

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

DISSERTATION

Perioperatives Monitoring der Klatskin-Tumore mittels
LiMAX-Test

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sina Lehmann

aus Rüdersdorf

Datum der Promotion: 14.02.2014

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1. ABSTRAKT	6
2. EINLEITUNG	10
2.1. Klatskin-Tumor	10
2.1.1. Definition und Pathologie	10
2.1.2. Epidemiologie und Ätiologie	10
2.1.3. Klassifikation	11
2.1.4. Klinische Symptome und Diagnostik	13
2.1.5. Therapie und Prognose	15
2.1.6. Embolisation und Leberfunktion	18
2.2. Präoperative Evaluation der Patienten	20
2.2.1. Laborwerte	20
2.2.2. Computertomographie	21
2.2.3. Volumetrie und Resektionsplanung	21
2.2.4. Leberfunktionstests	22
2.2.5. ICG-Indocyaningrün als Leberfunktionstest	24
2.2.6. LiMAx-Atemtest als Leberfunktionstest	25
3. FRAGESTELLUNG	26
4. MATERIAL UND METHODEN	27
4.1. Patienten und Studiendesign	27
4.2. Durchführung der Embolisation	29
4.3. Ethikkommission	30
4.4. Ablauf des ICG-Tests	30
4.4.1. Messmethodik und Funktionsweise ICG	32
4.5. ¹³C- Atemtest	33
4.5.1. Testprinzip von ¹³ C-Atemtests	33
4.5.2. Funktionsweise des Infrarotspektrometers	34
4.5.3. Berechnung und Darstellung von ¹³ C-Atemtestergebnissen	36
4.6. LiMAx-Atemtest	38
4.6.1. ¹³ C- Methacetin Lösung	40
4.6.2. Oxidative Demethylierung von ¹³ C-Methacetin	41

4.6.3.	Testdurchführung LiMAx-Atemtest.....	42
4.6.4.	Berechnung des LiMAx-Wertes.....	43
4.7.	CT-Volumetrie.....	44
4.7.1.	Berechnung des Linkslateralen Leberlappens (LiLL)	45
4.7.2.	Berechnung des Anteils des LiLL am LiMAx-Wert (absoluter Wert).....	45
4.7.3.	Berechnung des Lebergewichtes in %/KG vom LiLL	46
4.8.	Klinikaufenthalt	46
4.9.	Statistik	47
4.9.1.	Bland Altman Plot.....	47
4.9.2.	T-Test.....	48
4.9.3.	Wilcoxon-Test	48
4.9.4.	Mann Whitney U-Test	48
5.	ERGEBNISSE	49
5.1.	Klinische Bedeutung der portalvenösen Embolisation.....	51
5.1.1.	Einfluss der Embolisation bis zur Operation.....	57
5.2.	Postoperativer Verlauf nach Trisektorektomie	63
5.2.1.	Mortalität des Studienkollektivs	64
5.2.2.	Komplikationen.....	65
5.2.3.	Vergleich Embolisierte vs. Nicht-Embolisierte Patienten.....	66
5.3.	Vergleich beider Gruppen ohne Embolisation	75
5.3.1.	Vergleich der Leberfunktion und des Lebervolumens vor der	75
	Embolisation.....	75
6.	DISKUSSION.....	77
6.1.	Leberfunktionstests	77
6.1.1.	Probleme der Leberfunktionsmessung.....	77
6.1.2.	Probleme des ICG-Tests.....	79
6.1.3.	¹³ C-Methacetin Atemtest	79
6.1.4.	LiMAx-Test	80
6.2.	Patientenbezogene Daten.....	81
6.2.1.	Patientencharakteristika	81
6.2.2.	Embolisation.....	82
6.2.3.	Einfluss der Embolisation bis zur Operation.....	84

6.2.4.	Komplikationen der Embolisation	86
6.3.	Vergleich nach Trisektorektomie.....	88
6.3.1.	Komplikationen nach Operation	90
6.3.2.	LiMAx-Wert vor und nach Operation	90
6.3.3.	LiMAx-Wert vs. Tod.....	92
6.3.4.	LiMAx-Wert als Vorhersagewert.....	94
6.4.	Planung der Resektion mittels CT und LiMAx-Test.....	95
6.5.	Schlussfolgerung	97
7.	ZUSAMMENFASSUNG.....	99
8.	LITERATURVERZEICHNIS.....	101
9.	ABBILDUNGS – UND TABELLENVERZEICHNIS.....	107
10.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	109
11.	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	111
12.	LEBENS LAUF.....	113
13.	PUBLIKATIONS LISTE	114
14.	DANKSAGUNG.....	115

1. ABSTRAKT

Einleitung

Das zentrale Gallengangskarzinom (sog. Klatskin-Tumor) ist ein seltener Tumor und wird häufig erst in einem sehr fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert. Postoperativ, nach ausgedehnter Leberteilresektion (Trisektorektomie) besteht immer die Gefahr der Leberinsuffizienz. Die präoperative Vorhersage der Leberrestfunktion ist bis heute sehr beschränkt. Ziel dieser Studie war es, mit Hilfe des LiMAx-Tests perioperativ die Leberfunktion zu bestimmen und mögliche Grenzwerte für die Durchführung einer Operation zu finden, um den Patienten optimal auf die Operation vorzubereiten und die Morbidität und Mortalität nach der Operation in Zukunft zu senken.

Methodik

Insgesamt erhielten 27 Patienten mit einem Klatskin-Tumor eine Trisektorektomie rechts. Mittels LiMAx-Test konnte die Leberfunktionskapazität vor der Embolisation, vor der Operation und nach Leberteilresektion bestimmt und so die Leberfunktionskapazität überwacht werden. Durch die CT-Volumetrie konnte das postoperative Restlebervolumen (sog. future liver remnant – FLR) bestimmt werden. Patienten, bei denen ein zu kleiner Linkslateraler Leberlappen (LiLL) bestimmt wurde, erhielten eine präoperative Embolisation.

Ergebnisse

Die Embolisation erfolgte, wenn ein postoperatives Restlebervolumen von unter < 20% anhand der CT-Volumetrie bestimmt wurde. Nach erfolgter Embolisation zeigte sich eine signifikante Steigerung des Linkslateralen Leberlappens in der Gruppe der embolisierten Patienten. Patienten, die im Verlauf verstarben, hatten am 1. POD einen LiMAx-Wert von $61 \pm 21 \mu\text{g/kg/h}$. Ein LiMAx-Wert von $66 \pm 38 \mu\text{g/kg/h}$ am 1. POD zeigten Patienten, die im Verlauf ein Leberversagen erlitten. Patienten, die überlebten, wiesen am 1. POD einen LiMAx-Wert von $100 \pm 37 \mu\text{g/kg/h}$ auf.

Schlussfolgerung

Der LiMAx-Test stellt eine Innovation aller bisherigen Leberfunktionstests dar. Er bietet am Ende der Messung ein Ergebnis der vorhandenen Leberfunktionskapazität. Bei großen Leberresektionen sollte der LiMAx-Test daher eine regelmäßige Anwendung im klinischen Alltag finden, um ein postoperatives Leberversagen zu vermeiden. Wenn präoperativ ein prädiktiver LiMAx-Wert von $> 100 \mu\text{g/kg/h}$ berechnet wird, kann die Trisektorektomie rechts bei Patienten mit einem Klatskin-Tumor durchgeführt werden. Bei einem Vorhersagewert $< 80 \mu\text{g/kg/h}$ sollte dieser Eingriff kritisch überdacht und ggf. andere Alternativen in Erwägung gezogen werden.

Abstract

Introduction

The hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor) is a rare tumor and often diagnosed in an advanced tumor stage. Postoperative liver failure (PLF) has remained a major cause of mortality after extended liver resection. Preoperative prediction of residual liver function has been limited so far.

The aim of this study was to analyze the impact of the maximal liver function capacity test (LiMAx test) in the perioperative setting and to identify possible limits for the preoperative preparation of the patient. This strategy might reduce morbidity and mortality after the operation in the future.

Methods

27 patients with a hilar cholangiocarcinoma underwent a right trisectionectomy were included. Liver function was determined by the LiMAx test before and after embolization, before operation and in the follow-up after the trisectionectomy. Analysis of liver volume and the future liver remnant (FLR) was performed by volumetric analysis of repeated computer tomography scans. Patients with a too small future liver remnant (FLR) were identified and underwent portal vein embolization (PVE) for preconditioning and hypertrophy of the remnant.

Results

Portal vein embolization (PVE) was carried out in cases if the postoperative future liver remnant (FLR) was calculated below 20% of functional volume. After PVE a significant increase of the future liver remnant volume and function was observed leading to FLR values comparable to the non-PVE group. The patients who deceased in the postoperative course showed a LiMAx value of $61 \pm 21 \mu\text{g/kg/h}$ at the postoperative day (POD) 1. Patients with liver failure were determined by a LiMAx value of $66 \pm 38 \mu\text{g/kg/h}$ at POD 1. Patients who survived showed a LiMAx value of $100 \pm 37 \mu\text{g/kg/h}$ at POD 1.

Conclusion

The LiMAx test is an innovation among all liver function tests. At the end of the bedside online measurement this test provides a result of the actual liver function. Therefore the LiMAx test should be used regularly in clinical procedures for patients undergoing at least extended liver resections to ensure early diagnosis of diagnose a liver failure early. With a predicted future liver remnant function above 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ a right trisectionectomy in patients with a Klatskin tumor seems to be possible with reasonable outcome while in patients with a predicted LiMAx value below 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ the operation should be reconsidered critically and other alternatives taken into consideration.

2. EINLEITUNG

2.1. Klatskin-Tumor

2.1.1. Definition und Pathologie

Der Klatskin-Tumor gehört zu den Gallengangskarzinomen. Die Gallengangskarzinome werden nach ihrer Lokalisation in zwei Gruppen, intra- und extrahepatische Gallengangskarzinome, eingeteilt. Intrahepatische oder auch periphere Gallengangskarzinome haben ihren Ursprung in den kleinen, portalen, intralobulären Gallengängen und werden auch Cholangiokarzinome (CC) genannt. Extrahepatische oder hiläre Gallengangskarzinome wachsen in die Gallengänge entlang des Ligamentum hepatoduodenale. Tumore der mittleren hilusnahen Gallengänge werden als zentrale Gallengangskarzinome bezeichnet [1]. Ist ihr Ursprungsort die Hepatikusbifurkation, werden sie nach ihrem Erstbeschreiber, dem amerikanischen Internisten Gerald Klatskin [2], benannt. Der Klatskin-Tumor ist damit proximal des Ductus zysticus und distal der Einmündung der Lappensegmentgallengänge lokalisiert.

Histopathologisch handelt es sich bei den extrahepatischen Gallengangskarzinomen und damit auch bei den Klatskin-Tumoren um Adenokarzinome ausgehend vom auskleidenden Epithel des Ductus hepaticus. Man kann hierbei einen diffus infiltrierenden von einem polypös wachsenden Typ unterscheiden. Makroskopisch handelt es sich um eher kleine Tumore mit einem langsamen Wachstum. Diese zeigen zwar bei der Erstdiagnose selten eine Fernmetastasierung, fallen jedoch durch hohe lokale Invasivität mit intrahepatischer, perineuraler und lymphatischer Ausbreitung auf. In den meisten Fällen handelt es sich mikroskopisch um gut bis mäßig differenzierte Adenokarzinome, die sich schienenartig entlang der Gallengänge ausbreiten.

2.1.2. Epidemiologie und Ätiologie

Die Inzidenz der Klatskin-Tumore liegt bei etwa 1 - 4/ 100.000 Einwohner/ Jahr. Sie gehören somit zu den seltenen Malignomen. In den letzten 20 Jahren ist jedoch ein leichter Anstieg zu beobachten [3],[4],[5]. Bei Männern und bestimmten

Bevölkerungsgruppen (Indianern, Japanern und Juden) ist der Tumor häufiger vorkommend [6].

Als prädisponierende Faktoren gelten in der Literatur die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), konnatale Choledochuszysten oder die Infektion mit dem Trematoden *Opistorchis Viverrini*. Letzterer ist in Thailand sehr verbreitet und wird durch den Verzehr von rohem Fisch übertragen. Die primär sklerosierende Cholangitis ist in fast 90 % der Fälle mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, zumeist der Colitis ulcerosa, assoziiert. Auch Nikotin- und Alkoholabusus scheinen die Entstehung der Tumore zu begünstigen.

2.1.3. Klassifikation

Eine bis zum heutigen Tag geltende Klassifikation der Klatskin-Tumore erstellten Bismuth und Corlette im Jahr 1975 (Abbildung 1).



Abbildung 1: Bismuth und Corlette 1975 [7]

Klatskin-Tumore Typ I beschränken sich auf den Ductus hepaticus communis, sie haben die Hepatikusgabel noch nicht erreicht. Typ II Tumore befinden sich in Höhe der Hepatikusgabel. Die sekundäre Aufzweigung rechts oder links ist nicht erreicht. Klatskin-Tumore des Typ III reichen auf einer Seite an die Segmentabgänge heran (Typ IIIa rechts, Typ IIIb links). Bei Typ IV Tumoren liegt eine Ausdehnung jenseits der Aufzweigung der Ductus hepaticus dexter oder sinister in die Lappensegmentgallengänge vor.

Einleitung

Im Gegensatz zu den intrahepatischen Gallengangskarzinomen, die an die TNM-Klassifikation der primären Lebertumore angepasst sind, existiert für die extrahepatischen Gallengangstumore eine eigene TNM-Klassifikation.

TNM-Klassifikation [8]

Primärtumor (T):

Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor auf Gallengang beschränkt
T2	Tumor infiltriert jenseits des Gallenganges
T3	Tumor infiltriert Leber, Gallenblase, Pankreas und / oder unilaterale Äste der V. portae (rechts oder links) oder A. hepatica propria (rechts oder links)
T4	Tumor infiltriert eine oder mehrere Nachbarstruktur(en): Hauptstamm V. portae oder ihre Äste bilateral, A. hepatica communis oder Nachbarorgane / -strukturen wie Kolon, Magen, Duodenum, Abdominalwand

Regionäre Lymphknoten (N):

Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden

Fernmetastasierung (M):

Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Grading (G):

G1	gut bzw. hoch differenziertes Gewebe
G2	mäßig differenziertes Gewebe
G3	schlecht bzw. niedrig differenziertes Gewebe

Einleitung

Diese TNM - Kriterien finden Verwendung in der Einteilung der Tumorerkrankung in verschiedene Stadien. Dabei stellt das Stadium I die geringste Tumorausbreitung dar, das Stadium IV steht für einen weit fortgeschrittenen Tumor mit Fernmetastasen.

Im Jahr 2011 wurde durch DeOliveira et al. [9] ein neues Staging System für die perihilären Karzinome dargestellt, welches zur besseren präoperativen Einschätzung der Resektabilität erarbeitet wurde. Dieses System erfasst die Tumorausdehnung, das Volumen des verbleibenden Leberlappens, eine bestehende Lebererkrankung, die Gefäßinfiltration und lymphogene oder hämatogene Metastasen.

2.1.4. Klinische Symptome und Diagnostik

Die Diagnose des Klatskin-Tumors erweist sich als schwierig und wird häufig erst im fortgeschrittenen Zustand gestellt. Der Tumor hat seinen Ursprung im Bereich der Hepatikusgabel. So führen schon sehr kleine Tumore zu einer Stenosierung oder gar zu einem Verschluss der ableitenden Gallengänge. Dies führt zu einem Rückstau der Galle in die Leber und damit folglich zu einem Ikterus. Dieser ist meist schmerzlos und in den häufigsten Fällen das erste klinische Leitsymptom der Erkrankung. Aufgrund der Ablagerungen des Bilirubins in der Haut kommt es zu weiteren Symptomen wie quälendem Pruritus, die Ausscheidung von acholischem Stuhl und dunklem Urin. Begleitend kann es zur B-Symptomatik kommen. Bei fortgeschrittener Krankheit kann es zu starken intraabdominellen Schmerzen und durch Abflussbehinderungen zu biliären kolikartigen Schmerzen kommen.

Neben der ausführlichen Anamnese des Patienten, der körperlichen Untersuchung und der Bestimmung bestimmter laborchemischer Parameter, bedarf es zur weiteren Diagnostik den gezielten Einsatz von bildgebenden nicht-invasiven Verfahren sowie invasiven Verfahren.

Die Laborparameter sind unspezifisch. Aufgrund der Obstruktion der Gallengänge kommt es oftmals zu einer Erhöhung von Bilirubin (Bili), alkalischer Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT), Alanin-Amino-Transferase (ALAT) und Aspartat-Amino-Transferase (ASAT). Ein bestimmter Tumormarker existiert nicht für den

Einleitung

Klatskin-Tumor. Die bestehenden Tumormarker wie Carcinoembryonales Antigen (CEA) und CA 19-9 können erhöht sein, finden jedoch auch eine Erhöhung beim Colon-, Magen- oder Pankreaskarzinom.

Als bildgebendes Verfahren steht als erstes die Abdomensonografie aufgrund Ihrer Nichtinvasivität und der leichten Handhabung als schnelles Diagnostikum zur Verfügung. Zudem ist sie kostengünstig. Durch sie können dilatierte Gallengänge, Unregelmäßigkeiten an den Gallenwegen sowie Gallensteine erkannt werden.

Besteht der Verdacht auf ein bösartiges Geschehen im Bereich der Hepaticusgabel kann die tumorbedingte Kompression von Gefäßen mittels der Doppler-Sonografie detektiert werden. Die Technik kann durch eine endoskopische Sonografie [10], ggf. in Verbindung mit einer Feinnadelaspiration zur Zytologiegewinnung, ergänzt werden.

Stellt sich in der Sonografie ein auffälliger Befund dar, schließt sich in der weiteren Diagnostik eine Schnittbildgebung in Form von Computertomografie (CT) und / oder der Magnetresonanztomografie (MRT) an. Die CT und MRT werden zur Darstellung des Leberparenchyms benötigt. Die CT kann dilatierte Gallenwege und auch Raumforderungen > 1cm gut darstellen [11]. Um die Ausbreitung des Tumors besser sichtbar zu machen, wird die MRT benutzt. Die nicht invasive Darstellung der Gallenwege wird durch die heutigen Magnetresonanztomografen sehr gut ermöglicht.

Neben der radiologischen Diagnostik stehen die invasiven, endoskopischen Verfahren wie die endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP), die perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC) und die Cholangiographie zur Verfügung. Die ERCP und PTC ermöglichen die zytologische oder histologische Materialgewinnung zur Sicherung der Diagnose eines malignen Tumors, was aber nur in einem kleinen Prozentsatz der Fälle gelingt. Die ERCP dient gleichzeitig der Einlage eines Stents, wenn eine Kompression der Gallenwege vorliegt. Allerdings besteht hierbei die Gefahr der Verschleppung von Keimen und Tumorzellen, so dass es in der Folge zu einer Cholangitis oder Pankreatitis kommen kann. Die PTC dient ebenfalls der Einlage einer Drainage zur Dekompression von Gallenwegen [12]. Sie wird meist dann eingesetzt, wenn die ERCP aufgrund von Stenosen oder anderen Gründen nicht möglich ist.

Die Kenntnis über die genaue Lokalisation und Ausdehnung des Tumors ist für die chirurgische Planung von essentieller Bedeutung, so dass hierfür die PTC oder die Magnet - Resonanz - Cholangio - Pankreatikographie (MRCP) verwendet werden.

