOP im hohen Maße mit dem HGF-Wert am 1.POD ($p = ,000$, $r = ,352$ nach Pearson). Andere Untersuchungen konnten ebenfalls positive Korrelationen im Zusammenhang mit Lebererkrankungen nachweisen (165, 166). Eine biomechanische Erklärung ist, dass IL-6 „trans-signalling“ die Expression von Hepatocyte Growth Factor (HGF) in hepatischen Sternzellen induziert (46, 47). In anderen Untersuchungen konnten ebenfalls ein induzierender Effekt von IL-6 auf die HGF-Synthese (167, 168) beobachtet werden, wobei bei der Induktion auch unterschiedliche Faktoren und Zytokine involviert sind. Beide Moleküle verstärken synergisch ihre proliferative Wirkung auf Hepatozyten unter anderem durch die Hochregulierung von eignen Oberflächen-Rezeptoren (169, 170). Die Ergebnisse geben Aufschlüsse über einen möglichen Signalweg über welchen IL-6 eine äquivalente HGF-Synthese auszulösen vermag. Bei dem oben beschriebenen Korrelationsverhältnis wäre demnach eine klinische Prognose für das postoperative Outcome durch die Bestimmung von IL-6 6 Stunden nach der PHx deutlich früher möglich. Ein weiteres wichtiges zu prognostizierendes Ereignis ist der LF-RD, welcher als Tod auf Grundlage eines Leberversagens mit oder ohne Multiorganversagen definiert ist (80). Es bleibt zu diskutieren, ob der Tod tatsächlich Leberversagen-assoziiert eingetreten ist oder andere Komplikationen wie Infektionen mit konsekutiver Sepsis ohne eingeschränkte hepatische Funktion die terminierende Ursache darstellten. Zur Differenzierung ist es entscheidend zu erfahren, welche die auslösenden Faktoren für das Eintreten eines schweren klinischen Verlaufes nach PHx sind und schlussendlich im Tode des Patienten münden. In dieser Arbeit litten alle vier Studienteilnehmer, die innerhalb von 90 Tage nach Leberteilresektion verstorben sind, initial unter Leberversagen-assoziierten Komplikationen wie Pleuraergüssen und ausgeprägtem Aszites, sowie Zeichen einer hepatischen Enzephalopathie. Alle Vier mussten intensivmedizinisch behandelt werden und an mindestens zwei Messzeitpunkten wurden LiMAx-Werte unter $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, meist sogar unter $85 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ gemessen. Jeder der Patienten

erfüllte die 50-50-Kriterien und wurde in PHLF Grad C nach ISGLS eingeteilt. Letztendlich verstarben alle vier Patienten an septischen Komplikationen, gleichwohl wäre keiner dieser schweren postoperativen Verläufe ohne ein zugrunde liegendes Leberversagen denkbar gewesen wäre.

4.2 Beantwortung der Frage, ob eine bessere inflammatorische Früherkennung, Prognostik und Monitoring nach einer Leberteileresektion möglich sind?

Aus der Diskussion über die oben genannten Klassifikationsmodelle wird klar, dass hinsichtlich einer universellen, einheitlichen Definition zur frühen Einschätzung des postoperativen Verlaufes nach Leberteileresektion noch keine passende Lösung existiert. Besonders der späte postoperative Erfassungszeitpunkt der 50-50-Kriterien und der PHLF nach ISGLS-Klassifikation reduziert die klinische Reaktionsfähigkeit auf die vielfach bereits eingetretenen Komplikationen auch die eines PHLFs oder drohenden LF-RDs. Durch entsprechende klinische Symptome und Leberfunktionsparameter scheint es nicht schwer, ein fulminantes Versagen der postoperativen Leberfunktion zu diagnostizieren. Die Herausforderung liegt darin Variablen, Modelle und/oder Tests zu finden, welche in der Lage sind bereits innerhalb der ersten 3 Tage nach PHx die Entstehung verlaufsentscheidender Komplikationen vorherzusagen (75), um die Morbiditäts- und Mortalitätsrate durch frühere Anpassungen des klinischen Managements zu senken. Nicht nur aus klinischer Sicht ist ein frühes Monitoring erstrebenswert, sondern auch zum besseren Verständnis der Pathophysiologie hinter einem Leberversagen (113). Hinsichtlich der Früherkennung, Prognostik und des Monitorings in dieser Phase konnte bisher die Bestimmung von HGF am 1.POD bezüglich des Auftretens eines PHLFs oder des LF-RDs prädiktive Eigenschaften aufweisen (92). Insbesondere hatte sich auch der LiMAx-Cutoff von unter 85 µg/kg/h am 1.POD als ein geeigneter Prädiktor in der Frühphase für Leberinsuffizienz, PHLF und Länge der intensivmedizinischen Behandlung erwiesen (87). Die Einbeziehung inflammatorischer Faktoren bei der Früherkennung, Prognostik und das Monitoring eines PHLF oder LF-RDs wurde bisher nicht in diesem Zusammenhang fokussiert. Durch die enge Verstrickung von Leberregeneration und Inflammation insbesondere in der Frühphase nach PHx sollte ein simultanes Monitoring beider Prozesse in die Risikostratifizierung implementiert sein (171). IL-6 gehört zu den ersten im Serum nachweisbaren Biomarkern nach Leberteileresektion und ist sowohl wesentlicher Bestandteil bei der Induktion der Leberregeneration als auch inflammatorischer Effektor sowie Trendsetter für den weiteren postoperativen Verlauf (44, 46, 74, 172-175). Beide Qualitäten können somit in nur einem Parameter abgebildet werden.

4.3 Diskussion der Hauptergebnisse

4.3.1 Interleukin 6 nach Leberteilresektion

Interleukin 6 ist Gegenstand unterschiedlichster Untersuchungen und Diskussionen um seinen klinischen Nutzen. Durch sein pleiotropes Wirkspektrum hat das Zytokin viele Einsatzgebiete auch außerhalb der Leberchirurgie. Anwendungsbereiche in der Leberchirurgie am Menschen lagen bisher in der Früherkennung von Infektionen nach PHx und bei Zirrhose sowie bei septischen Patienten und Abstoßungsreaktionen nach Lebertransplantation (60-62, 74, 176). Der Großteil der Forschung bezüglich des Effektes von IL-6 auf die Leberregeneration wurde im Labor *in vitro* und *in vivo* an Tiermodellen erforscht. Hierbei konnte über verschiedene Signalwege ein ausgesprochen mitogener Effekt auf Hepatozyten über gp130 festgestellt werden (siehe **Abschnitt 1.1.4.2.**) (44).

In dieser Untersuchung sollen die unterschiedlichen Einsatzgebiete des Zytokins im Rahmen des postoperativen Verlaufes unter den Gesichtspunkten Früherkennung, Prognostik und Monitoring diskutiert werden. Unter anderem zeigt der IL-6-Wert 6h-postOP sehr früh an, ob mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit ein PHLF oder ein LF-RD auftritt. IL-6 übernimmt in der frühen Phase nach PHx, insbesondere über die Induktion der Akute-Phase-Proteine und durch den mitogenen Effekt auf Hepatozyten über das TS mit Expression von HGF über die hepatischen Sternzellen, überlebenswichtige Funktionen (44, 46, 175).

Das Ausschüttungsmuster von IL-6 nach PHx beschreibt bei einem komplikationsfreien Leberregenerationsverlauf ein Maximum 6h-postOP, gefolgt von einem langsam abfallenden erhöhten Plateau. Eine Erklärung für den postoperativen Konzentrationsgipfel (pHILP) wäre neben einer gesteigerten Neusynthese die initiale Rezeptorensättigung (177). Der mögliche primäre Mangel an s/IL-6-R würde durch multiple biochemische Prozesse ausgeglichen (siehe **Abschnitt 1.1.3**), sodass nach Rezeptor- oder Komplexbindung die Serumkonzentration an freiem IL-6 rasch wieder sinkt. Hinweise liefert der starke Abfall (um 48,78%) am 1.POD im Vergleich zum IL-6-Serumlevel 6h-postOP, auf ein erhöhtes Niveau im Vergleich zu präoperativ. Eine Restaktivität des Zytokins scheint im Rahmen des Regenerationsprozesses notwendig zu sein (75). Es ist anzunehmen, dass ein wesentlicher Teil von freiem IL-6 aufgrund eines nun ausreichenden IL-6-Rezeptorangebotes in Komplexform vorliegt (177). Eine eventuell unveränderte Neusynthese der freien Form von IL-6 im postoperativen Verlauf, könnte im Vergleich zur unmittelbar postoperativen Peak-Expression durch die rasche Komplexbindung in der ELISA-Messung nicht miterfasst worden sein. Als einfachere Kausalität für die herabgesetzten postoperativen IL-6-Level kann jedoch auch eine reduzierte Neusynthese relevant sein. Dabei könnte die initial dezimierte Kupfferzell-Masse eine Rolle spielen, welche sich in der Regel erst nach 14 Tagen regeneriert (75). Die nach heutigem Kenntnisstand wahrscheinlichere Ursache für das postoperative Konzentrationsgefälle ist die

Halbwertszeit von IL-6 (15 Stunden), welche im Rahmen der natürlichen Elimination des Zytokins über die Leber und Niere bei reduzierter IL-6-Neusynthese nach abgeschlossener Primärantwort auf die Operation zu erklären ist (23, 24).

Die aktuelle Forschung im Rahmen eines störungsfreien postoperativen Verlaufs geht davon aus, dass sich die IL-6-Signalwege der klassischen Signalisierung (anti-inflammatorisch) und der Trans-Signalisierung (pro-inflammatorisch) in ihrer Effektstärke die Waage halten (siehe **Abbildung 19**) (54, 74, 177, 178). Der proliferative Effekt, besonders auf Hepatozyten wird von beiden Signalwegen vermittelt, jedoch zeigen neuere Arbeiten in zahlreichen in vivo Experimenten mit Mäusen einen deutlich stärkeren mitogenen Effekt über das TS (25). Die Balance scheint jedoch ab einem gewissen Schädigungsgrad von Gewebe, besonders über den Faktor Zeit durch eine überschießende IL-6-Sekretion gestört. Hier könnte eine Art Umschlagpunkt eine Rolle spielen, welcher die Signalwege zugunsten der Trans-Signalisierung kippt (53-55). Ein entscheidender Zeitpunkt für dieses Phänomen könnte innerhalb des pHILP liegen. Hier bestimmt die IL-6-Konzentration über die endständige Rezeptorbindung und somit die IL-6-Signalgebung. Das Schlüsselprotein in der Konzentrationsbestimmung zwischen löslichem und membrangebundenem IL-6R und damit zwischen klassischer oder Trans-Signalisierung sind die Metalloproteasen ADAM 10 und 17. Im Rahmen einer ausgedehnten PHx und konsekutiv überhöhter IL-Sekretion könnte es durch ADAM zur Gleichgewichtsverschiebung hin zu löslichen IL-6-Rezeptoren kommen, was die Steigerung der Trans-Signalisierung zur Folge hat. Insbesondere da ADAM 10 und 17 durch die Apoptose von Hepatozyten zur ektodermalen Abspaltung von IL-6R zu sIL-6R stimuliert werden (32). Zusätzlich wirkt das durch IL-6 selbst induzierte CRP aktivierend auf das „Shedding“ von IL-6R durch ADAM und agiert somit wie ein positiver Verstärkungsmechanismus für das TS (34). Weitere konzentrationssteigernde Prozesse für sIL-6R sind die Neusynthese durch alternatives Spleißen oder die Ausschwemmung aus extrazellulären Mikrovesikeln (32). Der folgende Konzentrationsanstieg bei bereits parakriner gp130 Rezeptorsättigung führt schließlich zur Komplexbildung von IL-6/sIL-6R an sgp130, welcher als natürliches Pufferprotein für IL-6 fungiert und die ubiquitäre inflammatorische Wirkung zunächst eindämmt (37, 38) (177). Übersteigt die IL-6/sIL-6R-Konzentration die von sgp130 kommt es zur generalisierten Zellbindung über gp130. Unter Anderem wird durch die Inhibierung von regulatorischen T-Zellen (T_{reg}) die systemische Stimulation des t-lymphozytären Systems induziert (48). Weiterhin kommt es durch eine lokale IL-6-Sekretion zur reaktiven Migration von Neutrophilen und Monozyten (50). Die konsekutive inflammatorische Reaktion über die Trans-Signalisierung kann eine depressive Wirkung auf den Organismus und auch indirekt auf die Leberregeneration haben. Eine Arbeitsgruppe unter Fumio Kimuro hatte in einer klinisch experimentellen Studie nachweisen können, dass unter anderen besonders hohe, direkt postoperative IL-6-Level als Folge von operativem Stress, in

signifikanter Korrelation mit postoperativen Infektionen und Organdisfunktionen (davon 27% Leberversagen) stehen (74). Interessanter Weise beschreibt Strey et al. in seiner Arbeit ebenfalls ein schlechtes postoperatives Outcome bei hohen direkt postinterventionellen IL-6-Serumleveln (179). Wustefeld et al. konnte im Hinblick auf die Leberregeneration eine Verlangsamung des Zellzyklus von Hepatozyten bei exogener Überstimulation durch IL-6 vor der Leberteileresektion nachweisen (173). Dabei werden über das TS die Proteinkinaseinhibitoren p21 und p27 aktiviert. Da IL-6 eine begleitende reflektorisch überschießende Immunreaktion auslösen kann, die in der Lage wäre, ein SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) zu induzieren und somit zusätzlich den postoperativen Gesamtverlauf und die Leberregeneration negativ zu beeinträchtigen (74, 172-174), scheinen zuvor beschriebene Feststellungen durchaus realistisch. Aktuelle Studien unterstützen die Funktion von IL-6 als prädiktiver Risikomarker für die postoperative Mortalität multipler Genese sowie auch spezifisch für ein Organversagen nach einer Leberteileresektion (74, 178, 180-182).

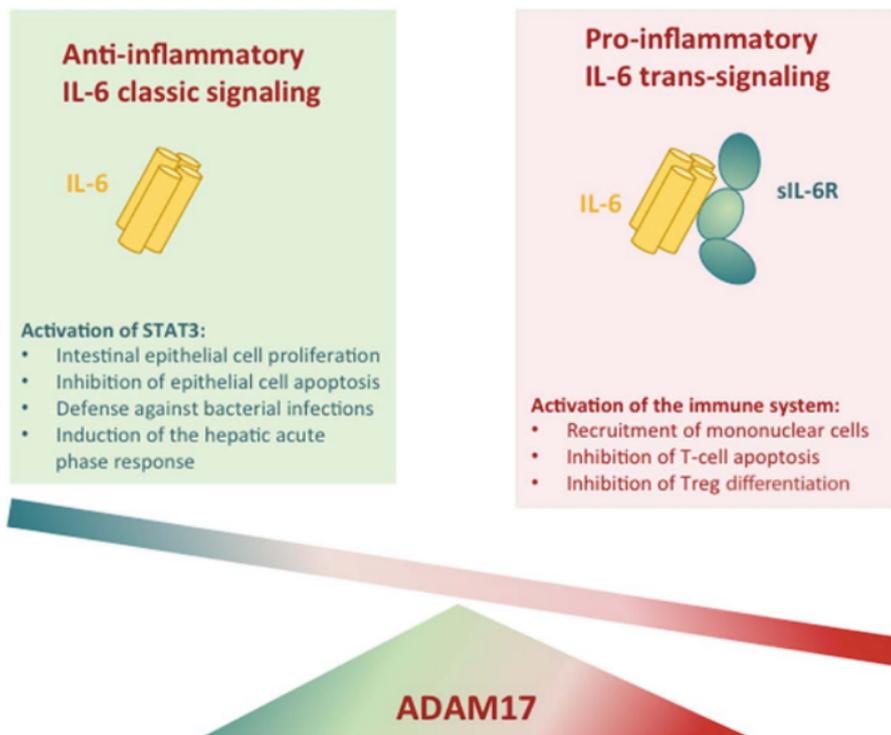


Abbildung 19: Pro- und anti-inflammatorische Aktivitäten von IL-6. Die klassische Signalisierung von IL-6 über das in der Membran gebundene IL-6R wirkt entzündungshemmend und schützt vorwiegend vor der Überstimulation der Darmregeneration, der Hemmung der Apoptose von Epithelzellen, der Abwehr bakterieller Infektionen und der Induktion der akuten Leberphasenreaktion. IL-6 Trans-Signalisierung über den sIL-6R wirkt auf pro-inflammatorische Weise durch Rekrutierung mononukleärer Zellen, Inhibierung der T-Zell-Apoptose und Inhibierung der Differenzierung regulatorischer T-Zellen. Die Balance zwischen klassischer und trans-Signalisierung wird durch die Metalloprotease ADAM 10 und 17 koordiniert (54).

4.3.2 Einfluss von perioperativen Risikofaktoren für ein PHLF auf IL-6

Für die Erforschung der postoperativen Peak-Expression von IL-6 zur Vorhersage eines PHLF sollte zunächst in Erfahrung gebracht werden, ob pre- und perioperative Risikofaktoren auch als Trigger-Reiz für die Induktion der IL-6 Synthese gelten und einen modulierenden Effekt auf die postoperativen IL-6-Level haben.

Im Allgemeinen wird zwischen patientenbedingte und operationsbedingte Risikofaktoren für das Entstehen eines postoperativen Leberversagens unterschieden. Zu den patientenbedingten Risikofaktoren zählen Alter, Ernährungszustand, das Geschlecht, Komorbiditäten, Cholestase und etwaige Leberparenchymschäden (80, 110, 183-193). Der Einfluss des Alters für das Auftreten eines PHLF ist umstritten. Es wurde jedoch gezeigt, dass bei erweiterten Leberteileresektionen über 70 Jahren ein erhöhtes Risiko für ein PHLF besteht (183). In dieser Studie konnten keine signifikanten Korrelationen von PHLF zum Alter festgestellt werden. Auf IL-6 hat das Alter in dieser Untersuchung expressionsfördernde Einflüsse gezeigt, welche sich ausschließlich 6h-postOP präsentierten (Alter/IL-6 6h-postOP $p = ,004$, $r = ,279$ nach Pearson). In der Literatur konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden. In einer Studie mit resektablen Sigmoid- und Rektalkarzinomen wurden die postoperative IL-6-Sekretionverläufe bis 48 Stunden beobachtet. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zur postoperativen Höhe der IL-6-Serumwerte zum Alter der Patienten (194). Ein Kausalzusammenhang konnte nicht identifiziert werden. Andere Autoren um Ershler et al. konnten chronisch erhöhte IL-6-Level im Serum auch ohne Trauma mit zunehmendem Lebensalter multifaktorieller Genese nachweisen (195). Beim Ernährungszustand scheinen Übergewicht und Mangelernährung gleichermaßen ein signifikant erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen, einschließlich eines PHLF, zu haben (184, 185). Eiweißmangel mit konsekutiver Immunsuppression sowie reduzierter Leberregenerationskapazität führen bei mangelernährten Patienten zum erhöhten Risiko für ein PHLF (186). Bezogen auf die IL-6-Serumlevel zeigten die Ergebnisse anderer Studien erhöhte Werte bei adipösen und kachektischen Patienten gleichermaßen (196-198). Chronisch erhöhte IL-6-mRNA und IL-6R-Konzentrationen im Fettgewebe bei adipösen Individuen erhärteten den Verdacht, dass sich lipomatöses Gewebe in einem ständig aktiven inflammatorischen Zustand befindet, welcher sich postoperativ aufgrund hoher Bioverfügbarkeit von IL-6 verstärken könnte (196). Ein signifikanter Serumkonzentrationsunterschied von IL-6 hätte sich demnach in diesen Studienergebnissen bereits präoperativ zeigen müssen, da 17 (18,36%) der Patienten an Adipositas litten (14 Patienten an Grad I, zwei Patienten an Adipositas Grad II sowie ein Patient an Adipositas Grad III), jedoch konnten keine signifikanten Korrelationen von IL-6 zur Fettleibigkeit über den gesamten Messverlauf nachgewiesen werden. Auch Patienten mit einer Kachexie (BMI unter 20 kg/m²) präsentierten keine signifikanten Unterschiede in den IL-6-Serumwerten. Grund

dafür könnte neben der unterschiedlichen Methodik zu genannten Studien auch die präoperative anti-inflammatorische klinische Management sein. Es wurden keine Patienten mit schweren Infektionen einer Leberteilresektion unterzogen. Kleinere präoperative infektiöse Ereignisse wurden antibiotisch abgeschirmt. Demnach wären auch chronische inflammatorische Foci im Fett- oder Tumorgewebe supprimiert worden und nicht mehr nachweisbar. Präoperative Störfaktoren wie Rauchen, neoadjuvante Chemotherapie, Embolisation und Alkoholkonsum hatten in dieser Untersuchung keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis. Andere Faktoren, wie die strukturelle Zusammensetzung der Studienpopulation, sind auch zu bedenken. In dieser Population ist das männliche Geschlecht mit anteilig 81% am stärksten vertreten. Signifikante Unterschiede für die IL-6-Sekretion wurden vom 1. bis zum 5.POD nachgewiesen (Geschlecht/IL-6 1.POD $p=,049$, $r=,191$, 2.POD $p=,050$, $r=,192$, 3.POD $p=,004$, $r=,275$, 5.POD $p=,031$, $r=,249$ nach Pearson). Der Hypothesentest nach Mann-Whitnes-U bestätigte signifikante Unterschiede der postoperativen IL-6-Spiegel in Geschlechtergruppen vom 1. bis zum 5.POD (hier nicht dargestellt). Andere Autoren beschrieben ebenfalls geschlechterspezifische Expressionsunterschiede für IL-6 (199). Männer schütten nach Gewebeerletzungen demnach mehr IL-6 aus. Deshalb muss bei den Analysen für IL-6 eine Ergebnisverzerrung hin zu höheren Messwerten angenommen werden, die bei einer geschlechterhomogenen Population nicht aufgetreten wären. Bisher sind die Gründe für die Geschlechterunterschiede nicht bekannt, jedoch können hier viele Kausalitäten angedacht werden. Weitere Forschung auf diesem Gebiet ist deshalb zu empfehlen, da auch das klinische Outcome dadurch beeinflusst wird. In der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Geschlecht und postoperativen Komplikationen lies sich eine signifikante Korrelation zwischen dem männlichen Geschlecht und dem PHLF laut LiMAX am 1.POD erkennen (Geschlecht/PHLF laut LiMAX am 1.POD $p=,031$, $r=,208$ nach Pearson). Das bekräftigt auch die Ergebnisse von Mullen et al. bei denen das männliche Geschlecht ein erhöhtes Risiko für ein PHLF aufweist (80). Weitere Komplikationen, wie schwere Aszites, Nierenversagen nach KDIGO und Pleuraerguss zeigten gleichermaßen positive Korrelationsverhältnisse zum männlichen Geschlecht (Geschlecht/Aszites Grad $p=,004$, $r=,275$, Geschlecht/ Nierenversagen $p=,041$, $r=,197$, Geschlecht/Pleuraerguss $p=,0201$, $r=,224$ nach Pearson) und weisen auf eine allgemein erhöhte postoperative Morbidität hin (200). Als weitere Risikofaktoren für ein PHLF gelten Komorbiditäten. Insbesondere kardiopulmonale und renale Vorerkrankungen sowie Diabetes mellitus begünstigen das Auftreten eines PHLF (110, 187). Auch Leberzirrhose, Steatose oder Cholestase zählen zu den Risikofaktoren (188, 189, 191). Patienten mit Leberzirrhose oder fortgeschrittener Steatose sind aufgrund der strukturellen Parenchymerkrankung nicht Teil dieser Studie (siehe **Abschnitt 2.2**). Präoperative Cholestase waren vor Leberteilresektion und Aufnahme in unsere Population entsprechend

