

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

DISSERTATION

**Einsatz des  $^{13}\text{C}$ -Leberfunktionstests LiMAx im Kontext  
Oxaliplatin-basierter Chemotherapie und extrakorporaler  
Membranoxygenierung sowie Allgemeinanästhesie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jan Bednarsch

aus Suhl

Datum der Promotion: 09.12.2016

## **I. Inhaltsverzeichnis**

<b>I. Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
<b>II. Zusammenfassung.....</b>	<b>3</b>
Abstract .....	3
Einführung.....	5
Methodik .....	7
Ergebnisse .....	12
Diskussion .....	15
Literaturverzeichnis.....	18
<b>III. Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>23</b>
<b>IV. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen .....</b>	<b>26</b>
Effects of oxaliplatin-based chemotherapy on liver function - an analysis of impact and functional recovery using the LiMAx test. ....	26
C <sup>13</sup> Breath Tests Are Feasible in Patients With Extracorporeal Membrane Oxygenation Devices.....	36
Reliable assessment of liver function using LiMAx.....	44
Predictors of quality of life in patients evaluated for liver transplantation.....	51
<b>V. Lebenslauf.....</b>	<b>60</b>
<b>VI. Publikationen.....</b>	<b>61</b>
<b>VII.Danksagung .....</b>	<b>64</b>

## II. Zusammenfassung

### Abstract

*Einleitung:* Für den dynamische Leberfunktionstest LiMAx (maximum liver function capacity) konnte zuletzt ein ausgezeichneter prognostischer Wert im Bereich der Leberchirurgie und Lebertransplantation gezeigt werden. Ziel dieser Arbeit war es das Potential des Tests zur Diagnostik der hepatischen Schädigung im Rahmen einer Oxaliplatin-basierten Chemotherapie, seine Reliabilität im perioperativen Setting sowie die technische Umsetzbarkeit unter ECMO-Therapie und seinen prädikativen Wert für die Lebensqualität bei Leberzirrhosepatienten zu bestimmen. *Methodik:* Hierzu wurden drei prospektive Beobachtungsstudien zur Untersuchung der Thematiken durchgeführt. Zur dynamischen Leberfunktionsmessung wurden jeweils der <sup>13</sup>C-Atemtest LiMAx – basierend auf der hepatozytenspezifischen Verstoffwechslung von <sup>13</sup>C-Methacetin – und der ICG (Indocyaningrün)-Test verwendet. Die Lebensqualitätsanalyse erfolgte mittels der deutschen Version des CLDQ (Chronic liver disease questionnaire). *Ergebnisse:* Im Rahmen einer adjuvanten Oxaliplatin-basierten Chemotherapie nach UICC Stadium III Kolonkarzinom konnte mittels LiMAx trotz unveränderter laborchemischer Parameter eine Reduktion der Leberfunktion detektiert werden. Im Anschluss zeigte sich eine patienten-individuelle Regenerationsdauer zur Wiederherstellung der Initialfunktion (4 Wochen bis mehr als 8 Wochen nach applizierter Chemotherapie). Der LiMAx Test zeigte sowohl im perioperativen Setting nach extra-abdomineller Chirurgie in Allgemeinanästhesie als auch im gesunden Kontrollkollektiv eine ausgezeichnete Reliabilität (ICC = 0,81 bzw. ICC = 0,85). Unter laufender ECMO-Therapie kann LiMAx ohne Veränderungen der therapeutischen ECMO-Einstellung technisch durchgeführt werden. Im Rahmen der Lebensqualitätsanalyse bei Leberzirrhosepatienten in der Transplantationsevaluation zeigen die Ergebnisse der dynamischen Leberfunktionstests keinen direkten Einfluss auf die gesundheitsassoziierte Lebensqualität. Stattdessen sind multivariat  $R^2 = 0,474$ ) der Aszitesgrad ( $B_s = 0,486$ ;  $p < 0,001$ ) und die Pseudocholinesterase ( $B_s = 0,196$ ;  $p = 0,002$  signifikant mit einer reduzierten globalen Lebensqualität assoziiert. *Schlussfolgerung:* Das Indikationsspektrum des LiMAx-Testverfahrens konnte durch die Untersuchungen erweitert werden. LiMAx hat das Potenzial im Rahmen eines patienten-individuellen Ansatzes das chemotherapiefreie Intervall vor ausgedehnten Leberteileresektion zu bestimmen und so die perioperative Morbidität und Mortalität dieser Patientengruppe zu reduzieren. Testtheoretisch wurde gezeigt, dass <sup>13</sup>C-Atemtests unter laufender ECMO-Therapie möglich sind und klinisch valide Ergebnisse liefern. Weiterhin konnte die Reliabilität des Verfahrens sowohl im perioperativen Setting als auch im gesunden Kontrollkollektiv als exzellent bestimmt werden. Im Kontext der gesundheits-

assozierten Lebensqualität bei Leberzirrhosepatienten zeigte der LiMAx-Test neben anderen quantitativen Tests und Scores keinen prädikativen Wert. Stattdessen ist ein adäquates Aszites- und Ernährungsmanagement entscheidend für die gesundheitsassoziierte Lebensqualität in diesem Patientenkollektiv.

*Introduction:* LiMAx (maximum liver function capacity) has recently been shown to provide prognostic ability in the context of liver transplantation and partial liver resection. Aim of this study was to determine the ability of LiMAx to detect chemotherapy-associated liver impairment, to determine the repeatability of the test and to proof technical feasibility in patients undergoing ECMO therapy. Moreover we evaluated the prognostic value of LiMAx in the context of health related quality of life in patients with end stage liver disease. *Methods:* Three prospective clinical trials were carried out independently. The <sup>13</sup>C-breath test LiMAx – based on the liver specific metabolism of <sup>13</sup>C-Methacetin – and the ICG (indocyanine green) test were used to assess dynamic liver function in each study. Health related quality of life was determined by the German version of the chronic liver disease questionnaire (CLDQ). *Results:* Despite showing no relevant alterations in standard liver function tests, LiMAx was able to detect chemotherapy-associated hepatic impairment in patients that underwent adjuvant Oxaliplatin-based chemotherapy. Liver regeneration as assessed by LiMAx was significantly correlated with hepatic regeneration after cessation of chemotherapy. LiMAx also showed to have an excellent repeatability in patients undergoing general anaesthesia for extraabdominal surgery as well as in healthy controls (ICC = 0.81 and ICC = 0.85, respectively). In addition, LiMAx can be carried out safely in patients undergoing ECMO therapy without changing the settings of the ECMO device. No dynamic liver function test was associated with health related quality of life in patients with end stage liver disease. As such, we identified grade of ascites and butyrylcholinesterase as two independent predictors of quality of life in these cohorts. *Conclusion:* LiMAx might have the ability to determine an individual chemotherapy-free interval prior partial liver resection to allow a safe resection without increased perioperative morbidity and mortality due to chemotherapy. We have shown that <sup>13</sup>C-breath tests are feasible in patients requiring ECMO therapy. Moreover, test results were in accordance with the particular clinical course of each patient. The LiMAx test showed excellent repeatability in complex clinical situations underlining its clinical use in the perioperative setting. Nevertheless, adequate management of ascites and nutrition remain key aspects in health related quality of life adapted treatment of patients with liver cirrhosis awaiting liver transplantation.

## Einführung

---

Die moderne Leberchirurgie erfuhr in den letzten Jahrzehnten beachtlichen Fortschritt. Obwohl seit jeher die Bestimmung des verbleibenden Lebervolumens nach großen leberchirurgischen Eingriffen fast ausschließlich über Computertomographie (CT)-gestützte Lebervolumetriemessungen sowie laborchemischen Parametern erfolgte, stellt die „tatsächliche“ Leberfunktion in diesem Patientengut weiterhin eine gewisse Unbekannte da. Als solches spiegeln diese herkömmlichen Verfahren nur eine Partikularfunktion eines komplexen hepatischen Metabolismus wieder.

Die klassischen Laborparameter wie die laborchemische Bestimmung der Transaminasen (AST/ALT) zeigen überwiegend hepatische Schädigung an, während andere Laborwerte wie das Albumin und die Gerinnungsfaktoren (INR, PTT, Faktor X) die Synthesefunktion widerspiegeln. Aus diesem Grund verlaufen frühe Leberzirrhose- und Fibrosestadien häufig ohne signifikante Änderungen in den Routinelaborparametern [1].

In diesem Kontext sucht die moderne Hepatologie nach neuen Leberfunktionstests um die Leberfunktion eines Patienten besser abbilden zu können. An der Klinik für Allg., Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité Berlin hat sich im Rahmen dessen der <sup>13</sup>C-Atemtest LiMAx (maximum liver function capacity) als Standarddiagnostikum vor ausgedehnten Leberteilresektionen sowie der Lebertransplantation etabliert [2-6]. Im Rahmen dieser Promotionsschrift wurde die klinische Praktikabilität sowie die Aussagekraft des LiMAx Tests in verschiedenen klinischen Szenarien untersucht.