2.1.5. Therapie und Prognose

Die Prognose des Klatskin-Tumors ist schlecht. Nur ca. 20% der Patienten mit Erstdiagnose gelten formal kurativ als resektabel [13]. Die restlichen 80% gelten als palliativ und werden mittels Chemotherapie, Strahlentherapie, photodynamischer Therapie und / oder Stents versorgt.

Mögliche Chemotherapeutika sind 5 Fluoruracil (5-FU), Irinotecan, Cisplatin, Gemcitabine oder Capecitabine. Die systemische Chemotherapie hat sich in der Behandlung der Klatskin-Tumore jedoch nicht bewährt. Die Therapieansätze, ob adjuvant, neoadjuvant oder primär zeigen nur einen sehr eingeschränkten Erfolg [14].

Studien über den Verlauf bei alleiniger primärer oder adjuvanter Strahlentherapie sind noch nicht bekannt. Auch im Fall der Strahlentherapie gilt, dass nur eine palliative Situation erreicht wird.

In Studien findet sich die photodynamische Therapie. Dabei wird ein Photosensibilisator intravenös verabreicht. Dieser akkumuliert nach 3-96 Stunden im Zielgewebe. Die Bestrahlung des Photosensibilisators erfolgt mit nicht-thermischem Licht. Dabei wird der Photosensibilisator aktiviert und setzt zytotoxische Reaktionsprodukte die zur Apoptose und Nekrose führen sollen frei [15].

Die Versorgung mittels Stents oder PTCD ist bei Patienten mit einem inoperablen Tumor unumgänglich. Um die Gallengänge offen zu halten, bedarf es der Einlage von Stents in die Gallengänge, da es sonst zu einem Ikterus kommt, der einen quälenden Juckreiz verursacht oder aber aufgrund der Obstruktion Folge eine Cholangitis ist. Bei den Stents wird zwischen Kunststoff- und Metallstents unterschieden. Die Kunststoffstents sollten alle drei Monate gewechselt werden. Im Gegensatz zu den Kunststoffstents zeigen die Metallstents eine längere Offenhaltsrate und eine geringe Obstruktionsrate [16].

Einleitung

Die chirurgische Therapie bietet im Rahmen des onkologischen Therapiekonzeptes mit vollständiger Resektion des Tumors, bei weiten longitudinalen und lateralen negativen Schnitträndern, den einzig kurativen Therapieansatz und ist somit Therapie der ersten Wahl.

Dank der modernen bildgebenden Diagnostik ist eine erst intraoperativ festzustellende Irresektabilität heute selten.

Für die Resektion des Tumors sind dabei die Tumorausdehnung, die Infiltration von Gefäßen, Lymphknotenmetastasen und das Restvolumen des verbleibenden Leberlappens von entscheidender Bedeutung [17]. Ein großes Problem stellt die Nähe des Tumors zu Pfortader und Leberarterie mit ihren Ästen dar [18]. Eine Fernmetastasierung muss intraoperativ erneut ausgeschlossen werden [19].

Durch verbesserte chirurgische Therapiekonzepte konnte die Überlebenszeit bei Patienten mit zentralen Gallengangstumoren in den letzten 10 - 15 Jahren verbessert werden. Nach wie vor gilt aber nur die Resektion als kurative Therapie, da alle anderen Therapieformen keine Aussicht auf Heilung bieten.

Durch die anatomische Lage des Tumors, nahe der Hepatikusgabel, dem Leberparenchym, der Pfortader und Leberarterie, stellen Klatskin-Tumore für den Chirurgen eine große operative Herausforderung dar.

Die 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) von zentralen Gallengangskarzinomen zeigt in der Literatur unterschiedliche Daten. So liegen die Prozentzahlen zwischen 24% und 65% [18],[20],[21],[22],[23],[24],[25],[26] (Tabelle 1).

Tabelle 1: 5-Jahresüberlebensrate, Resektion bei Klatskin-Tumoren

Autor	Zeitraum	Resektionen gesamt (n)	5-JÜR in %
Beckurts	1986- 1994	26	25
Klempnauer et al.	1971- 1995	151	28
Neuhaus et al.	1988- 1998	65	33
Lee et al.	1989- 1997	128	24
Nimura et al.	1977- 1997	142	26
Janargin et al.	1991- 2001	80	30
Kawasaki et al.	1990- 2001	79	40
Becker et al.	1977- 2001	218	27
Hemming et al.	1997- 2004	67	35
Jonas et al.	10 Jahre	66	65

Aufgrund der Weiterentwicklung der radikalen Therapieschemata in Form von erweiterten Hemihepatektomien, konnten diese Prozentzahlen bis heute erreicht werden. Als prognostisch ungünstig erwies sich das Auftreten von Lymphknotenmetastasen sowie die R1/2 – Resektion [20], [21], [27], [28]. Neuhaus et al. [22] beschreiben in ihrer Analyse von 1999, dass bei R0-Resektionen eine Pfortaderresektion einen Radikalitätsgewinn darstellt. Patienten mit inoperablem Tumor zeigen eine mediane Überlebensrate von 6-9 Monaten. Die meisten von ihnen versterben jedoch an einer bakteriellen Cholangitis oder am Leberversagen [29].

Nach wie vor gibt es kein chirurgisches Standardverfahren zur Behandlung des Klatskin-Tumors. Aufgrund der Anatomie und des sehr frühen Einbruchs in das periduktale Bindegewebe sowie der oftmals hohen Infiltrationsrate in die Pfortader (bis zu 30%) mit Atrophie des entsprechenden Lebersegmentes ist ersichtlich, dass eine alleinige Hilusresektion als kurativer Ansatz nicht ausreichend ist [30]. Es wird bei der Resektion zwischen der extrahepatischen Gallengangsresektion mit Leberhilusresektion und den partiellen Hepatektomien unterschieden, wobei diese noch einmal in linksseitige, rechtsseitige oder zentrale Leberteilresektion eingeteilt werden.

Bei Patienten mit einem Klatskin-Tumor wird heutzutage in den meisten Zentren eine Hilusresektion mit Hemihepatektomie rechts oder links (abhängig von der Lage des

Tumors) inklusive Lymphadenektomie durchgeführt [5]. Eine Hemihepatektomie links erfolgt links der Cava-Gallenblasen-Linie und beinhaltet die Entfernung der Segmente II - IV. Die Erweiterung beinhaltet die Resektionserweiterung in die Segmente V und VIII. Eine Trisektorektomie links entspricht der Resektion der Segmente (I), II, III, IV, V und VIII.

Eine rechtsseitige Hemihepatektomie beinhaltet die Resektion rechts der Cava-Gallenblasen-Linie, das bedeutet die Entfernung der Segmente V-VIII. Eine erweiterte Hemihepatektomie rechts umfasst die Erweiterung in das Segment IV unter Mitnahme der mittleren Lebervene. Eine Trisegmentektomie rechts bedeutet die Resektion rechts des Ligamentum (Lig.) falciforme unter der Mitnahme des Lobus caudatus (Lebersegmente IV-VIII+I).

Die höchste R0- Rate wird durch die Trisegmentektomie rechts erzielt [22]. Dies liegt an der anatomischen Gegebenheit, dass der rechte Gallengang im Lig. hepatoduodenale verläuft und der linke Gallengang einen sehr langen Verlauf aufweist.

Um den nötigen Sicherheitsabstand im Gallengangssystem zu gewährleisten und somit eine R0- Situation zu erreichen, wird die En-Bloc-Leberresektion mit Entfernung der zentralen Leberanteile inklusive des Gallengangsystems erforderlich. Dabei erfolgt die Entfernung des Lobus caudatus und der hilusnahen Anteile der Segmente IV, V und VIII [28], [30]. Mit Hilfe der Trisektorektomien können somit heutzutage o.g. 5-Jahres-Überlebensraten erzielt werden [25], [31]. Die Erweiterungen sind jedoch nur dann möglich, wenn postoperativ genügend Restleberparenchym vorhanden ist und vor allem eine ausreichende Restleberfunktion gewährleistet wird, da sonst die Gefahr der postoperativen Leberinsuffizienz besteht.

2.1.6. Embolisation und Leberfunktion

Die Leber besitzt als parenchymatöses Organ eine Regenerationsfunktion, die sich für große Leberresektionen zu Nutze gemacht wird. Die Regeneration ist abhängig von der Leberfunktion, der Parenchymstruktur und anderen Faktoren. Da zum Teil bis zu 80% des Lebergewebes entfernt werden muss, ist es präoperativ sinnvoll bei kleiner oder grenzwertiger Größe der Leber und entsprechend kleinem verbleibenden Leberparenchym (future liver remnant-FLR) Maßnahmen zur Hypertrophieinduktion durchzuführen [32]. Madoff et al. [33] beschreiben, dass bei einer gesunden Leber 20%

Einleitung

des verbleibenden Lebergewebes (FLR) ausreichen, um postoperativ eine ausreichende Leberfunktion zu gewährleisten. Dies gilt aber nur bei vollständig gesundem Leberparenchym. Zur Hypertrophieinduktion erfolgt die Embolisation der zu resezierenden Leber.

Die ersten Blutgefäßembolisationen bei Patienten mit peripheren Gallengangskarzinomen erfolgten mit Hilfe von Gelatinepartikeln Ende der achtziger Jahre [34]. Ziel ist die Hypertrophie der gesunden Leberseite zur Vergrößerung des Leberrestvolumens vor ausgedehnter Resektion. Für die Embolisation stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung. Zum einen kann transarteriell die A. hepatica zum anderen portalvenös die V. portae embolisiert werden. Der Gefäßverschluss während der Embolisation erfolgt durch Injektion von Alkohollösungen (Ethibloc/ Lipiodol), Polyvinylalkohol (PVA) oder Fibrinkleber [35], [36]. Die Hypertrophie ist Resultat des Perfusionsausfalls in den embolisierten Anteilen. Daraus resultiert eine Freisetzung von hypertrophieinduzierten Mediatoren was zu einer Hypertrophie des restlichen Lebervolumens führt. Die endgültigen Mechanismen des Wachstums sind jedoch noch nicht ausreichend geklärt. Vermutlich ist der Hauptfaktor für das Wachstum ein gesteigerter Pfortaderfluss.

In den meisten Fällen wird eine rechtsseitige portal-venöse Embolisation durchgeführt, da die portal-venöse Hypertrophieinduktion der arteriellen überlegen ist [37].

Um bereits präoperativ einen Anhalt für die Größe des Leberrestvolumens nach der Operation zu erhalten, wurde bisher vor jeder großen Leberteilresektion eine Lebervolumetrie mittels CT durchgeführt. Hiernach konnte abgeschätzt werden, ob das postoperative Lebervolumen weniger als 25% der Gesamtleber beträgt. Wird ein Lebervolumen kleiner als 25 % errechnet, so wird derzeit in der Literatur eine Embolisation favorisiert [38], [35], [39]. Patienten mit einem abzuschätzenden Restlebervolumen von rund 40% der Gesamtleber werden oftmals nicht embolisiert [40]. Dieses Vorgehen stellte sich jedoch als suboptimal heraus. Patienten, bei denen ein großes Leberrestvolumen präoperativ errechnet wurde und auch postoperativ vorhanden war, hatten postoperativ eine Leberinsuffizienz, so dass der Verdacht nahe liegt, dass nicht allein die verbleibende Lebergröße von entscheidender Bedeutung ist.

Stockmann et al. weisen in ihren Arbeiten daraufhin, dass nicht allein das Restlebervolumen der entscheidende Faktor ist, sondern vielmehr die Funktion des vorhandenen Lebergewebes. Unter diesem Gesichtspunkt konnten Stockmann et al.

[41] ein neues Verfahren entwickeln, um die Leberfunktion zu messen. Die Arbeitsgruppe entwickelte den so genannten LiMAx-Test, ein neuartiger Test, welcher präoperativ zur Leberfunktionsmessung eingesetzt wird. In Kombination mit der CT und CT-Volumetrie dient er der Untersuchung der Leberrestfunktion vor der Operation. Postoperativ kann er täglich am Patientenbett innerhalb kurzer Zeit ein Ergebnis zur aktuellen Leberfunktion liefern. So ist es möglich, Patienten die eine gute Funktion des Lebergewebes haben, jedoch einen kleinen Leberlappen besitzen, zu operieren ohne postoperativ in ein Leberversagen zu geraten. Andererseits zeigt sich direkt am Anschluss der Messung, ob der Patient eine kritische Leberfunktion aufweist oder nicht. Zeigt die Leberfunktion einen kritischen Wert an, kann gegengesteuert werden. Der Test gibt den behandelnden Kollegen gleich am Patientenbett die aktuelle Leberfunktion an und nicht erst nach mehreren Stunden oder Tagen. Nach großen Leberresektionen ist es entscheidend, wann ein Funktionseinbruch bemerkt wird.

Stockmann et al. beschreiben, dass nicht die Größe des Leberrestparenchyms entscheidend ist, sondern vielmehr die Funktion, um eine Leberinsuffizienz zu vermeiden. Eine Einschränkung der Leberfunktion im Rahmen einer Leberzirrhose führt zum Beispiel zu gar keiner oder nur zu einer verminderten Hypertrophie der Leber [42]. Bis vor kurzem war es jedoch kaum möglich eine Veränderung der Leber zu quantifizieren. Die Leber scheint eine Vorschädigung lange zu tolerieren oder vielmehr zu kompensieren. Beispielsweise kann eine Child Pugh A Leber nicht die geringsten Laborwertveränderungen aufweisen, wobei die Histologie und Makroskopie schon schwere Veränderungen sichtbar machen. Um die Leberfunktion zu messen, wurde in dieser Studie der von Stockmann et al. neu entwickelte Leberfunktionstest LiMAx-Test angewandt [41].

2.2. Präoperative Evaluation der Patienten

2.2.1. Laborwerte

Besteht der Verdacht einer Lebererkrankung, werden bestimmte Laborparameter abgenommen. Die Laborbefunde beim Klatskin-Tumor sind unspezifisch und müssen nicht verändert sein. Durch die Obstruktion des Tumors kommt es oft zu einer Erhöhung der Cholestaseparameter wie Bili, der AP und der γ -GT. Die Transaminasen ALAT und

ASAT können erhöht sein, können aber auch im Normbereich liegen. In einigen Fällen weisen die Patienten bei Diagnosestellung bereits eine leichte Anämie, Hypalbuminämie sowie eine Verlängerung der Prothrombinzeit auf. Es gibt keine spezifischen Tumormarker für den Klatskin-Tumor [43], [44].

2.2.2. Computertomographie

Typischerweise sieht man den Klatskin-Tumor in der CT erst, wenn er bereits fortgeschritten ist. Sie dient vor allem der Darstellung der Infiltration des Tumors in die Leber, in die Gallenwege und Gefäße sowie der Beurteilung der Nachbarorgane, Lymphknotenmetastasen und der Fernmetastasierung [45]. Für die CT bedient man sich einer mehrphasigen Dünnschichtcomputertomographie, welche eine Schichtdicke von 2-3 mm aufweist und mit intravenöser Kontrastmittelgabe verbunden ist. In der Literatur ist die diagnostische Genauigkeit beim hilären Gallengangskarzinom mit 60% angegeben [46]. Durch die weiterführende Entwicklung der CT, aufgrund von schnelleren Bildgebungssequenzen sowie Mehrzeilendetektoren, besteht seit einigen Jahren die Möglichkeit höherer Auflösungen und einer nichtinvasiven Darstellung des hepatobilären Systems [47]. Die Mehrschichtcomputertomographie ermöglicht die bessere Sichtbarmachung von Tumoren. Im Weiteren können in der CT Komplikationen in Form von Kompression, Eigenembolisation oder Infiltrationen von Gefäßen z.B. der V. portae oder A. hepatica sichtbar werden [47]. Zusätzlich ist die Computertomographie von enormer Bedeutung bei der Berechnung der Volumetrie der Leber.

2.2.3. Volumetrie und Resektionsplanung

Um eine Volumenmessung der Leber und die Abschätzung des zukünftigen Lebervolumens (FLR) durchzuführen, bedarf es einer Computertomographie der Leber mit intravenöser Kontrastmittelapplikation. Eine Vermessung in allen Ebenen des Raumes ist damit ebenso möglich wie eine Bestimmung der Organvolumina. Nach der Datenerhebung erlauben spezielle Rekonstruktionsalgorithmen eine 3-dimensionale

Darstellung der abgebildeten Objekte. Das nach Leberresektion verbleibende Restvolumen (FLR) kann so präoperativ bestimmt werden.

Madoff et al. [33] geben eine verbesserte Methode der Bestimmung der Lebervolumetrie an. Sie geben zu bedenken, dass das Gesamtlebervolumen auf die Patientengröße (bzw. Körperoberfläche) bezogen werden muss. Die Messmethode beruht auf der Tatsache, dass größere Patienten auch eine höhere Leberrestfunktion benötigen. Das Gesamtlebervolumen (TLV) wird mit der Formel

$$\text{TLV} = -794 + 1,27 * \text{Körperoberfläche} \text{ berechnet.} \quad (1)$$

Der prospektive Leberrest (FRLV) wird mittels CT-Volumetrie berechnet. Der Quotient FRLV/TLV (%) gibt Auskunft über den standardisierten FRLV.

2.2.4. Leberfunktionstests

Zur Beurteilung der Leberfunktion steht bislang eine Vielzahl von verschiedenen Testmethoden zur Verfügung. Hierbei wird zwischen den statischen und dynamischen Tests unterschieden. Zu den statischen Tests der Leberfunktionsprüfung gehören die Aktivitätsbestimmungen leberspezifischer Enzyme (ALAT, ASAT, γ -GT, AP, Bilirubin) oder Gerinnungsfaktoren (Faktor II, VII).

Daneben spielen auch die klinischen Befunde wie Ausprägung von Aszites und Enzephalopathie eine Rolle. Diese Parameter helfen dabei, allgemeine und spezifische Scores zur Bestimmung der Leberfunktion zu entwickeln. Der wohl bekannteste Score ist hierbei der Child Pugh Score, der nach wie vor einen sehr hohen Stellenwert in der Beurteilung der Leberfunktion einnimmt. Die Parameter für die Erstellung des Child Pugh Scores sind von der Erfahrung des Untersuchers (Aszitesmenge, Enzephalopathie) und von anderen Erkrankungen (konsumierende Erkrankungen, Eiweißverlust, Ernährung, Albumin, Quickwert) abhängig.