therapiert worden. Der IL-6-Serumspiegel war bei einer Vielzahl von Studien im Rahmen von kardiovaskulären, pulmonalen oder renalen Erkrankungen sowie Diabetes Mellitus erhöht und konnte als Effektormolekül in der Pathogenese identifiziert werden (201-204). In den eigenen Analysen präsentierten sich signifikant erhöhte IL-6-Werte bei kardiovaskulären und renalen Vorerkrankungen sowie bei Diabetes Mellitus 6h-postOP und am 10.POD (kardiovaskulären Vorerkrankungen/IL-6, 6h-postOP $p = ,034$, $r = ,208$, 10.POD $p = ,032$, $r = ,209$, renale Vorerkrankungen/IL-6, 6h-postOP $p = ,046$, $r = ,196$, Diabetes Mellitus/ IL-6, 6h-postOP $p = ,017$, $r = ,234$ nach Pearson). Pulmonale Vorerkrankungen zeigten in dieser Studie keinen signifikanten Effekt auf die IL-6-Serumspiegel. Weiterhin wird der sogenannte CALI (Chemotherapy- associated Liver Injury) als Risikofaktor für eine erhöhte Morbidität und Mortalität beschrieben (205, 206). Hierbei spielt sowohl das verwendete Präparat als auch die Anzahl der präoperativen Zyklen eine Rolle (159). Es ist bekannt, dass eine laufende Chemotherapie mit unterschiedlichen Präparaten eine IL-6-Synthese induziert (207). In dieser Arbeit konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen IL-6 und einer Chemotherapie sowie Anzahl der Zyklen nachgewiesen werden. Der Mindestabstand zwischen dem letzten Zyklus und der PHx lag bei vier Wochen, sodass ggf. der toxische Leberschaden durch die Chemotherapie keinen Einfluss auf die IL-6-Synthese hatte. Zusammengefasst scheint ein Großteil der patientenbezogenen Risikofaktoren für ein PHLF auch ein Trigger-Reiz für die postoperative IL-6-Ausschüttung darzustellen. Bemerkenswert daran ist, dass präoperativ keine signifikanten Unterschiede vorliegen. Der modulierende Effekt genannter Faktoren auf die postoperative Peak-Expression von IL-6 spiegelt demnach nicht nur die Größe des operativen Traumas, sondern auch das klinische Risikoprofil jedes einzelnen Patienten wieder. Hierauf weisen auch die Ergebnisse des präoperativen körperlichen Status, klassifiziert nach ASA hin, welche am 3.POD und 5.POD signifikante Einflüsse auf die postoperative IL-6-Expression zeigten (ASA/IL-6 3.POD $p = ,047$, $r = ,194$ und 5.POD $p = ,025$, $r = ,219$ nach Pearson). Je höher der präoperative ASA, desto höher ist die IL-6-Sekretion zu den Messzeitpunkten. Weshalb alternative Messzeitpunkte keine Korrelationsverhältnisse zu ASA zeigen und über welche Faktoren der Zusammenhang besteht, kann zunächst nicht erklärt werden, auch hat sich bisher noch keine andere Studie mit diesem Thema auseinandergesetzt. Im Folgenden soll ermittelt werden, wie sich der IL-6-Spiegel bei operationsbedingten Risikofaktoren für ein PHLF vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur verhält. Zu den wesentlichen operationsbedingten Risikofaktoren wird ein geringes residuales Lebervolumen (FLR, eng. Future Liver Remnant) eine prolongierte OP-Zeit, der intraoperative Blutverlust/Transfusionsbedarf, die intraoperative Ischämiezeit sowie infektiöse Komplikationen (siehe **Abschnitt 4.2**) gezählt (208). Ein geringes FLR wurde als Hauptrisikofaktor für ein PHLF identifiziert (87, 121, 127, 209). Hierbei ist neben dem Volumen auch die Qualität des verbleibenden Leberparenchyms entscheidend für die postoperative

Leberfunktion. Ein FLR von 25% wird bei gesundem Leberparenchym als unterer chirurgischer Grenzwert angenommen (210). Je nach Grad des präoperativen Parenchymschadens muss dieser Wert nach oben korrigiert werden. Wie bereits erwähnt, verhielt sich der IL-6-Spiegel in den eigenen Beobachtungen gegenläufig zum Restlebertvolumen signifikant am 6h-postOP ($p=,002$, $r=,319$ nach Pearson) und am 10.POD ($p=,010$, $r=,279$ nach Pearson). Gemessen an anderen Operationsverfahren mit vergleichbarer Invasivität (wie zum Beispiel Oesophagektomie, Pankreaticoduodenektomie oder einer Lobektomie der Lunge) belegt die IL-6-Sekretion sechs Stunden nach Leberteilresektion einen Platz im unteren Mittelfeld (Mittelwert $180,12 \text{ pg/ml} \pm 12,60 \text{ SEM}$) 6 h post-OP) (211). Da in der Leber ein Großteil der Körpermakrophagen angesiedelt sind, die für die IL-6-Sekretion mitverantwortlich sind, ist dieses Ergebnis im ersten Moment nicht nachvollziehbar. Für eine Erklärung könnte die durchschnittliche Operationszeit als bekannter Haupttrigger für die IL-6-Synthese in Frage kommen, welche im Vergleich zu oben genannten Operationsverfahren ebenfalls im Mittelfeld beheimatet ist. Eine weitere mögliche Erklärung könnte die Annahme liefern, dass der Majoranteil des ausgeschütteten IL-6 bereits parakrin an membrangebundenen Rezeptoren oder im Komplex mit sIL-6R an gp130, bei im Vergleich zu anderen Organen höherer Rezeptordichte auf Hepatozyten bindet und so der Erfassbarkeit durch ELISA-IL-6-Serumkontrollen entgeht. Dello et al. konnten diese Hypothese einer pathophysiologischen Erklärung bekräftigen (212). Die Arbeitsgruppe konnte nicht nur signifikante negative Korrelationsverhältnisse zwischen dem FLR und der IL-6-Expression bei Menschen nach PHx nachweisen, sondern auch den Darm als wesentlichen Syntheseort für IL-6 nach PHx identifizieren. Gesundes Leberparenchym fungierte bei den Untersuchungen als Absorber für IL-6 und somit gleichzeitig als Organ der Homöostase, indirekt verantwortlich für die Fulminanz der postoperativen inflammatorischen Reaktion. Als weiterer wesentlicher operationsbedingter Risikofaktor für ein PHLF gilt eine prolongierte OP-Zeit (213), welche mit erhöhtem Blutverlust und einer ausgeprägten inflammatorischen Reaktion (systemic inflammatory response (SIR)) verbunden ist (214, 215). Dies bestätigten auch unsere Ergebnisse. Es konnten signifikante Korrelationen nahezu über dem gesamten Messverlauf festgestellt werden (OP-Zeit / IL6 6h-postOP $p=,000$, $r=,406$, 1.POD $p=,004$, $r=,278$, 2.POD $p=,025$, $r=,218$, 3.POD $p=,000$, $r=,350$, 5.POD $p=,000$, $r=,321$, 10.POD $p=,000$, $r=,416$ nach Pearson). Der Einfluss einer intraoperativen Ischämie mit konsekutiven Reperfusionsschäden durch ein Pringle-Manöver wird in der Literatur kontrovers diskutiert (216, 217). Durch Verfahren wie die Präkonditionierung durch intermittierendes Abklemmen des Ligamentum hepatoduodenale soll der Schweregrad der Parenchymschädigung gemildert werden (218, 219). Neueste Studien sehen jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Pringle-Manöver und postoperativer Morbidität (217). Das bestätigen auch unsere Ergebnisse. Einzig das PHLF laut LiMAX-Testergebnis hatte in der univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang zu

der Pringle-Manöver-Zeit, was auf das vergleichsweise sensible Testergebnis des ^{13}C -Methcetin-Atemtestes zurückgeführt werden kann. Die intraoperative Ischämie als Einflussfaktor auf die Ausschüttungskinetik von IL-6 zeigt in unserer Population, wie auch in anderen Arbeiten, keine signifikanten Korrelationen (179). Kim et al. beschrieb einen Anstieg fokal portalvenöser IL-6-Konzentration im Rahmen einer Abklemmung sowie hepatozytäre Schädigungen und postoperative Komplikationen (220). Durch die präoperative Verabreichung von Gabexat-Mesilat über die Inhibition von IL-6 konnten erfolgreich postoperative Komplikationen reduziert werden. Als weiterer relevanter Risikofaktor gilt der intraoperative Blutverlust (> 1000 ml) und erhöhter Transfusionsbedarf von EKs und FFPs (77, 79, 221). Als Gründe werden durch die massive Flüssigkeitsverschiebung verursachte Mikrozirkulationsstörungen, die inflammatorische Reaktion (SIRS) und die immunsuppressive Wirkung genannt. Auch in dieser Arbeit kann eine signifikante Korrelation zwischen dem intraoperativen Transfusionsbedarf und einem PHLF nach ISGLS sowie PHLF laut LiMAX nachgewiesen werden (PHLF nach ISGLS/EKs intraOP $p = ,007$, $r = ,258$, FFPs intraOP $p = ,000$, $r = ,383$, PHLF laut LiMAX/FFPs intraOP $p = ,008$, $r = ,252$ nach Pearson). Die Verabreichung von EKs kann die IL-6-Serumkonzentration signifikant steigern (222). Verschiedene Autoren haben erhöhte IL-6-Level in den EKs selbst festgestellt, was die positive Korrelation 6h-postOP und zu weiteren Messzeitpunkten nach der Operation in dieser Arbeit erklären könnte (223). Auch die Transfusion von FFPs stand im positiven signifikanten Zusammenhang mit postoperativen IL-6 -Leveln (IL-6/EKs intraOP, 6h-postOP $p = ,002$, $r = ,296$, 1.POD $p = ,000$, $r = ,349$, IL-6/FFPs intraOP, 6h-postOP $p = ,018$, $r = ,232$, 1.POD $p = ,007$, $r = ,261$, 3.POD $p = ,016$, $r = ,235$, 5.POD $p = ,003$, $r = ,288$, 10.POD $p = ,025$, $r = ,229$ nach Pearson). Hierbei können jedoch auch andere Faktoren, wie die bereits erwähnte prolongierte Operationszeit, welche ebenfalls signifikante positive Korrelationen zur Quantität der transfundierten EKs und FFPs zeigt, eine entscheidende Einflussgröße sein. Zusammengefasst scheint IL-6 die meisten patientenbedingten Risikofaktoren für ein PHLF mit einem erhöhten Serumspiegel postoperativ zu beantworten. Diese Erkenntnis offenbart, dass das postoperative IL-6-Level nicht nur eine Reaktion äquivalent zum verursachten chirurgischen Trauma darstellt, sondern auch präoperative Einflussfaktoren und Morbiditäten widerspiegelt. Weiterhin konnte in dieser Untersuchung gezeigt werden, dass IL-6 operationsbedingte Risikofaktoren für ein PHLF, wie ein geringes FLR, prolongierte OP-Zeit sowie der Transfusionsbedarf von Blutprodukten mit einer signifikant korrelierenden postoperativen Peak-Expression beantwortet. Der Einfluss einer transienten Leberparenchymischämie hat, anders als erwartet, keinen signifikanten Einfluss auf die IL-6-Expression.

4.3.3 IL-6 als Monitoringparameter nach Leberteilresektion

Im Folgenden soll der Bedarf an einem besseren Monitoringparameter für inflammatorische Prozesse nach der Leberteilresektion diskutiert werden. Das Anforderungsprofil eines optimalen Biomarkers für das postoperative Monitoring wäre ein schnelles Ansprechen auf inflammatorische Prozesse mit hoher Sensitivität, eine organbezogene Spezifität und ein rasches und möglichst simultanes Abklingen. Das IL-6 auf allgemeine, akute inflammatorische Prozesse mit hoher Sensitivität reagiert und nach Abklingen des Reizes sinkende Serumspiegel zeigt, ist bereits hinreichend nachgewiesen. Speziell für den Anwendungsfall eines klinischen Monitorings durch IL-6 nach Leberteilresektion und das damit zusammenhängende Komplikationsspektrum wurden bisher wenig Daten an Menschen gesammelt. Insbesondere interessiert die Frage, wie die postoperativen IL-6-Level mit der enzymatischen Leberfunktion zusammenspielen und wie sich IL-6 generell bei leberspezifischen Komplikationen verhält. In der Korrelationsanalyse präsentierten sich über die gesamte Messreihe negative signifikante Zusammenhänge zwischen dem LiMAx und IL-6. Je höhere die IL-6-Spiegel desto geringer die enzymatische Leberfunktion. Die Korrelationsverhältnisse waren sowohl zusätzlich retrograd als auch anterograd gestreut. Der 2.POD wies als einziger Messzeitpunkt keine zeitgleiche Korrelation zum LiMAx auf. Bemerkenswert gestalteten sich die Zusammenhänge 6h-postOP zum Zeitpunkt der Peak-Expression von IL-6. Hier lagen hochsignifikante Korrelationen zu allen Messzeitpunkten vor, sogar präoperativ (siehe **Korrelationsanalyse 3.6**). Ähnliche Ergebnisse beschrieb Kaffarnik et al. in seiner prospektiv angelegten Studie auch bei septischen Patienten (60, 61). Hohe IL-6-Level waren hier ebenfalls mit geringen LiMAx-Werten assoziiert. Mitverantwortlich für die negative Korrelation zum LiMAx kann auch der depressive Effekt von IL-6 auf die Aktivität CYP1A2 sein, welches beim LiMAx-Test entscheidend für die Katalyse von Methacetin ist (174). Zusätzlich konnte zu allen Routineparametern für die Bestimmung der Leberfunktion (SB, INR und Prothrombinzeit) signifikante Korrelationen zum IL-Serumspiegel, insbesondere dem 6h-postOP-Wert festgestellt werden (siehe **Korrelationsanalyse 3.6**). Diese und oben aufgeführte Erkenntnisse legen den Verdacht nahe, dass IL-6 auch im Menschen eine entscheidende Rolle bei der Leberregeneration spielt. Dabei könnte die postoperative Peak-Expression frühzeitig Hinweise für den weiteren Leberregenerationsverlauf geben. Nicht nur als Indikator für die schwere des chirurgischen Traumas und patientenbedingter Risikofaktoren, sondern auch als inflammatorischer Trendsetter und möglicher Auslöser eines SIRS. Durch die Absorberfunktion von gesundem Leberparenchym auf IL-6 (212) könnte dies im Umkehrschluss bei steigenden IL-6-Levels im fortgeschritten postoperativen Verlauf bedeuten, dass entweder die Leberfunktion negativ affektiert oder eine neue Expressionsquelle durch Komplikationen sowie iatrogene Einflüsse entstanden ist, welche selbst die Leberfunktion alterieren. In jedem Fall sollten hohe oder steigende IL-6-Level

unbekannter Genese postoperativ Anlass zu Ursachenforschung und einer LiMAx-Messung geben. Welche weiteren postoperativen Faktoren einen Reiz für die IL-6-Synthese darstellen, soll im folgenden Abschnitt eruiert werden. Aus der Literatur und wie bereits weiter oben erwähnt wird nahezu jeglicher Morbiditätstyp mit einer IL-6-Expression beantwortet (74, 178, 180-182, 224). Das bestätigen auch unsere Ergebnisse. Die meisten postoperativen Komplikationstypen korrelierten mit einem erhöhten IL-6-Serumspiegel (nicht dargestellt). Hierbei kristallisierte sich neben der 6h-postOP, der 2., 3. und 5.POD als Messzeitpunkt mit besonders hohen Korrelationsgraden heraus. In den Untersuchungen von Rettig et al. zeigten sich nach unterschiedlichen abdominalen chirurgischen Eingriffen signifikante Assoziationen zwischen hohen IL-6-Spiegeln am 1.POD und Komplikationen unterschiedlichster Genese, darunter Anastomoseninsuffizienz, Relaparatomien, Wundinfektionen, Sepsis, Pneumonie, respiratorische Insuffizienz, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt (224). Da viele der Komplikationen in Kombination aufgetreten sind empfiehlt es sich diese klassifiziert zu betrachten. Im Hypothesentest nach Kruskal-Wallis über die Schweregrade der Komplikationsklassen, eingeteilt nach Clavien-Dindo, zeigten sich im postoperativen Verlauf signifikante Unterschiede der IL-6-Sekretion je nach Schweregrad (108). Hierbei konnte der 5.POD als frühester und entscheidender Messzeitpunkt identifiziert werden. Die IL-6-Expression verhielt sich insbesondere am 5.POD signifikant äquivalent zu den Schweregraden der Komplikationen (Kruskal-Wallis-Test $p = ,000$). Ähnliche Erkenntnisse machte die Arbeitsgruppe van Hilst et al. (225). Hierbei wurde die systemische inflammatorische Antwort nach Pankreatoduodenektomie nach offenen und laparoskopischen Verfahren untersucht. Die Untersuchungen zeigten eine signifikante Assoziation von hohen postoperative IL-6-Level zu Komplikationsgraden \geq III nach Clavien-Dindo. Um die Frage nach einem geeigneten inflammatorischen Risikoparameter im Hinblick auf das Monitoring von Komplikationen nach PHx zu beantworten, könnte die Lösung eine standardisierte IL-6 Messungen zu klinisch sinnvollen Zeitpunkten sein, wie z.B. 6h-postOP, am 2., 3. und 5.POD. Limitierend für diesen Ansatz ist die Ambivalenz von IL-6. Ein postoperativer Serumanstieg des Zytokins kann vieles bedeuten und ist, sofern die Ursache nicht bekannt ist, immer mit einer Fokussuche verbunden. Neben dem Monitoring der Leberfunktion und allgemeiner postoperativer Komplikationen interessiert das Zusammenspiel von IL-6 mit CRP, PCT (Procalcitonin) und der Leukozytenzahl im postoperativen Verlauf nach PHx in der Infektionsdiagnostik. In der klinischen Früherkennung eines inflammatorischen Geschehens wird nach wie vor das CRP als weit verbreiteter Standardparameter eingesetzt, jedoch zunehmend durch Biomarker mit höherer Sensitivität und Spezifität wie IL-6 und PCT abgelöst. Die schnelle, günstige und nahezu in jedem Labor verfügbare Analysemöglichkeit ist der entscheidende Vorteil von CRP. Wesentliche Nachteile von CRP sind die geringe Spezifität für bakterielle Infektionen, die verhältnismäßig lange systemische Antwortzeit von circa 6 Stunden mit einem Maximum nach