In der modernen Leberchirurgie werden häufig multimodale Therapiekonzepte mit präoperativer Chemotherapie und anschließender Leberresektion in kurativer Intention eingesetzt [7,8]. Dies gilt insbesondere für eine initial als irresektabel eingestufte Lebermetastasierung, die im Rahmen eines „down-staging“ Konzeptes durch eine neoadjuvante Chemotherapie in eine resektable Situation übergeführt werden kann [9,10]. In diesem Kontext findet speziell das FOLFOX- (5-Fluorouracil, Leukovorin, Oxaliplatin) und das FOLFIRI-Regime (5-Fluorouracil, Leukovorin, Irinotecan) häufig in Kombination mit Cetuximab oder Bevacizumab Anwendung und zeigt in diesem präoperativen Kontext zum Teil sehr gute Responderaten [11-13]. Auf der anderen Seite führt die präoperative Applikation von Chemotherapeutika ebenfalls zu einer – individuell unterschiedlichen - spezifischen histologischen Schädigungen der Leberparenchyms, die außerdem mit einer erhöhten perioperativen Morbidität und Mortalität assoziiert ist [14-17]. FOLFOX im speziellen erhöhte die perioperative Morbidität in verschiedenen Studien [18-20]. Eine präoperative Leberbiopsie zur Determinierung eines potentiellen Leberparenchymschadens ist aufgrund der Invasivität und technischen Limitation der Methode nicht in vielen Zentren in die präoperative Diagnostik in diesem Patientenkollektiv implementiert [21,22]. Nach der

bisherigen Datenlage scheint speziell das chemotherapiefreie Intervall zwischen der Beendigung einer Polychemotherapie und anschließender Resektion entscheidend für das operative Outcome zu sein, sodass die aktuelle Literatur ein chemotherapiefreies Intervall von 6 bis 8 Wochen empfiehlt [15,16,23]. Nichtsdestotrotz befindet sich eine Wartezeit nach Chemotherapie im Spannungsfeld der onkologischen Anforderung eine zeitnahe chirurgische Resektion zu erzielen, sodass ein genauer Einblick in die Veränderung der Leberfunktion durch Chemotherapie und die anschließende Funktionsregeneration das klinische Management dieser Patienten verbessern kann.

Grundsätzliche Voraussetzung für den Einsatz eines Testverfahrens zur Leberfunktionsdiagnostik im perioperativen Setting ist eine ausreichende Reliabilität. Der LiMAX Test zeigte in bisherigen Studien postoperativ eine ausgezeichnete Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik eines postoperativen Leberversagens und der hiermit assoziierten Mortalität [2]. Weiterhin ermöglicht eine präoperative Volumen-Funktions-Planung auf der Basis einer digitalen Resektionsplanung und der präoperativen Leberfunktionsbestimmung ein Abschätzen der postoperativ verbleibenden Leberfunktion [3]. Dies kann als indirekter Beleg für die Reliabilität des Testverfahrens gewertet werden. Speziell weitere direkte Untersuchungen zur Testreliabilität im perioperativen Kontext sind eine entscheidende Voraussetzung zur Implementierung des Testverfahrens in der Leberchirurgie [24].

Nicht weniger entscheidend für den ubiquitären Einsatz eines Testverfahrens ist die Möglichkeit valide Leberfunktionsmessungen bei intensivpflichtigen Patienten durchzuführen. Kaffarnik et al. zeigten bereits für den LiMAX Test die exzellente prognostische Bedeutung bei Patienten im Rahmen des Multiorganversagens bei Sepsis [25]. In diesem Szenario ist bei der Majorität der Patienten im beatmeten Zustand unter Konnektion des LiMAX-Messgerätes an das Beatmungsgerät die Leberfunktion ermittelt worden. Bisher unklar ist, ob der <sup>13</sup>C-Atemtest auch bei Patienten mit ARDS und extrakorporalem Oxygenierungskreislauf (ECMO) technisch zuverlässig ist und valide eingesetzt werden kann. In diesem Kontext erscheint ein detailliertes Monitoring der Leberfunktion unabdingbar, da frühere Studien eine schlechte Prognose bei Patienten zeigen konnten, bei denen es im Rahmen eines Multiorganversagens auch zu einem Leberversagen kommt [26]. Die aktuelle Forschung evaluiert daher bereits den Einsatz extrakorporaler Leberersatzverfahren in solchen Patientenkollektiven [27]. Neben seiner prognostischen Bedeutung im Rahmen der Sepsis konnte Lock et al. in einer Pilotstudie bei Patienten mit akutem Leberversagen bereits einen guten Diskriminationswert des LiMAX Tests zur Unterscheidung einer notwendigen Transplantation oder Tod bzw. Erholung des Patienten zeigen [28].

Ein weiteres Indikationsspektrum des LiMAX Tests ist das Monitoring bei chronischen Lebererkrankungen sowie bei vorbestehender Leberzirrhose. Erste Arbeiten konnten bereits eine zum MELD (model of end-stage liver disease) analoge prognostische Bedeutung der LiMAX determinierten enzymatischen Leberfunktion für Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation zeigen [29]. Durch die limitierte Anzahl an Spenderorganen resultiert für Patienten aktuell eine erhebliche Wartezeit auf ein Spenderorgan [30]. Der MELD-Score wird aktuell als objektiver Wert zur Organallokation herangezogen und wurde entwickelt um die Mortalität auf der Warteliste abzubilden und nicht um die gesundheitsbezogene Lebensqualität – ein für Patienten auf der Warteliste ebenso entscheidender Parameter – zu bestimmen [31]. Frühere Arbeiten konnten zeigen, dass der MELD- oder auch der Child-Pugh-Score nur ungenügend mit der eigentlichen Lebensqualität nach OLT korrelieren [32,33]. Im Kontext der aktuell bestehenden Wartezeiten ist die Optimierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein entscheidendes Therapieziel, sodass die Identifikation von entsprechenden Einflussfaktoren von therapeutischer Tragweite ist.

In der vorliegenden kumulativen Promotionsschrift wurde der LiMAX Test im Rahmen der adjuvanten Oxaliplatin-basierten Chemotherapie bei Patienten mit Kolonkarzinom im UICC Stadium III (PUBLIKATION 1), bei einer Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) bei Patienten mit Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) unterschiedlicher Ätiologie (PUBLIKATION 2) sowie seiner Reliabilität im Rahmen der Allgemeinanästhesie (PUBLIKATION 3) untersucht. Weiterhin wurde der Einfluss der dynamischen Leberfunktion auf die Lebensqualität von Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation evaluiert (PUBLIKATION 4).

## **Methodik**

---

Im Rahmen der vorliegenden Promotion wurden insgesamt drei monozentrische prospektive Beobachtungsstudien durchgeführt.

### **Klinische Studie - Veränderung der Leberfunktion und Leberstruktur durch Oxaliplatin-basierte Chemotherapie (PUBLIKATION 1)**

Innerhalb dieser Studie wurden Patienten mit Kolon- bzw. hohem Rektumkarzinom im UICC Stadium III, die im Rahmen ihrer regulären medizinischen Behandlung eine adjuvante Oxaliplatin-basierte Chemotherapie (FOLFOX, XELOX) erhielten, eingeschlossen und kontinuierlich hinsichtlich der Veränderungen der Leberfunktion überwacht. Hierfür erhielten die Studienpatienten ein Leberfunktionsabklärung (LiMAX, ICG (Indocyaningrün)-Test und

laborchemische Untersuchungen) vor der ersten Applikation der Chemotherapie, eine Woche nach dem letzten Behandlungszyklus sowie 4 Wochen und 8 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie. Primärer Endpunkt der Studie war die Regeneration der Leberfunktion gemessen mittels LiMAX nach Beendigung der Chemotherapie bis zum 8 Wochen Nachbeobachtungszeitpunkt. Die sekundäre Endpunkte waren die Quantifizierung der Leberschädigung durch die Chemotherapie mittels LiMAX und ICG-Test sowie die Identifizierung von prognostischen Faktoren für das Ausmaß der Hepatotoxizität bzw. die Geschwindigkeit der Regeneration. Vor Einschluss in die Studie wurden die Stagingbildung der Patienten gesichtet um eine bestehende Lebermetastasierung der Grunderkrankungen auszuschließen. Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, laufender hepatotoxischer Medikation und präoperativer Applikation von Chemotherapie vor weniger als einem Jahr waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

### **Klinische Studie – Evaluierung des Einflusses von Allgemeinanästhesie auf die dynamische Leberfunktion (PUBLIKATION 3)**

In dieser Studie erfolgte eine Reliabilitätsanalyse des LiMAX Tests in einer Gruppe lebergesunder Patienten, die einem extra-abdominellen elektiven chirurgischen Eingriff unter Allgemeinanästhesie unterzogen wurden. Ausschlusskriterien waren eine bekannte Lebererkrankung, bestehender Alkoholkonsum >20g/d und anamnestischer Drogenabusus. Die Kohorte umfasste 23 Patienten die alle einen LiMAX Test, eine Standardblutentnahme direkt vor der geplanten Operation sowie einen weiteren LiMAX Test mit korrespondierender Laborentnahme am 1. postoperativen Tag zugeführt wurden. Der primärer Endpunkt der Studie war die Reliabilität des Tests.