Tabelle 2: Child Pugh Score

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin g/l	> 35	28 – 35	< 28
Bilirubin µM	< 35	35 – 50	> 50
Prothrombinzeit [Sec über d.Norm]	1 - 4	4 – 6	> 6
Aszites	keine	kontrolliert	gespannt
Enzephalopathie	keine	Grad 1 - 2	Grad 3 - 4

- A = 5 - 6 Punkte
- B = 7 - 9 Punkte
- C = 10 - 15 Punkte

Den statischen Tests stehen die dynamischen gegenüber. Diese Tests messen die Leberfunktion anhand der Clearanceleistung (z.B. Indocyaningrün (ICG) Clearance)[48] oder der Fähigkeit zur Bildung von Metaboliten nach Gabe einer Fremdschubstanz (z.B. ¹³C-Methacetinatemtest) [49]. Bei beiden Tests bekommt der Patient eine Fremdschubstanz (ICG, ¹³C-Methacetin) injiziert. Diese Fremdschubstanzen werden spezifisch durch die Leber metabolisiert. Nach Gabe dieser spezifischen Substanzen werden zu definierten Zeitpunkten die Konzentrationen der jeweiligen Substanz selbst oder der gebildeten Metaboliten bestimmt. Daraus lassen sich die biologische Halbwertszeit, die Clearance und pharmakokinetischen Daten errechnen, die Rückschlüsse auf die Leberfunktion ermöglichen. Für Fremdschubstanzen ist ein leberspezifischer Metabolismus bekannt. Die dynamischen Leberfunktionstests werden in der Verlaufs- und Prognosebeurteilung chronischer Lebererkrankungen (z.B. Leberzirrhose, ätyltoxischer oder viraler Genese), vor und nach großen leberchirurgischen Eingriffen eingesetzt.

Im klinischen Alltag zeigt sich jedoch, dass keiner dieser Tests die aktuelle Leberfunktion realistisch widerspiegeln kann, da diese Ergebnisse von verschiedenen, schlecht evaluierbaren Faktoren abhängig sind.

2.2.5. ICG-Indocyaningrün als Leberfunktionstest

ICG-Indocyaningrün als Fluoreszenzfarbstoff wurde von den Kodak Research Laboratories entwickelt und 1956 erstmalig präsentiert. Es diente der kardialen Diagnostik zur Messung partieller Blutvolumina und hämodynamischer Funktionen [50]. Als herausgefunden wurde, dass ICG nur über die Leber eliminiert wird, erhielt der ICG-Test Einzug in die Leberfunktionsdiagnostik [51], [52]. Seit Jahrzehnten ist der ICG-Test als Maß für die Bestimmung der exkretorischen Leberfunktion von Bedeutung.

Indocyaningrün ist ein anionischer, hydrophiler Tricarbocyaninfarbstoff. ICG hat ein Molekulargewicht von 775 Dalton und ist eine nicht toxische Substanz, die sich innerhalb weniger Sekunden nach der intravenösen Injektion fast vollständig (98%) an Plasmaproteine, vorwiegend an Albumin und α 1-Lipoproteine, bindet und sich aus diesem Grund nur intravasal verteilt [53], [54], [55]. Für ICG sind, bis auf eine äußerst seltene allergische Reaktion, keine weiteren Nebenwirkungen beschrieben. ICG wird nahezu ausschließlich von der Leber durch einen aktiven Transportmechanismus aus dem Blut eliminiert, unverändert mit der Galle ausgeschieden [48],[51],[56], und unterliegt nicht dem enterohepatischen Kreislauf.

Die Elimination des Indocyaningrün (ICG) ist von folgenden Faktoren abhängig:

- zirkulierendes Blutvolumen
- Leberperfusion
- hepatozelluläre Aufnahme
- bilären Extraktion
- intrazellulärer Farbstofftransport

Die physiologische Extraktionsrate durch die Leber liegt bei 70-80% [48]. Bereits nach 10 Minuten ist bei einem gesunden Menschen nur noch ein geringer Anteil, der vorher im Bolus injizierten ICG- Mengen, im Blut nachweisbar.

2.2.6. LiMAx-Atemtest als Leberfunktionstest

Der LiMAx (maximal liver function capacity based on ^{13}C -Methacetin) – Test ist ein neuartiger Leberfunktionstest, welcher auf vorangegangenen Atemtests aufbaut und die maximale Leberfunktionskapazität in einem zuverlässigen Verfahren am Bett des Patienten misst. Dieser Test wurde durch die Arbeitsgruppe Stockmann et al. in der Charité entwickelt. Der Test findet nach einer Nüchternphase von mindestens 6 Stunden statt. Es erfolgt zunächst die Messung des Ruheverhältnisses von $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft, als so genannte Baseline. Danach werden 2 mg/kg/KG ^{13}C -Methacetinlösung intravenös im Bolus injiziert. Schließlich wird über eine Stunde die Veränderung des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Verhältnisses in der Ausatemluft mittels eines neu entwickelten Gerätes kontinuierlich bestimmt. Aus der Differenz zwischen dem Maximum des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Verhältnisses und der Baseline wird der LiMAx-Wert errechnet (Kapitel 4.6.4., S.43).

Der Messwert nach einer Stunde [41] zeigt den aktuellen Leberfunktionswert an und erlaubt Rückschlüsse auf die Leberfunktion. Schließlich kann mittels CT-Volumetrie und dem präoperativen Leberfunktionswert der prädiktive postoperative LiMAx-Wert berechnet werden. Hieraus kann abgeleitet werden, ob eine mögliche Resektion mit akzeptabler postoperativer Leberfunktion durchgeführt werden kann.

3. FRAGESTELLUNG

Ziel der Studie ist es, mit Hilfe des neu entwickelten LiMAx-Tests, der Computertomographie, Volumetrie und Laborwerten prospektiv die Bedeutung des LiMAx-Tests vor und im Verlauf der multimodalen Therapie bei Patienten mit Klatskin-Tumoren zu untersuchen. Ein weiteres Ziel ist es, bestimmte Grenzwerte für eine Therapieänderung festzulegen, um den Patienten optimal auf die Operation vorzubereiten und die postoperative Morbidität und Mortalität zu senken oder auch bei einem zu hohen Risiko ein nicht operatives Verfahren zu bevorzugen.

Folgende Fragestellungen sollten beantwortet werden:

- Welchen Einfluss hat die Embolisation auf die Leberfunktion, das Lebervolumen und den postoperativen Verlauf?
- Bei welchem Linkslateralen Leberlappen-Volumen (Segmente II+III) (%) oder Linkslateralen Leberlappen (Segmente II+III) - LiMAx sollte embolisiert werden?
- Wie entwickelt sich die Leberfunktion bei Komplikationen?
- Wie ist das Resultat bei Patienten mit Embolisation im Vergleich zu den Patienten ohne Embolisation?
- Kann man mittels LiMAx-Test und CT-Volumetrie eine zuverlässige präoperative Planung der Resektion mit Vorhersage der postoperativen Residualfunktion der Leber bestimmen?
- Bei welchem LiMAx-Wert sollte ggf. Abstand von einer Operation genommen werden?

4. MATERIAL UND METHODEN

4.1. Patienten und Studiendesign

Im Zeitraum von 2004-2008 wurden insgesamt 58 Patienten mit der Diagnose eines neu diagnostizierten Klatskin-Tumors in die Studie eingeschlossen. Letztlich konnten 27 Patienten für die Analyse detailliert ausgewertet werden. Jeder Patient erhielt bei Aufnahme in die Studie und Datenbank einen Patientencode, um somit eine Pseudonymisierung zu erreichen. Hierbei wurde eine Unterteilung in die Gruppe der Embolisierten Patienten oder Nicht-Embolisierten Patienten durchgeführt.

Es erfolgte die Einteilung aller Patienten in 2 Kohorten: Gruppe 1: Patienten, die portalvenös embolisiert wurden und Gruppe 2: Patienten, die nicht embolisiert wurden. Alle Patienten mussten den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen und ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben haben.

Einschlusskriterien:

- weibliche und männliche Patienten mit einem neu diagnostizierten Klatskin-Tumor, die für das multimodale Therapiekonzept vorgesehen sind
- Patientenalter zwischen 18 – 75 Jahre
- Patienten, die ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie gegeben haben

Ausschlusskriterien:

- Patienten, die lebertransplantiert wurden
- Patienten mit einem porto- - systemischen Shunt
- Patienten mit einer schweren Infektionskrankheit
- jegliche Faktoren, die die Fähigkeit des Patienten einschränken, während der Studie zu kooperieren (z.B. mentale Funktion oder Drogenmissbrauch)

In dieser prospektiven klinischen Studie erfolgte nach einem speziellen Studiendesign die Evaluierung der Leberfunktionskapazität mittels ICG-Test und dem LiMAx-Atemtest. Diese zwei Leberfunktionstests wurden im Verlauf des multimodalen Therapieverfahrens vor und nach der Operation gemäß einem festgelegten Zeitplan gemessen (Tabelle 3). Zusätzlich wurden an jedem Messtag, außer dem 7. postoperativen Tag, eine Blutentnahme und die Dopplersonographie der Pfortader durchgeführt.

Tabelle 3: Zeitplan der Untersuchungen

Monat	-1		1							3	
Woche	ca. - 4		1							2	12
Tag*	präE	postE	präOP	0	1	2	3	5	7	10	84
Operation				X							
Embolisation	X										
LiMAx – Test	X	X	X		X	X	X	X		X	X
ICG-Test	X	X	X		X	X	X	X		X	X
Histologie				X							
Resektatgew./vol.				X							
CT	X		X								X
Dopplersono	X	X	X		X	X	X	X		X	X
Albumin, Quick	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
FII, FVII	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
Bilirubin	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
ASAT, ALAT	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X

Tage*: präE bzw. postE = 1d vor bzw. 1d nach der Embolisation; prä-OP = vor Operation, 0= Operationstag

Postoperative Komplikationen wurden dokumentiert und nach der Klassifikation für chirurgische Komplikationen der Clavien Gruppe bewertet (Tabelle 4).

Tabelle 4: Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Dindo

Grad	Definition
I	jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Gebrauch von pharmazeutischen Mitteln, chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Intervention Arzneimittel die verwendet werden dürfen: Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte. Physiotherapie. bei Grad I eingeschlossen: Wundinfektionen, die am Bett behandelt werden können
II	Benutzung von Pharmaka die unter I nicht aufgelistet sind, inklusive Bluttransfusionen, parenteraler Ernährung
III	Chirurgische, radiologische oder endoskopische Intervention erforderlich
IIIa	Intervention ohne Allgemeinanästhesie
IIIb	Intervention mit Allgemeinanästhesie
IV	lebensbedrohliche Komplikationen (inkl. ZNS-Komplikationen, wie z.B. Ischämie, Apoplex, SAB, exklusive TIA*)
IVa	Einzelorganversagen (inklusive Dialyse)
IVb	Multiorganversagen
V	Tod des Patienten

Dindo et al. [57] *ZNS = Zentrales Nervensystem, SAB = Subarachnoidale Blutung, TIA = Transischämische Attacke

4.2. Durchführung der Embolisation

Die portalvenöse Embolisation erfolgte durch die Kollegen der Radiologie des Universitätsklinikums der Charité am Campus Virchow. Dabei wurde mittels CT-gesteuerter Punktion ein Katheter transhepatisch in einen rechte Pfortaderast eingeführt. Die Embolisation wurde mittels PVA-Partikeln in der Größe von 500-700 Mikron-Diameter-Mikrobereichen (PVA, Kontur-Partikeln, Bostoner Scientific-Target Vascular) durchgeführt. Der Verschluss erfolgte in die rechten Pfortaderzweige der Lebersegmente V-VIII. Die embolisierten Patienten erhielten einen Tag nach dem

Eingriff eine Leberfunktionsmessung mittels LiMAx-Test. Gewöhnlich wurde 3-4 Wochen nach der Embolisation die Leberresektion durchgeführt.

4.3. Ethikkommission

Die durchgeführte Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt. Die untersuchten Patienten wurden vor Eintritt in die Studie ausführlich über die medizinische Fragestellung, den Studienablauf, über Risiken und Nebenwirkungen der Tests und Testsubstanzen informiert und erklärten nach ausreichender Bedenkzeit die Einwilligung in die Studie durch ihre schriftliche Einverständniserklärung.

4.4. Ablauf des ICG-Tests

Als Testsubstanz wurde ICG-Pulsion[®] der Firma PULSION, Medical Systems AG aus München verwendet. Eine Stechampulle enthält 50mg der Trockensubstanz Indocyaningrün Mononatriumsalz. Als Lösungsmittel wurden stets die mitgelieferten Aqua ad injectabile (10 ml) Ampullen verwendet.

In der Leberfunktionsdiagnostik beträgt die Dosis zwischen 0,25 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht (ICG-Pulsion[®] Gebrauchsanweisung). Für die Leberfunktionstestung erhielten alle Patienten die Dosis von 0,5 mg/kg/KG. Paumgartner und Leevy fanden heraus, dass die Geschwindigkeit der Elimination von ICG aus dem Blut und die Aufnahme in die Leber dosisabhängig sind, weshalb sie eine Dosierung von 0,5 mg/kg/KG empfehlen [48], [58].

Nach einer Nüchternphase von mindestens 6 Stunden wurde der ICG-Test durchgeführt. Für die Messung der ICG-Clearance stand ein nichtinvasives Gerät zur ICG Densitometrie (DGG- 2001, Dye Densitogram Analyzer, Nihon Koden, Japan) und eine Meßsonde (DGG Analyzer Finger Probe for adult TL- 301P, Nihon Koden, Japan) zur Verfügung. Die Meßsonde wurde an einem Finger befestigt, wobei an diesem Arm keine Braunüle gelegt wurde. Zu Beginn des Tests erhielten alle Patienten einen venösen Zugang aus dem vor jedem Test laut Studienprotokoll bestimmte

Material und Methoden

Laborparameter abgenommen wurden. Der venöse Zugang wurde nach Möglichkeit in eine der Cubitalvenen platziert. An die Braunüle wurde eine Heidelberger Verlängerung mit einem Dreiwegehahn, zwei Rückschlagventilen, die berechnete Menge Indocyaningrün (0,5 mg/kg/KG), eine 20 ml Spritze mit Aqua sowie eine 20 ml Spritze mit 0,9%-iger Kochsalzlösung angeschlossen (Abb. 2). An die Heidelberger Verlängerung wird ein Injektionsdetektor angebracht. Nachdem die Braunüle mit dem Injektionssystem sowie der Fingersensor platziert wurden, konnten Gewicht und Größe des Patienten, Hämoglobinwert sowie die ICG-Dosis in das Gerät eingetragen und der Countdown gestartet werden. Alle Patienten wurden vorher instruiert, den Finger mit dem Sensor ruhig zu halten und möglichst keine Bewegung mit dieser Hand binnen 15 Minuten durchzuführen, da dies zu Verfälschungen des Testergebnisses führen kann. Es erfolgte die Injektion des ICG im Bolus. Die Injektion von Aqua und NaCl dienen dem schnellen Abtransport des Farbstoffes in das zentrale Kompartiment. Das Verschwinden des grünen Farbstoffes aus dem Blutkreislauf wird über den Fingerclip nichtinvasiv spektrophotometrisch nach der „pulse dye densitometry“ gemessen. Das spektrophotometrische Prinzip beruht auf den verschiedenen Absorptionsbanden von ICG und Hämoglobin und dem pulsierenden Signal. Das Absorptionsspektrum für den pulsatilen und nicht pulsatilen Bereich von ICG liegt bei 805 nm und 940 (905) nm im nahen Infrarotbereich. Nach sechs bis zehn Minuten wird die Plasmaverschwinderate (PDR) als Ergebnis angezeigt und in Form einer Grafik dargestellt.

Die ausgerechneten Daten wurden im PC gespeichert und mit dem Patientenkürzel sowie dem jeweiligen Messtag versehen.

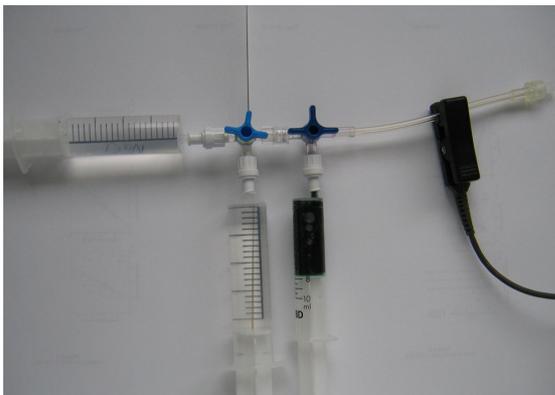


Abbildung 2: ICG-System



Abbildung 3: ICG-Trockenlösung
PULSION Medical Systemes, München



Abbildung 4: Nihon Koden Gerät für die ICG-Messung

4.4.1. Messmethodik und Funktionsweise ICG

Die ICG-Plasmaverschwinderate (PDR) ist ein sensibler Parameter für die Leberfunktion und bezeichnet den Anteil des Farbstoffes (ICG) der beim Durchfluss durch die Leber von ihr ausgeschieden und über die Galle eliminiert wird.

Die Ausscheidung des ICG erfolgt nach dem Gesetz der Kinetik 1. Ordnung.

$$c(t) = \ddot{a}^{-kt} \quad (2)$$

Die ICG-Konzentration nimmt im Blut logarithmisch ab. Die PDR wird über eine semilogarithmische Darstellung der Geradenanalyse berechnet und in %/min oder 1/min dargestellt. Dabei beschreibt der Kurvenverlauf der Geraden einen negativen Anstieg, der als k beschrieben wird.

Die ICG-Elimination wird vereinfacht als prozentuale Änderung der Konzentration zum Zeitpunkt t_0 (= 100 %) angegeben (engl. Indocyanine green plasma disappearance rate, *ICG-PDR*). Als Normwert für die ICG-PDR wird ein Wert von 18 - 25 %/min angegeben. Die ICG-Konzentrationsbestimmung basiert auf der Streuung und Absorption von Licht bei unterschiedlichen Wellenlängen im sichtbaren und nah-infraroten Bereich und wird physikalisch durch das Lambert Beersche Gesetz beschrieben.

Lambert Beersche Gesetz

$$A = \epsilon \cdot c \cdot d \quad (3)$$

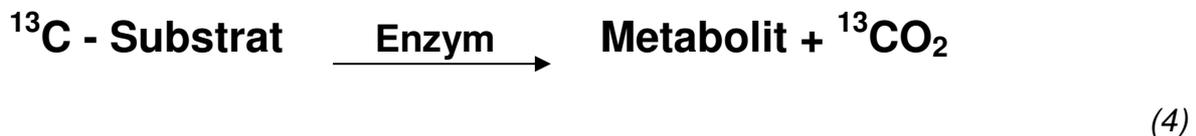
(*A* = Absorption in nm, ϵ = molarer Extinktionskoeffizient in L/mol/cm, *c* = Konzentration der zu messenden Probe, *d* = Schichtdicke in cm)

4.5. ¹³C- Atemtest

4.5.1. Testprinzip von ¹³C-Atemtests

¹³Kohlenstoff (C) ist ein nicht radioaktives Isotop und im Vergleich zum ¹²C zu bestimmten Anteilen in allen kohlenstoffhaltigen Produkten unserer Nahrung enthalten. Der natürliche ¹³C-Anteil liegt in einer Größenordnung von 1,11% vor [49]. Als internationaler Standard wurde das so genannte Pee Dee belemite limestone (PDB)-Verhältnis von ¹³C zu ¹²C mit RPDB = 0,011237 festgelegt [59].

Das Grundprinzip der ¹³C-markierten Atemtests liegt in dem enzymatischen Umsatz eines ¹³C-markierten Substrates zu seinem Metaboliten und ¹³CO₂.



Dabei wird ein geschwindigkeitsbestimmender Schritt in der Kaskade des Absorptions- und Metabolisierungsvorganges vorausgesetzt. Im Endeffekt misst der Atemtest den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt [60]. Das dabei abgeatmete ¹³CO₂ wird dann in der Ausatemluft mit bestimmten Analysatoren gemessen. ¹³CO₂ ist ein Maß der Verdauungs- bzw. Absorptionsgeschwindigkeit. Wenn der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in einer bestimmten Organelle liegt (z.B. Lebermikrosomen), kann es direktes Maß für die Funktion dieser Organelle sein oder die Anwesenheit von Bakterien [61], [62].