48 Stunden auf bakterielle Endotoxine sowie die lange Halbwertszeit von circa 19 Stunden (226). Trotz Abklingen einer Infektion können CRP-Werte weiter auf einem hohen Niveau persistieren und Therapieentscheidungen hinzu invasiveren Maßnahmen beeinflussen. Die Synthese und Freisetzung von CRP ist abhängig von IL-6 und wird über die Aktivierung der Akute-Phase-Proteine verursacht (44). Die Synthese von PCT startet durchschnittlich 4 Stunden nach Kontakt zu bakteriellen Endotoxinen und wird ebenfalls durch IL-6 induziert (227-229), sodass IL-6 in der Früherkennung eines inflammatorischen Ereignisses beiden Biomarkern überlegen ist (70). Interleukin 6 unterscheidet sich von den anderen Parametern dadurch, dass akute inflammatorische Ereignisse im menschlichen Organismus innerhalb von zwei Stunden mit einer systemischen Sekretion beantwortet werden (230, 231). Dabei wird die Synthese von IL-6 selbst unter anderen von TNF, PDGF (Platelet Derived Growth Factor) und IL-1 angestoßen (232, 233). Jedoch konnte sich TNF und IL-1 aufgrund der sehr kurzen Nachweisbarkeit im Serum nicht durchsetzen (234). Einige Autoren konnten einen Serumanstieg von IL-6 bereits 24-48 Stunden vor dem Auftreten klinischer Symptome wie Fieber nachweisen (68, 176, 235). Darüber hinaus wurde bei Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose IL-6 als Frühmarker für auftretende Bakteriämien beschrieben (176). Auch in der postoperativen Früherkennung von Infektionen wurden die Vorteile von IL-6 beobachtet. Insbesondere nach der initialen Peak-Expression konnten persistierend hohe sowie steigende IL-6-Werte früh auf infektiöse Komplikationen hinweisen (236). Neuere Studien legen nahe, dass IL-6 Vorteile auch in der Früherkennung einer Sepsis und eines septischen Schocks bei Erwachsenen bietet und PCT in diesem Punkt überlegen ist (237). In der Intensivmedizin konnten Screenings mithilfe von IL-6 Hochrisikopatienten identifizieren (67, 70). Limitationen in der Früherkennung einer Infektion durch IL-6 sind nichtinfektiöse Ursachen, wie postoperative Komplikationen wie Nahtinsuffizienzen nach großen abdominalen Operationen, schwere Traumata, Verbrennungen, Transfusionsreaktionen oder das „fever of unknown origin“ bei neutropenischen Patienten (69, 232, 238-241). Simultane inflammatorische Ereignisse können so maskiert sein und unentdeckt bleiben. Ist jedoch das iatrogene Trauma bekannt und die konsekutive IL-6-Ausschüttung einkalkuliert, kommt der schnelle Abfall des Zytokins der Diagnostik zugute, sodass dennoch Infektionen identifiziert werden können. In einer klinisch prospektiven Studie wurde der klinische Nutzen von IL-6 als Monitoringparameter für Infektionen nach Lebertransplantation erforscht (62). Das Monitoring bestand aus täglichen IL-6-Serumkontrollen über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 26 Tagen. Entscheidend waren auch hier die postoperativen IL-6-Peaks, deren Quantität und Qualität entweder eine Abstoßungsreaktion oder bei besonders hohen Peaks (>1000 pg/ml) bakterielle Infektionen indizierten. Neueste Studien konnten auch einen klinischen Nutzen im Infektionsmonitoring von COVID-19-Infizierten nachweisen. Dabei korrelierten die IL-6-Level nicht nur mit der Lungenparenchymschädigung und dem

Schweregrad der Erkrankung sowie Verlauf, sondern waren auch signifikant mit CRP-Werten assoziiert (242). Hierbei und auch in früheren Arbeiten wurde von einem sogenannten Zytokinsturm oder auch Cytokine release syndrome (CRS) berichtet, welche angetrieben von IL-6 als Hauptakteur eine Kette von Pathomechanismen initiiert, die in einem SIRS oder gar in einer Sepsis münden (243). Die eigenen Analysen offenbarten hohe Korrelationsgarde von IL-6 zur Leukozytenzahl und CRP-Konzentrationen im mittleren und späten Messverlauf. IL-6 präsentiert in dieser Arbeit eine antero- und retrograde Korrelationskinetik zu CRP, welche bereits in verschiedenen Fachjournalen vorbeschrieben wurde (244)(33). Ein erhöhter IL-6-Serumlevel am 1.POD steht im signifikanten Zusammenhang mit einer zukünftigen CRP-Ausschüttung am 2. und 3.POD. Auch scheint die CRP-Ausschüttung, nach initialer Induktion durch IL-6, die IL-6-Neusynthese weiter zu befeuern. Das könnte den beobachteten retrograden Korrelationsmechanismus erklären. Studien bestätigen diesen Zusammenhang und offenbaren eine mögliche positive Feedbackschleife zwischen CRP und IL-6 (33). Bei der Beobachtung der Leukozytenzahlen im Messverlauf konnten ähnliche Feststellungen gemacht werden. Der initiale Ausschüttungsspeak von IL-6 nach PHx könnte durch seinen migrationsfördernden Effekt auf Leukozyten, insbesondere auf Neutrophile für die simultane Leukozytose verantwortlich sein. Eine experimentelle Studie mit rekombinantem IL-6 an Kaninchen hatte gezeigt, dass IL-6 eine zweiphasige Neutrophilie verursachen kann (245). In der ersten Phase führt die IL-6-Stimulation zu einer intravasalen Einschwemmung vorhandenen Knochenmark-Pools zur kurzfristigen Bereitstellung von Leukozyten, was in der zweiten, etwas späteren Phase durch intramedulläre leukozytäre Proliferation fortgeführt wird. Gegen eine möglich frühe Phase sprechen unsere Ergebnisse. Eine frühe perioperative Leukozytose konnte zwar beobachtet werden, jedoch kein simultanes Korrelationsverhältnis. Signifikante Zusammenhänge mit einer zukünftigen Leukozytose am 10.POD lieferte der IL-6-Level am 1.POD. Auch IL-6-Spiegel am 2., 3., und 5.POD zeigten hochsignifikante positive Korrelationsverhältnisse zu einer späteren Leukozytose. Erklärungen für die späte Korrelation können unterschiedlich sein. Zum einen kann das zeitliche Arrangement im Vergleich zum Kaninchen beim Menschen anders konfiguriert sein. Auch liegt ein methodisches Bias der Studie durch die fehlende Leberteilresektion bei den Kaninchen vor, welche stattdessen eine venöse Injektion des rekombinanten IL-6-Moleküls erhielten. Zum anderen kann bei einer Leberteilresektion eine mögliche Korrelation durch multiple Faktoren beeinflusst und deshalb maskiert sein (zum Beispiel durch eine mechanische intravasale Ausschwemmung von Kupffer-Zellen durch den Eingriff selbst). Weiterhin könnte nach einem abakteriellen Gewebeschaden im Rahmen einer PHx tatsächlich kein Zusammenhang zwischen der frühen postoperativen Leukozytose und der gleichzeitigen IL-6-Peak-Expression durch Chemotaxis aus dem Knochenmark bestehen. Möglicherweise kann IL-6 beim Menschen nur eine lokale, chemotaktische Rekrutierung von Leukozyten (Neutrophile, Monozyten und Makrophagen)

auslösen. Spannend ist auch die Beobachtung einer umgekehrten Korrelation. Eine Leukozytose ab dem 1.POD zeigt über den gesamten Messverlauf signifikante Zusammenhänge zu hohen IL-6-Leveln am 10.POD. Somit ist zu vermuten, dass eine frühe postoperative Leukozytose zumindest mitverantwortlich für hohe IL-6-Serumlevel am 10.POD ist. Es ist hinlänglich bekannt, dass neutrophile Granulozyten als erste migrierende Zellen am Ort der Schädigung eigene IL-6-Synthese und IL-6R-Shedding betreiben (57). In einigen Experimenten konnte beobachtet werden, dass auch CD4-T-Zellen an der Entzündungsstelle nicht nur Cytokine bereitstellen, sondern ebenfalls Effektorfunktionen durch die Freisetzung von sIL-6R ausüben (246). Diese Biomechanismen könnten die leukozytär induzierte IL-6-Synthese und die Korrelationskonstellation erklären.

In Anbetracht dieser Erkenntnisse scheint der pleiotrope immunmodulierende Effekt von IL-6 Immunzellen über Kompartimentverlagerung und Proliferation sowie deren Gleichgewicht und Aktivierungsgrad zu beeinflussen. Dadurch ergibt sich einerseits eine fokale neutrophile und monozytäre, als auch ein generalisierte t-lymphozytäre Immunantwort, welche sich durch Eigensynthese von IL-6 und IL-6R selbstunterhält. Eine Limitation dieser inflammatorischen Spirale konnte in einem Experiment mit Knock-Out-Mäusen über die Aktivitätsregulierung von STAT 3 mit konsekutiver Clearance-Beeinflussung von Neutrophilen nachgewiesen werden (247). Eine geringe Aktivität von STAT 3 bewirkt eine Reduktion der chemotaktischen Wirkung von IL-6. Auf der Basis der oben diskutierten Ergebnisse, soll nun der klinische Nutzen von IL-6 im Infektionsmonitoring nach PHx eruiert werden. Zu den häufigsten Infektionsursachen in dieser Arbeit zählten Cholangitiden (n=13) gefolgt von Abszessen und entzündlichen Verhalten (n=7) sowie Pneumonien (n=6). Fünf Patienten entwickelten eine Sepsis. Im Hypothesentest nach Mann-Whitney-U konnte im Gegensatz zum CRP und zu der Leukozytenzahl über den gesamten postoperativen Messverlauf signifikante Unterschiede in den Gruppen einer klinisch relevanten Infektion aufgezeigt werden (nicht dargestellt). Dabei scheinen neben 6h-postOP, insbesondere auch der 2. und 3.POD entscheidende Zeitpunkte für die Frühentwicklung einer klinisch relevanten Infektion zu sein. Am 2.POD zeigte die ROC-Analyse eine Fläche von ,833 unter der Kurve mit einem Cutoff von IL-6 = 43 pg/ml (Spezifität = 66%, Sensitivität = 91%, PPW = 63%, NPW = 92%). IL-6 indiziert damit eine klinisch relevante Infektion früher als die klassischen Infektionsparameter nach PHx. Über einen routinemäßigen Einsatz im klinischen Infektionsmonitoring wäre deshalb zu diskutieren, insbesondere da auch andere Autoren ähnliche Forschungsergebnisse präsentierten (234, 236, 238). Im Zusammenspiel mit dem prognostischen Mehrwert für das Auftreten einer Sepsis zum selben Zeitpunkt wäre zu vermuten, dass ab dem 2.POD, ca. 48 Stunden nach der Leberteileresektion bakterielle Endotoxine eine inflammatorische Reaktion in Form einer IL-6-Expression auslösen (248, 249). Insbesondere da hier auch die Schutzwirkung der Akute-Phase-Reaktion nachlässt. Durch eine ausgedehnte PHx mit extrahepatischen

Begleiteingriffen, sowie konsekutiver hoher IL-6-Peakexpression kommt es zu einer transienten Immunschwäche, welche in den ersten postoperativen Tagen eine erhöhte Vulnerabilität für Infektionen und Leberversagen hervorrufen kann (127, 214). Das ein Leberversagen als auslösender Risikofaktor für eine Infektion fungiert oder umgekehrt, konnte durch unsere Ergebnisse gestützt werden. Alle Klassifikationsmodelle für ein PHLF und LFRD waren mit einer Sepsis, sowie alle außer die 50-50-Kriterien signifikant mit einer klinisch relevanten Infektion assoziiert (nicht dargestellt). Der Pathomechanismus für dieses Phänomen ist weitestgehend erforscht. Lebermakrophagen spielen dabei eine wichtige Rolle, indem sie Priming-Faktoren produzieren und portale Endotoxine sowie translozierte Bakterien eliminieren (250). Dadurch wird die Exposition von Hepatozyten gegenüber dem proapoptotischen Lipopolysaccharid (LPS) eingedämmt und systemische Infektionen unwahrscheinlicher (251). Um die wesentlichen Funktionen der Leber zu erhalten, muss eine ausreichende Anzahl von Kupffer-Zellen verbleiben. So steigt das Infektionsrisiko mit dem Ausmaß der Resektion an gesundem Leberparenchym und die Mehrheit der Patienten mit Leberfunktionsstörungen entwickeln infektiöse Komplikationen (127). An Rattenmodellen wurde nach PHx eine erhöhte IL-6-Synthese beobachtet, jedoch konnte die konsekutive Akute-Phase-Reaktion durch die wenigen verbliebenen Kupffer-Zellen nicht einer Leberzellnekrose durch Endotoxine standhalten, was zu einem Leberversagen führte (251). Weiterhin wurde bei größeren Resektionen eine beeinträchtigte phagozytische Aktivität des retikuloendothelialen Systems beobachtet (130), was wahrscheinlich zu einem erhöhten Infektionsrisiko beiträgt (127). Die oben diskutierten Ergebnisse verdeutlichen die klinische Relevanz von IL-6. Ein Biomarker wie IL-6 könnte dazu beitragen, die durch das chirurgische Trauma verursachte Peak-Expression als äquivalente inflammatorische Antwort einzustufen und Risikopatienten perioperativ zu stratifizieren. Im postoperativen Verlauf können Infektionen durch IL-6 in der Entstehungsphase am 2.POD erkannt und spezifisch therapiert werden, dass wiederum würde eine Reduktion der Morbidität, insbesondere PHLF sowie der Mortalität herbeiführen. Die Eigenschaft von IL-6, die Aspekte der Leberfunktion (LiMAX) und der Inflammation/Infektion (Leukozyten und CRP) in nur einem Biomarker abzubilden, sollte für die klinische Nutzung in diesem Anwendungsfall weiter eruiert werden. Die Vorteile im Vergleich zu herkömmlichen Infektionsmarkern überwiegen und könnten einen signifikanten Mehrwert für das postoperative Management bieten.

4.3.4 IL-6 als prognostischer Faktor nach Leberteileresektion

Bisherige Untersuchungen von IL-6 konzentrierten sich insbesondere auf die Vorhersage von inflammatorischen Komplikationen. Durch die bereits erörterte enge Verbindung zwischen Inflammation und Leberregeneration nach PHx wird diese auch Teil der nun folgenden Diskussion sein, um den prognostischen Mehrwert von IL-6 für ein PHLF nach PHx klinisch

einordnen zu können. In der Prognostik von systemischen Infektionen bestehen in der Fachliteratur unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Aussagekraft von IL-6 und PCT. Einige Autoren beschreiben, dass Procalcitonin im Rahmen der Krankheitsentwicklung besser zur Prognostik geeignet ist (252-254). Andere bestätigen die prognostische Eigenschaft von IL6, insbesondere von Sepsis (auch nach der neusten Sepsis 3 Definition), einem septischen Schock sowie Peritonitis (65-69). Bei septischen Patienten korrelierte die Höhe des IL-6-Spiegels mit der Mortalität, dem Schweregrad der Sepsis sowie dem Ausmaß der Organdysfunktion (65, 255-257). Aufgrund des frühen Serumanstiegs von IL-6 konnten Prognosen zur Identifikation von Hochrisikopatienten gemacht und durch Anpassung der Therapieschemata das klinische Outcome verbessert werden (70). In einer prospektiven Studie von 253 septischen Patienten konnte IL-6 in der Prognose des Mortalitätsrisikos Vorteile gegenüber PCT zeigen (256). Erhöhte CRP- Serumkonzentrationen sind im Vergleich nicht mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert. Bezogen auf chirurgische Traumata konnte die konsekutive IL-6-Expression auf Ausmaß und Schwere der Gewebsschädigung hinweisen (258, 259). Das bekräftigen auch die Ergebnisse dieser Untersuchung in Bezug auf das Leberresektionsausmaß (siehe **Abschnitt 4.3.2**). An Großtiermodellen wurde der Zytokinverlauf von IL-6 nach Hepatektomie und induziertem ALF (acute liver failure) durch Amanitinintoxikation erforscht. Die Daten haben gezeigt, dass der inflammatorische Reiz eines SIRS essentieller Bestandteil der Vermittlung der hepatischen Regeneration nach Leberversagen darstellt (171). Bei der Auswertung der prognostischen Wertigkeit der postoperativen Peak-Expression konnten im Hinblick auf generelle postoperative und inflammatorische Komplikationen vielversprechende Ergebnisse gezeigt werden. In einer Studie über Patienten mit rezidierbaren Magentumoren wurde der postoperative Verlauf gemonitort. IL-6-Werte über einen Cutoff von 288,7 pg/ml am 1.POD zeigten signifikante prognostische Eigenschaften für generelle und inflammatorische Komplikationen (63, 64). Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei der Prognostik einer postoperativen Sepsis demonstriert (64). An Kleintiermodellen mit Mäusen sind mittels hoher IL-6-Serumlevel zusätzlich Vorhersagen für die postoperative Mortalität durch Sepsis möglich gewesen (260). Der generelle prognostische Mehrwert von IL-6 gilt so für die postoperative Morbidität im Hinblick auf Infektionen und Sepsis sowie die Mortalität schon in der frühen Phase als nachgewiesen. Bezüglich der Vorhersage einer Sepsis nach Leberteileresektion am Menschen gibt es bisher noch keine Literatur. In dieser Arbeit erwies sich die IL-6-Konzentration am 2.POD als Zeitpunkt mit dem höchsten prädiktiven Wert für eine Sepsis. Unter einem Cutoff von IL-6 = 91 pg/ml (Spezifität = 79% und Sensitivität = 100%, ROC-Analyse - AUC = ,918, p= ,002, PPW = 19%, NPW = 100%) besteht kein Risiko für eine spätere Sepsis. Zumal in dieser Untersuchung 80% der septischen Patienten verstarben und jene Verstorbenen zuvor an einem hierfür ursächlichen Leberversagen litten, scheint bereits in dieser frühen Phase nach

PHx das Leberversagen die transiente Immunschwäche zu prolongieren und durch die fehlende/reduzierte Absorberfunktion von IL-6 und bakteriellen Endotoxinen, eine Art CRS (Cytokin Release Syndrom), zu induzieren (127, 214, 243). Das begünstigt die bakterielle Invasion, welche schlussendlich in eine Infektion und Sepsis mündet. Die Untersuchung dieser Verbindung ist zentraler Bestandteil dieser Arbeit, insbesondere die Fragestellung, ob IL-6 in der Prognose einer hepatischen Organdisfunktion nach Leberteilresektion ein geeigneter Biomarker ist. Einen ersten Hinweis auf eine statistische Relevanz des Zytokins konnten die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den (Kurven-)Verläufen des IL-6-Serumspiegels in den Untergruppen PHLF nach der ISGLS bzw. LF-RD ($p = ,000$ bzw. $,005$ bezüglich Kurveninteraktion) zeigen. In der univariaten Analyse unterscheidet sich der IL-6-Serumspiegel 6 Stunden nach der PHx in seiner Signifikanz zu den jeweiligen Klassifikationen und Kriterien (50-50-Kriterien ($p = ,042$), ein klinisch relevantes PHLF nach der ISGLS-Schweregrad-Einteilung entwickelt ($p = ,000$), der LiMAx am 1.POD ein PHLF anzeigt ($p = ,012$), ein Patient an einem LF-RD verstirbt ($p = ,001$) oder keine Komplikationen). In der Betrachtung der Baseliniencharakteristika (minimaler bis maximaler Variablenwert) ist allerdings eine mäßig breitgefächerte Streuung insbesondere in ISGLS-Schweregrad-Einteilung trotz statistisch signifikanter Unterschiede zu sehen. Den geringsten Schwankungsgrad präsentierte der LF-RD (302,27 – 655,55 pg/ml). Eine Streuung bis in den präoperativen Normalbereich konnte nicht festgestellt werden. Alle Minimalwerte lagen deutlich über dem physiologischen Referenzbereich. In den Gruppen eines PHLF nach ISGLS und laut LiMAx-Testergebnis am 1.POD ergibt sich so eine Diskrepanz zwischen den beiden Einteilungen eines PHLF und der Vorhersagekraft von IL-6 6h-postOP. Dies könnte seinen Ursprung in den mildereren und feineren Definitionen für ein PHLF in Form der ISGLS-Einteilung und laut LiMAx am 1.POD haben. Die beiden Klassifikationen wiesen ohnehin widererwartend ähnlich Ergebnisse auf. Weitere Parallelen bestanden erwartungsgemäß zwischen 50-50-Kriterien und des LF-RD. Vier der fünf der LF-RD-Patienten erfüllten die 50-50-Kriterien. Somit lag die Mortalität in der Gruppe bei 100%, bei einer Morbidität von 50% für ein PHLF. In der Betrachtung der Kurven über die Messzeitpunkte bei Patienten deren klinischer Verlauf unauffällig ist oder von isolierten Veränderungen des Labors betroffen sind (ISGLS Gruppe 1: kein klinisch relevantes PHLF), zeigten sich signifikant niedrigere IL-Spiegel über die gesamte postoperative Messreihe.