Im Rahmen des Projekts erfolgte zudem die Validierung des LiMAX Normwertes anhand eines gesunden Kontrollkollektives (n=86). Zusätzlich zu den oben genannten Ausschlusskriterien waren hierfür nur Patienten verfügbar, die keine laufende Pharmakotherapie jeglicher Art erhielten. Ein Teil des gesunden Kontrollkollektives (n=24) erhielt zudem eine Kontrollmessung am direkt folgenden Tag zur Bestimmung der Testreliabilität in diesem Kollektiv.

### **Klinische Studie – Prognostische Bedeutung der enzymatischen Leberfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose (PUBLIKATION 4)**

Innerhalb dieser Studie wurden bei Patienten im Rahmen der Evaluation zur Lebertransplantation in der Charité Universitätsmedizin Berlin die dynamische Leberfunktion (LiMAX, ICG-PDR) sowie die Lebensqualität (CLDQ) erfasst und die eingeschlossenen Patienten



in ihrem klinischen Verlauf beobachtet. Hierzu erfolgte eine erneutes Feststellen des Status des Patienten (verstorben, lebend, transplantiert) und eine erneute Messung der Lebensqualität (CLDQ) nach 6, 12 und 24 Monaten. Der primärer Endpunkt der Studie war der Status des Patienten nach 24 Monaten. Die sekundären Endpunkte waren die Lebensqualität zu Studieneinschluss, der Verlauf der Lebensqualität im Nachbeobachtungszeitraum sowie das Auftreten von Komplikationen der Grunderkrankung (Hydropische Dekompensation, Varizenblutung, hepatische Enzephalopathie, spontan bakterielle Peritonitiden, etc.) im Nachbeobachtungszeitraum.

Für die Lebensqualitätsanalyse zum Zeitpunkt des Einschlusses (PUBLIKATION 4) wurden Patienten mit Hinweis auf ein akutes Leberversagen, manifester hepatischer Enzephalopathie > 2 nach West Haven [34], stattgehabte Dialyse 14 Tage vor Einschluss, aktive psychiatrische Erkrankung sowie primär oder sekundäre cholestatischer Lebererkrankung ausgeschlossen.

### **ECMO-Aufbau**

Alle im Rahmen der ECMO-Messungen untersuchten Patienten hatten ein ECMO-pflichtiges ARDS und wurden durch eine veno-venöse ECMO versorgt um eine entsprechende Oxygenierung zu sichern bzw. eine lungenprotektive Beatmung zu ermöglichen. Die ECMO-Systeme bestanden aus einer non-okklusiven Zentrifugalpumpe, Heizung, Membranoxygenator (PLS, Quadrox oxygenator<sup>®</sup>, Maquet, Rastatt, Deutschland), typische Kanülen (Maquet) und flexiblen heparin-beschichteten Leitungen. Eine lungenprotektive Beatmung wurde in allen Patienten mittels Evita-4<sup>®</sup> Beatmungsgerät (Drägerwerk AG, Lübeck, Deutschland) gemäß dem Empfehlungen des ARDS Netzwerk durchgeführt [35]. Keiner der berichteten Patienten erhielt eine Form der extrakorporalen Leberunterstützung z.B. MARS (molecular adsorbent recirculation system) oder Albumindialyse während der Studienbeobachtung.

Um den <sup>13</sup>C-Atemtest LiMAX in diesem Patientenkollektiv durchzuführen, wurde das CO<sub>2</sub>-Signal am extrakorporalen Membranoxygenator – dem Ort der Oxygenierung und Decarboxylierung im ECMO-Kreislauf – abgefasst. Vorher wurde das CO<sub>2</sub>-Signal am angeschlossenen Beatmungsgerät analysiert und als nicht ausreichend (<1%) für eine Leberfunktionsmessung angesehen. Für keine der stattgefundenen Leberfunktionsmessungen mussten Änderungen hinsichtlich der Konfigurationseinstellungen des ECMO-Kreislaufes (Gasfluss, Blutfluss, etc.) vorgenommen werden. Sofern der Patient zusätzlich an eine CVVH (Continuous Venovenous Hemofiltration) bzw. CVVHD (Continuous Venovenous Hemodialysis) angeschlossen war, wurde die Dialyse für eine Minute während der

Subtratinjektion ( $^{13}\text{C}$ -Methacetin) pausiert um einen potentiellen Verlust der Substanz im Dialysekreislauf zu vermeiden.

### **LiMAx**

Der LiMAx-Test ist ein spezieller  $^{13}\text{C}$ -Atemtest basierend auf dem Hepatozyten-spezifischen Metabolismus von  $^{13}\text{C}$ -Methacetin durch Cytochrome P450 1A2. Vor dem eigentlichen Test wird hierbei die  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Ratio in einer Baseline Messung über 10 bis 20 Minuten mittels eines speziellen Geräts FLIP<sup>®</sup> (Humedics, Berlin, Deutschland) erfasst. Nach Festlegung der patientenindividuellen  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ -Ratio folgt eine körperrgewichtsadaptierte intravenöse Injektion von  $^{13}\text{C}$ -Methacetin (2 mg/kg KG), das enzymatisch zu  $^{13}\text{CO}_2$  und Acetaminophen verstoffwechselt wird. Das zusätzliche  $^{13}\text{CO}_2$  wird über die Lunge des Patienten abgeatmet und kontinuierlich mittels FLIP<sup>®</sup> detektiert. Eine entsprechende Atemanalyse wird automatisiert ausgeführt. Die Leberfunktionskapazität (LiMAx, maximum liver function capacity) wird schlussendlich als DOB (delta over baseline)-Analyse über eine Zeitperiode von maximal 60 Minuten berechnet. Das Messprotokoll wurde durch Stockmann et al. bereits ausführlich beschrieben [2]. LiMAx – Werte  $>315 \mu\text{g/kg/h}$  werden als physiologisch angesehen (PUBLIKATION 3)[36].

### **ICG-Test**

Der ICG (Indocyaningrün)-Test beruht auf der biliären Eliminierung von Indocyaningrün nach vorheriger gewichtsadaptierter intravenöser Injektion. ICG wird nahezu vollständig proteingebunden mit dem Blutstrom zur Leber transportiert und hier über spezifische Transport über Hepatozyten in die Galle ausgeschleust [37]. Die Detektion der korrespondierenden Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) oder Retention nach 15 Minuten (ICG-R15) erfolgt nicht-invasiv nach der Pulse-Dye-Densometrie Methode. Innerhalb der Studien dieser Promotion wurden alle ICG-Messung mittels DDG2001K<sup>®</sup> (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) und dem entsprechendem Fingerclip DDG Analyzer TL-301P<sup>®</sup> (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) durchgeführt. Der ICG-Test wird international, speziell im leberchirurgischen Kontext, zur Determinierung der Leberfunktion verwendet [38,39].

### **Lebensqualitätsanalyse**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten bei Evaluation zur Lebertransplantation wurde mittels des CLDQ (chronic liver disease questionnaire)-Fragebogens erfasst. Der Fragebogen umfasst 29 Fragen die sechs Gesundheitsteilbereiche (abdominale Symptome,

Müdigkeit, systemische Symptome, Aktivität, emotionale Funktion und Sorgen) erfassen [40]. Der Fragebogen ist bereits im Vorfeld für die deutsche Sprache validiert worden [41]. Der Punktwert für jede Subskala und den globalen Gesamtwert können nach Vorschrift ausgerechnet werden und liegen zwischen 1 bis 7. Höhere Punktwerte geben eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität an.