4.5.2. Funktionsweise des Infrarotspektrometers

Dank der Weiterentwicklung von Isotopenmassenspektrometern (IRMS), die die Messung sehr aufwendig und preisintensiv ausfallen ließen, ist es heute möglich, auf einfachere und billigere Weise, in Form von nichtdispersiven Infrarotspektrometern (NDIRS), den Methacetin Atemtest durchzuführen. Für die in der Studie durchgeführten Messungen zur Bestimmung des Isotopenverhältnisses $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ in Atemgasproben stand das NDIRS-Gerät FANci 2db-16 (Fischer Analysen Instrumente, Leipzig) zur Verfügung.

Im Inneren des Gerätes befindet sich der wichtigste Teil des NDIRS, ein für die Isotopenanalyse modifizierter Analysator (URAS 10), der seit Jahren für die quantitative Analyse von CO_2 und anderen Gasen eingesetzt wird. Für die quantitative Bestimmung der Konzentration von Gasen in Luft oder anderen Gase, wird seit langem und mit großem Erfolg die Infrarot (IR)-Spektroskopie eingesetzt. Lange Zeit wurde dabei die Absorption des Lichtes einer schmalbandigen Lichtquelle in einer Gasmischung bei jeder Wellenlänge mit einem dispersiven Element (Gitter, Interferometer) gemessen (sog. Konventionelle IR-Spektroskopie (IRMS)).

Bei der nichtdispersiven Infrarotspektroskopie werden eine breitbandige Lichtquelle und ein akustooptischer Detektor benutzt, der nur auf die Wellenlänge anspricht, bei denen das zu messende Medium (Gas) absorbiert wird. Auf dispersive Elemente, wie Gitter oder Prismen wird hingegen verzichtet [63], [64]. Der Detektor besteht aus einer Gaszelle, aufgefüllt mit dem Gas, welches nachgewiesen werden soll, und einem Kondensatormikrofon. Durch Erwärmung, nach Absorption des Lichtes durch das Gas, ändert sich der Druck in der Gaszelle. Ebenso ändert sich die Kapazität des Kondensatormikrophons. Dabei führen nur die Wellenlängen zu Druckschwankungen, bei denen das Gas im Detektor absorbiert wird. Wenn sich in der Messzelle zwischen Lichtquelle und Detektor eine bestimmte Konzentration des Gases befindet, mit dem der Detektor befüllt ist, kann die Konzentration des Gases aus der Amplitude der Druckschwankungen in der Detektorzelle bestimmt werden. Die Amplitude der Druckschwankungen ist proportional zur Transmission und umgekehrt proportional zur Gaskonzentration in der Messzelle. Durch die Füllung der Detektorzellen wird die Selektivität des Spektrometers erreicht.

Die Konzentrationsbestimmung der NDIRS von $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ beruht darauf, dass die Absorptionsspektren bei 4,3 μm der asymmetrischen Streckschwingungsmoden beider Moleküle fast vollständig getrennt sind [63, 64] und Interferenzen, die die Konzentrationsbestimmung beeinträchtigen könnten, sehr klein sind. Weiterhin werden je zwei Referenz- und Messgaszellen eingesetzt, um die Interferenzen noch mehr zu reduzieren. Das Messgerät besitzt zwei separate Kanäle für $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$. In dem ersten Kanal wird ein Messbereich von 0-500 ppm $^{13}\text{CO}_2$ und im zweiten Kanal ein Messbereich von 0-5 Volumenprozent $^{12}\text{CO}_2$ erfasst. Zusätzlich wurde eine Filterzelle für den $^{12}\text{CO}_2$ -Kanal eingebaut, welche mit reinem CO_2 gefüllt ist, um die Restempfindlichkeit zwischen $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ zu verringern.

Durch diese Filterzelle werden fast alle interferierenden Wellenlängen blockiert, die verbleibende Restempfindlichkeit wird durch arithmetische Korrektur ausgeglichen.

Sowohl durch die Thermostatisierung auf 50°C als auch durch die gasdichte Verpackung werden Messfehler durch Umgebungstemperaturunterschiede und die Unterschiede in der CO_2 -Konzentration der Umgebungsluft vermieden. Die Kalibrierung des Gerätes erfolgt über eine für jeden Kanal vorhandene Kalibrierungseinheit, die aus einer selektiv mit Gas gefüllten Kalibrierungsküvette besteht. Für die Kalibrierung wird das Messgas mit einem Nullgas ausgetauscht und gleichzeitig die Kalibrierungsküvette elektromagnetisch in den Strahlengang geschoben. Durch CO_2 -Absorption an Natronkalk wird das Nullgas aus der Umgebungsluft gewonnen. Durch Membranpumpen, die sich im Gerät befinden, werden Atemgasproben aus den Atemgasbeuteln oder dem Atemgasschlauch kontinuierlich durch die Messzellen der Kanäle gepumpt.

An der Vorderseite des Gerätes befinden sich 16 Anschlussstutzen für Atemgasbeutel (Abb. 5, S. 36). Diese Stutzen sind jeweils mit entsprechender Nummer versehen. Die gefüllten Atemtestbeutel werden an die Stutzen angeschlossen. Jede Leitung, an die ein Beutel angeschlossen wird, ist mit einem elektromagnetischen Ventil verschlossen. Dieses Ventil öffnet nur nach entsprechendem Befehl durch die Steuerung. Die Atemluft der Atemgasbeutel wird durch die im Inneren des Gerätes befindlichen Membranpumpen in die entsprechenden Messzellen für $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ transportiert. Dabei reicht eine Beutelfüllung für ungefähr zwei bis drei Messungen des Isotopenverhältnisses $^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2$ („Delta“-Wert).



Abbildung 5: NDIRS FANci 2db16–Messgerät

4.5.3. Berechnung und Darstellung von ^{13}C -Atemtestergebnissen

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die Testergebnisse des ^{13}C -Atemtests darzustellen. Dabei können die Ergebnisse auf unterschiedliche Weise formuliert werden. Gemessen wird zuerst immer das Verhältnis R (ratio) $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$

$$R = \frac{^{13}\text{CO}_2}{^{12}\text{CO}_2} \quad (5)$$

Der „**Delta**“-Wert gibt das Isotopenverhältnis von $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ in einer Probe (R_S) bezogen auf das Referenzisotopenverhältnis, das so genannte Pee Dee belemite limestone PDB-Verhältnis $R_{\text{PDB}}=0,011237$, wieder [65, 66].

$$\delta_s = \frac{R_S - R_{PDB}}{R_{PDB}} \cdot 1000 [\text{‰}] \quad (6)$$

Vor jedem Atemtest wird eine Atemprobe abgegeben, um einen Basalwert des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Verhältnisses des zu untersuchenden Probanden zu bestimmen. Während des gesamten Atemtests werden zu bestimmten Zeiten Atemproben entnommen, um die Veränderungen des Verhältnisses zu bestimmen. Es erfolgt die Darstellung der Rohdaten. Für jeden Messwert wird hierbei während des Tests der Anstieg des δ -Wertes im Vergleich zum Basalwert als „**Delta over baseline**“ (DOB) berechnet [65].

$$DOB = \delta_s - \delta_{t=0} [\text{‰}] \quad (7)$$

Zur besseren Darstellung der umgesetzten Substanz kann die **prozentuale Wiederfindungsrate** (Dosis%/h) zu jedem Zeitpunkt berechnet werden. Die prozentuale Wiederfindungsrate = PDR gibt den Prozentanteil von der ^{13}C -markierten Substanz an, der vom Gerät pro Stunde wieder entdeckt wird. Als Kurve beschreibt sie die Dynamik des mit dem applizierten Substrat untersuchten Prozesses, d.h. sie spiegelt die Geschwindigkeit wieder, mit der der Prozess abläuft (verzögert, beschleunigt, mit oder ohne lag Phase).

(Lag-Wert: Zeit bis zum Erreichen des höchsten DOB-Wertes (DOB-peak))

$$\text{Dosis \%}/h = \frac{A}{B} \cdot 100 [\text{‰}/h] \quad (8)$$

A ist dabei die abgeatmete Menge ^{13}C pro Zeit und B die verabreichte Menge an ^{13}C darstellt [65].

4.6. LiMAx-Atemtest

Der neuwertige LiMAx-Atemtest wurde durch die Arbeitsgruppe Stockmann et al. in der Charité entwickelt. Der LiMAx-Atemtest ist eine Online-Messung. Abbildung 6, S. 39 zeigt den schematischen Aufbau der Messung.

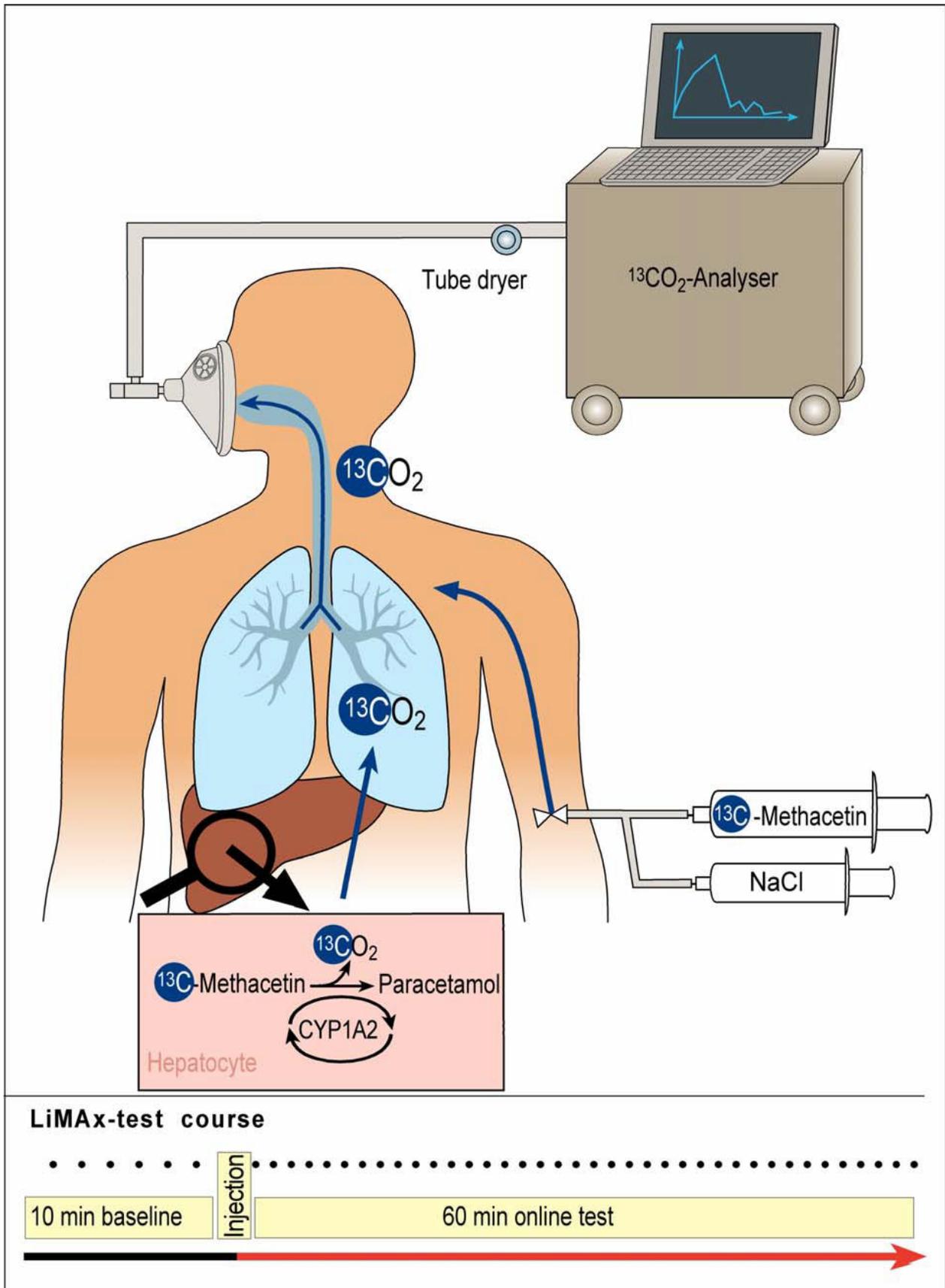


Abbildung 6: Schematischer Aufbau der Online-Messung

Ähnlich dem bekannten oralen Methacetin-Atemtest wurde auch hier das Substrat ^{13}C -Methacetin verwendet, da es sich um eine Substanz handelt, die ein minimales Nebenwirkungsprofil hat. Bei der Metabolisierung entsteht als Nebenprodukt Paracetamol in sehr geringen Mengen und CO_2 . Des Weiteren läuft die Metabolisierung von Methacetin nach intravenöser Gabe in der Leber in nur einem einzigen enzymatischen Schritt ab. Dabei erfolgt die Abspaltung der Methylgruppe von Methacetin durch das Cytochrom p450 CYP 1A2 und es entsteht Formaldehyd und Paracetamol. Aus Formaldehyd entsteht wiederum sehr schnell CO_2 , welches abgeatmet wird.

4.6.1. ^{13}C - Methacetin Lösung

Durch die Apotheke der Charité Campus Virchow Klinikum konnte ^{13}C -Methacetin als Fertiglösung steril und pyrogenfrei zubereitet werden. Methacetin wurde in kleinen Durchstechampullen geliefert. Es war notwendig, diese Flaschen trocken zu lagern. Um Partikelfreiheit zu erreichen, wurde ein $5\ \mu\text{m}$ Partikelfilter eingesetzt, der auch mögliche gebildete ^{13}C -Methacetin-Kristalle zurückhalten konnte. ^{13}C -Methacetin wurde in einer Konzentration von 0,4% (4mg/ml) zubereitet. Des Weiteren wurde der Lösungsvermittler Propylenglycol verwendet, um eine Auskristallisierung zu vermeiden. Die Konzentration von Propylenglycol betrug 3% (30 mg/ml).



Abbildung 7: Methacetin-Flasche



Abbildung 8: Injektionsaufbau-LiMAX-Test

4.6.2. Oxidative Demethylierung von ^{13}C -Methacetin

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Metabolisierung von ^{13}C -Methacetin in Acetaminophen (Paracetamol) und $^{13}\text{CO}_2$, das abgeatmet wird, ist die oxidative Demethylierung, die nur in den Hepatozyten der Leber erfolgt. Das Enzym, welches den Schritt beschleunigt, ist das Cytochrom p450 Isoenzym CYP 1A2. Es ist Teil des mikrosomalen Enzymsystems und befindet sich in den Membranen des endoplasmatischen Retikulums der Hepatozyten [67]. ^{13}C -Methacetin wird durch das Cytochrom p450 Isoenzym CYP 1A2 O-demethyliert und es entstehen Paracetamol und über weitere Schritte $^{13}\text{CO}_2$ (Abbildung 9).

Metabolismus des Substrates:

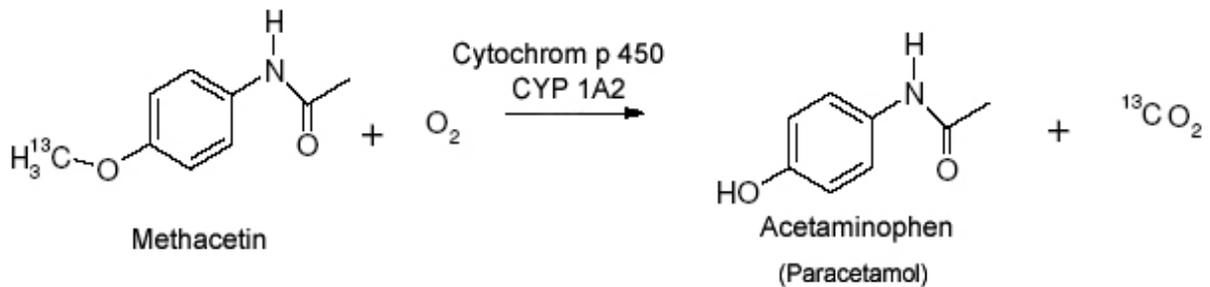


Abbildung 9: Oxidative Demethylierung von ^{13}C -Methacetin

4.6.3. Testdurchführung LiMAx-Atemtest

Nach einer Nahrungskarenz von mindestens 6 Stunden wurde der Test stets am liegenden Patienten durchgeführt. Vor dem Start wurden an dem Messgerät Studiennummer, Größe, Gewicht und Methacetinmenge des Patienten eingegeben. Danach bekam der Patient eine speziell angefertigte Gesichtsmaske, ähnlich einer CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)- Maske, auf das Gesicht gesetzt. Dabei ist zu beachten, dass die Maske dicht auf dem Gesicht abschließt und keine Atemluft entweichen kann. Die Maske ist mittels eines Kunststoffschlauches mit einem Feuchtigkeitsaustauscher, der sich an der Messeinheit befindet, verbunden. Als Messeinheit fungiert ein auf der Basis der Nichtdispersiven Isotopenselektiven Spektroskopie arbeitendes Gerät (FANci 2 db 16, Fischer Analyseinstrumente, Leipzig, Germany). In den ersten 10 Minuten werden insgesamt 5 Basalwerte gemessen, welche das Ruheverhältnisses von $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft (sog. Baseline) widerspiegelt. Bei der Messwertaufnahme werden die Ventile geschlossen und nur der aktuelle Messkammerinhalt gemessen.

Für den LiMAx-Atemtest müssen die Patienten eine definierte Menge ^{13}C -markiertes Methacetin (Euriso-top, Saint-Aubin Cedex, Frankreich) intravenös im Bolus appliziert (2 mg/kg/KG) bekommen [68,69]. Um das Substrat in das zentrale Kompartiment zu befördern, werden 20 ml NaCl zum Nachspülen verwendet. Die hierfür benötigte Braunüle wird möglichst in die Ellenbeuge platziert. Alle Patienten erhalten vor dem Test die Informationen sich möglichst ruhig zu verhalten, um jegliche körperliche Anstrengung zu vermeiden, da dies die Testergebnisse verfälschen kann [66].

Nach der Gabe von ^{13}C -Methacetin erfolgt 60 Minuten lang eine Online-Messung, dabei werden 40 Messwerte aufgezeichnet. Innerhalb der ersten 20 Minuten wird minütlich gemessen, danach alle 2 Minuten. Die komplette Messung erfolgt automatisch und Bedarf keinerlei weiterer Instruktionen. Die Veränderung des Verhältnisses von $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ wird somit online gemessen (FANci2db-16, Fischer Analysen Instrumente, Leipzig). Aus der Differenz zwischen dem Maximum des $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Verhältnisses und der Baseline (Delta-over-baseline, DOBmax) wurde der LiMAx-Wert berechnet:

4.6.4. Berechnung des LiMAx-Wertes

Beim LiMAx-Test, wird die Datenmenge aus dem Messprogramm direkt in die bereits programmierten Excel-Tabellen übertragen. Danach erfolgen die weiteren Berechnungen und schließlich die graphische Darstellung.