In der Literatur bekannte und häufig diskutierte Einflussfaktoren auf das postoperative Outcome nach PHx wie das Patientenalter, der präoperative Bilirubinspiegel sowie Thrombozytenzahl, die Operationszeit, das Resektatvolumen, die intraoperative Ischiämiedauer (Pringle-Manöver), die Anzahl intraoperativ verabreichter Fresh Frozen Plasma-Konzentrate und die OP-Prozedur weisen in der univariaten Analyse dieser Arbeit teilweise Unterschiede bei Patienten auf, bei denen ein PHLF oder LF-RD aufgetreten ist. Die

IL-6-Serumsspiegel unterscheiden sich hier beim Restlebvolumen in ml und in Prozent über alle Einteilungen eines PHLFs respektive des LF-RDs. In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse präsentierte sich der IL-6-Wert 6h-postOP leider nicht als Prädiktor für ein PHLF. Nur der IL-6-Serumspiegel am 3.POD wies einen signifikanten Wert als Prädiktor für ein PHLF nach ISGLS auf. Weiterhin konnten in dieser Analyse beim Restlebvolumen in Prozent sowie der Anzahl der verabreichten FFPs signifikante Werte in den Einteilungen nach ISGLS und PHLF laut LiMAX am 1.POD beobachtet werden. In der vorgegangenen univariaten Analyse und folgenden ROC-Analyse wurde keine hohe Aussagekraft der beiden Variablen festgestellt. So ergaben sich für die übrigen in der Literatur beschriebenen Einflussfaktoren in dieser multivariaten Analyse keine statistisch signifikanten Werte. Die klinischen Routineparameter (Bilirubinspiegel, Gerinnungswerte oder die PCHE) zur Einschätzung der Lebersyntheseleistung wiesen postoperativ heterogene Verläufe mit teils zwei Maxima sowie späten Ausschlägen auf (Daten nicht angezeigt). Grund dafür können die vielen Störfaktoren sein, welche die klinische Aussagekraft beeinträchtigen. Zum Beispiel kann ein erhöhtes Bilirubin eine insuffiziente Leberentgiftung oder eine mechanische Cholestase bedeuten. Letzteres war als postoperativer Störfaktor nicht sicher auszuschließen, insbesondere bei der recht hohen Anzahl an Cholangitiden, welche ihrerseits durch Stenosen der biliodigestiven Anastomose oder selbst Auslöser einer (partiellen) Okklusion der Gallengänge sein können. Präoperativ konnte Fälle mit stenosierenden Tumoren und ähnlichen Krankheitsbild beobachtet werden. Die Gerinnungswerte verschlechterten sich postoperativ zunehmend bis zu einem Minimum am 2.POD und sind nicht nur durch eine reduzierte Lebersyntheseleistung, sondern auch durch eine intraoperative Verbrauchskoagulopathie zu erklären. In der Verlaufsbeobachtung sinkt die PCHE erst am 10.POD auf ein Minimum. In der Zusammenschau wird keinem der oben aufgeführten unspezifischen Parameter zur Einschätzung des Leberschadens oder Syntheseleistung eine besondere Rolle zur Beurteilung der Leberregeneration zugesprochen. Der entscheidende Vorteil liegt in der ubiquitären labordiagnostischen Verfügbarkeit an nahezu jedem klinischen Standort sowie die vergleichsweise günstigen Analysekosten. Jedoch erfährt auch die Bestimmung von IL-6 eine zunehmende klinische Verbreitung in der Intensivmedizin. IL-6 ist insofern auch den Parametern für die herkömmlichen Klassifikationen für ein PHLF überlegen, als dass die Cutoff-Werte für INR und SB nicht vor dem 5.POD prädiktive Ergebnisse zeigen (85, 86). Sogar die vielversprechende HGF-Serumbestimmung am 1.POD wäre demnach vom zeitlichen Aspekt dem IL-6 unterlegen. Wir diskutieren hier über einen signifikanten Zeitgewinn für das postoperative Management, um nach erster Risikostratifizierung spezifische Therapien einleiten zu können. Hierbei zählt insbesondere für Hochrisikopatienten jede Stunde. Wie wünschenswert, wäre demnach bereits eine perioperative Ersteinstufung. Wenn auch multivariat nur teilweise signifikant agiert IL-6 als prognostischer Faktor. Die Ergebnisse dieser

Untersuchung bekräftigen die bereits an Tiermodellen und am Menschen erworbenen Erkenntnisse und zeigen sich hiermit homogen und schlüssig (45, 74). Die Studienpopulation von 108 Patienten ist ausreichend für die statistische Auswertung. Bekräftigend weisen die in dieser Untersuchung ermittelten Cutoff-Werte von IL-6 sechs Stunden nach PHx eine sehr hohe Vorhersagekraft für das Auftreten eines PHLF oder LF-RD auf. Dabei zeigen die 50-50-Kriterien und das LF-RD den gleichen Cutoff-Wert von 300 pg/ml und können mit hoher Wahrscheinlichkeit (Sensitivität 75%, Spezifität 87% für PHLF nach 50-50-Kriterien und Sensitivität 100%, Spezifität 87% für den LF-RD) vorhersagen, ob ein Patient ein PHLF nach den 50-50-Kriterien erleidet oder Leberversagen-assoziiert verstirbt. Laut dieser Untersuchung würden nahezu 100% der Patienten kein PHLF entwickeln und auch nicht an einem LF-RD versterben sofern der Cutoff-Wert unterschritten wird (NPW 99% für PHLF nach den 50-50-Kriterien und NPW 100% für LF-RD). Bei Werten über dem Cutoff würden je 2 von 10 Patienten die 50-50-Kriterien erfüllen und an einem LF-RD versterben. Die niedrige PPW kann der geringen Größe der Studienpopulation geschuldet sein. Die Cutoff-Werte des IL-6-Spiegels für das PHLF nach ISGLS-Einteilung und laut LiMAX am 1.POD liegen mit 164 pg/ml und 130 pg/ml deutlich unter dem Cutoff der oben beschriebenen Klassifikationen und auf einem ähnlichen Level. Der Cutoff von 164 pg/ml zeigt somit mit 71%iger Sensitivität und 67%iger Spezifität bereits 6 Stunden nach PHx an, ob ein Patient aufgrund einer reduzierten Leberfunktion eine Anpassung des klinischen Managements benötigt. Der Cutoff von 130 pg/ml IL-6 prognostiziert mit 100%iger Sensibilität, jedoch mit 43%iger Spezifität einen stark verminderten LiMAX-Wert am 1.POD und somit das damit verbundene Risikoprofil. Trotz der hierdurch reduzierten Vorhersagekraft (PPW 46%, NPW 86% bei PHLF nach ISGLS-Einteilung und PPW 23%, NPW 100% bei PHLF laut LiMAX-Testergebnis), tendiert die Aussagekraft des IL-Serumspiegels so zeitnah nach der Leberteilresektion in die gleiche Richtung wie in den anderen PHLF-Klassifikationen.

Die Gleichheit der Cutoff-Werte von den 50-50-Kriterien und LF-RD ergibt sich im Wesentlichen aus der hohen Mortalitätsrate bei Patienten, welche die 50-50-Kriterien erfüllen. Die Diskrepanz der Cutoff-Werte zwischen den zuvor genannten und der ISGLS-Einteilung sowie dem PHLF laut LiMAX am 1.POD scheinen sich, wie oben diskutiert, aus der Graduierung der Modelle zu ergeben, welche das Ergebnis weniger Eindeutig macht. In der Beurteilung der prädiktiven Zuverlässigkeit eines PHLFs sowie die diskriminatorische Qualität rangiert der IL-6-Serumlevel auf einem mittelmäßigen Niveau. Demnach kann der IL-6-Serumspiegel in der klinischen Anwendung mittelmäßig gut, aber sehr früh zwischen den Gruppen des PHLF bzw. des LF-RDs unterscheiden und ist damit sogar der HGF-Messung am 1.POD zeitlich überlegen. Zusammengefasst wäre eine Bestimmung des IL-6-Spiegels eine einfache und leicht zu interpretierende Methode, um bereits perioperative Aussagen über das postoperative Outcome zu machen. Ferner können Infektionen oder Sepsis bereits in der

Entstehungsphase durch eine IL-6-Messung am 2.POD detektiert bzw. prognostiziert werden. Weitere Argumente über die Schlüssigkeit der Daten sind die Ergebnisse der Korrelationsanalyse (siehe **Tabelle 16**) zwischen IL-6-Spiegeln und den unterschiedlichen Messzeitpunkten sowie die Ergebnisse der univariaten Analyse. Hier sind über nahezu alle Klassifikationen stimmige Ergebnisse erzielt worden (vgl. **Tabelle 8**). Hinsichtlich der Variablen Operationszeit, intraoperativ transfundierte FFPs sowie Resektatvolumen und FLR sind Unterschiede bezüglich der Korrelation zum PHLF oder dem LF-RD festgestellt worden. In der Literatur scheint ebenfalls keine Einheitliche Datenlage diesbezüglich zu bestehen (261).

4.4 Limitationen der Studie

Die Untersuchung von IL-6 wurde in dieser Form erstmals am Menschen als prospektive Studie geplant und durchgeführt, um insbesondere ähnliche Ergebnisse anderer Autoren besser in diesen Kontext einordnen zu können und den klinischen Nutzen von IL-6 zu eruieren. Ein Großteil der bisherigen Erkenntnisse über die Leberregeneration und das Leberversagen in Bezug auf IL-6 wurde über experimentelle Modelle an Nagetieren erworben. Die Forschungsergebnisse von tierexperimentellen Untersuchungen sind grundsätzlich und auch im Hinblick auf die Erforschung der Leberregeneration nach PHx nur bedingt übertragbar (262). Tiermodelle sind zumeist für eine Fragestellung präpariert, um Prozesse in ihrer Reinform ohne oder mit kalkulierbaren Störfaktoren zu observieren. Der Mensch unterliegt insbesondere im klinischen Setting einer Vielzahl an Störfaktoren, welche bei Tiermodellen meist außer Acht gelassen werden. Allein die patientenbezogenen Störfaktoren, welche sich über die Lebenszeit und den Lebensstil eines Menschen ergeben, gestalten sich im Hinblick auf Nebendiagnosen, Tumorentität und Befallsmuster, mit konsekutiven mechanischen Beeinträchtigungen des Gallen- oder Blutflusses, chronischen Leberparenchymschäden durch Ernährung oder Alkoholkonsum, Rauchen, Drogen oder weiteren Noxen wie Chemotherapeutika, Immunstatus sowie psychischen Faktoren weitaus komplexer. Dennoch bietet die Forschung an Tiermodell oftmals sehr hilfreiche Erkenntnisse, die sich bei Untersuchungen am Menschen nicht selten genauso bestätigen. Die wichtigsten Risikofaktoren für ein PHLF und deren Einfluss auf den IL-6-Spiegel wurden bereits unter **Abschnitt 4.3.2** im Detail untersucht. Es ist bekannt das bei strukturellen Parenchymerkrankungen wie Leberzirrhose oder fortgeschrittener Steatose chronisch inflammatorische Prozesse auch über hohe IL-6-Serumspiegel unterhalten (176, 263). Das kann sich nachteilig auf die Leberregeneration und die Bewältigung der hepatischen Funktionen (Synthese, Exkretions und Detoxifikation) auswirken (77, 78). Weiterhin kann ein präoperativ chronisch erhöhter IL-6-Level zu uneinheitlichen Messergebnissen nach PHx führen und diese schwer vergleichbar machen. Deshalb wurde bei dem Studiendesign von

Anfang an, durch die Ein- und Ausschlusskriterien, Wert auf homogene und somit vergleichbare Studienpopulation gelegt. Wie bereits erwähnt, wurden Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen, wie eine histologische bestätigte Leberzirrhose, eine AFLD oder NAFLD ausgeschlossen. Auch akute (laborchemische) Cholestasen wurden aufgrund ihrer schweren leberschädigenden Wirkung bei mechanischer Ursache präoperativ drainiert oder exkludiert. Postoperativ traten keine Fälle von Cholestasen auf, welche eine Ableitung oder operative Revisionen erforderlich machten. Dennoch kann eine subakute postoperative Gallenwegsabflussstörung bei der Anzahl der Cholangitiden (n=13) oder Gallenleckagen (n= 18 und davon 5-mal punktiert) nicht ausgeschlossen werden. Inwieweit es sich hierbei um mechanische Cholestasen handelte, bleibt fraglich. Unabhängig von der Ursache zeigten sich signifikant erhöhte IL-6-Serumspiegel prä- und postoperativ bei Patienten, die eine Cholestase und den dadurch entstandenen Leberschaden ausbildeten. Außerdem war eine gesunde Leberfunktion LiMAX (>311 µg/kg/h) Grundvoraussetzung für die Studienteilnahme. Weiterhin wurde der Ausschluss von toxischen Einflussfaktoren, wie einer Chemotherapie mittels ausreichenden Abstands von mindestens vier Wochen bis zur Operation gewährleistet.

In dieser prospektiven Studie zeigte sich eine weitere Herausforderung zum Erreichen der Populationshomogenität, dass in einem Zeitraum von 2,5 Jahren nicht genügend Patienten für eine statistisch auswertbare Anzahl akquiriert werden konnten ohne verschiedene Tumorentitäten sowie entsprechende Resektionsausmaße mit einbeziehen zu müssen. Auch wenn in diesem Zeitraum eine deutlich größere Anzahl an Leberteilresektionen in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité durchgeführt wurden, ermöglichten uns die restriktiv gewählten Aufnahmekriterien nur einen Bruchteil der Patienten für das Studienkollektiv zu gewinnen. Zudem wirkte das umfangreiche Studienprotokoll, die hohe Anzahl der Messungen sowie der lange Beobachtungszeitraum für einige mögliche Kandidaten abschreckend, sodass eine Teilnahme nicht selten abgelehnt wurde. Auch räumliche Faktoren wie beispielsweise der weite Anfahrtsweg und die mangelnde Bereitschaft der Patienten diesen in Kauf zu nehmen, gestalteten sich als problematisch für die Follow-Up-Untersuchungen. Daraus ergab sich eine bezüglich der Tumorentitäten sowie der entsprechenden Resektionsausmaße eine inhomogene Studienpopulation und die Frage, ob und wie sich diese auf den postoperativen Verlauf und die IL-6-Spiegel auswirkten. Grundsätzlich ist dieses Vorgehen nicht unüblich und auch durch viele Autoren praktiziert, um bei Studien vergleichbarer Komplexität auf statistisch auswertbare Zahlen zu kommen (79, 85, 114). Die Tumorentität entscheidet in den meisten Fällen über den Umfang der Leberteilresektion und deren Begleiteingriffe. Klatskin-Tumore machten in dieser Arbeit einen erheblichen Anteil der operierten Tumorentitäten aus. Das begründet sich insbesondere im Studienstandort, welcher sich als Zentrum für die Behandlung dieser Erkrankung darstellt. Die

chirurgische Behandlung von Klatskin-Tumoren macht es häufig notwendig ausgedehntere Resektionen mit Anlage einer biliodigestiven Anastomose sowie zentralen Leberresektionen bei komplexeren Leberverschädigungen durchzuführen (79, 88, 110). Was folglich ein höheres Risiko für das Auftreten von postoperativen Komplikationen birgt. Hieraus resultiert vermutlich die höhere Inzidenz für ein PHLF in dieser Untersuchung, verglichen mit der Literatur. Eine höhere Inzidenz für ein LF-RD ergab sich hieraus jedoch nicht (Inzidenzzahlen siehe **Abschnitt 3.3**). Auch waren insgesamt die Morbiditäts- und Mortalitätsraten dieser Studie vergleichbar mit anderen Untersuchungen (78, 80, 110, 114). Inwieweit die verschiedenen Tumorarten eigene IL-6-Synthese betreiben und wie sich dies auf den Verlauf nach PHx auslöst, ist noch nicht gänzlich untersucht. Es ist bekannt, dass cholangiozelluläre Karzinome (CCC) im Zusammenhang mit erhöhten IL-6-Konzentrationen stehen. Justin Mott beschrieb bereits 2007 in „*The American journal of gastroenterology*“ dieses Phänomen (264). Auch Koji Taniguchi konnte einen signifikanten Zusammenhang feststellen (265). In dieser Studienpopulation zeigten sich nur postoperativ signifikant höhere IL-6-Werte in der Gruppe der Patienten mit cholangiozellulären Karzinomen, was sich größtenteils durch die prolongierte Operationszeit und das durchschnittlich höhere Resektionsvolumen in dieser Gruppe erklären lässt. Auch zeigen neuere Studien eine vermehrte IL-6- und IL-6R-Expression durch hepatozelluläre Karzinome (266). Eine signifikante Korrelation diesbezüglich konnte in dieser Untersuchung nicht festgestellt werden. Insgesamt kann der Effekt der IL-6-Eingensynthese durch Tumore als ursächlicher Störfaktor für das Auftreten von postoperativen Komplikationen in dieser Untersuchung vernachlässigt werden.

Zur Reduktion von Entzündungen und Ödembildungen erfolgte standardmäßig in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité eine intraoperative Cortisolgabe. Einfluss von Glucocorticoiden auf die IL-6-Expression wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Ältere Untersuchungen gehen davon aus, dass Glucocorticoide über einen Rezeptorvermittelten Signalweg die IL-6-Synthese auf Transkriptionsebene hemmen (267). Neuere Studien proklamieren, dass Glucocorticoide einen indirekt expressionsfördernden und somit proinflammatorischen Effekt auf die IL-6-induzierte Genexpression der akuten Phase Proteine über die Inhibierung des anti-inflammatorischen SOCS3 (suppressor of cytokine signalling 3), welches als Feedback-Inhibitor für den IL-6-Signalweg fungiert, ausüben (74, 268).

Ursächlich für hohe postoperative IL-6-Spiegel, neben den bereits beschriebenen Faktoren, können die verschiedenen extrahepatischen Begleiteingriffe sein, welche für größere Wundflächen und längere Eingriffszeiten sorgen. Im postoperativen Verlauf verfügen extrahepatische Wundherde über eigene Komplikationsspektren und konsekutiv über die Möglichkeit, eigene IL-6-Synthese zu betreiben (212). Daraus könnte sich eine Beeinträchtigung der Aussagekraft bezüglich der Prognostik und dem Monitoring eines

Leberversagens mit IL-6 ergebenen. Dennoch zeigen die Untersuchungen durchweg signifikante Korrelationen des IL-6-Serumlevels zu den Routineparametern der Leberfunktion, dem LiMAx und inflammatorischen Prozessen über den gesamten Messverlauf (siehe **Korrelationsanalyse 3.6**), was den bisherigen Stand der Forschung bekräftigt, IL-6 als wichtigen Bestandteil der Leberregeneration einzuordnen (19, 25-28). Somit ist im Rahmen der frühen postoperativen Phase nach PHx dem IL-6-Wert eine gewisse Spezifität für die Leberfunktionskapazität zuzusprechen, bevor andere Faktoren wie Infektionen oder weitere Kompilationen ihrerseits eigene IL-6-Synthese auslösen. Schlussendlich besteht der Fakt, dass alle in dieser Untersuchung verstorbenen Patienten die Kriterien eine PHLFs erfüllten. Was natürlich dem Zufall geschuldet sein kann. Es ist sehr wahrscheinlich, dass bei der Entstehung eines PHLFs neben dem chirurgischen Trauma inflammatorische Prozesse eine maßgebliche Rolle spielen. Obwohl bereits vieles auf zytologischer und biochemischer Ebene entschlüsselt ist, gibt es insbesondere in der klinischen Umgebung diesbezüglich noch Untersuchungsbedarf.

4.5 Ausblick auf den klinischen Nutzen

Ein Leberversagen nach Leberteilresektion ist eine ernstzunehmende und lebensbedrohliche Komplikation. Meist sind Leberversagen-assoziierte Komplikationen durch eine spezifische Therapie reversibel (114). Aufgrund der bisher nicht überall standardmäßig durchgeführten Tests zur frühen Risikostratifizierung nach PHx bleiben die damit assoziierten Morbiditäts- und Mortalitätsraten hoch, da der effektive therapeutische Handlungszeitraum eingeschränkt oder bereits abgelaufen ist (269). Neben dem LiMAx-Test oder dem HGF-Wert könnte die routinemäßige Bestimmung des IL-6-Wertes 6 Stunden nach PHx ein weiterer hilfreicher ergänzender Parameter sein, um eine sehr frühe Einschätzung über das postoperative Outcome eines Patienten zu erhalten. Die dadurch gewonnene Zeit sollte dafür genutzt werden, frühzeitig ein spezifisches klinisches Management (siehe folgender Abschnitt) zu beginnen, um dadurch die Entstehung von Komplikationen einzudämmen oder diese schnell zu therapieren. Weiterhin kann IL-6 für die Früherkennung von Infektionen und Sepsis am 2.POD genutzt werden. Auch für das weitere postoperative Monitoring eröffnet IL-6 nicht zuletzt durch die kombinierte Anzeige von Inflammation und Leberfunktion ganz neue Möglichkeiten der Therapiesteuerung. Hierzu besteht jedoch noch weiterer Forschungsbedarf. Zusammengefasst würde die klinische Nutzung von IL-6 nach PHx eine schnellere Genesungszeit sowie Reduktion von lebensbedrohlichen Fällen von Leberversagen und Liegedauer in Aussicht stellen. Ein positiver Nebeneffekt wären auch die geringeren Hospitalisierungskosten.

4.5.1 Klinisches Anwendungsmodell zur frühen Risikoklassifikation und Behandlung eines PHLFs

Die **Abbildung 20** demonstriert einen möglichen klinischen Einsatz von IL-6 nach PHx unter Einbezug des LiMAx. Hierbei wird vorgeschlagen, den Status der verbliebenen Leberfunktionskapazität mittels LiMAx am 1.POD nach Leberteilresektion zu erfassen. Präsentiert ein Patient eine ausreichende enzymatische Leberfunktion über dem ermittelten Cut-Off wird eine Therapie bei risikoarmen Leberteilresektionen nach dem jeweiligen Klinikstandard empfohlen. Unterschreitet der gemessene Wert $85 \mu\text{g/h/Kg}$, hat der entsprechende Patient ein erhöhtes Risiko ein postoperatives Leberversagen auszubilden (87). Vorweg sollte die Intensität des simultan ausgelösten inflammatorischen Reizes zur weiteren Risikoklassifizierung der infektiologischen Vulnerabilität über die Bestimmung des IL-6-Serumlevels 6 Stunden nach PHx erfolgen (74, 181). Wird der Cut-Off von 300 pg/ml überschritten besteht zusätzlich ein erhöhtes Risiko, im postoperativen Verlauf eine schwerwiegende Komplikation auf inflammatorischer Basis zu entwickeln. In diesem Fall wäre die Einleitung einer frühzeitigen, spezifischen und multimodalen Therapie nach aktuellen Empfehlungen sinnvoll, sofern der LiMAx unterhalb des oben genannten Grenzwertes liegt (270-274). Um dem entsprechend größeren Monitoring- und Therapieaufwand gerecht zu werden, ist dafür eine intensivmedizinische Umgebung zu empfehlen. Zeitgleich wäre die Initiierung einer anti-inflammatorischen Therapie bei einer Grenzwertüberschreitung des IL-6-Wertes sinnvoll, um den Effekt der Überexpression einzudämmen. Beginnend mit der klinischen Standardtherapie bei akutem Leberversagen beschreibt das aktuelle Konzept, alle tangierten Organsysteme einzeln zu monitoren und gegebenenfalls zu intervenieren. Dazu gehört die Zirkulation mit Überwachung des zentralen Venendrucks über IBP (*invasive blood pressure*) mit entsprechendem Einsatz von Vasopressoren. Weiterhin wird die Nierenfunktion, Ventilation, Koagulation, Ernährung sowie der neurologische Status fokussiert betrachtet. Bei der Nierenfunktion sollte eine Urinausscheidung von mindestens $0,5 \text{ ml/kg/h}$ nicht unterschritten werden. Die Ventilation wird nach intensivmedizinischen Standards überwacht. Das Gerinnungsmonitoring ist nach PHx ebenfalls entscheidend und sollte je nach INR und Thrombozytenzahl mit der Verabreichung von Vitamin K, FFPs und/oder Gerinnungsfaktoren beantwortet werden. Zusätzlich ist dem Neuromonitoring besondere Aufmerksamkeit zu zuwenden. Hierbei entscheidend sind der Ammoniak- und Glutamin-Spiegel, sowie die konsekutive Ausbildung einer Enzephalopathie und eines Hirnödems. Die frühzeitige Einleitung von Überwachungs- und Schutzmaßnahmen, wie

- die korrekte Lagerung des Patienten,
- gegebenenfalls Verabreichung von Lactulose und Rifaximin oder Einsatz von Nierenersatzverfahren je nach Ammoniakspiegel, Blutdruck und Ileusrisiko. Bei einer

begleitenden Enzephalopathie Grad III und IV (West-Haven-Klassifikation) gegebenenfalls mit begleitender Überwachung des Hirndrucks (ICP) sowie des zerebralen Perfusionsdruckes mit entsprechender Einleitung von Gegenmaßnahmen bei einem ICP über > 20 mm/Hg mit intravenöser Gabe von Mannitol oder hypertotonischer Kochsalzlösung,

- kontrollierter transienter Hyperventilation mit Ziel PaCO₂ zwischen 30 und 35 mm/Hg und
- Hypertoniekontrolle sind hierbei essentiell (272, 275, 276).