### **Statistische Analysen**

Alle statistischen Analysen wurden mittels SPSS Statistics 22 (Armonk, New York, USA) durchgeführt. Kategoriale Variablen werden in Form von Zahl und Prozentsatz präsentiert, wohingegen Daten aus metrischen Variablen jeweils als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt werden. Gruppenvergleiche erfolgten für kategoriale Variablen je nach Beziehung und Anzahl der Variablen als Exakter Test nach Fischer, Chi-Quadrat-Test oder McNamer Test. Bei metrischen Variablen erfolgten die Gruppenvergleiche mittels Wilcoxon Rangsummen Test (PUBLIKATIONEN 1 und 3) bzw. Mann-Whitney-U-Test (PUBLIKATION 4). Im Falle von mehr als 2 verglichenen Gruppen erfolgten die statistischen Analysen mittels Kruskal-Wallis Analyse (PUBLIKATION 4). P-Werte  $<0,05$  wurde jeweils als signifikant erachtet. Korrelationen zwischen Variablen wurde mittels Pearsons (PUBLIKATION 3) oder Spearman Korrelationsanalyse (PUBLIKATION 4) errechnet.

Die Reliabilitätsanalyse des LiMAX-Tests erfolgte unter Determinierung des Variationskoeffizienten und der Intraklassenkorrelation (PUBLIKATION 3). Die Intraklassenkorrelation (ICC) wurde in einem zweiwegigem gemischten Effektmodell (two way mixed effect modell) mit festen Effekt der Leberfunktionsmessung und zufälligen Effekt des individuellen Patienten bestimmt. Intraklassenkorrelation wurden als schlecht ( $ICC < 0,40$ ), gut ( $0,4 \leq ICC \leq 0,75$ ) oder exzellent ( $ICC > 0,75$ ) eingeschätzt.

Im Rahmen der Lebensqualitätsanalyse wurden alle Variablen die in univariater Regression einen signifikanten Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. einen Teilbereich hatten in ein multivariates Regressionsmodell übertragen (PUBLIKATION 4). Um der Kumulierung von Typ I Fehlern zu entgegen wurde hierfür das Signifikanzniveau der multivariaten Analyse auf  $p < 0,01$  adjustiert.

### **Ethik-Erklärung**

Alle im Rahmen der Promotion durchgeführten Studien waren konform mit den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki und ihrer letzten Revision und wurden von der

Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin zustimmend bewertet. Alle eingeschlossenen Patienten gaben ihre informierte schriftliche Einwilligung vor Studienbeginn.

## Ergebnisse

### **Evaluierung des Einfluss von Oxaliplatin-basierter Chemotherapie auf die dynamische Leberfunktion (PUBLIKATION 1)**

Insgesamt konnten für diese Studie 19 Patienten analysiert werden, von denen sich 14 einer adjuvanten FOLFOX4 bzw. FOLFOX6 Therapie und 5 Patienten einer adjuvanten XELOX Therapie unterzogen haben. Die mittlere dynamische Leberfunktion LiMAx vor Start der Chemotherapie betrug  $530 \pm 144$   $\mu\text{g/kg/h}$ . Nach stattgehabter chemotherapeutischer Intervention zeigte sich der LiMAx um  $27 \pm 19$  % signifikant reduziert ( $383 \pm 107$   $\mu\text{g/kg/h}$ ,  $p=0,001$ ). 4 Wochen nach dem letzten applizierten Zyklus zeigte der LiMAx regenerierende Tendenzen ( $463 \pm 111$   $\mu\text{g/kg/h}$ ;  $p=0,002$ ), war aber immer noch im Vergleich zu den Basiswerten reduziert ( $p=0,012$ ). Hingegen erreichte die Leberfunktion 8 Wochen nach beendeter Chemotherapie nahezu Ausgangswerte ( $494 \pm 138$   $\mu\text{g/kg/h}$ ;  $p=0,134$ ).

Analog zeigte die ICG-PDR eine deutliche Reduktion im Rahmen der applizierten Chemotherapie um  $22 \pm 21$  % und war signifikant geringer als vor der Therapie ( $23,4 \pm 4,0$  %/min vs.  $18,0 \pm 5,0$  %/min;  $p=0,001$ ). Nichtsdestotrotz zeigte der Regenerationsverlauf durch die starke Variabilität keine signifikanten Werte. Die typischen leberfunktionsassoziierten Laborparameter (INR, Albumin, Transaminasen) zeigten zwar auch im Rahmen der Chemotherapie signifikante Veränderungen, blieben jedoch über die gesamte Studien innerhalb ihres jeweiligen Referenzbereiches. Eine Subanalyse hinsichtlich der applizierten Chemotherapie-Zyklen bzw. der kumulativer Oxaliplatinosis zeigte keinen Zusammenhang zu der Reduktion der Leberfunktion im Rahmen der Therapie oder Geschwindigkeit der Regeneration.

In der Arbeit gruppieren wir die Patienten in „schnelle Regenerierer“ ( $n=9$ ) – die eine Reduktion der Leberfunktion von unter 10% nach Chemotherapie verzeichneten und/oder 90% Ihrer Ausgangsfunktion nach 4 Wochen erreicht haben – und „langsame Regenerierer“ ( $n=8$ ) – die nach einem chemotherapiefreien Intervall von 4 Wochen noch eine Funktionsabweichung von  $>10\%$  von Ihren Ausgangswert zeigten.

In der „schnellen Regenerierer“-Gruppe war die dynamische Leberfunktion bereits nach 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie wiederhergestellt ( $442 \pm 69$   $\mu\text{g/kg/h}$  vs.  $444 \pm 67$   $\mu\text{g/kg/h}$ ;  $p=0,735$ ), wohingegen bei den „langsamen Regenerieren“ nach 4 Wochen noch eine persistierende Funktionsreduktion festgestellt werden konnte ( $607 \pm 157$   $\mu\text{g/kg/h}$  vs.  $479 \pm 147$   $\mu\text{g/kg/h}$ ;  $p=0,012$ ). Auch nach einem chemotherapiefreiem Intervall war in dieser

Subgruppe immer noch eine signifikante Reduktion der Ausgangsfunktion feststellbar ( $549 \pm 173 \mu\text{g/kg/h}$ ;  $p=0.025$ ). Sowohl ICG-PDR als auch die Standard Bluttests waren in dieser Studie nicht in der Lage die unterschiedlichen Regenerationsgruppen zu diskriminieren.

### **Technische Machbarkeit des LiMAX-Tests bei ECMO-Patienten (PUBLIKATION 2)**

Hinsichtlich der technischen Machbarkeit des LiMAX-Tests unter extrakorporaler Oxygenierung konnten 4 Patienten (A-D) untersucht werden. Patient A entwickelte im Rahmen eines pneumogenen ARDS ein fulminantes Multiorganversagen. Zum Zeitpunkt der Leberfunktionstestung betrug das indirekte Serumbilirubin des Patienten bereits  $23,2 \text{ mg/dl}$  mit korrespondierend deutlich erhöhten Transaminasen (AST  $5582 \text{ U/l}$ , ALT  $567 \text{ U/l}$ ). In der dynamischen Leberfunktionstestung zeigte der Patient einen deutlichen reduzierten LiMAX von  $20 \mu\text{g/kg/h}$  und verstarb am Folgetag im Multiorganversagen. Patient B entwickelte ein ARDS im Rahmen einer Aspirationspneumonie bei kompliziertem postoperativen Verlauf nach thorako-abdomineller Ösophagusresektion. Im klinischen Verlauf zeigte der Patient ebenso deutlich erhöhte Transaminasen (AST  $1291 \text{ U/l}$ , ALT  $544 \text{ U/l}$ ) begleitend von einem Serumbilirubin von  $9 \text{ mg/dl}$  sowie Nachweis einer sonographischen Lebervenenstauung. Die mittels LiMAX bestimmte enzymatische Leberfunktion betrug  $65 \mu\text{g/kg/h}$ . Als Resultat der Messergebnisse erhielt der Patient eine zweite Hergabe-Kanüle in die kontralaterale Femoralvene sowie eine Reduktion der Beatmungsdrücke und des PEEP-Niveaus. Hierunter ergab sich eine kontinuierliche Besserung der Blutparameter. Nichtsdestotrotz verstarb der Patient an den Folgen einer intrazerebralen Blutung.

Sowohl Patient C als auch D zeigten sich im Rahmen einer infekt-exazerbierten Zystischen Fibrose pulmonal dekompensiert und benötigten extrakorporale Membranoxygenierung als Bridging zur Lungentransplantation. Beide Patienten erhielten einen LiMAX-Test zur Evaluierung einer möglichen Leberbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung. Patient D zeigte hierbei neben einer isolierten Bilirubinerhöhung keine klinischen Zeichen einer Leberinsuffizienz. Der LiMAX des entsprechenden Patienten zeigte sich normwertig ( $332 \mu\text{g/kg/h}$ ). Leider verstarb der Patient im klinischen Verlauf an einer fulminanten Lungenembolie. Patient C zeigte auch keine führenden laborchemischen Auffälligkeiten, konstatierte jedoch eine reduzierte enzymatische Leberfunktion von  $232 \mu\text{g/kg/h}$ . Folgend konnte der Patient erfolgreich transplantiert werden. In der regulären Nachbeobachtungszeit zeigte der Patient nun erste Zeichen einer zirrhotischen Leberkonfiguration mit begleitender Splenomegalie.