Nach intravenöser Injektion von ^{13}C -Methacetin als Bolus kommt es zu einer sehr schnellen Substratanflutung im zentralen Kompartiment. Die Ausatmung von $^{13}\text{CO}_2$ zeigt die Metabolitenbildung am Enzym an. An Stelle der maximalen $^{13}\text{CO}_2$ -Entstehung entspricht die abgeatmete Menge $^{13}\text{CO}_2$ pro Zeiteinheit der Umsatzrate am Enzym. Für die Umsatzratenberechnung wird das Verhältnis der Isotope $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ am Maximalpunkt der $^{13}\text{CO}_2$ Ausatmung (R_{tmax}) und vor Applikation von ^{13}C -Methacetin (R_{t0}) benutzt (Kapitel 4.5.3, Formel 5, Seite 36). Die Berechnung für den LiMAx-Wert erfolgt mit folgender Formel:

$$\text{LiMAx} = \frac{(R_{\text{tmax}} - R_{\text{t0}}) \cdot 1000 \cdot P \cdot M}{\text{KG}} \quad [\mu\text{g/kg/h}] \quad (9)$$

Es wird die Differenz der $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ Verhältnisse vor und am Maximalpunkt nach ^{13}C -Methacetin Applikation mit der CO_2 -Produktionsrate (P , $300 \text{ mmol/h} \cdot \text{Körperoberfläche}$ in m^2) multipliziert, wobei das gebildete $^{13}\text{CO}_2$ in mmol resultiert. Am Enzym kann die Umsatzrate pro Zeit durch Multiplikation mit dem Molekulargewicht des Substrats ^{13}C -Methacetin (M) berechnet werden, die auf das Körpergewicht des Individuums (KG) in kg normiert wird [65].

Der Atemgas-Analysator zeigt einen intern berechneten $\delta^{13}\text{C}$ -Wert (Formel 6, Seite 37) an, so dass die Formel 9, unter Verwendung von Formel 6, umgeschrieben wird und dementsprechend lautet:

$$\text{LiMAx} = \frac{(\delta_{\text{tmax}} - \delta_{\text{t0}}) \cdot R_{\text{PDB}} \cdot P \cdot M}{\text{KG}} \quad [\mu\text{g/kg/h}] \quad (10)$$

Der Term $\bar{\delta}_s - \bar{\delta}_{t_0}$ entspricht dem „Delta over baseline“ (DOB)–Wert und ist gleich der Formel 7, Seite 37. Somit kann die Formel 10 vereinfacht werden [65].

$$\text{LiMAX} = \frac{(\text{DOB}_{\text{max}}) \cdot R_{\text{PDB}} \cdot P \cdot M}{\text{KG}} \text{ [}\mu\text{g/kg/h]} \quad (11)$$

Der errechnete LiMAX-Wert gibt somit die maximale Umsatzrate des Enzyms Cytochrom p450 Isoenzym 1A2 wieder, was wiederum die **aktuelle Leberfunktionskapazität** darstellt.

4.7. CT-Volumetrie

Die CT-Volumetrien wurden im Institut für Radiologie Charité-Universitätsmedizin zu Berlin Campus-Virchow-Klinikum durchgeführt. Präoperativ erhielten alle eingeschlossenen Patienten eine kontrastmittelgestützte Computertomographie zur Beurteilung der Lebergesamtvolumina, der Lebersegmente II und III, Tumorausdehnung und Tumurlage. Zusätzlich erhielten Patienten der Embolisationsgruppe unmittelbar vor der Embolisation eine Computertomographie. Das präoperative Leber- und Tumolvolumen wurde dabei durch einen Mehrzeilencomputertomographen (LightSpeed 64 ®; GE Medical Systems, Milwaukee, IL, USA) bestimmt. Die Volumenmessung konnte anhand der AMIRA 3.1. Software (Mercury Computer Systems, Chelmsford, Massachusetts, USA) durch die gewonnen Bilddateien der Computertomographie durchgeführt werden.

Der Untersucher verwendete dabei alle Schnittbilder der Leber die zu einem Patienten gehörten. Dabei wurden die Organgrenzen der Leber Bild für Bild vom Untersucher umfahren und markiert. Zur Definition der Leberaußengrenze und der Lebersegmente werden typischerweise CT-Untersuchungen in 3 bis 5 mm Schichtdicke herangezogen. Die Volumetrie erfolgt durch schichtweise Kontur- bzw. Flächendefinition der Gesamtleber und der prospektiven Restleber. Die einzelnen ausgemessenen Werte werden am Ende der Untersuchung aufaddiert. Tumoranteile und Gefäße müssen aus dem Lebervolumen herausgerechnet werden.

Angrenzende Strukturen, wie z.B. V. cava inferior, extrahepatische Anteile der V. portae und Tumoranteile, wurden manuell ausgeschlossen, da sie nicht zum Volumen des Leberparenchyms gehören. Um die Segmente II und III sichtbar zu machen, bediente man sich der Segmententeilung nach Couinaud. Sie orientiert sich am Verlauf der linken Lebervene. Die dabei resultierende Trennlinie in jedem Bild ergibt schließlich eine virtuelle Trennlinie zwischen beiden Leberlappen. Am Ende der Untersuchung errechnete die Software anhand der nachgezeichneten Flächen und Schichtdicken das Lebergesamtvolumen und das Volumen des zu resezierenden rechten Leberlappens sowie der Segmente II und III, welches dem Future Liver Remnant (FLR) entspricht. Alle Volumina wurden in Milliliter angegeben und die Daten in eine dafür angefertigte Excel-Tabelle überführt. Von dort wurden sie in die Datenbank übertragen.

4.7.1. Berechnung des Linkslateralen Leberlappens (LiLL)

Um den Linkslateralen Leberlappen zu bestimmen, werden die Daten der Computertomographie zu Hilfe genommen. Dabei wird zuerst die Gesamtleber berechnet. Danach werden der gesamte rechte Leberlappen inklusive des Tumolvolumens sowie die Segmente I und IV vom Gesamtlebervolumen subtrahiert. Das dabei entstandene Ergebnis stellt den Linkslateralen Leberlappen dar und somit das Future-Liver-Remnant (FLR).

4.7.2. Berechnung des Anteils des LiLL am LiMAx-Wert (absoluter Wert)

LiMAx LiLL vor Embolisation

Berechnung: CT-Volumen des Linkslateralen Leberlappens vor Embolisation in ml dividiert durch das Lebergesamtvolumen vor Embolisation in ml multipliziert mit dem LiMAx vor Embolisation

LiMAx LiLL vor Embolisation =

$$\frac{(\text{CT- Volumen- LiLL vor Embo ml}) * \text{LiMAx vor Embo}}{(\text{CT- Lebervolumen gesamt vor Embo ml})} \quad (12)$$

LiMAx LiLL vor Operation:

Berechnung: CT-Volumen des Linkslateralen Leberlappens vor Operation in ml dividiert durch das Lebergesamtvolumen vor Operation in ml multipliziert mit dem LiMAx-Wert vor Operation

LiMAx LiLL vor Operation =

$$\frac{(\text{CT- Volumen LiLL vor OP ml}) * \text{LiMAx vor OP}}{(\text{CT- Lebervolumen gesamt vor OP ml})} \quad (13)$$

4.7.3. Berechnung des Lebergewichtes in %/KG vom LiLL

LiLL %/KG vor OP

Berechnung: CT-Volumen des Linkslateralen Leberlappens vor Operation in ml multipliziert mit dem prozentualen Anteil der Leber am Körpergewicht dividiert durch das Lebergesamtvolumen vor Operation in ml.

LiLL % /KG vor OP=

$$\frac{(\text{CT- Volumen LiLL vor OP ml} * \text{CT - Lebervolumen gesamt vor OP in \%})}{(\text{CT- Lebervolumen gesamt vor OP ml})} \quad (14)$$

4.8. Klinikaufenthalt

Krankenhausaufenthalt

Der Krankenhausaufenthalt wurde berechnet vom ersten Tag des Eintreffens des Patienten bis zur Entlassung oder ggf. bis zum Tod. Hierbei sind die Intensivtage oder postoperativen Tage inklusive.

Postoperativer Krankenhausaufenthalt / postoperative Tage

Es wurden die Tage nach der Operation gezählt bis zum Entlassungstag bzw. bis zum Tod.

Intensivtage (ITS)

Es wurden die Tage auf der Intensivstation berechnet.

4.9. Statistik

4.9.1. Bland Altman Plot

Aufgrund der geringen Fallzahl ist im Ergebnisteil stets der Median mit Range dargestellt. Falls der Mittelwert dargestellt wird, ist dies explizit beschrieben.

Bland und Altman haben ein grafisches Verfahren entwickelt, das die Verzerrung und die Streuung der Daten berücksichtigt und mit deren Hilfe systematische Abweichungen, Ausreißer sowie Abhängigkeiten der Varianz von der Größe der Messwerte beurteilt werden können.

Der Bland Altman Plot ist eine Punktwolke. Er enthält zusätzlich 3 von der y-Achse ausgehende Geraden, parallel zur x-Achse. Die mittlere Gerade ist der Mittelwert zwischen den Differenzen. Über dieser Mittelwertlinie befindet sich eine weitere Gerade. Sie wird aus dem Mittelwert und der doppelten Standardabweichung des auf dem y-aufgetragenen Merkmals errechnet (Differenz der Messwerte).

Eine dritte Gerade wird unter die Mittelwertlinie eingezeichnet. Errechnet wird diese mittels Mittelwert abzüglich der doppelten Standardabweichung. Die Region zwischen der oberen und der unteren Geraden enthält unter der Annahme der Normalverteilung 95% der Normalwerte.

4.9.2. T-Test

Im T-Test werden Untersuchungen durchgeführt, um zu sehen, ob die Differenz der Mittelwerte von zwei Stichproben zufällig zustande kommt oder ob sie auch mit einer hohen Wahrscheinlichkeit in der Grundgesamtheit vorliegt, also im statistischen Sinne signifikant ist. Solche Mittelwertvergleiche werden durchgeführt, um Gruppen auf bestimmte Eigenschaften und Ähnlichkeiten zu prüfen.

4.9.3. Wilcoxon-Test

Der Wilcoxon-Test wurde bei nicht-parametrischen Daten durchgeführt und ist für den Vergleich zweier unabhängiger Zufallsgrößen geeignet.

4.9.4. Mann Whitney U-Test

Der Mann Whitney Test ("Mann Whitney U-Test" oder kurz "U-Test") ist ein parameterfreier statistischer Test. Er ist ein Homogenitätstest und dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen, also ob zwei unabhängige Verteilungen A und B (zum Beispiel eine unbeeinflusste und eine beeinflusste) zu derselben Grundgesamtheit gehören.

5. ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 58 Patienten mit einem Klatskin-Tumor in diese Studie aufgenommen. Es erhielten nur 27 Patienten eine Trisektorektomie und werden hier im Detail dargestellt. Von den 27 Patienten waren 70% männlich und 30% weiblich. 31 Patienten mussten von einer kompletten Auswertung ausgeschlossen werden. Bei 7 Patienten wurde nach der eingehenden präoperativen Evaluation von einer chirurgischen Therapie abgesehen; 14 Patienten erhielten lediglich eine diagnostische Laparotomie, bei der sich ein inoperabler Tumor darstellte. Fünf weitere Patienten erhielten eine erweiterte Hemihepatektomie links und ein Patient eine erweiterte Hemihepatektomie rechts. Diese Patienten wurden aufgrund des geringergradigen Eingriffs ebenfalls von der Auswertung ausgeschlossen. Vier weitere Patienten erhielten eine arterielle Embolisation vor Trisektorektomie. Für die Auswertung der Studie waren jedoch nur Patienten mit einer portal-venösen Embolisation vorgesehen.

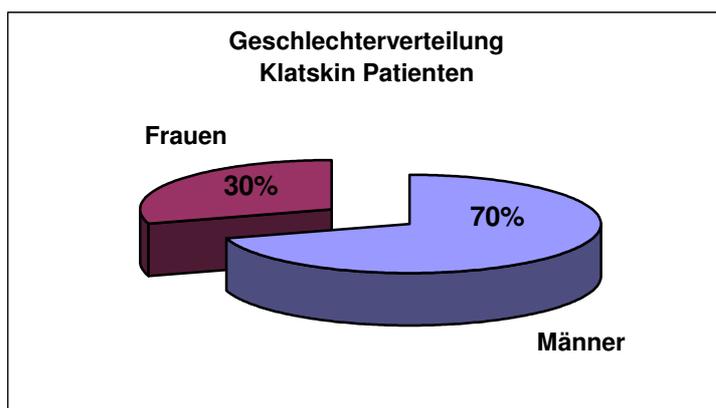


Abbildung 10: Geschlechterverteilung

Es erfolgte die Einteilung der 27 Patienten in 2 Gruppen: Gruppe 1, Patienten, die eine portalvenöse Embolisation erhielten; Gruppe 2, Patienten, die ohne Embolisation reseziert wurden.

Der Altersmedian der Patienten lag bei 59 Jahren (Range: 38-74 Jahre). In der Studie wurden 8 Frauen (29,6%) und 19 Männer (70,3%) erfasst. Der BMI betrug im Median 25 (Range: 18 - 36). Bei allen Patienten handelte es sich um die Erstdiagnose eines Klatskin-Tumors. Alle unterzogen sich einer Trisektorektomie rechts mit einer medianen OP-Zeit von 375 Minuten (Range: 227-480 min). Von den 27 Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes von 3 Monaten insgesamt 6 Patienten (22%).

Ergebnisse

Einige Patientencharakteristika sowie Unterschiede zwischen den Patienten mit bzw. ohne Embolisation sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Patientencharakteristika, Parameter vor Operation

Parameter	Embolisierte Patienten	Nicht-Embolisierte Patienten	Gesamtkollektiv
n =	19	8	27
Geschlecht [F/M]	7/12	1/7	8/19
Alter [Jahre]	58 (38-74)	59 (43-66)	59 (38-74)
BMI	25 (18-36)	26 (22-31)	25 (18-36)
LiMAx [$\mu\text{g}/\text{h}/\text{kg}$]	401 (190-959)	292 (247-418)	345 (190-959)
ICG [%/min]	17,8 (8-23,9)	14,4 (9,8-22,7)	16,9 (8-24)
Bilirubin [mg/dl]	1,3 (0,2-7,7)	3,4 (0,7-5,8)	1,5 (0,2-7,7)
Child Pugh Score	5 (5-9)	7 (5-8)	6 (5-9)
Meld Score	7 (1-15)	9 (4-13)	8 (1-15)
OP- Zeit [min]	370 (227-480)	395 (264-451)	375 (227-480)
Tod	4/19	2/9	6/27

F = Frauen, M = Männer, BMI = Body mass Index, ICG = Indocyaningrün, OP = Operation, Median (Minimum- Maximum)

5.1. Klinische Bedeutung der portalvenösen Embolisation

Insgesamt wurden 19 Patienten präoperativ portalvenös embolisiert. Dabei wurde der rechte Hauptast der Pfortader (Vena portae dextra) verschlossen. Der LiMAx-Wert betrug 360 µg/kg/h vor der Embolisation. Am Tag nach der Embolisation zeigte sich keine signifikante Veränderung, der LiMAx-Wert betrug 329 µg/kg/h ($p = 0,149$). Der ICG- PDR Wert lag vor der Embolisation bei 16,1 %/min, nach der Intervention betrug dieser Wert 14,4 %/min ($p = 0,535$). Auch die Standardlaborwerte ASAT, ALAT und Bilirubin zeigten keine signifikanten Veränderungen.

Ein signifikanter Unterschied konnte bei der INR (engl.: International ratio) ($p = 0,024$), beim Faktor VII ($p = 0,023$), in der Prothrombinzeit ($p = 0,020$) sowie bei der Thrombozytenzahl nachgewiesen werden ($p = 0,040$), siehe Tabelle 6, S.52.

Ergebnisse

Tabelle 6: Leberfunktionsparameter im Vergleich vor und nach Embolisation, p-Werte für statistische Signifikanz nach Wilcoxon-Test.

n = 19	vor Embolisation	nach Embolisation	p
LiMAx [µg/h/kg]	360 (127-770)	329 (75-747)	0,149
ICG-PDR [%/min]	16,1 (4,7-24,5)	14,4 (3,2-23,5)	0,535
ASAT [U/l]	70 (26-772)	92 (25-387)	0,554
ALAT [U/l]	89 (36-704)	132 (41-540)	0,605
Bilirubin [mg/dl]	4,4 (0,6-18)	5,2 (0,9-12)	0,795
INR	1,0 (0,96-1,28)	1,2 (1,06-2,02)	0,024
FII [%]	99 (71-130)	92,5 (47-120)	0,099
FVII [%]	91 (43-138)	75 (22-91)	0,023
Prothrombinzeit [%]	93 (70-106)	81 (43-92)	0,020
Thrombozytenzahl	350 (154-743)	295 (124-467)	0,040

Median (Minimum – Maximum)

Bei einem Patienten (5,2%) traten im weiteren Verlauf nach der Embolisation schwerwiegende Komplikationen auf, die eine interdisziplinäre Behandlung erforderlich machten. Dieser Patient ist nicht an den Folgen der Embolisation verstorben.

Es folgt die Auflistung und Darstellung der LiMAx-Werte jedes einzelnen Patienten vor und nach erfolgter Embolisation.

- Pat. 1 zeigte vor Embolisation einen LiMAx-Wert von 127 µg/kg/h, erhielt 2 Tage zuvor eine PTCD und nach Embolisation zeigte sich ein LiMAx-Wert von 274 µg/kg/h.

Ergebnisse

- Pat. 2 zeigte im Verlauf nach der Embolisation sonografisch einen subkapsulären Flüssigkeitsverhalt rechts hepatisch, der auf eine durch die Embolisation verursachte Nekrose innerhalb der Leber zurückzuführen war. Es erfolgte die Punktion und Drainierung des Verhaltes. Dabei entleerten sich 2,5l Flüssigkeit. Vor der Embolisation konnte ein LiMAx-Wert von 343 µg/kg/h, nach der Embolisation ein Wert von 224 µg/kg/h gemessen werden.
- Pat. 4 wies vor der Embolisation einen LiMAx-Wert von 281 µg/kg/h, nach der Embolisation von 193 µg/kg/h auf. Nach der Intervention konnte freie Flüssigkeit am rechten Leberrand und ein peripankreatischer Flüssigkeitssaum nachgewiesen werden.
- Pat. 5 erhielt ebenfalls 2 Tage vor der Embolisation eine PTCD. Es traten keine Komplikationen auf. Der LiMAx-Wert vor Embolisation betrug 319 µg/kg/h, nach Intervention 374 µg/kg/h.
- Der LiMAx-Wert bei Pat. 6 lag vor der Embolisation bei 402 µg/kg/h nach der Intervention bei 297 µg/kg/h. Es zeigte sich ein ödematöses Pankreas aufgrund einer durchgeführten ERC sichtbar. Der Patient erhielt eine konservative Therapie der Pankreatitis. Die Operation wurde bis zur Ausheilung der Pankreatitis verschoben.
- Pat. 7 wies einen LiMAx-Wert von 295 µg/kg/h vor der Embolisation auf. Nach Embolisation wurde der Patient nicht gemessen, so dass ein Wert in der Datenanalyse fehlt.
- Bei Pat. 8 stellte sich in der Computertomographie vor der Operation ein Thrombus in der V. portae sinistra dar. Vor der Intervention betrug der LiMAx-Wert 672 µg/kg/h, nach der Embolisation 600 µg/kg/h.
- Eine deutliche Minderung des LiMAx-Wertes nach Embolisation zeigt Pat.11. Vor dem Eingriff betrug der Wert 409 µg/kg/h danach 290 µg/kg/h. Es ergaben sich keinerlei Komplikationen nach der Intervention.
- Pat. 12 wies vor der Embolisation einen LiMAx-Wert von 315 µg/kg/h vs. 343 µg/kg/h nach Embolisation auf.
- Pat.14 hatte einen LiMAx-Wert vor Embolisation von 770 µg/kg/h, nach der Intervention konnte ein LiMAx-Wert von 747 µg/kg/h gemessen werden.
- Pat.15 wies vor der Embolisation ein LiMAx-Wert von 389 µg/kg/h auf, nach der Embolisation konnte ein LiMAx von 421 µg/kg/h gemessen werden.