Eine therapeutische Hypothermie kann zum Bridging bis zur Transplantation bei Patienten mit erhöhtem ICP verwendet werden, welche nicht auf intravenöses Mannitol oder hypertotonische Kochsalzlösung ansprechen, jedoch gibt es, bisher noch keine Empfehlungen für eine routinemäßige klinische Anwendung (277-279).

Die Ernährung sollte möglichst frühzeitig enteral umgestellt werden, um die natürliche Barrierefunktion des Darms aufrecht zu halten und die Infektionsrate zu senken (277). Bei Enzephalopathie darf eine Proteinzufuhr über 60 g pro Tag nicht überschritten werden. Supportiv zur Leberprotektion können verzweigtkettige Aminosäuren und N-Acetylcystein (NAC) verwendet werden (280-283). Es wurde unter anderen gezeigt, dass NAC über NF- κ B entzündungshemmende Eigenschaften verfügt, was zur Verringerung der Menge der immunvermittelten Verletzung in allen Fällen von akutem Leberversagen beitragen kann (283-285). Andere Autoren sehen keine Vorteile von einer perioperativen NAC-Verabreichung (286). Parallel sollte nach sofort behandelbaren reversiblen Ursachen, wie Pfortaderthrombosen oder Obstruktion des venösen Ausflusses gefahndet (mittels CT oder Sonographie) und bei Bedarf interveniert werden. Sollte sich, trotz der genannten Maßnahmen, keine Besserung der Leberfunktion erzielen lassen, wird nach bestehenden Leitlinien (MELD, King's College Criteria oder Clichy Criteria) eine orthotope Lebertransplantation (OLT) empfohlen (287). Aktuell werden in verschiedenen Zentren neuartige Systeme zur Unterstützung der Leberfunktion und der Risikoeindämmung von Begleitphänomenen bei akutem Leberversagen ausgetestet. Häufig werden diese Systeme additiv oder als „Bridging“ bis zur Lebertransplantation eingesetzt, falls zuvor genannte Maßnahmen versagen. Die geringen Fallzahlen ließen bisher nur kleinere Studien zu, sodass der allgemeine Konsens für den Einsatz derartiger Systeme größtenteils empirisch sowie klinisch experimentell ist. Hierbei kommen dialyse-basierte Techniken auf bioartifizieller oder hybrider Basis, sowie biologische, als auch nichtbiologische Verfahren zum Einsatz.

Ein Hilfssystem ist das MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System). MARS wurde 1993 in Deutschland entwickelt und war erstmals 1998 für den klinischen Einsatz verfügbar. Das Prinzip basiert auf einer Albumin-Dialyse und ermöglicht die Entfernung von

proteingebundenen und wasserlöslichen Toxinen (288). Das System hat multiple Einsatzgebiete, jedoch wurde keine Empfehlung der FDA (Federal Drug Administration) für eine Überbrückung bis zur Lebertransplantation ausgesprochen (289). Die Literatur bietet zum Einsatz von MARS widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Überlebensvorteils (290). Gesichert scheint jedoch eine effektive Reduktion des Bilirubin- und des Ammoniakspiegels. Trotzdem werden aktuell neue Systeme mit diesem Verfahren, wie DIALIVE (Albumin exchange and endotoxin removal) und ADVOS (Albumin dialysis with albumin regeneration through biochemical and physical modulation) getestet (290).

Einen Schritt weiter geht die Forschung mit der Anwendung von bioartifiziellen Leberunterstützungsgeräten (BAL). Hierbei handelt es sich um extrakorporale Durchflussgeräte (Plasma oder Vollblut), welche Leberzellen unterschiedlicher Dignität enthalten, worüber eine möglichst physiologische Leberfunktion erreicht werden soll. Die meisten präklinischen Studien an Schweinen bewiesen einen positiven Effekt auf das Überleben und die biochemischen Marker. Eine Studie berichtete sogar, dass die Behandlung mit BAL die Leberregeneration beschleunigte (290). Es befinden sich aktuell verschiedene Ansätze mit Schweineleberzellen in Phase-I / IIa-Studien. Bei HepatAssist wird Plasma, welches über Plasmapherese gewonnen wurde über einen Hohlfaser-Bioreaktor mit Schweinehepatozyten geleitet und dabei filtriert und aufbereitet (291). In einer randomisierten multizentrischen Studie mit HepatAssist (N = 171) bei Patienten mit akutem Leberversagen nach Lebertransplantationen konnte kein signifikanter Überlebensvorteil beobachtet werden. Serumbilirubin konnte durch das Verfahren signifikant gesenkt werden. Keine Unterschiede zur Kontrollgruppe gab es bei Enzephalopathien, der Hämodynamik oder anderen Laborwerten. Es wurden bisher keine Zoonosen oder Immunreaktionen gemeldet (291). Andere Systeme mit Schweinehepatozyten (AMC-BAL) konnten den Plasmaspiegel von Gesamtbilirubin und Ammoniak um 35% bzw. 45% senken, was einen verbesserten neurologischen Zustand und eine Stabilisierung der Hämodynamik zur Folge hatte (292). Ein weiterer Ansatz ist das „extracorporeal Liver Assist Device“ (ELAD). ELAD verwendet Patronen, die Hohlfasern enthalten, welche mit humanen Hepatoblastom-Zelllinien, C3A, gefüllt sind. Diese Zellen haben ähnliche Eigenschaften wie die von humanen parenchymatösen Hepatozyten, inklusive eines funktionellen CYP450-Enzymsystems und Syntheseigenschaften von leberspezifischen Proteinen. Zur Perfusion wird Vollblut verwendet und der Einsatz kann über längere Zeiträume erfolgen (293). In einer im Jahre 2002 veröffentlichten Fallstudie zeichneten sich bei Studienteilnehmern im Vergleich zur Kontrolle Vorteile zum variablen Überleben, arteriellen Druck, zerebralen Perfusionsdruck sowie kardiovaskulärer Interventionen und Beatmungsassistenz ab (294). Neuere Studien konnten jedoch keine Vorteile zum Überleben präsentieren (295). Zusammengefasst lassen sich mit den oben aufgeführten dialyse-basierten bioartifiziellen oder hybriden Techniken keine

langfristigen signifikanten Vorteile zur Mortalität bei akutem Leberversagen im Vergleich zur Standardtherapie erzielen (290, 296, 297). In einigen Verfahren kann jedoch die Leberfunktion positiv beeinflusst werden. Technische Einschränkungen gibt es bei der Durchflussrate der verwendeten Membranen. Diese erlauben lediglich Flussraten von 100 bis 200 ml/min, was unter der In-vivo-Perfusion liegt (circa 1500 ml/min) (298). Bei bioartifiziellen Leberunterstützungssystemen werden durch die aktuell verfügbaren Zelltypen nur eingeschränkte Stoffwechselfunktionen ermöglicht, sodass es bisher an zuverlässigen und sicheren Quellen von Zellen mit physiologischen hepatozytären Funktionsspektren fehlt (299). Zur Zeit wird an der HepaRG-Zelllinie geforscht, welche die bisher funktionsfähigste humane Leberzelllinie darstellt (300).

Weitere Verfahren wie der Plasmaaustausch (PE), wobei täglich acht bis 12 Liter Plasma unter Entfernung von Toxinen und die Wiederauffüllung von Lebersyntheseprodukten erneuert werden, zeigten in einer prospektiven, multizentrischen, klinischen Studie Vorteile zum Überleben, zum INR, zum Bilirubin- sowie Ammoniakspiegel und zur systemischen Entzündungsreaktion (301, 302).

Vielversprechende Ergebnisse lieferten bisher biologische Unterstützungskonzepte, wie Hepatozyten- oder Stammzelltransplantation, dezellularisierte Organmatrizen und induzierte Organogenesen (273, 274). Eine hepatozytäre Transplantation (HT) wird mittels portovenöser Infusion von Hepatozyten aus Spenderorganen durchgeführt (303). Hierbei kann Zellmaterial aus multiplen Spendern transfundiert werden. Ein Teil der Zellen integriert sich dann in der Lebermatrix und führt physiologische Funktionen aus (304-306). Fallstudien hierzu beschrieben Vorteile in puncto Leberregeneration (307-310). Die Herausforderung bei diesem Verfahren ist die Gewinnung von geeignetem Zellmaterial. Jüngste Studien legen nahe, dass Hepatozyten aus Lebern, welche nicht für die Transplantation geeignet sind, für eine HT bei Patienten mit akutem Leberversagen gewonnen werden können (311). Andere Arbeitsgruppen gehen sogar einen Schritt weiter und transplantieren Stamm- oder Vorläuferzellen, wie embryonale Stammzellen, Fettstammzellen, Nabelstammzellen, Knochenmarkstammzellen, Ovalzellen sowie hepatozytenähnliche Zellen (312). Erste Studien konnten eine biochemische Verbesserung der Leberschädigung sowie eine Verringerung des Ammoniakspiegels bei akutem Leberversagen feststellen (313). Eine physikalische Herausforderung ist jedoch die sinusoidale Obliteration durch große Zellen (314, 315). Das Plasmaaustauschverfahren in Kombination mit viermaliger wöchentlicher Transplantation von mesenchymalen Stammzellen (MSCs) konnte den MELD-Score und den Bilirubinspiegel verbessern, das Auftreten schwerer Infektionen verringern und das 24-Wochen-Überleben erhöhen (316). Diese Zellen unterstützen nicht direkt die Leberfunktionen, sondern produzieren parakrine Faktoren (z. B. Zytokine, u.a. auch IL-6, Chemokine und Wachstumsfaktoren) mit immunstimulierender, anti-inflammatorischer und leberregenerationsfördernder Wirkung (317). Zur routinemäßigen

Anwendung, insbesondere in Bezug auf ein PHLF, ist jedoch weitere Forschung notwendig. Ein weiterer Ansatz ist die Nutzung von xenogener dezellularisierter extrazellärer Lebermatrix zur Stammzellenbesiedlung vom jeweiligen Patienten (318). In Tierexperimenten konnte eine Verbesserung der Überlebensspanne beobachtet werden. Limitierende Faktoren scheinen die unversehrte Rekonstruktion des Gefäßsystems und der Thrombogenese zu sein (299). Die induzierte Organogenese könnte in Zukunft eine mögliche Alternative für OLT sein. In einer Studie an Mäusen konnten ermutigende Ergebnisse präsentiert werden. Hierbei wurden humaninduzierte pluripotente Stammzellen in endodermale Stammzellen differenziert und in vitro mit humanen mesenchymalen Stammzellen kultiviert (319). Diese Zellen organisierten sich selbst in eine vaskularisierte Leberstufe und wurden in immunschwache Mäuse implantiert. Nur 48 Stunden nach der Implantation wurde das In-vitro-Leberorganoid in das Gefäßsystem der Mäuse integriert. In der Folge reiften die Zellen zu funktionellem Gewebe, so konnten Mäuse mit arzneimittelinduziertem Leberversagen überleben.

Zusammengefasst scheinen die Methoden zur Unterstützung der Leberfunktion für den routinemäßigen Einsatz zurzeit noch nicht ausgereift. Es ist jedoch erfreulich zu erfahren, dass zu allen der genannten Systeme weitere Forschung betrieben wird.

Die aktuell hoffnungsvollste Kombinationsmethode ist der Plasmaaustausch (PE) gepaart mit MSC-Transplantation, insbesondere im Hinblick auf den anti-inflammatorischen Effekt. Dies könnte auch in der frühen postoperativen Phase nach PHx bei Hochrisikopatienten hilfreich sein. Eine frühe Anwendung des Verfahrens würde zuzüglich der Standardtherapie bei akutem Leberversagen im Rahmen des intensivmedizinischen Monitorings die Residualleber in Ihrer Funktion entlasten und durch die MSC in der Regeneration unterstützen. Eventuell könnte sogar ein PHLF verhindert und somit die Morbidität und Mortalität gesenkt werden. Möglicherweise kann das System auch die Regulation einer IL-6-Überexpression positiv beeinflussen. Die IL-6-Regulation auf zellbiologischer Basis wäre im Vergleich zur pharmakologischen Einstellung möglicherweise weniger risikobehaftet, da eine iatrogene Einstellung des IL-6-Serumlevels eine gewisse Gradwanderung darstellt. Zum einen sollte die Induktion eines SIRS verhindert und zum anderen kann auf den regenerativen Effekt von IL-6 auf die Residualleber nicht verzichtet werden. Aus diesem Gesichtspunkt müsste eine kontrollierte spezifische Reduktion des IL-6-Serumlevels unter einen gewissen Cut-Off erfolgen, der Ersteres verhindert und Zweites erhält. In einigen bereits beschriebenen Studien gibt es dazu bereits therapeutische Ansätze mit spezifischer Inhibierung beider IL-6-Signalwege über STAT 3 sowie gezielte Pufferung von IL-6 über das synthetische Glykoprotein sgp130Fc (54, 59, 76, 247).

Eine weitere mögliche Therapieoption zur Reduktion des inflammatorischen Reizes könnte sich aus der Neutralisierung des Zytokins über das TS ergeben. In aktuellen experimentellen Studien konnte über ein rekombinantes sgp130Fc spezifisch der pro-inflammatorische Effekt

von IL-6 über das TS gehemmt werden (54, 59, 76). Die anti-inflammatorische Wirkung würde über das „classic signalling“ persistieren. Dieser Therapieansatz könnte besonders in der frühen postoperativen Phase die Wirkung einer überschießenden IL-6-Ausschüttung dämpfen und das Risiko für CRS, SIRS und Sepsis mit Leberversagen reduzieren. Aktuelle Studien konnten keinen Nachteil auf die Immunabwehr des Körpers nachweisen (76). Jedoch würde auch die besonders proliferative Wirkung auf Hepatozyten über die Trans-Signalisierung gehemmt werden, welche zwingend für die Induktion der Leberregeneration benötigt wird. Im späteren postoperativen Verlauf könnte die Hemmung der Trans-Signalisierung einen septischen Verlauf ähnlich günstig beeinflussen, wie es bei den Tierexperimenten festgestellt wurde (53). Eine humane Anwendung wird zurzeit in klinischen Phase-II-Studien geprüft (76). Die prophylaktische Gabe von Antibiotika oder Antimykotika hat bisher keinen Mehrwert gezeigt (320). Hierbei könnten sich zukünftige Studien der Fragestellung widmen, was der optimale Zielwert für IL-6 nach einer Leberteileresektion wäre, um oben genannte Voraussetzungen zu erfüllen und um zu eruieren, welche Methodik dafür die geeignetste ist. Zusammengefasst könnten im frühen postoperativen Verlauf zusätzlich zu bisherigen klinischen Standardtherapien, je nach Verfügbarkeit, Systeme wie Plasmaaustauschverfahren kombiniert mit Stammzellentransplantation auch präventiv nach PHx bei Hochrisikopatienten zum Einsatz kommen. Auch eine spezifische Hemmung des TS über rekombinantes sgp130Fc wäre denkbar. Zukünftig ist auch die Anwendung von bioartifizellen Verfahren, je nach Studienlage hinzuzuziehen.

Unabhängig davon kann eine Routinebestimmung des IL-6-Serum-Levels am 2., 3. und 5.POD empfehlenswert sein. Hierrüber könnte entweder ein bisher okkultes Leberversagen und/oder eine entstehende Infektion sowie Sepsis aufgedeckt und/oder ein Patient mit bereits bekanntem Risikoprofil gemonitort werden. Erfolgen im postoperativen Verlauf zusätzliche invasive Maßnahmen zur Behandlung von Komplikationen ist der IL-6 aufgrund einer abnehmenden Spezifität im Rahmen zusätzlicher Wundflächen mit jeweils eigener IL-6-Synthese transient nicht mehr als sinnvolles Diagnostikum verwertbar. Der LiMAx sollte immer als ein stabileres klinisches Werkzeug zur Diagnostik der Leberfunktion und eines PHLF hinzugezogen werden. Wobei der LiMAx die infektiologische Komponente nur indirekt miterfasst, sodass die klinische Infektchemie hierbei immer mitbetrachtet werden sollte. Werden die jeweiligen Grenzwerte über- oder unterschritten ist von einem PHLF auszugehen. Sind für das PHLF im postoperativen Verlauf keine offensichtlichen Ursachen auszumachen, kann insbesondere eine simultanen IL-6-Überexpression auf ein Leberversagen bei inflammatorischer/infektiologischer Basis hinweisen (siehe **Cutoff-Werte 3.5.3**). Die intensivmedizinische Behandlung sollte nun fortgeführt oder begonnen werden. Simultan wird ein Sepsis-Scoring (q/SOFA) und eine Risikoklassifikation für eine akute Transplantationsbedürftigkeit über das MELD (Model for End-Stage Liver Disease), King's

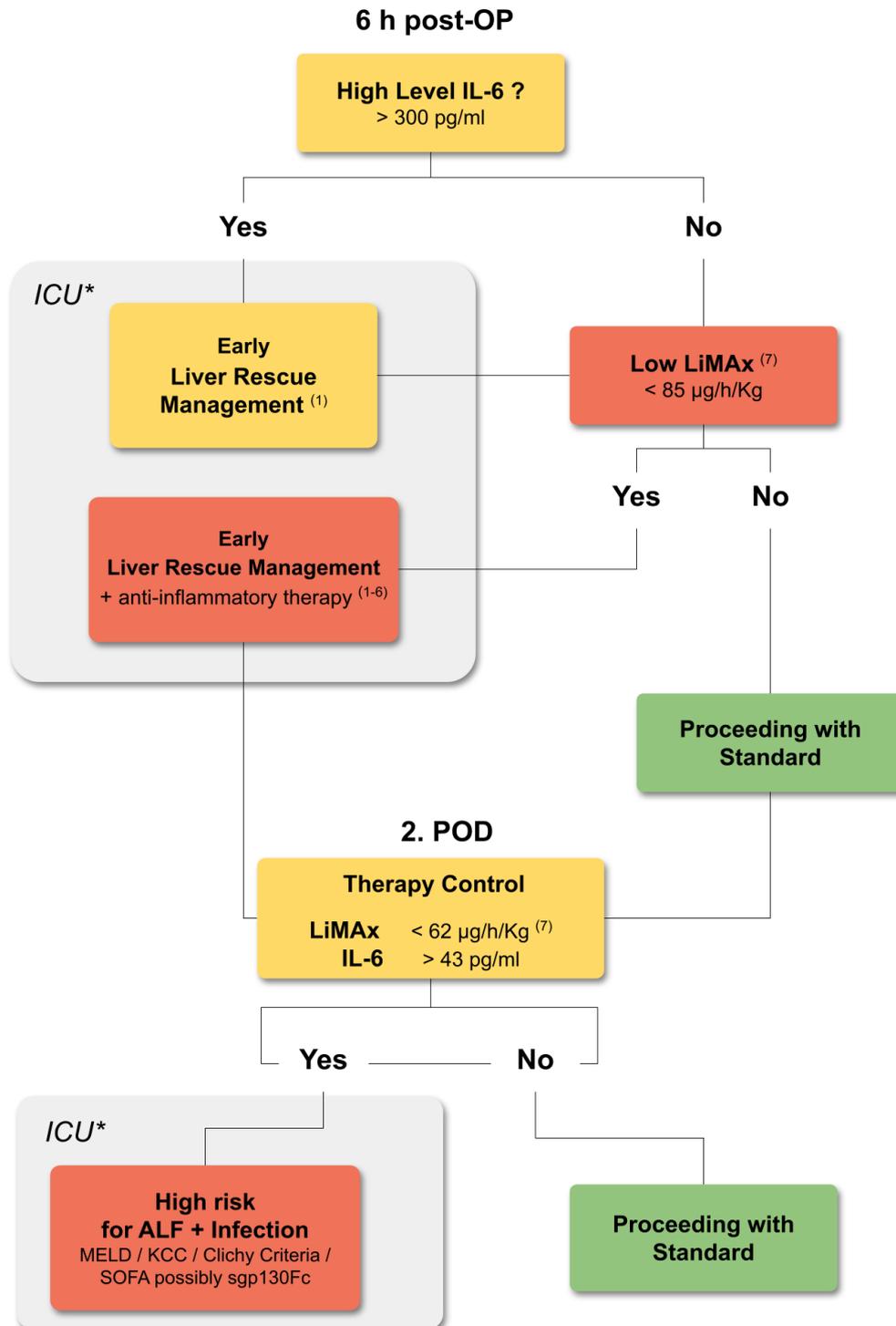
College Criteria (KCC) oder Clichy Criteria empfohlen (272). Je nach Dringlichkeit sollte zunächst der Infektfokus eruiert und gezielt therapiert werden. Erholt sich darunter die Leberfunktion, kann nach erneutem „Scoring“ gegebenenfalls von einer Transplantation abgesehen werden. Ein zusätzliches Kontrollelement der eingeleiteten Maßnahmen für den späteren postoperativen Verlauf könnte die Bestimmung des IL-6-Levels am 5. und 10.POD darstellen. Als vielversprechender Therapieansatz könnte hier die spezifische Inhibition von IL-6-Trans-Signalisierung Anwendung finden, um möglicher Weise einen septischen Verlauf günstig zu beeinflussen (76).