### **Evaluierung des Einfluss von Allgemeinanästhesie auf die dynamische Leberfunktion (PUBLIKATION 3)**

In „leber-gesunden“ Probanden wurde zunächst ein Referenzbereich für den LiMAx-Test definiert. In dieser Gruppe (n=86) wurde ein mittlerer LiMAx von  $430 \pm 86 \mu\text{g/kg/h}$  konstatiert (IQR 365 – 478  $\mu\text{g/kg/h}$ ). Als Definition des Normalwertes wurde das 5. Perzentile der Datengesamtheit verwendet. Der berechnete untere Grenzwert des Normalbereiches für den LiMAx betrug 311  $\mu\text{g/kg/h}$ , welches den bisherig verwendeten Grenzwert von  $>315 \mu\text{g/kg/h}$  als validiert zeigt. Weiterhin zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen LiMAx und BMI sowie Alter der Probanden. Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts ( $p=0,997$ ).

In der Subgruppe des Kontrollkollektiv, das eine zweite Leberfunktionsmessung am Folgetag erhielt, betrug der LiMAx  $490 \pm 118 \mu\text{g/kg/h}$  bzw.  $483 \pm 131 \mu\text{g/kg/h}$  mit einer mittleren Differenz von  $-1 \pm 13 \%$ . Die entsprechende Intraklassenkorrelation wurde als 0,85 mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,69 – 0,93 errechnet.

In der operativen Gruppe unterzogen sich 12 Patienten arthroskopischen Eingriffen und 9 Patienten extra-abdomineller Hernien- bzw. Schilddrüsenchirurgie mit einer mittleren Anästhesiedauer von  $91 \pm 48 \text{ min}$ . Jede Narkose erfolgte als balancierte Anästhesie mit volatilen Narkotika (Sevofluran, Desfluran) und Opiaten (Fentanyl, Remifentanyl) sowie einer Narkoseeinleitung durch Propofol und ggf. Rocuronium zur endotrachealen Intubation. In dieser Gruppe zeigten sich LiMAx-Werte von  $357 \pm 60 \mu\text{g/kg/h}$  präoperativ sowie  $350 \pm 67 \mu\text{g/kg/h}$  am 1. postoperativen Tag. Dies entspricht einer mittleren Differenz von  $2 \pm 11 \%$  und einem ICC von 0,81 (95% Konfidenzintervall 0,60 – 0,92).

### **Prognostische Bedeutung der enzymatischen Leberfunktion bei Patienten mit Leberzirrhose (PUBLIKATION 4)**

In diese Subanalyse sind 142 Patienten mit einem mittleren Alter von  $55,1 \pm 6,8$  Jahren und einem mittleren MELD von  $16 \pm 5$  aus der Hauptstudie eingeflossen. Der globale CLDQ betrug  $5,04 \pm 1,13$  mit folgenden Subwerten: Abdominale Symptome  $5,54 \pm 1,13$ ; Müdigkeit  $4,08 \pm 1,53$ ; Systemische Symptome  $5,31 \pm 1,27$ ; Aktivität  $5,38 \pm 1,53$ ; Emotionale Funktion  $5,38 \pm 1,18$  und Sorgen  $4,56 \pm 1,58$ .

Die Analyse der Kohorte zeigte keinen Einfluss der Krankheitsätiologie, Geschlechts oder Alter auf den globalen CLDQ und seine Subskalen. Die univariaten Analyse zeigte keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen den Leberfunktionsparametern LiMAx, ICG-PDR und MELD sowie zwischen globalen CLDQ und seinen Subskalen. Wohingegen der Child-Pugh-

Score (CPS) signifikant mit den globalen CLDQ und Müdigkeit sowie abdominellen Symptomen negativ korrelierte ( $r = 0,213$ ,  $p = 0,011$ ;  $r = 0,285$ ,  $p = 0,001$  bzw.  $r = 0,258$ ,  $p = 0,002$ ). Selbige Zusammenhänge ließen sich für MELDNa eruieren ( $r = 0,179$ ,  $p = 0,033$ ;  $r = 0,198$ ,  $p = 0,018$  bzw.  $r = 0,263$ ,  $p = 0,002$ ). Der globale CLDQ war mit folgenden Parametern assoziiert: Albumin, Pseudocholinesterase, Serumprotein, Aszitesgrad, CPS, MELDNa (Serumnatrium modifizierter MELD), Triglyceride, Cholesterin, Hämoglobin und Natrium. Jegliche dieser Variablen zeigten ebenso signifikante Assoziationen in mindestens drei Subskalen des CLDQ. Multivariat unabhängige Faktoren für den globalen CLDQ ( $R^2 = 0,474$ ) waren Aszitesgrad ( $B_s = 0,486$ ;  $p < 0,001$ ) und Pseudocholinesterase ( $B_s = 0,196$ ;  $p = 0,002$ ).

## Diskussion

---

Mit der vorliegenden Dissertation wurde die Testmethodik des  $^{13}\text{C}$ -basierten Leberfunktionstests LiMAx weiter verbessert und weitere klinische Evidenz für den Einsatz des Tests bereitgestellt. Im Kontext von chemotherapeutischer Leberschädigung konnte erstmalig in der Literatur für ein Testverfahren der Einfluss von Chemotherapie auf die Leberfunktion und die anschließende Leberregeneration in einer kontrollierten prospektiven Patientenkohorte untersucht werden. Im Falle einer adjuvanten Oxaliplatin-basierten Chemotherapie zeigt sich nach einer deutlichen Reduktion der Leberfunktion eine inter-individuell unterschiedlich schnelle Regeneration mit Zeitintervallen von 4 Wochen bis mehr als 8 Wochen.

Dies ist im speziellen relevant, da die Ergebnisse bisheriger Studien ein chemotherapiefreies Intervall von 6 bis 8 Wochen suggerieren um eine leberchirurgische Eingriffe ohne erhöhte Morbidität und Mortalität durchzuführen [20,42,23,15]. Die digitale Lebervolumetrie auf Basis der präoperativen Schnittbildgebung mit Bestimmung des postoperativ verbleibenden Lebergewebes (FLRV, future liver remnant volume) zur Risikoevaluation vor ausgedehnten Resektionen ist im Falle kürzlich applizierter Chemotherapie sowie des begleitenden Parenchymschadens als unzureichend einzuschätzen [18,43]. Eine mögliche Lösung der Problematik ist daher die Kombination volumetrischer Daten mit einer funktionellen Bewertung der Parenchymqualität. Derartige klinische Algorithmen sind sowohl für den LiMAx-Test als auch ICG-Test und verschiedene hepatobiliäre Szintigraphieverfahren beschrieben [2,38,44]. Speziell für den LiMAx besteht eine gute Datengrundlage zur leberfunktionsadaptierten Resektionsentscheidung.

In unserer Studie zeigten die Standard-Leberfunktionsparameter keine relevanten Auffälligkeiten im Rahmen der Chemotherapie. ICG-PDR war zwar in der Lage eine hepatische Schädigung durch stattgehabte Chemotherapie zu erkennen, konnte jedoch keinen sinnvollen

Regenerationsverlauf detektieren. In Summe suggerieren die gewonnenen Daten der prospektiven Studie den Einsatz dynamischer Testverfahren zur erweiterten präoperativen Abklärung nach stattgefundenener präoperativer Chemotherapie sowie die Bestimmung eines patienten-individuellen Chemotherapie-freien Intervalls vor geplanter Leberteileresektion.

In einer anderen Arbeit (PUBLIKATION 2) konnte erstmalig in der Literatur die technische Machbarkeit von  $^{13}\text{C}$ -Atemtests bei Patienten unter laufender ECMO-Therapie gezeigt werden. Weiterhin waren alle gewonnenen Daten der Leberfunktionsmessung mittels LiMAX im Einklang mit den Standard Laborparametern, klinischem Verlauf der jeweiligen Patienten sowie der bisherigen Studienergebnisse zum LiMAX-Test. Potentiell zukünftige Einsatzfelder des Testverfahrens sind vor allem als prognostischer Marker zum klinischen Verlauf des ECMO-pflichtigen Patienten und der Diagnostik von Zystischer Fibrose assoziierter Lebererkrankung (CFLD) zu sehen. Kaffarnik et al. zeigten bereits den prognostischen Wert des LiMAX für Mortalität und prolongierten Verlauf im septischen Schock (Cut-off 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ , Sensitivität 100%, Spezifität 77%) [25]. Eine analoge Validierung des bekannten Cut-off kann jedoch nur in einem größeren ECMO-Kollektiv erfolgen.