Ergebnisse

Auch die Patienten 16 und 18 wiesen keinerlei Komplikationen auf, trotzdem kam es zu einem starken Abfall der Leberfunktion nach erfolgter Embolisation.

- Pat.16 LiMAx-Wert vor der Embolisation betrug 376 µg/kg/h vs. 253 µg/kg/h nach Embolisation. Eine Aerobilie konnte nachgewiesen werden.
- Pat. 18 wies vor Embolisation einen LiMAx-Wert von 169 µg/kg/h und nach der Intervention von 75 µg/kg/h auf. Der Patient erhielt drei Tage vor der Embolisation eine PTCD.
- Pat.22 zeigte vor der Embolisation ein LiMAx-Wert von 382 µg/kg/h, nach der Embolisation einen LiMAx-Wert von 414 µg/kg/h.
- Bei Pat. 23 wurde nach der Embolisation ein subkapsulärer Abszess sowie der Nachweis einer neu aufgetretenen zystischen Leberläsion nachgewiesen. Vor der Embolisation betrug der LiMAx-Wert 405 µg/kg/h, nach dem Verschluss des rechten Pfortaderastes 329 µg/kg/h.
- Bei Pat. 24 wurde ein LiMAx-Wert vor der Embolisation von 313 µg/kg/h gemessen und nach der Embolisation ein LiMAx von 260 µg/kg/h. Es zeigte sich vor der Operation ein Pleuraerguss rechtsseitig im durchgeführten CT der Leber.
- Pat. 25 zeigte nach erfolgter Embolisation sogar einen enormen Anstieg der Leberfunktion von 154 µg/kg/h auf 446 µg/kg/h. Der Patient erhielt vier Tage nach erfolgter LiMAx-Messung (vor der Embolisation) eine PTCD und wurde sieben Tage später embolisiert.
- Pat. 26 hingegen zeigte einen enormen Abfall der Leberfunktion, obwohl keine Komplikationen des Patienten zu verzeichnen waren. Es erfolgte am Tag der ersten Messung, vor der Embolisation, eine MRT mit Kontrastmittelgabe. Vor der Embolisation lag der LiMAx-Wert bei 666 µg/kg/h, nach der Embolisation bei 359 µg/kg/h.
- Pat. 27 kann an dieser Stelle nicht ausgewertet werden, da LiMAx-Daten vor und nach der Embolisation nicht erhoben wurden.

Ergebnisse

In Tabelle 7 erfolgt die Auflistung der Komplikationen.

Tabelle 7: Komplikationen nach Embolisation

Komplikationen	Differenz LiMAx [µg/kg/h] prä-Embo, post-Embo
Pat. 1 Keine	+147
Pat. 2 subkapsuläre Flüssigkeit rechts hepatisch; 2,5l seröse Flüssigkeit wurde abgeleitet; Pleuraerguss rechts	-119
Pat. 4 freie Flüssigkeit am rechten Leberrand, peripankreatischer Flüssigkeitssaum	-88
Pat. 5 Keine	+55
Pat. 6 Keine	-105
Pat. 7 keine	---
Pat. 8 Thrombus Vena portae sinistra	-72
Pat. 11 Keine	-119
Pat. 12 Aerobilie, rechtsbetonte Cholestase	+28
Pat. 14 Keine	-23
Pat. 15 Pleuraerguss rechts	+32
Pat. 16 Aerobilie	-123
Pat. 18 keine	-94
Pat. 22 Aerobilie	+32
Pat. 23 Nachweis von zystischen Läsionen am rechten Leberrand; abgekapselter Erguss; subkapsulärer Abszess am rechten Leberrand; zunehmende intrahepatische Cholestase	-76
Pat. 24 Pleuraerguss rechts, Fieber	-53
Pat. 25 Keine	+292
Pat. 26 Keine	-307
Pat. 27 deutliche Cholestase rechts	---

--- Es fehlt mind. ein LiMAx-Wert, so dass an dieser Stelle eine Auswertung entfällt.

Ergebnisse

In Abbildung 11 sind diejenigen Patienten dargestellt, die nach der Embolisation einen LiMAX-Abfall hatten und CT-morphologisch tatsächlich nachweisbare Komplikationen aufwiesen.

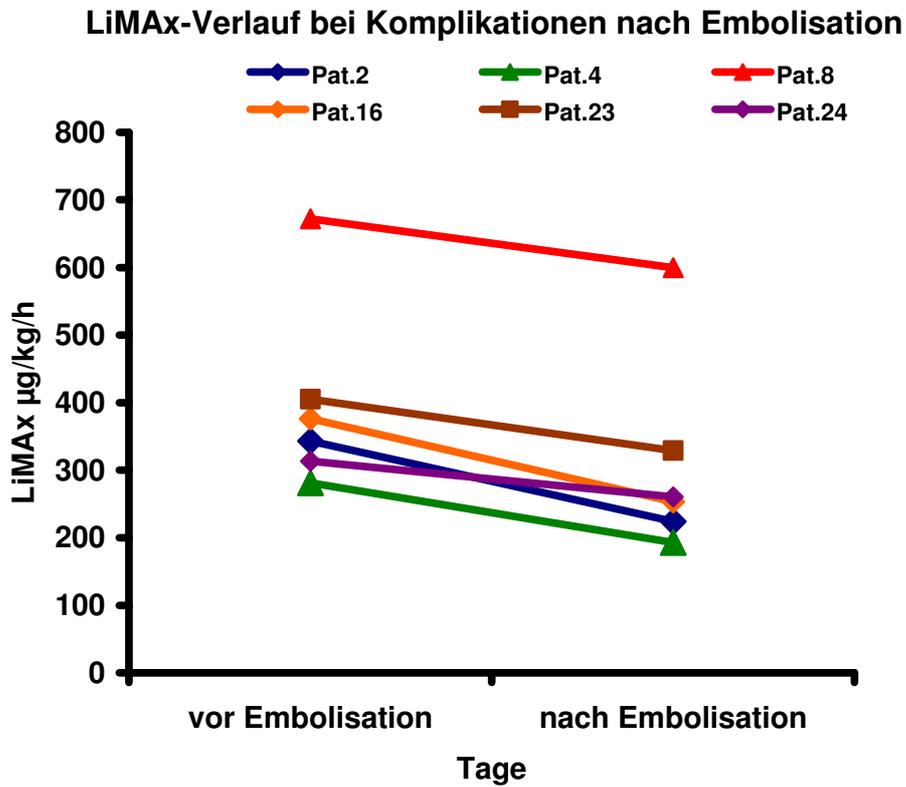


Abbildung 11: LiMAX-Verlauf bei Komplikationen nach Embolisation

5.1.1. Einfluss der Embolisation bis zur Operation

Veränderung der Leberfunktion

Zwei Patienten mussten für die Analyse dieser Daten herausgenommen werden. Ein Patient wies nach der Embolisation eine Pfortaderthrombose der V. portae links auf. Somit konnte die Hypertrophie des linken Leberlappens nicht vollständig gewährleistet werden. Der zweite Patient wies eine verlängerte Dauer zwischen erster Messung vor Embolisation, Einlage einer PTCD und Messung nach Embolisation auf, so dass dieser Patient ebenfalls für die Analyse dieser Fragestellung ausgeschlossen wurde.

Der LiMAx der Patienten vor der Embolisation betrug im Median 360 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Vor der Operation zeigte sich der LiMAx-Wert mit 401 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ($p = 0,215$) im Median. Betrachtet man nur den LiMAx-Wert des Linkslateralen Leberlappens, erkennt man einen signifikanten Zuwachs der Leberfunktion ($p = 0,003$). Siehe Tabelle 8.

Tabelle 8: Vergleich der Leberfunktion vor Embolisation und vor der Operation, p-Werte für statistische Signifikanz nach Wilcoxon-Test und korrigiertes Patientenkollektiv

n = 17	vor Embolisation	vor Operation	p
LiMAx [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]	360 (127-770)	401 (190-959)	0,215
LiMAx LiLL [$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]	65 (25-122)	104 (43-186)	0,003
LiMAx LiLL [%]	17,5 (11-26)	24 (15-38)	<0,001

Median (Minimum –Maximum)

Veränderung des Lebervolumens

Anhand der CT-Volumetriedaten wurde das Gesamtlebervolumen vor und nach der Embolisation verglichen. Vor der Embolisation lag das Volumen der Leber im Median bei 1802 ml. Nach erfolgter Embolisation und CT-Volumetrie vor Operation betrug der Median 1752 ml ($p = 0,758$).

Ergebnisse

Betrachtet man den Linkslateralen Leberlappen (Segment II und III) lag hier der Median vor der Embolisation bei 317 ml (Range: 203 – 503 ml) und vor der Operation bei 429 ml (Range: 253 – 796 ml, $p < 0,001$). Es kam zu einem Anstieg des Linkslateralen Leberlappenvolumens um 35%. Der prozentuale Anteil des Linkslateralen Leberlappens an der Gesamtleber erfährt einen Volumenzuwachs von 17,5% auf 24% ($p < 0,001$). Auch der prozentuale Anteil des rechten Leberlappens verändert sich nach der Intervention signifikant ($p < 0,001$). Hierbei kam es zu einer Atrophie von 5,3% (Tabelle 9).

Tabelle 9: Volumenänderungen der Leber, p-Werte für statistische Signifikanz nach Wilcoxon-Test

n = 17		Volumen		Diff.	p
		Prä Embo.	Prä OP		
Leber, gesamt	Volumen [ml]	1802 (1115-2743)	1752 (1065-2773)	-23 (-818-505)	0,758
	Gewicht [%KG]	2,24 (2,0-3,60)	2,31 (1,84-3,56)	0,020 (-0,59-1,28)	0,605
Linker Leberlappen (Segment 2+3)	Volumen [ml]	317 (203-503)	429 (253-796)	85 (-11-541)	<0,001
	Gewicht [%KG]	0,42 (0,26-0,78)	0,60 (0,31-1,35)	0,13 (0,03-0,98)	<0,001
	Anteil [%Leber]	17,5 (11-26)	24 (15-38)	6,3 (1-22)	<0,001
Rechter Leberlappen (Seg 1, 4-8)	Volumen [ml]	1460 (898-2362)	1286 (712-2321)	-79 (-839-187)	0,007
	Gewicht [%KG]	2,04 (1,66-3,17)	1,91 (1,43-3,09)	-0,10 (-0,67-0,43)	0,196
	Anteil [%Leber]	82,5 (74-89)	76 (62-85)	-5,3 (-36,6-16,0)	<0,001

Median (Minimum- Maximum)

Es erfolgt die Darstellung des Boxplots der CT-Volumen des Linkslateralen Leberlappens vor Embolisation und vor Operation.

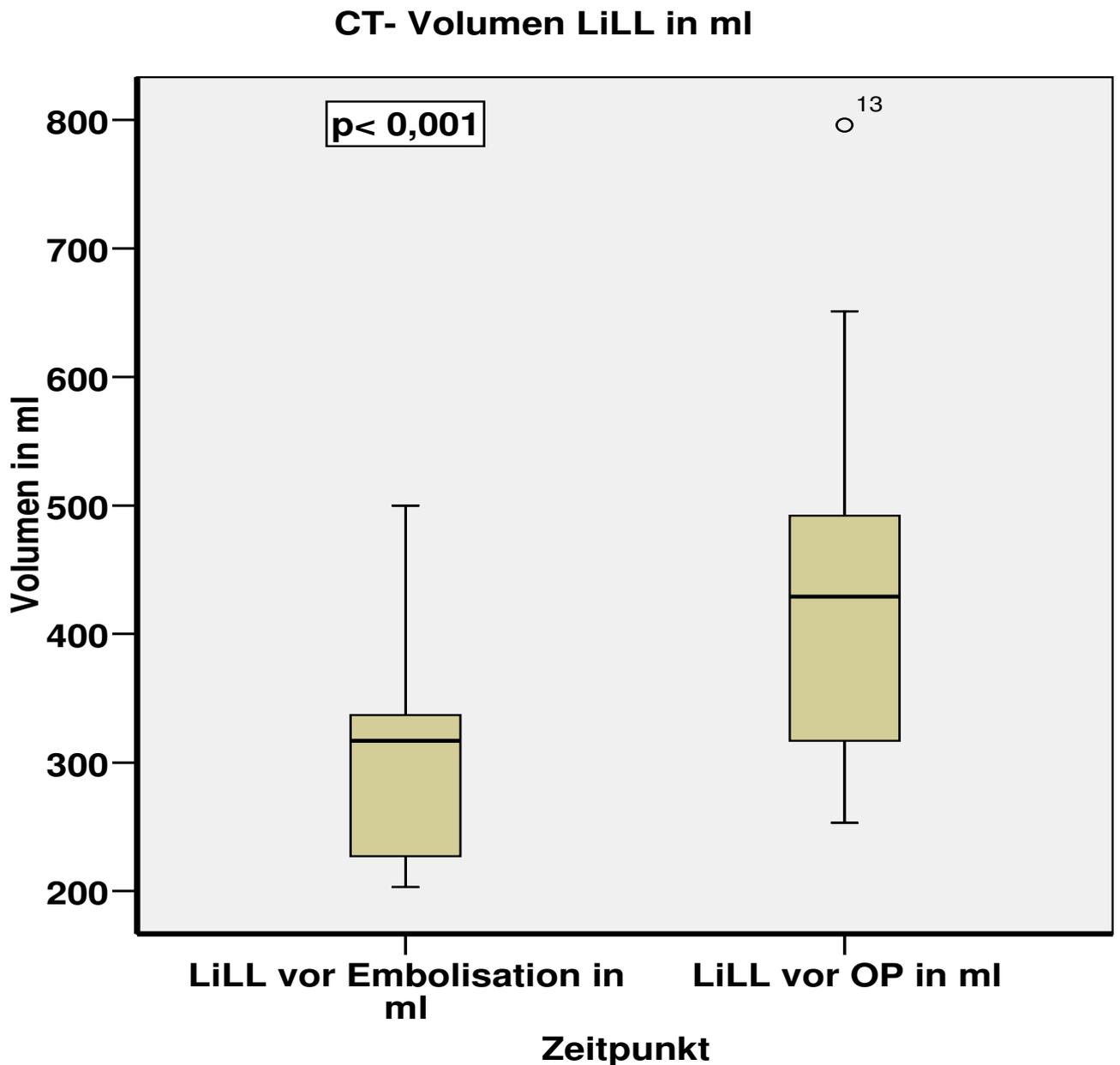


Abbildung 12: Boxplot CT-Volumen Linkslateraler Leberlappen in ml

Einfluss der Embolisierung auf das Lebergesamtvolumen

In der Grafik (Abb. 13, S. 60) ist das Lebergesamtvolumen jedes einzelnen Patienten vor Embolisierung und vor Operation aufgetragen, insgesamt 17 Patienten.

Auffällig hierbei ist, dass nur ein einziger Patient einen enormen Lebergesamtzuwachs aufweist. Bei allen anderen Patienten ist zu beobachten, dass das Lebergesamtvolumen annähernd gleich bleibt oder sich sogar reduziert. Dieser Patient hatte

Ergebnisse

eine Wartezeit zwischen Embolisation und Operation von 105 Tagen, da sich nach durchgeführter Embolisation und ERC eine Pankreatitis entwickelte. Bei ihm wurde vor der Embolisation ein Lebergesamtvolumen von 1582 ml und vor der Operation ein Volumen von 2087 ml bestimmt. Der LiMAX-Wert zeigte eine Differenz von 105 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ im Intervall vor der Embolisation vs. vor der Operation. Deutlich erkennbar ist hier der Abfall des Patienten in blau. Dieser zeigte vor der Embolisation ein Lebergesamtvolumen von 2618 ml, nach der Intervention ergab sich eine Reduktion um 818 ml auf insgesamt 1800 ml. Die Ursache konnte nicht geklärt werden.

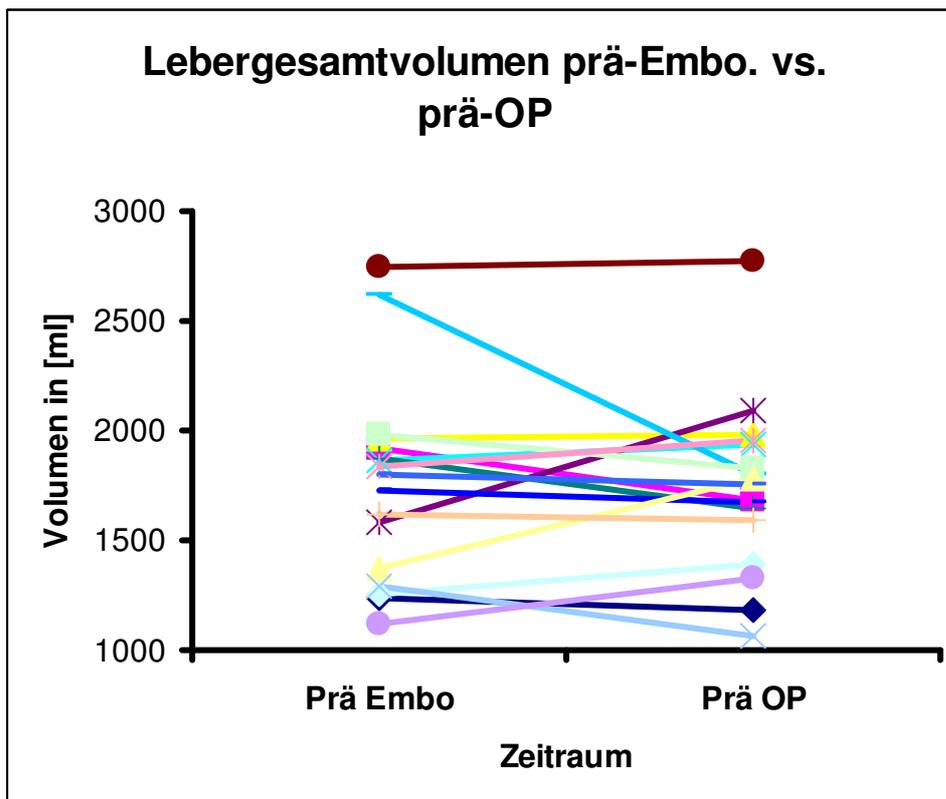


Abbildung 13: Lebergesamtvolumen prä-Embo vs. prä-OP

Einfluss der Embolisation auf den Linkslateralen Leberlappen

Betrachtet man nur den Linkslateralen Leberlappen, ist erkennbar, dass dieser nach erfolgreicher Embolisation hypertrophiert. Das erklärt, warum das Gesamtlebervolumen in den meisten Fällen annähernd gleich bleibt.