4.6 Schlussfolgerung

In der untersuchten Patientenpopulation ist das Auftreten eines PHLFs oder des LF-RDs nach Leberteilresektion mit einem signifikant erhöhten IL-6-Serumspiegel 6 Stunden postoperativ vergesellschaftet. Es konnten Cutoff-Werte des IL-6-Serumspiegels 6h-postOP mit hohem prädiktivem Wert für ein PHLF oder den LF-RD eruiert werden. Diese unterscheiden sich je nach Klassifikationsmodell (50-50-Kriterien, PHLF nach ISGLS, PHLF laut LiMAx), liegen aber jeweils signifikant höher als bei Patienten, mit unauffälligem postoperativem Verlauf. Weiterhin konnten Vorteile in der Früherkennung von postoperativen Infektionen sowie Sepsis am 2.POD nach PHx gezeigt werden.

Der IL-6-Serumspiegel kann demnach sehr früh das Risiko für ein PHLF oder den LF-RD sowie Infektionen oder eine Sepsis in ihrer Entstehungsphasen nach PHx anzeigen. Hieraus kann ein klinischer Nutzen zur frühen Risikostratifizierung abgeleitet werden, jedoch sind diesbezüglich einheitliche IL-6-Cutoff-Werte über die Vereinheitlichung der Definition eines PHLFs nach PHX sowie weitere Untersuchungen an größeren Patientenkohorten notwendig.

Vorschlag zur klinisch diagnostischen Anwendung von Interleukin 6 und LiMax nach Leberteilresektion.



1. Khan R, Koppe S. Modern Management of Acute Liver Failure. Gastroenterol Clin North Am. 2018;47(2):313-26.
2. Chamuleau RAFM, Hoekstra R. End-stage liver failure: filling the treatment gap at the intensive care unit. J Artif Organs. 2019.
3. Rose-John S. The Soluble Interleukin 6 Receptor: Advanced Therapeutic Options in Inflammation. In Pharmacol Ther.02:91-598.
4. Fielding CA, McLoughlin RM, McLeod L, Colmont CS, Najdovska M, Grail D, et al. IL-6 regulates neutrophil trafficking during acute inflammation via STAT3. J Immunol. 2008;181(3):2189-95.
5. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. Biochimica et biophysica acta. 2011;1813(5):878-88.
6. Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(7):399-409.
7. Stockmann M. Wertigkeit eines neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion in der Leberchirurgie (LiMax-Test). Habil, 2009.

Abbildung 20: Vorschlag zur klinisch diagnostischen Anwendung von Interleukin 6 und LiMax nach PHx.

5 Literaturverzeichnis

1. Dold S, Richter S, Kollmar O, von Heesen M, Scheuer C, Laschke MW, Vollmar B, Schilling MK, Menger MD. Portal Hyperperfusion after Extended Hepatectomy Does Not Induce a Hepatic Arterial Buffer Response (HABR) but Impairs Mitochondrial Redox State and Hepatocellular Oxygenation. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141877.
2. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 10th ed. Oxford ; Cambridge, Mass.: Blackwell Science; 1997. xvi, 714 p. p.
3. Marubashi S, Sakon M, Nagano H, Gotoh K, Hashimoto K, Kubota M, Kobayashi S, Yamamoto S, Miyamoto A, Dono K, Nakamori S, Umeshita K, Monden M. Effect of portal hemodynamics on liver regeneration studied in a novel portohepatic shunt rat model. *Surgery*. 2004;136(5):1028-37.
4. Demetris AJ, Kelly DM, Egtesad B, Fontes P, Wallis Marsh J, Tom K, Tan HP, Shaw-Stiffel T, Boig L, Novelli P, Planinsic R, Fung JJ, Marcos A. Pathophysiologic observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(8):986-93.
5. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2004;5(10):836-47.
6. Sakamoto T, Liu Z, Murase N, Ezure T, Yokomuro S, Poli V, Demetris AJ. Mitosis and apoptosis in the liver of interleukin-6-deficient mice after partial hepatectomy. *Hepatology*. 1999;29(2):403-11.
7. Rabes HM. Kinetics of hepatocellular proliferation as a function of the microvascular structure and functional state of the liver. *Ciba Found Symp*. 1977(55):31-53.
8. Michalopoulos GK. Liver regeneration: alternative epithelial pathways. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43(2):173-9.
9. Forbes S, Vig P, Poulsom R, Thomas H, Alison M. Hepatic stem cells. *J Pathol*. 2002;197(4):510-8.
10. Yin C, Evason KJ, Asahina K, Stainier DY. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(5):1902-10.
11. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science*. 1997;276(5309):60-6.
12. Wagenaar GT, Chamuleau RA, Pool CW, de Haan JG, Maas MA, Korfage HA, Lamers WH. Distribution and activity of glutamine synthase and carbamoylphosphate synthase upon enlargement of the liver lobule by repeated partial hepatectomies. *Journal of hepatology*. 1993;17(3):397-407.
13. Mars WM, Liu ML, Kitson RP, Goldfarb RH, Gabauer MK, Michalopoulos GK. Immediate early detection of urokinase receptor after partial hepatectomy and its implications for initiation of liver regeneration. *Hepatology*. 1995;21(6):1695-701.
14. Mohammed FF, Pennington CJ, Kassiri Z, Rubin JS, Soloway PD, Ruther U, Edwards DR, Khokha R. Metalloproteinase inhibitor TIMP-1 affects hepatocyte cell cycle via HGF activation in murine liver regeneration. *Hepatology*. 2005;41(4):857-67.
15. Houck KA, Cruise JL, Michalopoulos G. Norepinephrine modulates the growth-inhibitory effect of transforming growth factor-beta in primary rat hepatocyte cultures. *J Cell Physiol*. 1988;135(3):551-5.
16. LaMarre J, Hayes MA, Wollenberg GK, Hussaini I, Hall SW, Gonias SL. An alpha 2-macroglobulin receptor-dependent mechanism for the plasma clearance of transforming growth factor-beta 1 in mice. *The Journal of clinical investigation*. 1991;87(1):39-44.
17. Yamada Y, Fausto N. Deficient liver regeneration after carbon tetrachloride injury in mice lacking type 1 but not type 2 tumor necrosis factor receptor. *Am J Pathol*. 1998;152(6):1577-89.
18. Cruise JL, Michalopoulos G. Norepinephrine and epidermal growth factor: dynamics of their interaction in the stimulation of hepatocyte DNA synthesis. *J Cell Physiol*. 1985;125(1):45-50.
19. Cressman DE, Greenbaum LE, DeAngelis RA, Ciliberto G, Furth EE, Poli V, Taub R. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science*. 1996;274(5291):1379-83.

20. Lesurtel M, Graf R, Aleil B, Walther DJ, Tian Y, Jochum W, Gachet C, Bader M, Clavien PA. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science*. 2006;312(5770):104-7.
21. Huang W, Ma K, Zhang J, Qatanani M, Cuvillier J, Liu J, Dong B, Huang X, Moore DD. Nuclear receptor-dependent bile acid signalling is required for normal liver regeneration. *Science*. 2006;312(5771):233-6.
22. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol*. 2010;22(5):347-52.
23. Kuribayashi T. Elimination half-lives of interleukin-6 and cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 synthesized in response to inflammatory stimulation in rats. *Lab Anim Res*. 2018;34(2):80-3.
24. Wirtz DC, Heller KD, Miltner O, Zilkens KW, Wolff JM. Interleukin-6: a potential inflammatory marker after total joint replacement. *Int Orthop*. 2000;24(4):194-6.
25. Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. *Journal of hepatology*. 2016;64(6):1403-15.
26. Yeoh GC, Ernst M, Rose-John S, Akhurst B, Payne C, Long S, Alexander W, Croker B, Grail D, Matthews VB. Opposing roles of gp130-mediated STAT-3 and ERK-1/2 signalling in liver progenitor cell migration and proliferation. *Hepatology*. 2007;45(2):486-94.
27. Schirmacher P, Peters M, Ciliberto G, Blessing M, Lotz J, Meyer zum Buschenfelde KH, Rose-John S. Hepatocellular hyperplasia, plasmacytoma formation, and extramedullary hematopoiesis in interleukin (IL)-6/soluble IL-6 receptor double-transgenic mice. *Am J Pathol*. 1998;153(2):639-48.
28. Drucker C, Gewiese J, Malchow S, Scheller J, Rose-John S. Impact of interleukin-6 classic and trans-signalling on liver damage and regeneration. *J Autoimmun*. 2010;34(1):29-37.
29. Trautwein C, Rakemann T, Niehof M, Rose-John S, Manns MP. Acute-phase response factor, increased binding, and target gene transcription during liver regeneration. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1854-62.
30. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England journal of medicine*. 1999;340(6):448-54.
31. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today*. 1994;15(2):74-80.
32. Richards CD, Langdon C, Pennica D, Gauldie J. Murine cardiotrophin-1 stimulates the acute-phase response in rat hepatocytes and H35 hepatoma cells. *J Interferon Cytokine Res*. 1996;16(1):69-75.
33. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine--40 years in immunology. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:1-21.
34. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signalling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26(5):475-87.
35. Mullberg J, Schooltink H, Stoyan T, Gunther M, Graeve L, Buse G, Mackiewicz A, Heinrich PC, Rose-John S. The soluble interleukin-6 receptor is generated by shedding. *Eur J Immunol*. 1993;23(2):473-80.
36. Lust JA, Donovan KA, Kline MP, Greipp PR, Kyle RA, Maihle NJ. Isolation of an mRNA encoding a soluble form of the human interleukin-6 receptor. *Cytokine*. 1992;4(2):96-100.
37. Schumacher N, Meyer D, Mauermann A, von der Heyde J, Wolf J, Schwarz J, Knittler K, Murphy G, Michalek M, Garbers C, Bartsch JW, Guo S, Schacher B, Eickholz P, Chalaris A, Rose-John S, Rabe B. Shedding of Endogenous Interleukin-6 Receptor (IL-6R) Is Governed by A Disintegrin and Metalloproteinase (ADAM) Proteases while a Full-length IL-6R Isoform Localizes to Circulating Microvesicles. *The Journal of biological chemistry*. 2015;290(43):26059-71.
38. Chalaris A, Rabe B, Paliga K, Lange H, Laskay T, Fielding CA, Jones SA, Rose-John S, Scheller J. Apoptosis is a natural stimulus of IL6R shedding and contributes to the proinflammatory trans-signalling function of neutrophils. *Blood*. 2007;110(6):1748-55.
39. Jones SA, Novick D, Horiuchi S, Yamamoto N, Szalai AJ, Fuller GM. C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *The Journal of experimental medicine*. 1999;189(3):599-604.

40. Mackiewicz A, Schooltink H, Heinrich PC, Rose-John S. Complex of soluble human IL-6-receptor/IL-6 up-regulates expression of acute-phase proteins. *J Immunol.* 1992;149(6):2021-7.
41. Rose-John S. IL-6 trans-signalling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int J Biol Sci.* 2012;8(9):1237-47.
42. Scheller J, Rose-John S. The interleukin 6 pathway and atherosclerosis. *Lancet.* 2012;380(9839):338.
43. Garbers C, Aparicio-Siegmund S, Rose-John S. The IL-6/gp130/STAT3 signalling axis: recent advances towards specific inhibition. *Curr Opin Immunol.* 2015;34:75-82.
44. Fischer M, Goldschmitt J, Peschel C, Brakenhoff JP, Kallen KJ, Wollmer A, Grotzinger J, Rose-John S. I. A bioactive designer cytokine for human hematopoietic progenitor cell expansion. *Nat Biotechnol.* 1997;15(2):142-5.
45. Galun E, Zeira E, Pappo O, Peters M, Rose-John S. Liver regeneration induced by a designer human IL-6/sIL-6R fusion protein reverses severe hepatocellular injury. *FASEB J.* 2000;14(13):1979-87.
46. MSc Fazel Modares N. The role of IL-6 trans-signalling in liver regeneration after partial hepatectomy. 2020.
47. Fazel Modares N, Polz R, Haghghi F, Lamertz L, Behnke K, Zhuang Y, Kordes C, Haussinger D, Sorg UR, Pfeffer K, Floss DM, Moll JM, Piekorz RP, Ahmadian MR, Lang PA, Scheller J. IL-6 Trans-signalling Controls Liver Regeneration After Partial Hepatectomy. *Hepatology.* 2019;70(6):2075-91.
48. Sun Y, Tokushige K, Isono E, Yamauchi K, Obata H. Elevated serum interleukin-6 levels in patients with acute hepatitis. *J Clin Immunol.* 1992;12(3):197-200.
49. Deviere J, Content J, Denys C, Vandebussche P, Schandene L, Wybran J, Dupont E. High interleukin-6 serum levels and increased production by leucocytes in alcoholic liver cirrhosis. Correlation with IgA serum levels and lymphokines production. *Clin Exp Immunol.* 1989;77(2):221-5.
50. Tabibian JH, O'Hara SP, Splinter PL, Trussoni CE, LaRusso NF. Cholangiocyte senescence by way of N-ras activation is a characteristic of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2014;59(6):2263-75.
51. Kakumu S, Shinagawa T, Ishikawa T, Yoshioka K, Wakita T, Ida N. Interleukin 6 production by peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic hepatitis B virus infection and primary biliary cirrhosis. *Gastroenterologia Japonica.* 1993;28(1):18-24.
52. Aleksandrova K, Boeing H, Nöthlings U, Jenab M, Fedirko V, Kaaks R, Lukanova A, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Boffetta P, Trepo E, Westhpal S, Duarte-Salles T, Stepien M, Overvad K, Tjønneland A, Halkjaer J, Boutron-Ruault MC, Dossus L, Racine A, Lagiou P, Bamia C, Benetou V, Agnoli C, Palli D, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita B, Peeters PH, Gram IT, Lund E, Weiderpass E, Quirós JR, Agudo A, Sánchez MJ, Gavrila D, Barricarte A, Dorronsoro M, Ohlsson B, Lindkvist B, Johansson A, Sund M, Khaw KT, Wareham N, Travis RC, Riboli E, Pischon T. Inflammatory and metabolic biomarkers and risk of liver and biliary tract cancer. *Hepatology.* 2014;60(3):858-71.
53. Barkhausen T, Tschernig T, Rosenstiel P, van Griensven M, Vonberg RP, Dorsch M, Mueller-Heine A, Chalaris A, Scheller J, Rose-John S, Seeger D, Krettek C, Waetzig GH. Selective blockade of interleukin-6 trans-signalling improves survival in a murine polymicrobial sepsis model. *Critical care medicine.* 2011;39(6):1407-13.
54. Rose-John S. The Soluble Interleukin 6 Receptor: Advanced Therapeutic Options in Inflammation. *lin Pharmacol Ther.* 02:91-598.
55. Dominitzki S, Fantini MC, Neufert C, Nikolaev A, Galle PR, Scheller J, Monteleone G, Rose-John S, Neurath MF, Becker C. Cutting edge: trans-signalling via the soluble IL-6R abrogates the induction of FoxP3 in naive CD4+CD25 T cells. *Journal of immunology.* 2007;179(4):2041-5.
56. Jones GW, McLoughlin RM, Hammond VJ, Parker CR, Williams JD, Malhotra R, Scheller J, Williams AS, Rose-John S, Topley N, Jones SA. Loss of CD4+ T cell IL-6R expression during inflammation underlines a role for IL-6 trans signalling in the local maintenance of Th17 cells. *Journal of immunology.* 2010;184(4):2130-9.
57. DeLeo FR. Attractive shedding. *Blood.* 2007;110(6):1711-2.
58. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2006;8 Suppl 2:S3.

59. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1813(5):878-88.
60. Ahmadi N. Zusammenhang zwischen CT-proET-1, TNF- α und IL-6 mit der hepatischen Dysfunktion bei Sepsis. 2019.
61. Kaffarnik MF, Ahmadi N, Lock JF, Wuensch T, Pratschke J, Stockmann M, Malinowski M. Correlation between plasma endothelin-1 levels and severity of septic liver failure quantified by maximal liver function capacity (LiMAx test). A prospective study. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178237.
62. Kita Y, Iwaki Y, Demetris AJ, Starzl TE. Evaluation of sequential serum interleukin-6 levels in liver allograft recipients. *Transplantation*. 1994;57(7):1037-41.
63. Szczepanik AM, Scislo L, Scully T, Walewska E, Siedlar M, Kolodziejczyk P, Lenart M, Rutkowska M, Galas A, Czupryna A, Kulig J. IL-6 serum levels predict postoperative morbidity in gastric cancer patients. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2011;14(3):266-73.
64. Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delpero JR, Houvenaeghel G, Moutardier V, Blache JL. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth*. 2005;94(6):767-73.
65. Barre M, Behnes M, Hamed S, Pauly D, Lepiorz D, Lang S, Akin I, Borggreffe M, Bertsch T, Hoffmann U. Revisiting the prognostic value of monocyte chemotactic protein 1 and interleukin-6 in the sepsis-3 era. *J Crit Care*. 2018;43:21-8.
66. van Dissel JT, van Langevelde P, Westendorp RG, Kwappenberg K, Frolich M. Anti-inflammatory cytokine profile and mortality in febrile patients. *Lancet*. 1998;351(9107):950-3.
67. Rosenbloom AJ, Pinsky MR, Bryant JL, Shin A, Tran T, Whiteside T. Leukocyte activation in the peripheral blood of patients with cirrhosis of the liver and SIRS. Correlation with serum interleukin-6 levels and organ dysfunction. *JAMA*. 1995;274(1):58-65.
68. Steinmetz HT, Herberich A, Bertram M, Diehl V. Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis. *The Journal of infectious diseases*. 1995;171(1):225-8.
69. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallas-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martin-Osorio LF, Tormo-Calandin C, Bautista-Rentero D. Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis. *Med Intensiva*. 2012;36(8):556-62.
70. Fraunberger P, Wang Y, Holler E, Parhofer KG, Nagel D, Walli AK, Seidel D. Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever. *Shock*. 2006;26(1):10-2.
71. Dunker MS, Ten Hove T, Bemelman WA, Slors JF, Gouma DJ, Van Deventer SJ. Interleukin-6, C-reactive protein, and expression of human leukocyte antigen-DR on peripheral blood mononuclear cells in patients after laparoscopic vs. conventional bowel resection: a randomized study. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(9):1238-44.
72. Ordemann J, Jacobi CA, Schwenk W, Stosslein R, Muller JM. Cellular and humoral inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections. *Surgical endoscopy*. 2001;15(6):600-8.
73. Leung KL, Lai PB, Ho RL, Meng WC, Yiu RY, Lee JF, Lau WY. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: A prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2000;231(4):506-11.
74. Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Furukawa K, Mitsuhashi N, Sawada S, Takeuchi D, Ambiru S, Miyazaki M. Circulating cytokines, chemokines, and stress hormones are increased in patients with organ dysfunction following liver resection. *J Surg Res*. 2006;133(2):102-12.
75. Garcea G, Maddern GJ. Liver failure after major hepatic resection. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2009;16(2):145-55.
76. Rose-John S, Winthrop K, Calabrese L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(7):399-409.

77. 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(5):713-24.
78. Rahbari NN, Reissfelder C, Koch M, Elbers H, Striebel F, Buchler MW, Weitz J. The predictive value of postoperative clinical risk scores for outcome after hepatic resection: a validation analysis in 807 patients. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(13):3640-9.
79. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg*. 2003;138(11):1198-206; discussion 206.
80. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla EK, Curley SA, Capussotti L, Clary BM, Vauthey JN. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg*. 2007;204(5):854-62; discussion 62-4.
81. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, Arens JF, Nemr RA, Wei SH, Kenamer DL, Ellis LM, Curley SA. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? *Ann Surg*. 2004;239(5):722-30; discussion 30-2.
82. Figueras J, Llado L, Ruiz D, Ramos E, Busquets J, Rafecas A, Torras J, Fabregat J. Complete versus selective portal triad clamping for minor liver resections: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2005;241(4):582-90.
83. Menon KV, Al-Mukhtar A, Aldouri A, Prasad RK, Lodge PA, Toogood GJ. Outcomes after major hepatectomy in elderly patients. *J Am Coll Surg*. 2006;203(5):677-83.
84. Hemming AW, Reed AI, Fujita S, Zendejas I, Howard RJ, Kim RD. Role for extending hepatic resection using an aggressive approach to liver surgery. *J Am Coll Surg*. 2008;206(5):870-5; discussion 5-8.
85. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, Durand F. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*. 2005;242(6):824-8, discussion 8-9.
86. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, Kofler B, Sutedja N, Elbers H, Buchler MW, Weitz J. Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection. *The British journal of surgery*. 2011;98(6):836-44.
87. Stockmann M. Wertigkeit eines neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion in der Leberchirurgie (LiMAx-Test). 2009.
88. Golse N, Bucur PO, Adam R, Castaing D, Sa Cunha A, Vibert E. New paradigms in post-hepatectomy liver failure. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(3):593-605.
89. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010;12(2):139-46.
90. Assy N, Minuk GY. Liver regeneration: methods for monitoring and their applications. *Journal of hepatology*. 1997;26(4):945-52.
91. 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(1):119-25.
92. Herrmann F. Der Hepatocyte Growth Factor-Serumspiegel als prognostischer Faktor für ein Leberversagen und den lebersversagen-assoziierten Tod nach Leberteileresektion am Menschen. [Promotion]. In press 2018.
93. Goldsby RA, Kindt, T.J., Osborne, B.A. & Kubly, J. . Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Immunology*. 5th ed. New York: W. H. Freeman; 2003. p. 148-50.
94. Schoeller DA, Klein PD, MacLean WC, Jr., Watkins JB, van Santen E. Fecal 13C analysis for the detection and quantitation of intestinal malabsorption. Limits of detection and application to disorders of intestinal cholyglycine metabolism. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1981;97(3):440-8.