Die Diagnostik der CFLD auf der anderen Seite ist ebenso problematisch, da die Standard Leberfunktionstests häufig unverändert und die Ultraschalldiagnostik keine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist [45,46]. Auch Leberbiopsien sind häufig durch die fokale Verteilung der multilokulären biliären Zirrhose als dominanter Typ der CFLD nicht aussagekräftig [45]. Patient C aus unserer Kohorte hatte bereits eine reduzierte enzymatische Leberfunktion (LiMAX), zeigte aber keine radiologischen Zeichen einer Zirrhose. Nichtsdestotrotz entwickelte der Patient im Nachbeobachtungszeitraum erste Leberzirrhosezeichen. Unter der Annahme, dass sich metabolische Alterationen vor den manifesten radiologischen Veränderungen zeigten, könnte der LiMAX-Test auch hier zukünftig ein diagnostisches Potential besitzen [47,48].

Im Vorfeld zu PUBLIKATION 3 konnte der LiMAX-Test bereits als ein valider Test zur Risikostratifizierung zur Erfassung und Planung der postoperativ verbleibenden Leberfunktion vor und nach leberchirurgischen Eingriffen identifiziert werden [2,49]. Die hier durchgeführte Studie hatte das Ziel potentielle Einflussfaktoren der Allgemeinanästhesie auf die Testresultate und die Reliabilität des Tests zu identifizieren. Hierbei zeigte der LiMAX-Test sowohl in der gesunden Kontrollgruppe als auch der operativen Kohorte eine exzellente Intraklassenkorrelation als Reliabilitätsmaß. Dies mag auch theoretisch durch die anderen biochemischen Abbaumechanismen der verwendeten Pharmaka erklärt sein. Wohingegen die meisten volatilen Anästhetika über Cytochrom P (CYP) 450 2E1 bzw. Fentanyl über CYP 450 3A4 abgebaut werden und Propofol renaler Clearance unterliegt, wird das im Rahmen des LiMAX-Test



eingesetzte Methacetin über CYP 450 1A2 verstoffwechselt. Weiterhin konnte anhand der Datenlage der Studie der bisherig verwendete Referenzwert des Tests ( $>315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) verifiziert werden.

PUBLIKATION 4 ist die erste uns bekannte Studie welche sich auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten, die sich speziell der Evaluation zur Lebertransplantation unterzogen haben, untersucht. Wie bereits in vorherigen Studien zeigte sich auch in unserer Analyse, dass die klinischen Standardmarker zur Determinierung des Krankheitsgrades (MELD, Child-Pugh-Score, etc.) nur unzureichend mit der subjektiven Krankheitswahrnehmung des Patienten korrelieren [33,50-52]. Auch die von uns evaluierten dynamischen Leberfunktionstests LiMAX und ICG-PDR konnten keinen zufriedenstellenden Zusammenhang zur jeweiligen Lebensqualität des Patienten zeigen. Hingegen identifizierte unsere multivariate Analyse den Aszitesgrad sowie eine erniedrigte Pseudocholinesterase als bedeutende Einflussfaktoren mit einhergehend reduzierter Lebensqualität.

Aszites und seine klinischen Komplikationen (Hydropische Dekompensation, Rezidivierende Hospitalisierung, spontan bakterielle Peritonitiden, etc.) war schon in früheren Arbeiten als ein wichtiger Faktor dargestellt wurden [53]. Als neuen Surrogatparameter der Lebensqualität konnte unsere Arbeit die Pseudocholinesterase (PchE) identifizieren. Obwohl PchE als Syntheseparameter gilt, ist die Reduktion der Serumaktivität nicht nur als hepatozelluläre Dysfunktion zu interpretieren. Ebenso tragen der hypermetabole Status des Zirrhosepatienten, anhaltende Inflammation, Protein-Energie Malnutrition (PEM), der Verlust durch Aszitesparacentesen und die veränderte Flüssigkeitsdistribubtion zur Reduktion der PchE bei [60,61]. Speziell PEM ist in früheren Arbeiten mit schlechter Prognose und reduzierter Lebensqualität assoziiert wurden [54-56]. Sowohl Aszites- als auch Ernährungsmanagement sollten daher entscheidende Pfeiler in der Therapie des Zirrhosepatienten darstellen.

Mit den innerhalb der in dieser Dissertation zusammengefassten Arbeiten konnte die klinische Rationale zum Einsatz des dynamischen Leberfunktionstests LiMAX weiter untermauert werden. Die bisherige Evidenz zum Einsatz des LiMAX-Test in der perioperativen Routine könnte anhand der vorliegenden Daten um neue potentielle Indikationen (chemotherapeutische Hepatotoxizität, ECMO-pflichtiges ARDS) erweitert werden. Weitere Studien zur Evaluierung zukünftiger Anwendungsgebiete des LiMAX-Test sollten nach unserer Auffassung neben den hier skizzierten Indikationen auch im Bereich der non-invasiven Leberzirrhosedagnostik und –therapie sowie der leberfunktionsadaptierten Arzneimitteltherapie liegen [29].

## Literaturverzeichnis

---

1. Sherlock S. DJ (1997) Diseases of the liver and biliary system. Tenth Edition ed: Blackwell Science
2. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S, Niehues SM, Schwabe M, Lemke AJ, Neuhaus P (2009) Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Annals of surgery* 250 (1):119-125. doi:10.1097/SLA.0b013e3181ad85b5
3. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P (2010) 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* 12 (2):139-146. doi:10.1111/j.1477-2574.2009.00151.x
4. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Puhl G, Pratschke J, Neuhaus P (2010) How to define initial poor graft function after liver transplantation? - a new functional definition by the LiMAx test. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 23 (10):1023-1032. doi:10.1111/j.1432-2277.2010.01089.x
5. Lock JF, Malinowski M, Schwabauer E, Martus P, Pratschke J, Seehofer D, Puhl G, Neuhaus P, Stockmann M (2011) Initial liver graft function is a reliable predictor of tacrolimus trough levels during the first post-transplant week. *Clinical transplantation* 25 (3):436-443. doi:10.1111/j.1399-0012.2010.01264.x
6. Jara M, Reese T, Malinowski M, Valle E, Seehofer D, Puhl G, Neuhaus P, Pratschke J, Stockmann M (2015) Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAx algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 17 (7):651-658. doi:10.1111/hpb.12424
7. Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, DeMatteo R, Garden OJ, Blumgart LH, Fong Y (2007) Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *Journal of the American College of Surgeons* 204 (5):753-761; discussion 761-753. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2006.12.036
8. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, Belghiti J, Piedbois P, Guimbaud R, Nordlinger B, Bugat R, Lazorthes F, Bedenne L (2006) Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (31):4976-4982. doi:10.1200/JCO.2006.06.8353
9. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, Levitt R, Rowland K, Nair S, Sargent DJ, Donohue JH (2005) Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (36):9243-9249. doi:10.1200/JCO.2005.07.740
10. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghemard O, Levi F, Bismuth H (2004) Rescue surgery for unresectable colorectal

liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Annals of surgery* 240 (4):644-657; discussion 657-648

11. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crino L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G (2007) Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (13):1670-1676. doi:10.1200/JCO.2006.09.0928

12. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Kohne CH (2010) Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *The lancet oncology* 11 (1):38-47. doi:10.1016/S1470-2045(09)70330-4

13. Garufi C, Torsello A, Tumolo S, Ettore GM, Zeuli M, Campanella C, Vennarecci G, Mottolese M, Sperduti I, Cognetti F (2010) Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. *British journal of cancer* 103 (10):1542-1547. doi:10.1038/sj.bjc.6605940

14. Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Levi F, Giacchetti S, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R (2006) Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (31):4983-4990. doi:10.1200/JCO.2006.05.8156

15. 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 (2006) Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (13):2065-2072. doi:10.1200/JCO.2005.05.3074

16. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, Rougier P, Nordlinger B (2006) Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Annals of surgery* 243 (1):1-7

17. Reissfelder C, Brand K, Sobiegalla J, Rahbari NN, Bork U, Schirmacher P, Buchler MW, Weitz J, Koch M (2014) Chemotherapy-associated liver injury and its influence on outcome after resection of colorectal liver metastases. *Surgery* 155 (2):245-254. doi:10.1016/j.surg.2013.07.022

18. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B (2004) Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 15 (3):460-466