Die vorliegende Grafik (Abb. 14) zeigt, dass fast alle Patienten einen Zuwachs des Linkslateralen Leberlappens aufweisen. Nur ein Patient zeigt einen Abfall der Segmente II und III. Dieser Patient entwickelte nach der Embolisation einen Leberabszess sowie

Ergebnisse

einen Pleuraerguss rechts. Es wurden 2,5l seröse Flüssigkeit subkapsulär rechts hepatisch abgeleitet. Den größten Zuwachs des Linkslateralen Leberlappens erfuhr der Patient mit enorm langer Wartezeit bis zur OP aufgrund einer Pankreatitis.

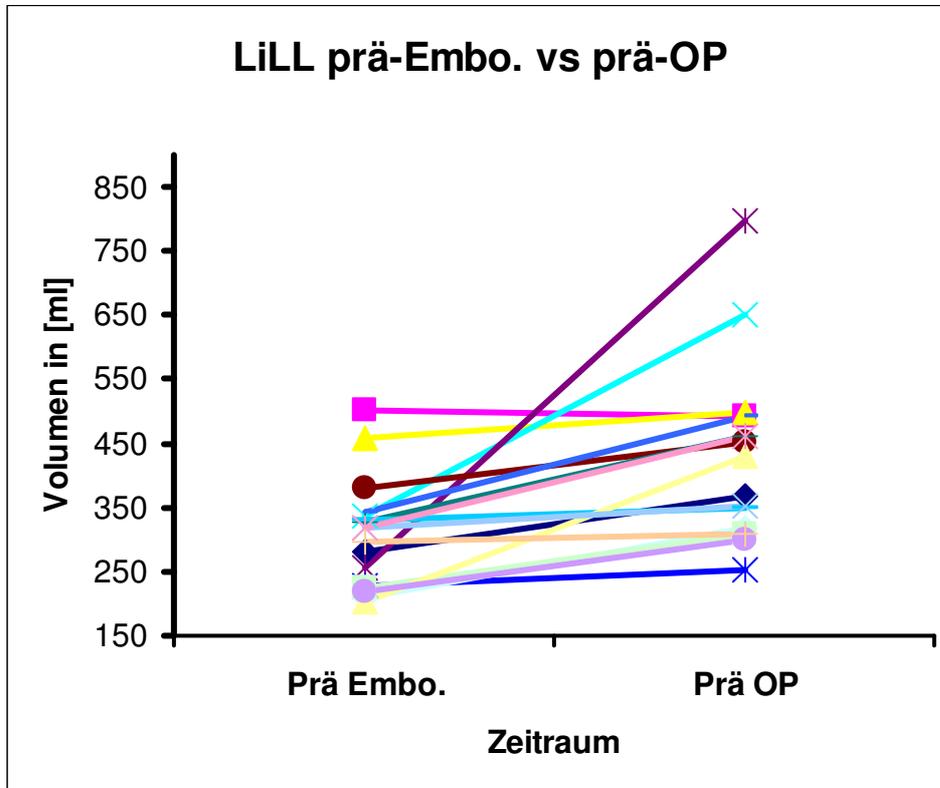


Abbildung 14 CT-Volumen Linkslateraler Leberlappen prä-Embo vs. prä-OP in ml, Vergleich der einzelnen Patienten

Im Durchschnitt wurde innerhalb von 33 Tagen nach Embolisation die Operation durchgeführt (Range: 16 - 105 d). In der nachfolgenden Tabelle ist ein Zuwachs des Linkslateralen Leberlappens bei fast allen Patienten ersichtlich. Auch hier bildet der Patient mit der Pankreatitis als Komplikation eine Ausnahme. Weiterhin ersichtlich ist, dass zwei Patienten eine Reduktion der Volumengröße linksseitig zu verzeichnen haben. Ein Patient wies nach Embolisation einen Leberabszess auf, der andere zeigte in der präoperativen Computertomographie einen Thrombus in der linken Pfortader (Tabelle 10).

Ergebnisse

Tabelle 10: Wartezeit, Volumenänderung des LiLL und Leberfunktionsänderung nach Embolisation bis zur Operation

	Intervall Embolisation bis OP [Tage]	Differenz LiLL vor Embolisation- vor OP [ml]	Differenz LiLL LiMAx vor Embolisation- vor OP [µg/kg/h]
Pat. 1	29	88	114
Pat. 2	31	- 11 *	28
Pat. 4	28	43	21
Pat. 5	40	314	93
Pat. 6	105	541	46
Pat. 7	35	71	22
Pat. 8	27	- 40 **	-32
Pat. 11	26	133	25
Pat. 12	34	26	2
Pat. 14	23	21	90
Pat. 15	31	107	-8
Pat. 16	35	85	10
Pat. 18	28	226	140
Pat. 22	27	36	90
Pat. 23	21	145	34
Pat. 24	22	83	48
Pat. 25	16	16	51
Pat. 26	26	13	-42
Pat. 27	43	150	---
Mittelwert	33	108	41

--- Es fehlt mind. ein LiMAx-Wert, so dass an dieser Stelle eine Auswertung entfällt.

* Entwicklung eines Leberabszesses nach erfolgter Embolisation

** Entwicklung eines Thrombus in der linken Pfortader

5.2. Postoperativer Verlauf nach Trisektorektomie

27 Patienten unterzogen sich einer Trisektorektomie rechts bei neu diagnostiziertem Klatskin-Tumor. Die Operationszeit für die durchgeführte Trisektorektomie betrug im Median 375 min \pm 68 min. Dabei betrug die kürzeste Operation 227 min und die längste 480 min. Während der Operation wurden durchschnittlich $1,4 \pm 1,57$ Erythrozytenkonzentrate und $3,78 \pm 2,84$ Frischplasma Einheiten infundiert. Das Resektatvolumen wurde im Durchschnitt mit 954 ml gemessen (Range: 500 – 1333 ml). Der Intensivaufenthalt betrug im Median 6 Tage (Range: 1 – 153d), der Gesamtaufenthalt im Median 45 Tage (Range: 14 – 189d). In Tabelle 11 ist ersichtlich, dass es große Unterschiede in der Verweildauer auf der Intensivstation gab.

Tabelle 11: Behandlungsergebnisse der Embolisierten Patienten vs. Nicht-Embolisierte Patienten

Parameter	Embolisierte Patienten	Nicht-Embolisierte Patienten	Gesamtkollektiv	p
n =	19	8	27	
Krankenhaus-aufenthalt [Tage]	47 (20-128)	23 (14-189)	45 (14-189)	0,119
Intensivtage	6 (1-58)	7 (1-153)	6 (1-153)	0,897
Postoperative Tage	28 (15-114)	15 (9-185)	25 (9-185)	0,095
OP-Zeit [min]	370 (227-480)	395 (264-451)	375 (227-480)	0,307
EK intraoperativ	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-4)	0,938
FFP intraoperativ	6 (0-8)	2 (0-6)	4 (0-8)	0,163
Resektatvolumen [ml]	940 (500-1333)	990 (619-1304)	940 (500-1333)	0,669

Median (Minimum - Maximum)

5.2.1. Mortalität des Studienkollektivs

Während des Untersuchungszeitraumes von drei Monaten verstarben insgesamt 6 (22%) Patienten. Hierbei zeigte sich, dass bei vier Patienten bereits Frühkomplikationen und bei zwei weiteren Patienten im Verlauf von mehr als zehn Tagen Komplikationen eintraten. Der präoperative LiMAx-Wert in beiden Gruppen (Überlebende vs. Verstorbene) stellt keinen signifikanten Unterschied dar. Die Gruppe der Überlebenden zeigt präoperativ einen LiMAx-Wert im Median von 345 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ vs. der Gruppe der Verstorbenen von 295 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Am ersten postoperativen Tag wird ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen für den LiMAx-Wert ($p = 0,002$) bestimmt, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ vs. 61 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Am 2. (101 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ vs. 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), 3. (117 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ vs. 61,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) und am 5. postoperativen Tag (145 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ vs. 99 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) besteht ebenfalls eine Signifikanz (2. POD $p = 0,019$, 3. POD $p = 0,009$, 5. POD $p = 0,016$).

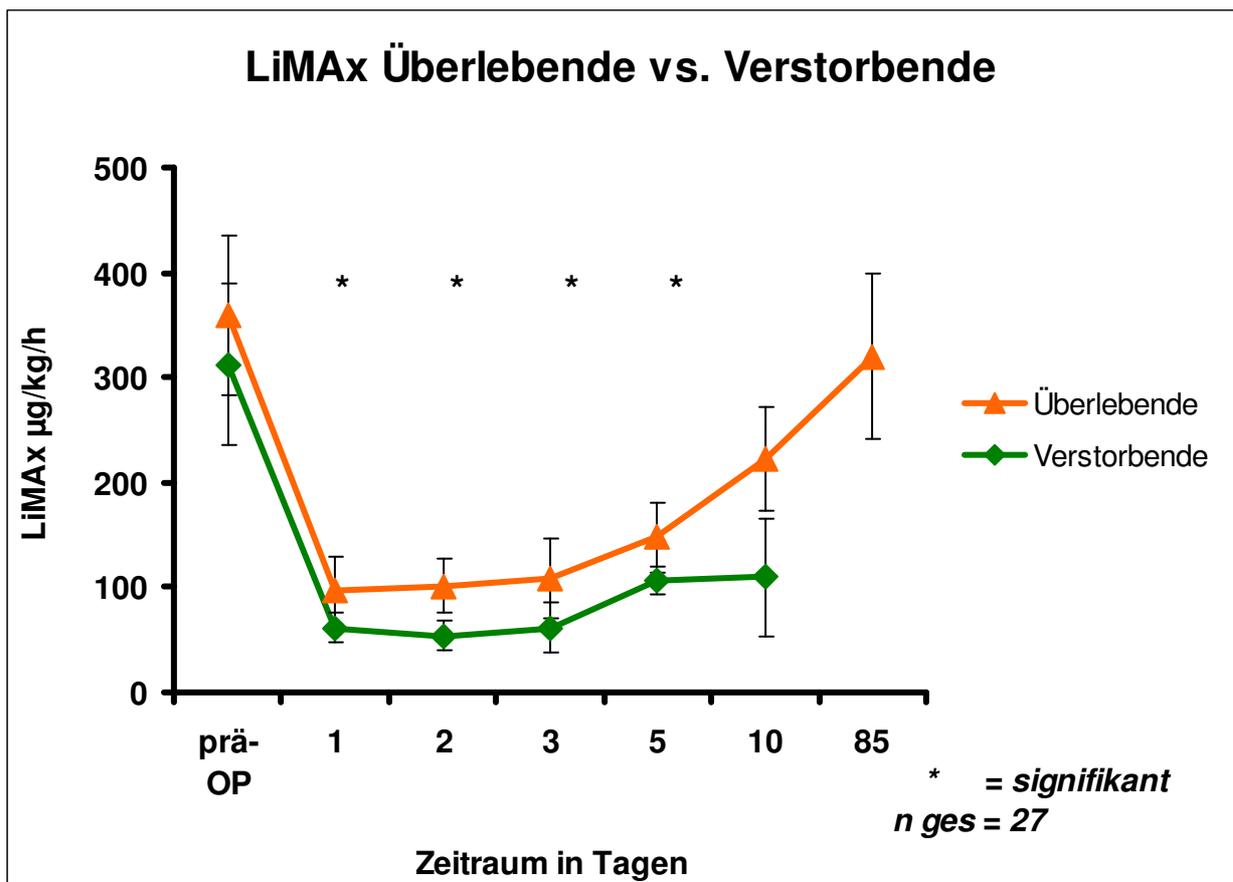


Abbildung 15: LiMAx-Wert im Verlauf, Verstorbene vs. Überlebende, p-Werte für statistische Signifikanz nach Mann Whitney U-Test, nicht-parametrischer Test

5.2.2. Komplikationen

Einen postoperativen normalen Verlauf, ohne schwere Komplikationen (\leq Grad I, vgl. S.29, Tab. 4), konnte bei sieben Patienten nachgewiesen werden. Diese Patienten boten im Verlauf einen kontinuierlichen Anstieg des LiMAx-Wertes. Vier Patienten zeigten einen leicht verzögerten Verlauf und blieben durchschnittlich zwei Tage (Range: 1 - 12d) auf der Intensivstation.

Schwere Komplikationen erlitten 14 Patienten, davon verstarben sechs innerhalb des Beobachtungszeitraumes von drei Monaten. Ein weiterer Patient verstarb im Laufe des Krankenhausaufenthaltes von 185 Tagen. Patienten mit schweren postoperativen Komplikationen blieben im Median 17 Tage (Range: 5 - 153d) auf der Intensivstation und zeigten im Median einen LiMAx-Wert von 66 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ am ersten postoperativen Tag.

Häufige Komplikationen nach der Operation waren akute Blutungen ($n = 5$), Anastomosensuffizienz ($n = 4$), Galleleck ($n = 5$), Peritonitis ($n = 6$), akutes Nierenversagen ($n = 5$), schwere Leberinsuffizienz ($n = 5$).

Tabelle 12: Klassifikation der chirurgischen Komplikationen

Komplikationen	Anzahl	Prozent
Keine	5	18,5%
Grad I	2	7,4%
Grad II	4	14,8%
Grad III	8	29,6%
Grad IV	1	3,7%
Grad V = Tod	7	25,9%

In Tabelle 13 sind alle Komplikationen aufgelistet, die nach der Operation aufgetreten sind. Dabei können mehrere Komplikationen bei einem einzigen Patienten vorhanden gewesen sein.

Tabelle 13: Komplikationen der Patienten

Parameter	Anzahl der Patienten = n	Prozent
akute Blutungen	5	18,5%
Anastomoseninsuffizienz	4	14,8%
Pfortaderthrombose	2	7,4%
Leberinsuffizienz	5	18,5%
Peritonitis	6	22,0%
Perforationen	2	7,4%
Cholangitis	2	7,4%
akutes Nierenversagen	5	18,5%
Pleuraerguss	3	11,1%
Aszites	4	14,8%
Niereninsuffizienz	1	3,7%

5.2.3. Vergleich Embolisierte vs. Nicht-Embolisierte Patienten

Vergleich Aufenthaltsdauer und ITS-Tage Embolisierte vs. Nicht-Embolisierte

In der folgenden Tabelle 14 sind die Embolisierten Patienten vs. Nicht-Embolisierte Patienten aufgelistet. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Verweildauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes und den Intensivtagen zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 14: Vergleich der Krankenhausaufenthaltstage und Intensivstationstage Embolisierte Patienten vs. Nicht-Embolisierte Patienten, Signifikanz nach Mann Whitney U-Test.

Parameter	Embolisierte Patienten	Nicht-Embolisierte Patienten	p
n =	19	8	
Postoperativer Krankenhausaufenthalt [Tage]	28 (15-114)	15 (9-185)	0,084
Postoperative Intensivtage	6 (1-58)	7 (1-153)	0,894

Median (Minimum - Maximum)

Vergleich präoperativer Leberfunktion und -volumen

Ein signifikanter Unterschied zwischen dem Lebergesamtvolumen, dem Volumen des Linkslateralen Leberlappens, dem LiMAx-Wert für den Linkslateralen Leberlappen, dem ICG-PDR-Wert, Bilirubin oder INR-Wert vor der Operation konnte nicht nachgewiesen werden. Hingegen besteht ein signifikanter Unterschied im LiMAx-Wert zwischen den Embolisierten Patienten und den Nicht-Embolisierten Patienten am präoperativen Tag $p = 0,022$. Siehe Tabelle 15, S. 68.

Ergebnisse

Tabelle 15: Vergleich Lebervolumen, Leberfunktionsparameter Embolisierte Patienten vs. Nicht-Embolisierte Patienten, Signifikanz nach Mann Whitney U-Test

		Embolisierte Patienten vor Operation (n = 19)	Nicht-Embolisierte Patienten vor Operation (n = 8)	p
Leber, gesamt	Volumen [ml]	1784 (1065-2773)	1828 (1135-2398)	0,735
	Gewicht [% KG]	2,32 (1,84-3,56)	2,24 (1,96- 2,84)	0,735
Linker Leberlappen (Segment II+III)	Volumen [ml]	421 (253-796)	408 (281-716)	0,658
	Gewicht [% KG]	0,54 (0,31-1,35)	0,61 (0,36-1,10)	0,938
LiMAx gesamt [µg/kg/h]		401 (190-959)	292 (247-418)	0,022
LiMAx LiLL [µg/kg/h]		97 (43-186)	80 (48-134)	0,307
ICG-PDR [%/min]		17,8 (8-23,9)	14,4 (9,8-22,7)	0,605
Bilirubin [mg/dl]		1,3 (0,2-7,7)	3,7 (0,7-5,8)	0,132
INR		1,1 (0,9-1,6)	1,0 (0,0-1,4)	0,132

Ergebnisse

Nachfolgend ist der LiMAx-Wert der Embolisierten Patienten vs. Nicht-Embolisierte Patienten vor der Operation im Boxplot ($p = 0,022$) dargestellt.

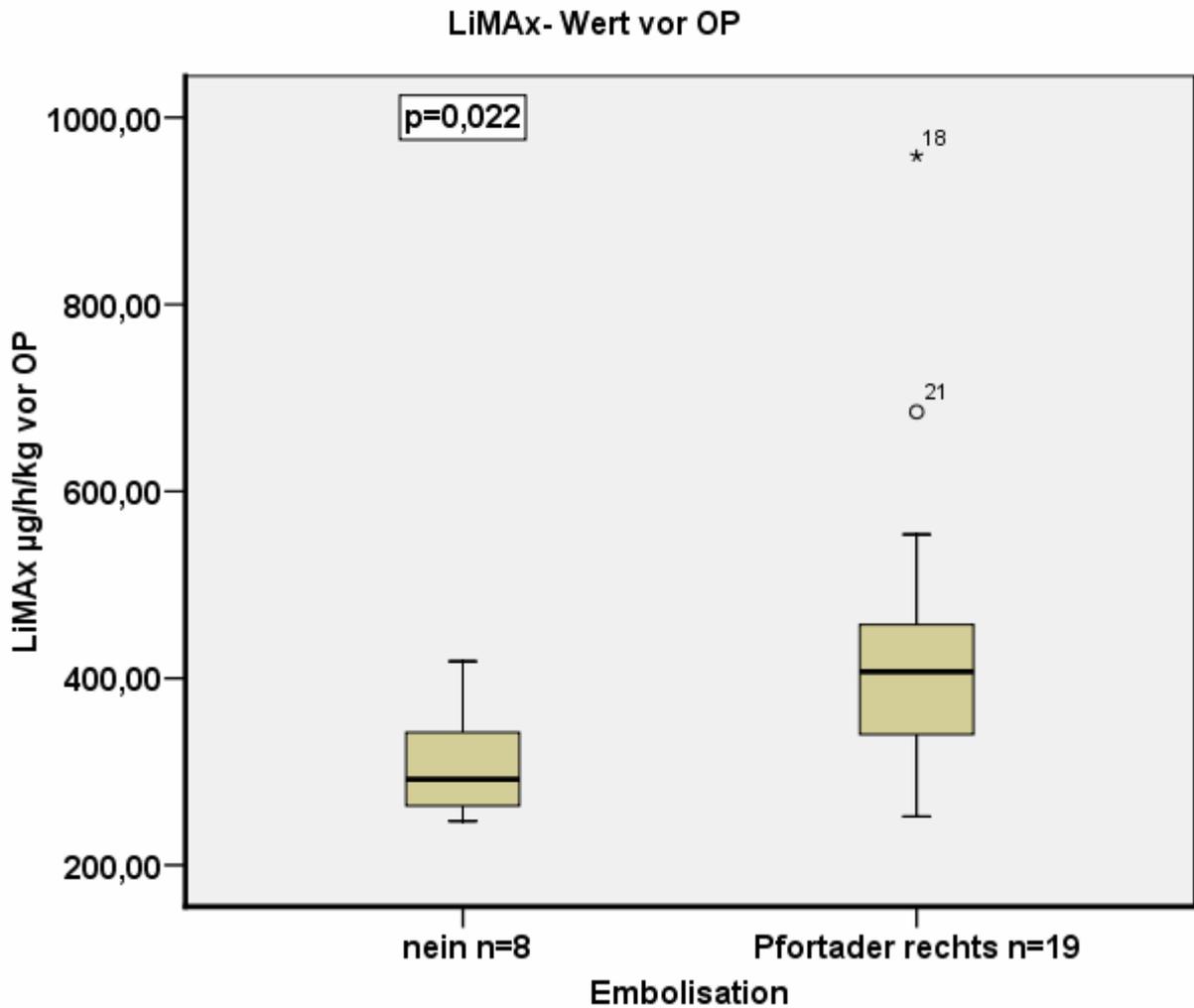


Abbildung 16: Boxplot LiMAx-Wert vor der Operation

Ergebnisse

Es folgt die Darstellung der CT-Volumina des Linkslateralen Leberlappens mittels Boxplots vor der Operation in beiden Gruppen.