95. Nier AO. A mass-spectrographic study of the isotopes of argon, potassium, rubidium, zinc and cadmium. Lancaster, Pa.: Lancaster press, inc.; 1936. p. 1041-5, 1 l. p.
96. Schoeller DA, Schneider JF, Solomons NW, Watkins JB, Klein PD. Clinical diagnosis with the stable isotope ^{13}C in CO_2 breath tests: methodology and fundamental considerations. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1977;90(3):412-21.
97. Graham DY, Klein PD, Evans DJ, Jr., Evans DG, Alpert LC, Opekun AR, Boutton TW. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ^{13}C -urea breath test. *Lancet*. 1987;1(8543):1174-7.
98. Service USPH. Public Health Bulletin (Washington, DC). 1941:271:71.
99. Starmer GA, McLean S, Thomas J. Analgesic potency and acute toxicity of substituted anilides and benzamides. *Toxicology and applied pharmacology*. 1971;19(1):20-8.
100. Chicella M, Jansen P, Parthiban A, Marlowe KF, Bencsath FA, Krueger KP, Boerth R. Propylene glycol accumulation associated with continuous infusion of lorazepam in pediatric intensive care patients. *Critical care medicine*. 2002;30(12):2752-6.
101. Arroliga AC, Shehab N, McCarthy K, Gonzales JP. Relationship of continuous infusion lorazepam to serum propylene glycol concentration in critically ill adults. *Critical care medicine*. 2004;32(8):1709-14.
102. Braden B, Haisch M, Duan LP, Lembcke B, Caspary WF, Hering P. Clinically feasible stable isotope technique at a reasonable price: analysis of $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -abundance in breath samples with a new isotope selective-nondispersive infrared spectrometer. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 1994;32(12):675-8.
103. Koletzko S, Haisch M, Seeboth I, Braden B, Hengels K, Koletzko B, Hering P. Isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry for detection of *Helicobacter pylori* infection with ^{13}C -urea breath test. *Lancet*. 1995;345(8955):961-2.
104. Haisch M HP, Fuss W, Fabinski W. A sensitive isotope selective nondispersive infrared spectrometer for $^{13}\text{CO}_2$ and $^{12}\text{CO}_2$ concentration measurements in breath samples. *Isotopes Environ Health Stud*. 1994;30:247-51.
105. Haisch M HP, Schadewaldt P, Brösicke H, Braden B, Koletzko S, Steffen C. Biomedical application of an isotope selective nondispersive infrared spectrometer for $^{13}\text{CO}_2$ and $^{12}\text{CO}_2$ concentration measurements in breath samples. *Isotopes Environ Health Stud* 1994;30:253-7.
106. Riecke B, Neuhaus P, Stockmann M. Major influence of oxygen supply on $^{13}\text{CO}_2:^{12}\text{CO}_2$ ratio measurement by nondispersive isotope-selective infrared spectroscopy. *Helicobacter*. 2005;10(6):620-2.
107. Stockmann M RB, inventorAnalyseverfahren zur Bestimmung eines Organfunktionsparameters unter bevorzugter Verwendung einer wässrigen ^{13}C -Methacetin-Lösung. Germany patent2006 26.06.2006.
108. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187-96.
109. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
110. 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(4):397-406; discussion -7.
111. Sun HC, Qin LX, Wang L, Ye QH, Wu ZQ, Fan J, Tang ZY. Risk factors for postoperative complications after liver resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005;4(3):370-4.
112. Benzoni E, Lorenzin D, Baccarani U, Adani GL, Favero A, Cojutti A, Bresadola F, Uzzau A. Resective surgery for liver tumor: a multivariate analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006;5(4):526-33.
113. Hammond JS, Guha IN, Beckingham IJ, Lobo DN. Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *The British journal of surgery*. 2011;98(9):1188-200.

114. Dan RG, Cretu OM, Mazilu O, Sima LV, Iliescu D, Blidisel A, Tirziu R, Istodor A, Hut EF. Postoperative morbidity and mortality after liver resection. Retrospective study on 133 patients. *Chirurgia (Bucur)*. 2012;107(6):737-41.
115. 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(1):38-46.
116. Gilg S, Sandstrom P, Rizell M, Lindell G, Ardnor B, Stromberg C, Isaksson B. The impact of post-hepatectomy liver failure on mortality: a population-based study. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(10-11):1335-9.
117. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg*. 2004;240(4):698-708; discussion -10.
118. Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, Krishna MK, Ludwig J, Nagorney DM. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 1998;2(3):292-8.
119. Cherqui D, Benoist S, Malassagne B, Humeres R, Rodriguez V, Fagniez PL. Major liver resection for carcinoma in jaundiced patients without preoperative biliary drainage. *Arch Surg*. 2000;135(3):302-8.
120. Honmyo N, Kobayashi T, Kuroda S, Oshita A, Onoe T, Kohashi T, Fukuda S, Ohmori I, Abe T, Imaoka Y, Akita T, Tanaka J, Ohdan H. A novel model for predicting posthepatectomy liver failure based on liver function and degree of liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2020.
121. Shirabe K, Shimada M, Gion T, Hasegawa H, Takenaka K, Utsunomiya T, Sugimachi K. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *J Am Coll Surg*. 1999;188(3):304-9.
122. Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, Rullier E, Saric J. Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. *The British journal of surgery*. 2003;90(9):1131-6.
123. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH, Lang H, Malago M, Jalan R, Saner FH. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2008;28(6):767-80.
124. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, La Vecchia C. Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. *Journal of hepatology*. 2007;46(5):827-39.
125. Huang TD, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Intern Med J*. 2020;50(9):1038-47.
126. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):278-86.
127. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ, Edinburgh Liver S, Transplantation Experimental Research G. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*. 2005;54(2):289-96.
128. Shigeta H, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N, Kanai M, Nimura Y. Bacteremia after hepatectomy: an analysis of a single-center, 10-year experience with 407 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2002;387(3-4):117-24.
129. Siu J, McCall J, Connor S. Systematic review of pathophysiological changes following hepatic resection. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2014;16(5):407-21.
130. Schindl MJ, Millar AM, Redhead DN, Fearon KC, Ross JA, Dejong CH, Garden OJ, Wigmore SJ. The adaptive response of the reticuloendothelial system to major liver resection in humans. *Ann Surg*. 2006;243(4):507-14.
131. Clavien PA, Oberkofler CE, Raptis DA, Lehmann K, Rickenbacher A, El-Badry AM. What is critical for liver surgery and partial liver transplantation: size or quality? *Hepatology*. 2010;52(2):715-29.

132. Michalopoulos GK. Liver regeneration: molecular mechanisms of growth control. *FASEB J.* 1990;4(2):176-87.
133. Chen MF, Hwang TL, Hung CF. Human liver regeneration after major hepatectomy. A study of liver volume by computed tomography. *Ann Surg.* 1991;213(3):227-9.
134. Tani M, Tomiya T, Yamada S, Hayashi S, Yahata K, Tamura Y, Akiyama M, Kawai S, Masaki N, Fujiwara K, et al. Regulating factors of liver regeneration after hepatectomy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994;33 Suppl:S29-32.
135. Riehle KJ, Dan YY, Campbell JS, Fausto N. New concepts in liver regeneration. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26 Suppl 1:203-12.
136. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, Harihara Y, Takayama T. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology.* 1997;26(5):1176-81.
137. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, Hicks M, Alsfasser G, Lauwers G, Hawkins IF, Caridi J. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery.* 2000;127(5):512-9.
138. Chiappa A, Zbar AP, Audisio RA, Leone BE, Biella F, Staudacher C. Factors affecting survival and long-term outcome in the cirrhotic patient undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(4):387-92.
139. Mann DV, Lam WW, Magnus Hjelm N, So NM, Yeung DK, Metreweli C, Lau WY. Biliary drainage for obstructive jaundice enhances hepatic energy status in humans: a 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *Gut.* 2002;50(1):118-22.
140. Mullin EJ MM, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *Am J Surg.* 2005;190:87-97.
141. Poon RT, Fan ST. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: how I do it. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery.* 2005;12(1):31-7.
142. Redaelli CA, Dufour JF, Wagner M, Schilling M, Husler J, Krahenbuhl L, Buchler MW, Reichen J. Preoperative galactose elimination capacity predicts complications and survival after hepatic resection. *Ann Surg.* 2002;235(1):77-85.
143. Wakabayashi H, Ishimura K, Izuishi K, Karasawa Y, Maeta H. Evaluation of liver function for hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the liver with damaged parenchyma. *The Journal of surgical research.* 2004;116(2):248-52.
144. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *The Journal of clinical investigation.* 1960;39:592-600.
145. Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am.* 2004;84(2):355-73.
146. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *Am J Surg.* 2005;190(1):87-97.
147. 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(10):1023-32.
148. 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(2):172-80.
149. George J, Murray M, Byth K, Farrell GC. Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. *Hepatology.* 1995;21(1):120-8.
150. Braden B, Faust D, Sarrazin U, Zeuzem S, Dietrich CF, Caspary WF, Sarrazin C. 13C-methacetin breath test as liver function test in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(2):179-85.

151. 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(12):1977-96.
152. Guengerich FP, Krauser JA, Johnson WW. Rate-limiting steps in oxidations catalyzed by rabbit cytochrome P450 1A2. *Biochemistry.* 2004;43(33):10775-88.
153. 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(8):1297-304.
154. Lock JF, Malinowski M, Schwabauer E, Martus P, Pratschke J, Seehofer D, Puhl G, Neuhaus P, Stockmann M. Initial liver graft function is a reliable predictor of tacrolimus trough levels during the first post-transplant week. *Clin Transplant.* 2011;25(3):436-43.
155. 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(4):556-62.
156. Lock JF, Reinhold T, Malinowski M, Pratschke J, Neuhaus P, Stockmann M. The costs of postoperative liver failure and the economic impact of liver function capacity after extended liver resection--a single-center experience. *Langenbecks Arch Surg.* 2009;394(6):1047-56.
157. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, Jaeck D. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg.* 2008;247(1):118-24.
158. McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Furrer K, Clavien PA. Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy: a matched case-control study. *Ann Surg.* 2007;245(6):923-30.
159. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, Rougier P, Nordlinger B. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2006;243(1):1-7.
160. Adam R, Aloia T, Levi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B, Bralet MP, Bouchahda M, Machover D, Ducreux M, Castagne V, Azoulay D, Castaing D. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(29):4593-602.
161. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *The New England journal of medicine.* 2007;356(15):1545-59.
162. 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(3):373-9.
163. Shiota G, Okano J, Kawasaki H, Kawamoto T, Nakamura T. Serum hepatocyte growth factor levels in liver diseases: clinical implications. *Hepatology.* 1995;21(1):106-12.
164. Tsubouchi H, Niitani Y, Hirono S, Nakayama H, Gohda E, Arakaki N, Sakiyama O, Takahashi K, Kimoto M, Kawakami S, et al. Levels of the human hepatocyte growth factor in serum of patients with various liver diseases determined by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Hepatology.* 1991;13(1):1-5.
165. Prystupa A, Kicinski P, Sak J, Boguszewska-Czubara A, Torun-Jurkowska A, Zaluska W. Proinflammatory Cytokines (IL-1alpha, IL-6) and Hepatocyte Growth Factor in Patients with Alcoholic Liver Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:532615.
166. Coudriet GM, He J, Trucco M, Mars WM, Piganelli JD. Hepatocyte growth factor modulates interleukin-6 production in bone marrow derived macrophages: implications for inflammatory mediated diseases. *PLoS One.* 2010;5(11):e15384.
167. Ohira H, Miyata M, Kuroda M, Takagi T, Tojo J, Ochiai H, Kokubun M, Nishimaki T, Kasukawa R, Obara K. Interleukin-6 induces proliferation of rat hepatocytes in vivo. *Journal of hepatology.* 1996;25(6):941-7.
168. Ujiie H, Tomida M, Akiyama H, Nakajima Y, Okada D, Yoshino N, Takiguchi Y, Tanzawa H. Serum hepatocyte growth factor and interleukin-6 are effective prognostic markers for non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2012;32(8):3251-8.

169. To Y, Dohi M, Matsumoto K, Tanaka R, Sato A, Nakagome K, Nakamura T, Yamamoto K. A two-way interaction between hepatocyte growth factor and interleukin-6 in tissue invasion of lung cancer cell line. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27(2):220-6.
170. Yael Nechemia UD, Orit Pappo, Eithan Galun, Stefan Rose-John, Jonathan H. Axelrod. 78. Synergistic Cooperation of Hyper-IL-6 and HGF Enhances Retroviral Vector Mediated In Vivo Gene Therapy to the Liver. *Molecular Therapy.* 2003;7(5):S31.
171. Etspüler A. Cytokine levels in acute liver failure: Comparison between Hepatectomy and Amanitinintoxication at a large animal model. 2012.
172. Giannoudis PV, Harwood PJ, Loughenbury P, Van Griensven M, Krettek C, Pape HC. Correlation between IL-6 levels and the systemic inflammatory response score: can an IL-6 cutoff predict a SIRS state? *J Trauma.* 2008;65(3):646-52.
173. Wustefeld T, Rakemann T, Kubicka S, Manns MP, Trautwein C. Hyperstimulation with interleukin 6 inhibits cell cycle progression after hepatectomy in mice. *Hepatology.* 2000;32(3):514-22.
174. Frye RF, Schneider VM, Frye CS, Feldman AM. Plasma levels of TNF-alpha and IL-6 are inversely related to cytochrome P450-dependent drug metabolism in patients with congestive heart failure. *J Card Fail.* 2002;8(5):315-9.
175. Blindenbacher A, Wang X, Langer I, Savino R, Terracciano L, Heim MH. Interleukin 6 is important for survival after partial hepatectomy in mice. *Hepatology.* 2003;38(3):674-82.
176. Le Moine O, Deviere J, Devaster JM, Crusiaux A, Durand F, Bernuau J, Goldman M, Benhamou JP. Interleukin-6: an early marker of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology.* 1994;20(6):819-24.
177. Baran P, Hansen S, Waetzig GH, Akbarzadeh M, Lamertz L, Huber HJ, Ahmadian MR, Moll JM, Scheller J. The balance of interleukin (IL)-6, IL-6-soluble IL-6 receptor (sIL-6R), and IL-6-sIL-6R-sgp130 complexes allows simultaneous classic and trans-signalling. *The Journal of biological chemistry.* 2018;293(18):6762-75.
178. Schmidt SC, Hamann S, Langrehr JM, Höflich C, Mittler J, Jacob D, Neuhaus P. Preoperative high-dose steroid administration attenuates the surgical stress response following liver resection: results of a prospective randomized study. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery.* 2007;14(5):484-92.
179. Strey CW, Marquez-Pinilla RM, Markiewski MM, Siegmund B, Oppermann E, Lambris JD, Bechstein WO. Early post-operative measurement of cytokine plasma levels combined with pre-operative bilirubin levels identify high-risk patients after liver resection. *Int J Mol Med.* 2011;27(3):447-54.
180. Lin YH, Gleit D, Weinstein M, Wu SI, Chien KL. Additive value of interleukin-6 and C-reactive protein in risk prediction for all-cause and cardiovascular mortality among a representative adult cohort in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2017;116(12):982-92.
181. Oka Y, Murata A, Nishijima J, Yasuda T, Hiraoka N, Ohmachi Y, Kitagawa K, Toda H, Tanaka N. Circulating interleukin 6 as a useful marker for predicting postoperative complications. *Cytokine.* 1992;4(4):298-304.
182. Namekata K, Takamori S, Kojima K, Beppu T, Futagawa S. Significant changes in the serum levels of IL-6, h-HGF, and type IV collagen 7S during the perioperative period of a hepatectomy: relevance to SIRS. *Surg Today.* 2000;30(5):403-9.
183. Mastoraki A, Tsakali A, Papanikolaou IS, Danias N, Smyrniotis V, Arkadopoulos N. Outcome following major hepatic resection in the elderly patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2014;38(4):462-6.
184. Balzan S, Nagarajan G, Farges O, Galleano CZ, Dokmak S, Paugam C, Belghiti J. Safety of liver resections in obese and overweight patients. *World J Surg.* 2010;34(12):2960-8.
185. Cucchetti A, Cescon M, Ercolani G, Di Gioia P, Peri E, Pinna AD. Safety of hepatic resection in overweight and obese patients with cirrhosis. *The British journal of surgery.* 2011;98(8):1147-54.
186. Fan ST, Lo CM, Lai EC, Chu KM, Liu CL, Wong J. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine.* 1994;331(23):1547-52.

187. Little SA, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Blumgart LH, Fong Y. Diabetes is associated with increased perioperative mortality but equivalent long-term outcome after hepatic resection for colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2002;6(1):88-94.
188. Huo TI, Lui WY, Huang YH, Chau GY, Wu JC, Lee PC, Chang FY, Lee SD. Diabetes mellitus is a risk factor for hepatic decompensation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing resection: a longitudinal study. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(10):2293-8.
189. Makino H, Shimizu H, Ito H, Kimura F, Ambiru S, Togawa A, Ohtsuka M, Yoshidome H, Kato A, Yoshitomi H, Sawada S, Miyazaki M. Changes in growth factor and cytokine expression in biliary obstructed rat liver and their relationship with delayed liver regeneration after partial hepatectomy. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2006;12(13):2053-9.
190. Nakano K, Chijiwa K, Tanaka M. Lower activity of CCAAT/enhancer-binding protein and expression of cyclin E, but not cyclin D1, activating protein-1 and p21(WAF1), after partial hepatectomy in obstructive jaundice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;280(3):640-5.
191. de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JN. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. *The British journal of surgery*. 2010;97(9):1331-9.
192. Reddy SK, Marsh JW, Varley PR, Mock BK, Chopra KB, Geller DA, Tsung A. Underlying steatohepatitis, but not simple hepatic steatosis, increases morbidity after liver resection: a case-control study. *Hepatology*. 2012;56(6):2221-30.
193. Eguchi H, Umeshita K, Sakon M, Nagano H, Ito Y, Kishimoto SI, Dono K, Nakamori S, Takeda T, Gotoh M, Wakasa K, Matsuura N, Monden M. Presence of active hepatitis associated with liver cirrhosis is a risk factor for mortality caused by posthepatectomy liver failure. *Dig Dis Sci*. 2000;45(7):1383-8.
194. Tzu-Chi Hsu C-HL, Fang-Ju Sun, Ming-Jen Chen,. Postoperative Serum Levels of Interleukin-6 are Affected by Age in Patients with Colorectal Cancer. *International Journal of Gerontology*. 11(2):75-9.
195. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med*. 2000;51:245-70.
196. Sindhu S, Thomas R, Shihab P, Sriraman D, Behbehani K, Ahmad R. Obesity Is a Positive Modulator of IL-6R and IL-6 Expression in the Subcutaneous Adipose Tissue: Significance for Metabolic Inflammation. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133494.
197. Khaodhiar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistran BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2004;28(6):410-5.
198. Holsing A-L. Zum prognostischen Wert von Interleukin 6 bei Tumorkachexie am Beispiel des Pankreaskarzinoms. 2020.
199. Sperry JL, Friese RS, Frankel HL, West MA, Cuschieri J, Moore EE, Harbrecht BG, Peitzman AB, Billiar TR, Maier RV, Remick DG, Minei JP. Inflammation, the Host Response to Injury I. Male gender is associated with excessive IL-6 expression following severe injury. *J Trauma*. 2008;64(3):572-8; discussion 8-9.
200. Al-Taki M, Sukkarieh HG, Hoballah JJ, Jamali SF, Habbal M, Masrouha KZ, Abi-Melhem R, Tamim H. Effect of Gender on Postoperative Morbidity and Mortality Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *Am Surg*. 2018;84(3):377-86.
201. Abeywardena MY, Leifert WR, Warnes KE, Varghese JN, Head RJ. Cardiovascular biology of interleukin-6. *Curr Pharm Des*. 2009;15(15):1809-21.
202. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1281-90.
203. Nechemia-Arbely Y, Barkan D, Pizov G, Shriki A, Rose-John S, Galun E, Axelrod JH. IL-6/IL-6R axis plays a critical role in acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(6):1106-15.
204. Akbari M, Hassan-Zadeh V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes. *Inflammopharmacology*. 2018;26(3):685-98.

205. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T, Group EG-ITC, Cancer Research UK, Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft O, Australasian Gastro-Intestinal Trials G, Federation Francophone de Cancerologie D. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9617):1007-16.
206. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2065-72.
207. Mittal P, Gupta, N. & Goswami, B. Serum IL-6 level as a predictor of response to neo-Adjuvant chemotherapy in patients of breast carcinoma. *Hellenic J Surg* 88. 2016:306–10 (2016).
208. Ray S, Mehta NN, Golhar A, Nundy S. Post hepatectomy liver failure - A comprehensive review of current concepts and controversies. *Ann Med Surg (Lond)*. 2018;34:4-10.
209. Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, Ide N, Morino S, Sumida Y, Tsuji T, Sawai T, Nakagoe T, Nagayasu T. Comparative analysis of postoperative morbidity according to type and extent of hepatectomy. *Hepato-gastroenterology*. 2005;52(63):844-8.
210. 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. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2003;7(3):325-30.
211. Sakamoto K, Arakawa H, Mita S, Ishiko T, Ikei S, Egami H, Hisano S, Ogawa M. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: factors influencing the serum level. *Cytokine*. 1994;6(2):181-6.
212. Dello SA, Bloemen JG, van de Poll MC, van Dam RM, Stoot JH, van den Broek MA, Buurman WA, Bemelmans MH, Olde Damink SW, Dejong CH. Gut and liver handling of interleukin-6 during liver resection in man. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011;13(5):324-31.
213. Schreckenbach T, Liese J, Bechstein WO, Moench C. Posthepatectomy liver failure. *Dig Surg*. 2012;29(1):79-85.
214. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery*. 2015;157(2):362-80.
215. Wipusit Taesombat BN, Methae Sutherasan, Supanit Nivatvongs, Boonchoo Sirichindakul,. Long-term outcomes of laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: Retrospective case-matched study. *International Journal of Surgery Open*. 2020;24:12-7.
216. Hester CA, El Mokdad A, Mansour JC, Porembka MR, Yopp AC, Zeh HJ, 3rd, Polanco PM. Current Pattern of Use and Impact of Pringle Maneuver in Liver Resections in the United States. *The Journal of surgical research*. 2019;239:253-60.
217. Al-Saeedi M, Ghamarnejad O, Khajeh E, Shafiei S, Salehpour R, Golriz M, Mieth M, Weiss KH, Longerich T, Hoffmann K, Buchler MW, Mehrabi A. Pringle Maneuver in Extended Liver Resection: A propensity score analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):8847.
218. Kanoria S, Robertson FP, Mehta NN, Fusai G, Sharma D, Davidson BR. Effect of Remote Ischaemic Preconditioning on Liver Injury in Patients Undergoing Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastasis: A Pilot Randomised Controlled Feasibility Trial. *World J Surg*. 2017;41(5):1322-30.
219. Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg*. 2000;232(2):155-62.
220. Kim YI, Hwang YJ, Song KE, Yun YK, Lee JW, Chun BY. Hepatocyte protection by a protease inhibitor against ischemia/reperfusion injury of human liver. *J Am Coll Surg*. 2002;195(1):41-50.
221. Motoyama H, Kobayashi A, Yokoyama T, Shimizu A, Furusawa N, Sakai H, Kitagawa N, Ohkubo Y, Tsukahara T, Miyagawa S. Liver failure after hepatocellular carcinoma surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399(8):1047-55.