19. 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 (2008) 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* 371 (9617):1007-1016. doi:10.1016/S0140-6736(08)60455-9
20. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, Bachellier P, Jaeck D (2008) Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Annals of surgery* 247 (1):118-124. doi:10.1097/SLA.0b013e31815774de
21. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S (2001) Liver biopsy. *The New England journal of medicine* 344 (7):495-500. doi:10.1056/NEJM200102153440706
22. Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Cooppan RM, Naran AD, Pirie D, Pudifin DJ (1986) Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1 (8480):523-525
23. Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M (2007) Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *British journal of cancer* 96 (7):1037-1042. doi:10.1038/sj.bjc.6603670
24. Afolabi P, Wright M, Wootton SA, Jackson AA (2013) Clinical utility of 13C-liver-function breath tests for assessment of hepatic function. *Digestive diseases and sciences* 58 (1):33-41. doi:10.1007/s10620-012-2340-z
25. Kaffarnik MF, Lock JF, Vetter H, Ahmadi N, Lojewski C, Malinowski M, Neuhaus P, Stockmann M (2013) Early diagnosis of sepsis-related hepatic dysfunction and its prognostic impact on survival: a prospective study with the LiMAX test. *Critical care* 17 (5):R259. doi:10.1186/cc13089
26. Formica F, Avalli L, Colagrande L, Ferro O, Greco G, Maggioni E, Paolini G (2010) Extracorporeal membrane oxygenation to support adult patients with cardiac failure: predictive factors of 30-day mortality. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 10 (5):721-726. doi:10.1510/icvts.2009.220335
27. Peek GJ, Killer HM, Sosnowski MA, Firmin RK (2002) Modular extracorporeal life support for multiorgan failure patients. *Liver* 22 Suppl 2:69-71
28. Lock JF, Kotobi AN, Malinowski M, Schulz A, Jara M, Neuhaus P, Stockmann M (2013) Predicting the prognosis in acute liver failure: results from a retrospective pilot study using the LiMAX test. *Annals of hepatology* 12 (4):556-562
29. Jara M, Malinowski M, Luttgert K, Schott E, Neuhaus P, Stockmann M (2015) Prognostic value of enzymatic liver function for the estimation of short-term survival of liver transplant candidates: a prospective study with the LiMAX test. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 28 (1):52-58. doi:10.1111/tri.12441
30. Goldacre MJ (2009) Demography of aging and the epidemiology of gastrointestinal disorders in the elderly. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 23 (6):793-804. doi:10.1016/j.bpg.2009.10.008
31. Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study G (2007) The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 45 (3):797-805. doi:10.1002/hep.21563
32. Younossi ZM, Boparai N, Price LL, Kiwi ML, McCormick M, Guyatt G (2001) Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. *The American journal of gastroenterology* 96 (7):2199-2205. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03956.x

33. Saab S, Ibrahim AB, Shpaner A, Younossi ZM, Lee C, Durazo F, Han S, Esrason K, Wu V, Hiatt J, Farmer DG, Ghobrial RM, Holt C, Yersiz H, Goldstein LI, Tong MJ, Busuttil RW (2005) MELD fails to measure quality of life in liver transplant candidates. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 11 (2):218-223. doi:10.1002/lt.20345
34. Riordan SM, Williams R (1997) Treatment of hepatic encephalopathy. *The New England journal of medicine* 337 (7):473-479. doi:10.1056/NEJM199708143370707
35. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000). *The New England journal of medicine* 342 (18):1301-1308. doi:10.1056/NEJM200005043421801
36. Jara M, Bednarsch J, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, Jung T, Stockmann M (2015) Reliable assessment of liver function using LiMAx. *The Journal of surgical research* 193 (1):184-189. doi:10.1016/j.jss.2014.07.041
37. Paumgartner G (1975) The handling of indocyanine green by the liver. *Schweizerische medizinische Wochenschrift* 105 (17 Suppl):1-30
38. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, Takayama T, Makuuchi M (2003) One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Archives of surgery* 138 (11):1198-1206; discussion 1206. doi:10.1001/archsurg.138.11.1198
39. Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J (1997) Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *The British journal of surgery* 84 (9):1255-1259
40. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D (1999) Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 45 (2):295-300
41. Hauser W, Schnur M, Steder-Neukamm U, Muthny FA, Grandt D (2004) Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire. *European journal of gastroenterology & hepatology* 16 (6):599-606
42. Andreou A, Kopetz S, Maru DM, Chen SS, Zimmitti G, Brouquet A, Shindoh J, Curley SA, Garrett C, Overman MJ, Aloia TA, Vauthey JN (2012) Adjuvant chemotherapy with FOLFOX for primary colorectal cancer is associated with increased somatic gene mutations and inferior survival in patients undergoing hepatectomy for metachronous liver metastases. *Annals of surgery* 256 (4):642-650
43. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, Zhu AX, Brezault C, Soubrane O, Abdalla EK, Vauthey JN, Mentha G, Terris B (2010) Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology* 56 (4):430-439. doi:10.1111/j.1365-2559.2010.03511.x
44. de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, Roelofs JJ, Busch OR, Gouma DJ, Bennink RJ, van Gulik TM (2010) Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 14 (2):369-378. doi:10.1007/s11605-009-1085-2

45. Potter CJ, Fishbein M, Hammond S, McCoy K, Qualman S (1997) Can the histologic changes of cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease be predicted by clinical criteria? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 25 (1):32-36
46. Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, Lewindon PJ (2008) Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 7 (3):215-221. doi:10.1016/j.jcf.2007.08.001
47. Malinowski M, Jara M, Luttgert K, Orr J, Lock JF, Schott E, Stockmann M (2014) Enzymatic Liver Function Capacity Correlates with Disease Severity of Patients with Liver Cirrhosis: A Study with the LiMAX Test. *Digestive diseases and sciences* 59 (12):2983-2991. doi:10.1007/s10620-014-3250-z
48. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Scharfenberg A, Morawietz L, Neuhaus P (2012) Accurate Diagnosis and Grading of Cirrhosis using the new LiMAX test. *Journal of hepatology* 56:389-548
49. Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Hoppe S, Rohl RI, Niehues SM, Neuhaus P, Stockmann M (2012) Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. doi:10.1007/s00423-012-0972-2
50. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, Loguercio C, Apolone G, Niero M, Abbiati R, Italian Study Group for quality of life in c (2001) Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 120 (1):170-178
51. Hauser W, Holtmann G, Grandt D (2004) Determinants of health-related quality of life in patients with chronic liver diseases. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2 (2):157-163
52. Sumskiene J, Sumskas L, Petrauskas D, Kupcinskas L (2006) Disease-specific health-related quality of life and its determinants in liver cirrhosis patients in Lithuania. *World journal of gastroenterology : WJG* 12 (48):7792-7797
53. Sola E, Watson H, Graupera I, Turon F, Barreto R, Rodriguez E, Pavesi M, Arroyo V, Guevara M, Gines P (2012) Factors related to quality of life in patients with cirrhosis and ascites: relevance of serum sodium concentration and leg edema. *Journal of hepatology* 57 (6):1199-1206. doi:10.1016/j.jhep.2012.07.020
54. Kondrup J (2006) Nutrition in end stage liver disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 20 (3):547-560. doi:10.1016/j.bpg.2006.02.001
55. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, Caregaro L (2001) Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 17 (6):445-450
56. Tajika M, Kato M, Mohri H, Miwa Y, Kato T, Ohnishi H, Moriwaki H (2002) Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutrition* 18 (3):229-234

### **III. Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Jan Bednarsch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema *„Einsatz des 13C-Leberfunktionstests LiMAx im Kontext Oxaliplatin-basierter Chemotherapie und extrakorporaler Membranoxygenierung sowie Allgemeinanästhesie“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

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

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

Berlin, den 01.03.2016

---

Jan Bednarsch

## Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Jan Bednarsch hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### Publikation 1:

*Effects of oxaliplatin-based chemotherapy on liver function - an analysis of impact and functional recovery using the LiMax test.*

Jara M\*, **Bednarsch J\***, Malinowski M, Pratschke J, Stockmann M.

Langenbeck's Archives of Surgery 2015

\*contributed equally

**70 %**

### Beitrag im Einzelnen:

Erweiterung des bestehenden Ethikantrags (Amendment) zur Fallzahlerhöhung, Aufbau der organisatorischen Infrastruktur mit Zuweisern, Patientenrekrutierung und Organisation der Studie, Durchführung aller dynamischer Leberfunktionentestung, klinische Datenerhebung, statistische Auswertung, Erstellen der Graphiken und Tabellen, Schreiben und Einreichen des Papers, Antwort auf die Fragen der Reviewer, Revision und Wiedereinreichen, Korrespondenz mit den Editoren bis zur Veröffentlichung.

### Publikation 2

*C<sup>13</sup> Breath Tests Are Feasible in Patients With Extracorporeal Membrane Oxygenation Devices.*

**Bednarsch J**, Menk M, Malinowski M, Weber-Carstens S, Pratschke J, Stockmann M.

Artificial Organs 2015

**75%**

### Beitrag im Einzelnen:

Retrospektive Datenerhebung, deskriptive Auswertung der Daten, Erstellen der Graphiken und Tabellen, Schreiben und Einreichen des Papers, Antwort auf die Fragen der Reviewer, Revision und Wiedereinreichen, Korrespondenz mit den Editoren bis zur Veröffentlichung.