222. Shukla R, Patel T, Gupte S. Release of cytokines in stored whole blood and red cell concentrate: Effect of leukoreduction. *Asian J Transfus Sci.* 2015;9(2):145-9.
223. Kristiansson M, Soop M, Saraste L, Sundqvist KG. Cytokines in stored red blood cell concentrates: promoters of systemic inflammation and simulators of acute transfusion reactions? *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996;40(4):496-501.
224. Rettig TC, Verwijmeren L, Dijkstra IM, Boerma D, van de Garde EM, Noordzij PG. Postoperative Interleukin-6 Level and Early Detection of Complications After Elective Major Abdominal Surgery. *Ann Surg.* 2016;263(6):1207-12.
225. van Hilst J, Brinkman DJ, de Rooij T, van Dieren S, Gerhards MF, de Hingh IH, Luyer MD, Marsman HA, Karsten TM, Busch OR, Festen S, Heger M, Besselink MG, Dutch Pancreatic Cancer G. The inflammatory response after laparoscopic and open pancreatoduodenectomy and the association with complications in a multicenter randomized controlled trial. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association.* 2019;21(11):1453-61.
226. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation.* 2003;111(12):1805-12.
227. Nijsten MW, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, Limburg PC, ten Duis HJ, Moshage H, Hoekstra HJ, Bijzet J, Zwaveling JH. Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Critical care medicine.* 2000;28(2):458-61.
228. Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M, Bohuon C. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1605-8.
229. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive care medicine.* 1998;24(8):888-9.
230. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund Pedersen B. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol.* 2000;529 Pt 1:237-42.
231. Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood.* 1990;75(1):40-7.
232. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Bruckner UB. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg.* 2000;135(3):291-5.
233. Le JM, Vilcek J. Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology.* 1989;61(6):588-602.
234. Fraunberger P, Walli AK, Seidel D. [Cytokine analysis. What is feasible--what is useful?]. *Internist (Berl).* 2001;42(1):35-46.
235. Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L. Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Critical care medicine.* 1994;22(7):1102-7.
236. Tang GJ, Kuo CD, Yen TC, Kuo HS, Chan KH, Yien HW, Lee TY. Perioperative plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in infected patients. *Critical care medicine.* 1996;24(3):423-8.
237. Song J, Park DW, Moon S, Cho HJ, Park JH, Seok H, Choi WS. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):968.
238. Kragstjerg P, Holmberg H, Vikerfors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg.* 1995;161(1):17-22.
239. LaPar DJ, Rosenberger LH, Walters DM, Hedrick TL, Swenson BR, Young JS, Dossett LA, May AK, Sawyer RG. Severe traumatic head injury affects systemic cytokine expression. *J Am Coll Surg.* 2012;214(4):478-86; discussion 86-8.

240. Lin JS, Tzeng CH, Hao TC, Hu HY, Ho YT, Lyou JY, Liu JM, Ho CH, Yung CH. Cytokine release in febrile non-haemolytic red cell transfusion reactions. *Vox Sang*. 2002;82(3):156-60.
241. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, Schmidt-Wolf IG, Marklein G, Schroeder S, Stuber F. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(7):539-44.
242. Liu T, Zhang J, Yang Y, Ma H, Li Z, Zhang J, Cheng J, Zhang X, Zhao Y, Xia Z, Zhang L, Wu G, Yi J. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol Med*. 2020;12(7):e12421.
243. Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlosser HA, Schlaak M, Kochanek M, Boll B, von Bergwelt-Baildon MS. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):56.
244. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990;265(3):621-36.
245. Suwa T, Hogg JC, English D, Van Eeden SF. Interleukin-6 induces demargination of intravascular neutrophils and shortens their transit in marrow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(6):H2954-60.
246. Dienz O, Rincon M. The effects of IL-6 on CD4 T cell responses. *Clin Immunol*. 2009;130(1):27-33.
247. Fielding CA, McLoughlin RM, McLeod L, Colmont CS, Najdovska M, Grail D, Ernst M, Jones SA, Topley N, Jenkins BJ. IL-6 regulates neutrophil trafficking during acute inflammation via STAT3. *Journal of immunology*. 2008;181(3):2189-95.
248. Cornell RP. Gut-derived endotoxin elicits hepatotrophic factor secretion for liver regeneration. *Am J Physiol*. 1985;249(5 Pt 2):R551-62.
249. Boermeester MA, Straatsburg IH, Houdijk AP, Meyer C, Frederiks WM, Wesdorp RI, van Noorden CJ, van Leeuwen PA. Endotoxin and interleukin-1 related hepatic inflammatory response promotes liver failure after partial hepatectomy. *Hepatology*. 1995;22(5):1499-506.
250. Takeishi T, Hirano K, Kobayashi T, Hasegawa G, Hatakeyama K, Naito M. The role of Kupffer cells in liver regeneration. *Archives of histology and cytology*. 1999;62(5):413-22.
251. Prins HA, Meijer C, Boelens PG, Diks J, Holtz R, Masson S, Daveau M, Meijer S, Scotte M, van Leeuwen PA. Kupffer cell-depleted rats have a diminished acute-phase response following major liver resection. *Shock*. 2004;21(6):561-5.
252. Wunder C, Eichelbronner O, Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. *Inflamm Res*. 2004;53(4):158-63.
253. Haasper C, Kalmbach M, Dikos GD, Meller R, Muller C, Krettek C, Hildebrand F, Frink M. Prognostic value of procalcitonin (PCT) and/or interleukin-6 (IL-6) plasma levels after multiple trauma for the development of multi organ dysfunction syndrome (MODS) or sepsis. *Technol Health Care*. 2010;18(2):89-100.
254. Carrol ED, Thomson AP, Hart CA. Procalcitonin as a marker of sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;20(1):1-9.
255. Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Critical care medicine*. 1997;25(11):1813-9.
256. Suarez-Santamaria M, Santolaria F, Perez-Ramirez A, Aleman-Valls MR, Martinez-Riera A, Gonzalez-Reimers E, de la Vega MJ, Milena A. Prognostic value of inflammatory markers (notably cytokines and procalcitonin), nutritional assessment, and organ function in patients with sepsis. *Eur Cytokine Netw*. 2010;21(1):19-26.
257. Takahashi W, Nakada TA, Yazaki M, Oda S. Interleukin-6 Levels Act as a Diagnostic Marker for Infection and a Prognostic Marker in Patients with Organ Dysfunction in Intensive Care Units. *Shock*. 2016;46(3):254-60.
258. Jess P, Schultz K, Bendtzen K, Nielsen OH. Systemic inflammatory responses during laparoscopic and open inguinal hernia repair: a randomised prospective study. *Eur J Surg*. 2000;166(7):540-4.

259. Strecker W, Gebhard F, Rager J, Bruckner UB, Steinbach G, Kinzl L. Early biochemical characterization of soft-tissue trauma and fracture trauma. *J Trauma*. 1999;47(2):358-64.
260. Remick DG, Bolgos GR, Siddiqui J, Shin J, Nemzek JA. Six at six: interleukin-6 measured 6 h after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. *Shock*. 2002;17(6):463-7.
261. Erdogan D, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Morbidity and mortality after liver resection for benign and malignant hepatobiliary lesions. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29(2):175-80.
262. Duncan AW, Soto-Gutierrez A. Liver repopulation and regeneration: new approaches to old questions. *Current opinion in organ transplantation*. 2013;18(2):197-202.
263. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(6):1372-9.
264. Mott JL, Gores GJ. Targeting IL-6 in cholangiocarcinoma therapy. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(10):2171-2.
265. Taniguchi K, Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Semin Immunol*. 2014;26(1):54-74.
266. Zhang M, Zhang S, Yang Z, Hu J, Hu W, Sun P, Wu L, Han B. Association between the expression levels of IL-6 and IL-6R in the hepatocellular carcinoma microenvironment and postoperative recurrence. *Oncol Lett*. 2018;16(6):7158-65.
267. Waage A, Slupphaug G, Shalaby R. Glucocorticoids inhibit the production of IL6 from monocytes, endothelial cells and fibroblasts. *Eur J Immunol*. 1990;20(11):2439-43.
268. Dittrich A, Khouri C, Sackett SD, Ehltng C, Bohmer O, Albrecht U, Bode JG, Trautwein C, Schaper F. Glucocorticoids increase interleukin-6-dependent gene induction by interfering with the expression of the suppressor of cytokine signalling 3 feedback inhibitor. *Hepatology*. 2012;55(1):256-66.
269. Fortner JG, Blumgart LH. A historic perspective of liver surgery for tumors at the end of the millennium. *J Am Coll Surg*. 2001;193(2):210-22.
270. Yadav K, Shrikhande S, Goel M. Post hepatectomy liver failure: concept of management. *J Gastrointest Cancer*. 2014;45(4):405-13.
271. Panackel C, Thomas R, Sebastian B, Mathai SK. Recent advances in management of acute liver failure. *Indian J Crit Care Med*. 2015;19(1):27-33.
272. Khan R, Koppe S. Modern Management of Acute Liver Failure. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(2):313-26.
273. Patel P, Okoronkwo N, Pyrsopoulos NT. Future Approaches and Therapeutic Modalities for Acute Liver Failure. *Clin Liver Dis*. 2018;22(2):419-27.
274. Douberis M, Kotronis G, Gialamprinou D, Özgüler O, Exadaktylos AK, Oikonomou V, Katsinelos P, Romiopoulou I, Polyzos SA, Tzivras D, Deretzi G, Dardiotis E, Kountouras J. Acute Liver Failure: From Textbook to Emergency Room and Intensive Care Unit With Concomitant Established and Modern Novel Therapies. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(2):89-101.
275. Kumar R, Shalimar, Sharma H, Prakash S, Panda SK, Khanal S, Acharya SK. Persistent hyperammonemia is associated with complications and poor outcomes in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(8):925-31.
276. Slack AJ, Auzinger G, Willars C, Dew T, Musto R, Corsilli D, Sherwood R, Wendon JA, Bernal W. Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014;34(1):42-8.
277. Wang DW, Yin YM, Yao YM. Advances in the management of acute liver failure. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(41):7069-77.

278. Bernal W, Murphy N, Brown S, Whitehouse T, Bjerring PN, Hauerberg J, Frederiksen HJ, Auzinger G, Wendon J, Larsen FS. A multicentre randomized controlled trial of moderate hypothermia to prevent intracranial hypertension in acute liver failure. *Journal of hepatology*. 2016;65(2):273-9.
279. Karvellas CJ, Todd Stravitz R, Battenhouse H, Lee WM, Schilsky ML, Group UALFS. Therapeutic hypothermia in acute liver failure: a multicenter retrospective cohort analysis. *Liver Transpl*. 2015;21(1):4-12.
280. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, Davern TJ, Murray NG, McCashland T, Reisch JS, Robuck PR, Group ALFS. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009;137(3):856-64, 64.e1.
281. Mumtaz K, Azam Z, Hamid S, Abid S, Memon S, Ali Shah H, Jafri W. Role of N-acetylcysteine in adults with non-acetaminophen-induced acute liver failure in a center without the facility of liver transplantation. *Hepatol Int*. 2009;3(4):563-70.
282. Jegatheeswaran S, Siriwardena AK. Experimental and clinical evidence for modification of hepatic ischaemia-reperfusion injury by N-acetylcysteine during major liver surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011;13(2):71-8.
283. Sales I, Dzierba AL, Smithburger PL, Rowe D, Kane-Gill SL. Use of acetylcysteine for non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Ann Hepatol*. 2013;12(1):6-10.
284. Stravitz RT, Sanyal AJ, Reisch J, Bajaj JS, Mirshahi F, Cheng J, Lee WM, Group ALFS. Effects of N-acetylcysteine on cytokines in non-acetaminophen acute liver failure: potential mechanism of improvement in transplant-free survival. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2013;33(9):1324-31.
285. Kim DY, Jun JH, Lee HL, Woo KM, Ryoo HM, Kim GS, Baek JH, Han SB. N-acetylcysteine prevents LPS-induced pro-inflammatory cytokines and MMP2 production in gingival fibroblasts. *Arch Pharm Res*. 2007;30(10):1283-92.
286. Robinson SM, Saif R, Sen G, French JJ, Jaques BC, Charnley RM, Manas DM, White SA. N-acetylcysteine administration does not improve patient outcome after liver resection. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2013;15(6):457-62.
287. Otsuka Y, Duffy JP, Saab S, Farmer DG, Ghobrial RM, Hiatt JR, Busuttil RW. Postresection hepatic failure: successful treatment with liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13(5):672-9.
288. Mitzner SR. Extracorporeal liver support-albumin dialysis with the Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). *Ann Hepatol*. 2011;10 Suppl 1:S21-8.
289. 2012. FWF. FDA Website. FDA. 2012. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf11/K113313.pdf. 2017.
290. Chamuleau RAFM, Hoekstra R. End-stage liver failure: filling the treatment gap at the intensive care unit. *J Artif Organs*. 2019.
291. Demetriou AA, Brown RS, Busuttil RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, Am Esch JS, Lerut J, Nyberg SL, Salizzoni M, Fagan EA, de Hemptinne B, Broelsch CE, Muraca M, Salmeron JM, Rabkin JM, Metselaar HJ, Pratt D, De La Mata M, McChesney LP, Everson GT, Lavin PT, Stevens AC, Pitkin Z, Solomon BA. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg*. 2004;239(5):660-7; discussion 7-70.
292. van de Kerkhove MP, Di Florio E, Scuderi V, Mancini A, Belli A, Bracco A, Dauri M, Tisone G, Di Nicuolo G, Amoroso P, Spadari A, Lombardi G, Hoekstra R, Calise F, Chamuleau RA. Phase I clinical trial with the AMC-bioartificial liver. *Int J Artif Organs*. 2002;25(10):950-9.
293. Gislason GT, Lobdell DD, Kelly JH, Sussman NL. A treatment system for implementing an extracorporeal liver assist device. *Artif Organs*. 1994;18(5):385-9.
294. Millis JM, Cronin DC, Johnson R, Conjeevaram H, Conlin C, Trevino S, Maguire P. Initial experience with the modified extracorporeal liver-assist device for patients with fulminant hepatic failure: system modifications and clinical impact. *Transplantation*. 2002;74(12):1735-46.
295. Thompson J, Jones N, Al-Khafaji A, Malik S, Reich D, Munoz S, MacNicholas R, Hassanein T, Teperman L, Stein L, Duarte-Rojo A, Malik R, Adhami T, Asrani S, Shah N, Gaglio P, Duddempudi A, Borg B, Jalan R, Brown

- R, Patton H, Satoskar R, Rossi S, Parikh A, ElSharkawy A, Mantry P, Sher L, Wolf D, Hart M, Landis C, Wigg A, Habib S, McCaughan G, Colquhoun S, Henry A, Bedard P, Landeen L, Millis M, Ashley R, Frank W, Stange J, Subramanian R, Group V-S. Extracorporeal cellular therapy (ELAD) in severe alcoholic hepatitis: A multinational, prospective, controlled, randomized trial. *Liver Transpl.* 2018;24(3):380-93.
296. Liu Y, Kang YZ, Xia WZ, Zhou HC, Wang Y, Gao Y. [Artificial and bioartificial liver support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2009;29(8):1529-32.
297. Kjaergard LL, Liu J, Als-Nielsen B, Gluud C. Artificial and bioartificial support systems for acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review. *JAMA.* 2003;289(2):217-22.
298. Iwata H, Ueda Y. Pharmacokinetic considerations in development of a bioartificial liver. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(4):211-25.
299. Struecker B, Raschzok N, Sauer IM. Liver support strategies: cutting-edge technologies. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology.* 2014;11(3):166-76.
300. Gao X, Liu Y. A transcriptomic study suggesting human iPSC-derived hepatocytes potentially offer a better in vitro model of hepatotoxicity than most hepatoma cell lines. *Cell Biol Toxicol.* 2017;33(4):407-21.
301. Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology.* 2008;47(4):1401-15.
302. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, Triantafyllou E, Bernal W, Auzinger G, Shawcross D, Eefsen M, Bjerring PN, Clemmesen JO, Hockerstedt K, Frederiksen HJ, Hansen BA, Antoniades CG, Wendon J. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *Journal of hepatology.* 2016;64(1):69-78.
303. Dhawan A, Strom SC, Sokal E, Fox IJ. Human hepatocyte transplantation. *Methods Mol Biol.* 2010;640:525-34.
304. Laconi E, Oren R, Mukhopadhyay DK, Hurston E, Laconi S, Pani P, Dabeva MD, Shafritz DA. Long-term, near-total liver replacement by transplantation of isolated hepatocytes in rats treated with retrorsine. *Am J Pathol.* 1998;153(1):319-29.
305. Hughes RD, Mitry RR, Dhawan A. Current status of hepatocyte transplantation. *Transplantation.* 2012;93(4):342-7.
306. Jorns C, Ellis EC, Nowak G, Fischler B, Nemeth A, Strom SC, Ericzon BG. Hepatocyte transplantation for inherited metabolic diseases of the liver. *J Intern Med.* 2012;272(3):201-23.
307. Lee CA, Sinha S, Fitzpatrick E, Dhawan A. Hepatocyte transplantation and advancements in alternative cell sources for liver-based regenerative medicine. *J Mol Med (Berl).* 2018;96(6):469-81.
308. Habibullah CM, Syed IH, Qamar A, Taher-Uz Z. Human fetal hepatocyte transplantation in patients with fulminant hepatic failure. *Transplantation.* 1994;58(8):951-2.
309. Fisher RA, Strom SC. Human hepatocyte transplantation: worldwide results. *Transplantation.* 2006;82(4):441-9.
310. Squires RH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, Dhawan A, Rosenthal P, Rodriguez-Baez N, Murray KF, Horslen S, Martin MG, Lopez MJ, Soriano H, McGuire BM, Jonas MM, Yazigi N, Shepherd RW, Schwarz K, Lobritto S, Thomas DW, Lavine JE, Karpen S, Ng V, Kelly D, Simonds N, Hynan LS. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr.* 2006;148(5):652-8.
311. Cardoso LMDF, Moreira LFP, Pinto MA, Henriques-Pons A, Alves LA. Domino Hepatocyte Transplantation: A Therapeutic Alternative for the Treatment of Acute Liver Failure. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:2593745.
312. Esrefoglu M. Role of stem cells in repair of liver injury: experimental and clinical benefit of transferred stem cells on liver failure. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2013;19(40):6757-73.
313. Strom SC, Fisher RA, Thompson MT, Sanyal AJ, Cole PE, Ham JM, Posner MP. Hepatocyte transplantation as a bridge to orthotopic liver transplantation in terminal liver failure. *Transplantation.* 1997;63(4):559-69.

314. Weber A, Groyer-Picard MT, Franco D, Dagher I. Hepatocyte transplantation in animal models. *Liver Transpl.* 2009;15(1):7-14.
315. Zhang W, Tucker-Kellogg L, Narmada BC, Venkatraman L, Chang S, Lu Y, Tan N, White JK, Jia R, Bhowmick SS, Shen S, Dewey CF, Yu H. Cell-delivery therapeutics for liver regeneration. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(7-8):814-26.
316. Lin BL, Chen JF, Qiu WH, Wang KW, Xie DY, Chen XY, Liu QL, Peng L, Li JG, Mei YY, Weng WZ, Peng YW, Cao HJ, Xie JQ, Xie SB, Xiang AP, Gao ZL. Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled trial. *Hepatology.* 2017;66(1):209-19.
317. Lombardo E, van der Poll T, DelaRosa O, Dalemans W. Mesenchymal stem cells as a therapeutic tool to treat sepsis. *World J Stem Cells.* 2015;7(2):368-79.
318. Baptista PM, Siddiqui MM, Lozier G, Rodriguez SR, Atala A, Soker S. The use of whole organ decellularization for the generation of a vascularized liver organoid. *Hepatology.* 2011;53(2):604-17.
319. Takebe T, Zhang RR, Koike H, Kimura M, Yoshizawa E, Enomura M, Koike N, Sekine K, Taniguchi H. Generation of a vascularized and functional human liver from an iPSC-derived organ bud transplant. *Nat Protoc.* 2014;9(2):396-409.
320. Leber B, Spindelboeck W, Stadlbauer V. Infectious complications of acute and chronic liver disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(1):80-95.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Felix Wohlgemuth, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Klinische Relevanz von Interleukin 6 im peri- und postoperativen Verlauf nach Leberteilresektion (Clinical relevance of IL-6 after partial hepatectomy) 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Felix Wohlgemuth hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Keine

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

7 Lebenslauf

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

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