### Publikation 3

*Reliable assessment of liver function using LiMax.*

Jara M, **Bednarsch J**, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, Jung T, Stockmann M.

Journal of Surgical Research 2014.

**35%**

#### Beitrag im Einzelnen:

Patientenrekrutierung und Organisation der Studie, Durchführung dynamischer Leberfunktionstestungen, klinische Datenerhebung, Mitarbeit bei der statistischen Auswertung, Mitarbeit bei der Skizzierung des Manuskripts.

### Publikation 4

*Predictors of quality of life in patients evaluated for liver transplantation*

Jara M, **Bednarsch J**, Malinowski M, Luttgert K, Orr J, Puhl G, Seehofer D, Neuhaus P, Stockmann M.

Clinical Transplantation 2014

**40%**

#### Beitrag im Einzelnen:

Durchführung dynamischer Leberfunktionstestungen, klinische Datenerhebung, statistische Auswertung des Datensatzes, Mitarbeit bei der Erstellung des Manuskript

Berlin, den 01.03.2016

---

Jan Bednarsch

#### IV. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

##### **Publikation 1:**

Effects of oxaliplatin-based chemotherapy on liver function - an analysis of impact and functional recovery using the LiMAx test.

Jara M\*, **Bednarsch J\***, Malinowski M, Pratschke J, Stockmann M.

Langenbeck's Archives of Surgery 2016 401(1):33-41

\*contributed equally

<http://dx.doi.org/10.1007/s00423-015-1352-5>





















Publikation 2:

C<sup>13</sup> Breath Tests Are Feasible in Patients With Extracorporeal Membrane Oxygenation Devices.

**Bednarsch J**, Menk M, Malinowski M, Weber-Carstens S, Pratschke J, Stockmann M.

Artificial Organs 2016 40(7):692-8

<http://dx.doi.org/10.1111/aor.12634>

















Publikation 3:

Reliable assessment of liver function using LiMAx.

Jara M, **Bednarsch J**, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, Jung T, Stockmann M.

Journal of Surgical Research 2015 193(1):184-9

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2014.07.041>















Publikation 4:

Predictors of quality of life in patients evaluated for liver transplantation

Jara M, **Bednarsch J**, Malinowski M, Luttgert K, Orr J, Puhl G, Seehofer D, Neuhaus P, Stockmann M.

Clinical Transplantation 2014 28(12):1331-8

<http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12426>



















## **V. Lebenslauf**

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

## VI. Publikationen

### Originalarbeiten

*Preliminary study on liver function changes after trisectionectomy with versus without prior portral vein embolization*

Malinowski M, Lock JF, Seehofer D, Gebauer B, Schulz A, Demiel L, **Bednarsch J**, Stary V, Neuhaus P, Stockmann M

Surgery Today 2016

*Effects of oxaliplatin-based chemotherapy on liver function-an analysis of impact and functional recovery using the LiMAx test*

Jara M\*, **Bednarsch J\***, Malinowski M, Pratschke J, Stockmann M

(\*contributed equally)

Langenbeck's Archives of Surgery 2016

*C<sup>13</sup> Breath Tests Are Feasible in Patients With Extracorporeal Membrane Oxygenation Devices*

**Bednarsch J**, Menk M, Malinowski M, Weber-Carstens S, Pratschke J, Stockmann M

Artificial Organs 2016

*Reliable Assessment of liver function using LiMAx*

Jara M, **Bednarsch J**, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, Jung T, Stockmann M

Journal of Surgical Research 2015

*Predictors of quality of life in patients evaluated for liver transplantation*

Jara M, **Bednarsch J**, Lüttgert K, Malinowski M, Seehofer D, Neuhaus P, Stockmann M

Clinical Transplantation 2014

*Accidentally Ingested Toothpicks Causing Severe Gastrointestinal Injury: A Practical Guideline for Diagnosis and Therapy Based on 136 Case Reports*

Steinbach C, Stockmann M, Jara M, **Bednarsch J**, Lock JF

World Journal of Surgery 2014

*Essential roles of Tshz1/TSHZ1 in olfactory bulb development and olfaction*

Ragancokova D, Rocca E, Oonk A, Schulz H, Rohde E, **Bednarsch J**, Feenstra I, Pennings R, Wende H, Garratt A

Journal of Clinical Investigation 2014

Case Reports:

*Noninvasive Diagnosis of chemotherapy induced liver injury by LiMAx Test – a case report and review of the literature*

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

BMC Research Notes 2015

Reviews:

*Enhancing safety in liver surgery using a new diagnostic tool for evaluation of actual liver function capacity (The LiMAx test)*

Jara M, **Bednarsch J**, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, Seehofer D, Neuhaus P, Stockmann M

Deutsche Medizinische Wochenschrift 2014

Vorträge:

*Influence of Oxaliplatin-based Chemotherapy on Liver Function*

Workshop für experimentelle und klinische Lebertransplantation und Hepatologie 2014, Wilsede, Deutschland

*Reliability of the LiMAx test*

LiMAx Workshop 2014, Berlin, Deutschland

*Effects of oxaliplatin-based chemotherapy on actual liver function capacity*

IASGO 2014, Wien, Österreich

*Auswirkung oxaliplatin-basierter Chemotherapie auf die Leberfunktion*

DGCH 2015, München, Deutschland

*Liver function capacity is impaired by postoperative bile leakage after partial liver resection*

E-AHPBA 2015, Manchester, England

*Effects of oxaliplatin-based chemotherapy on actual liver function capacity*

E-AHPBA 2015, Manchester, England

*Einfluss von postoperativer Galleleckage nach Leberteilresektion auf die Leberregeneration*

Workshop für experimentelle und klinische Lebertransplantation und Hepatologie 2015, Wilsede, Deutschland

*Sind LiMAx Messungen unter laufender ECMO-Therapie möglich?*

LiMAx Workshop 2015, Berlin, Deutschland

*Neoadjuvante Chemotherapie bei kolorektalen Lebermetastasen – Indikation für den LiMAx Test?*

LiMAx Workshop 2015, Berlin, Deutschland

*Die Auswirkung von Oxaliplatin-basierter Chemotherapie auf die dynamische Leberfunktion ist variabel – Eine Studie über Funktionsbeeinträchtigung und Regeneration der dynamischen Leberfunktion*

DGAV 2015, Leipzig, Deutschland

*Einfluss postoperativer Galleleckage nach Leberteilresektion auf die Leberregeneration*

DGAV 2015, Leipzig, Deutschland

## **VII. Danksagung**

Zu allererst möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Martin Stockmann für seine Förderung und sein uneingeschränktes Vertrauen sowie Unterstützung bei der Durchführung der Promotion und der korrespondierenden klinischen Studien bedanken. Durch seinen Rat und die mir eingeräumte Freiheit konnte ich mich wissenschaftlich entfalten und eine selbständige Arbeitsweise entwickeln, die mir diese Promotion möglich gemacht hat.

Ebenso gilt mein Dank Prof. Dr. med. Peter Neuhaus für die organisatorische Unterstützung der Promotion an der Klinik für Allg., Viszeral- und Transplantationschirurgie der Charité Berlin.

Für Ihre ständige Unterstützung, auch bei weiteren wissenschaftlichen Projekten, bedanke ich mich zudem bei allen Arbeitsgruppenmitgliedern der Workgroup for the Liver, im Besonderen bei Dr. med. univ. Maximilian Jara, Dr. med. Maciej Malinowski, Dr. med. Johan Lock, Dr. rer. nat. Tilo Wunsch und Frau Elisabeth Blüthner.

Ein ganz besonderer Dank gilt Dr. med. Wenzel Schöning, der mich während seiner Berliner Zeit nicht nur wissenschaftlich, sondern auch in meiner klinischen Ausbildung stark unterstützte und meinen aktuellen Kollegen Dr. med. Georg Lurje für seine allgemeine wissenschaftliche Ausbildung.

Zudem möchte ich mich bei allen Studienpatienten und –probanden für ihre Mitarbeit und bei allen Ärzten und weiteren Mitarbeitern der Klinik für Allg., Viszeral- und Transplantationschirurgie bedanken. Großer Dank gilt ebenso meinen ambulanten onkologischen Kooperationspartnern Frau Natalia Wiener, Dr. med. Uwe Peters und Frau Dr. med. Sabine Säuberlich-Knigge.

Zu guter Letzt gilt mein Dank meiner Familie, die mich auf meinem bisherigen wissenschaftlichen Weg immer unterstützt hat.