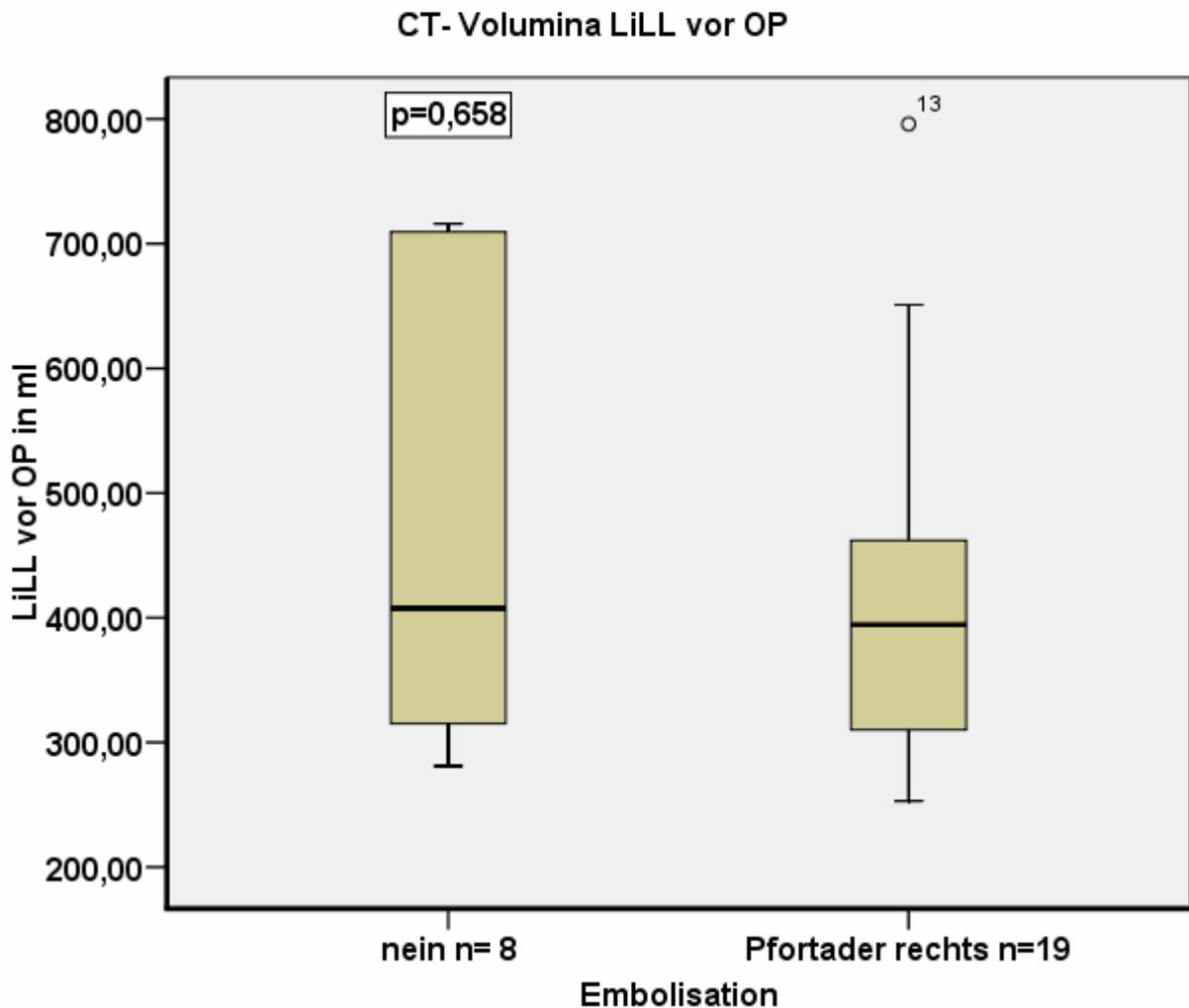


Abbildung 17: Boxplot CT-Volumina des Linkslateralen Leberlappens im Vergleich beider Gruppen vor Operation

Vergleich der postoperativen Leberfunktion und -volumen

Auch im postoperativen Verlauf zeigt sich in beiden Gruppen keine Signifikanz, weder im Residualvolumen, Resektatvolumen, LiMAx-Wert postoperativ noch in den Laborparameter Bilirubin und INR. Tabelle 16, S. 71 zeigt die verschiedenen Parameter am ersten postoperativen Tag.

Tabelle 16: Vergleich der postoperativen Leberfunktion, Lebervolumen der Embolisierten vs. Nicht-Embolisierten Patienten, Signifikanz für Mann Whitney U-Test.

	Embolisierte Patienten 1.POD (n = 19)	Nicht-Embolisierte Patienten 1. POD (n = 8)	p
Residualvolumen [ml]	656 (286-1240)	608 (423-898)	1,0
Residualvolumen [%]	37,1 (24,2-48,3)	36,7 (29,4-42,5)	0,511
Resektatvolumen [ml]	940 (500-1333)	990 (619-1304)	0,669
LiMAx [µg/kg/h]	92 (49-192)	68 (34-159)	0,132
Residual LiMAx [%]	23,2 (10,2-45,9)	23,8 (8,1-55,8)	0,735
ICG-PDR [%/min]	7,2 (3,2-15,3)	4,9 (3,5-12,9)	0,429
Bilirubin [mg/dl]	2,7 (1,3-8,4)	4,9 (2,1-8,8)	0,066
INR	1,6 (1,1-2,0)	1,5 (1,3-2,2)	0,333

Median (Minimum - Maximum)

Es erfolgt der Vergleich der Leberwerte und Leberfunktion der beiden Gruppen Embolisierte vs. Nicht-Embolisierte Patienten im Verlauf. Hierbei wurden die verstorbenen Patienten nicht mit in die Berechnung eingeschlossen.

Vergleich Bilirubinwerte Embolisierte vs. Nicht- Embolisierte Patienten im Verlauf

Für die dargestellten Bilirubinwerte zeigen sich keine Signifikanzen im Vergleich beider Gruppen.

Ergebnisse

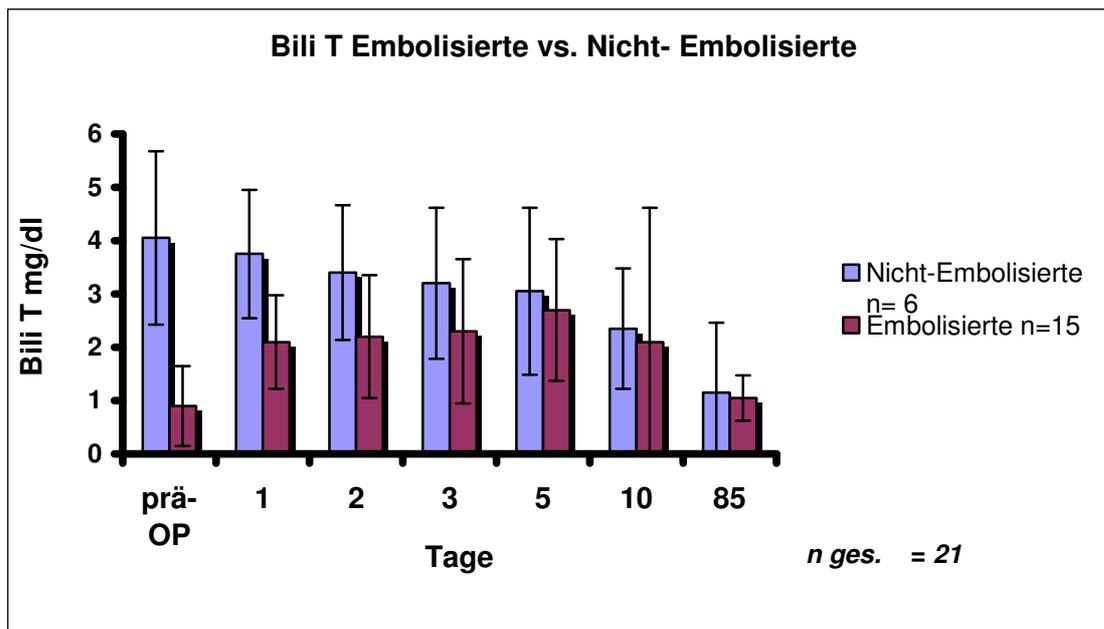


Abbildung 18: Darstellung der Bilirubinwerte beider Gruppen im Verlauf

Vergleich LiMAX-Werte Embolisierte vs. Nicht-Embolisierte Patienten im Verlauf

Die nachfolgend dargestellte Abbildung gibt den LiMAX-Verlauf beider Gruppen wieder. Präoperativ wurde bei den Nicht-Embolisierten Patienten ein LiMAX-Wert von 292 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ im Median gemessen, während die Gruppe der Embolisierten einen Wert von 401 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ zeigten. Am 10. POD konnte für die Nicht-Embolisierte Gruppe ein Wert von 270 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und für die Embolisierte Gruppe ein LiMAX von 194 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ berechnet werden. Somit zeigt sich ein signifikanter Unterschied des präoperativen LiMAX-Wertes ($p < 0,02$) und am 10. POD ($p = 0,04$). Weiterhin gut ablesbar ist, dass die embolisierten Patienten im Schnitt mit einem höheren LiMAX-Wert in die Operation starten, am 1. POD beide Gruppen annähernd gleiche Werte aufweisen und im Verlauf bis zum 10. POD die Nicht-Embolisierten Patienten im Mittelwert einen höheren LiMAX erreichen, als die Gruppe der Embolisierten. Am 85. POD erscheinen jedoch beide Patientengruppen annähernd am gleichen LiMAX-Wert.

Ergebnisse

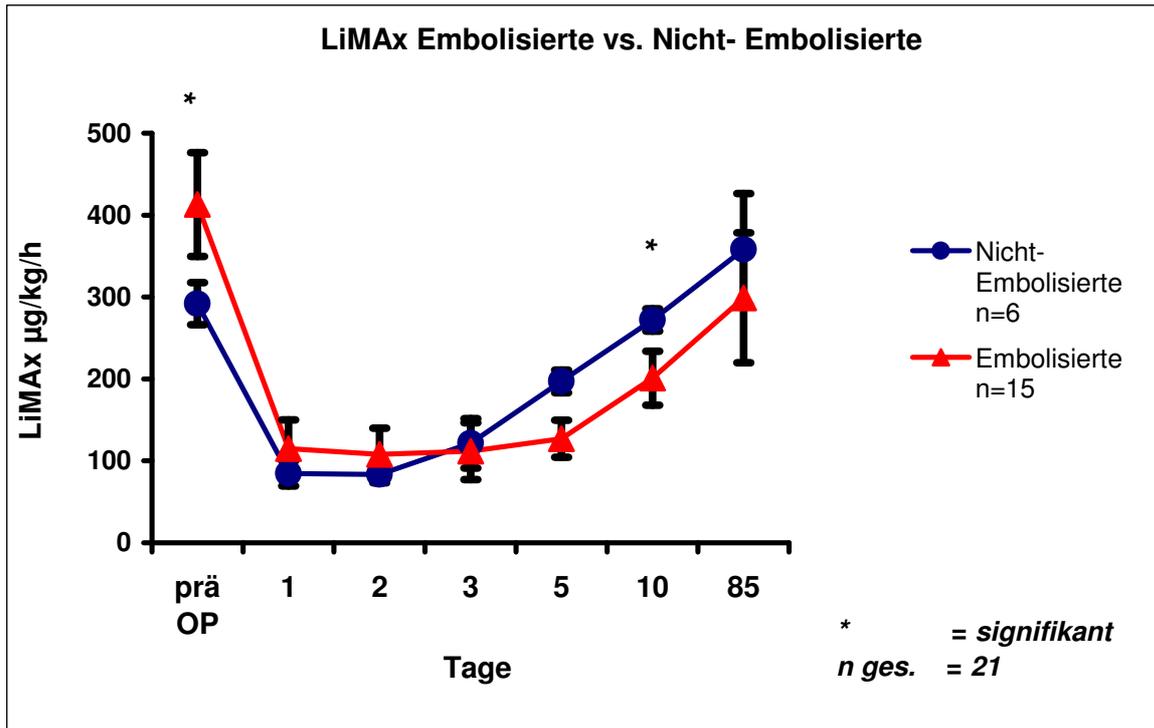


Abbildung 19: Darstellung der LiMAX-Werte beider Gruppen im Verlauf

Vergleich der FII Werte, Embolisierte vs. Nicht-Embolisierte Patienten im Verlauf

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen für den Faktor II im Verlauf des Beobachtungszeitraumes.

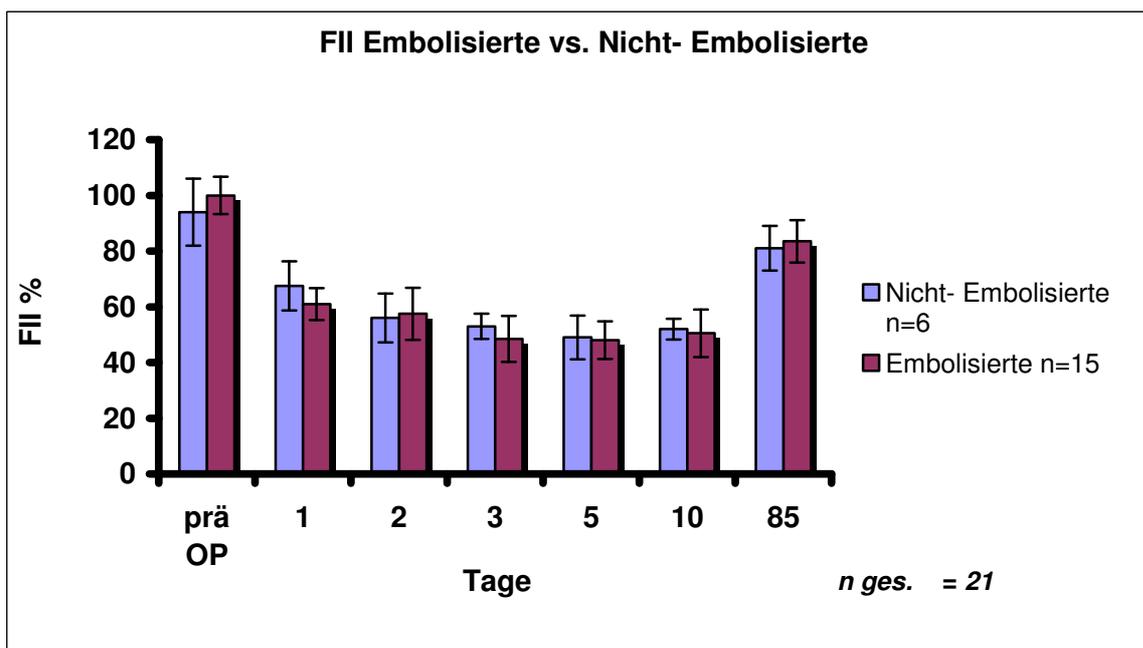


Abbildung 20: Darstellung des Faktors II beider Gruppen im Verlauf

Vergleich der FVII Werte, Embolisierte vs. Nicht-Embolisierte Patienten im Verlauf

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen für den Faktor VII im Verlauf des Beobachtungszeitraumes.

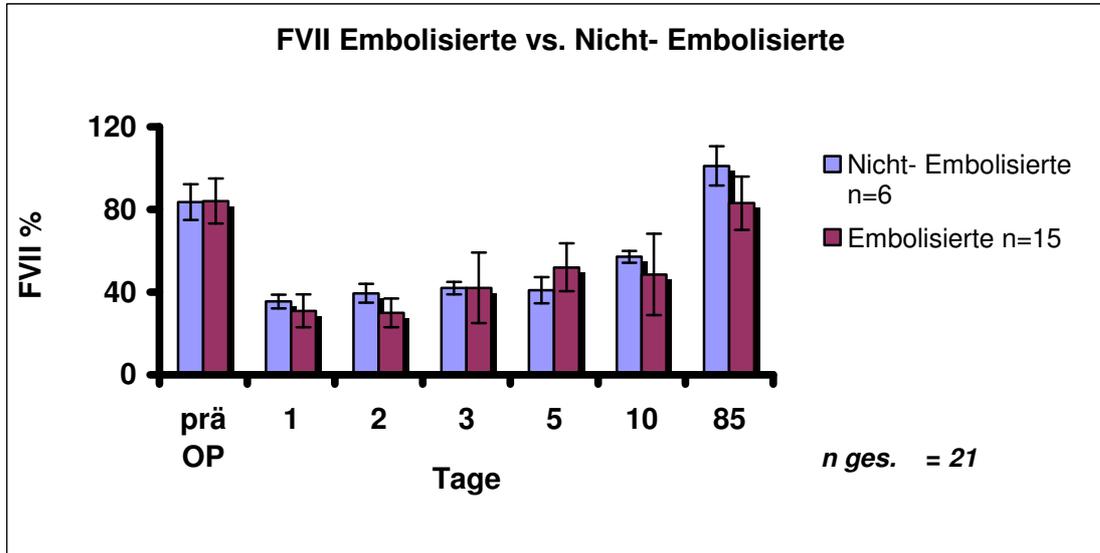


Abbildung 21: Darstellung des Faktors VII beider Gruppen im Verlauf

Vergleich ASAT-Werte Embolisierte vs. Nicht-Embolisierte Patienten im Verlauf

Darstellung der ASAT-Werte im Verlauf. Es zeigt sich am 3. postoperativen Tag ein signifikanter Unterschied ($p = 0,029$).

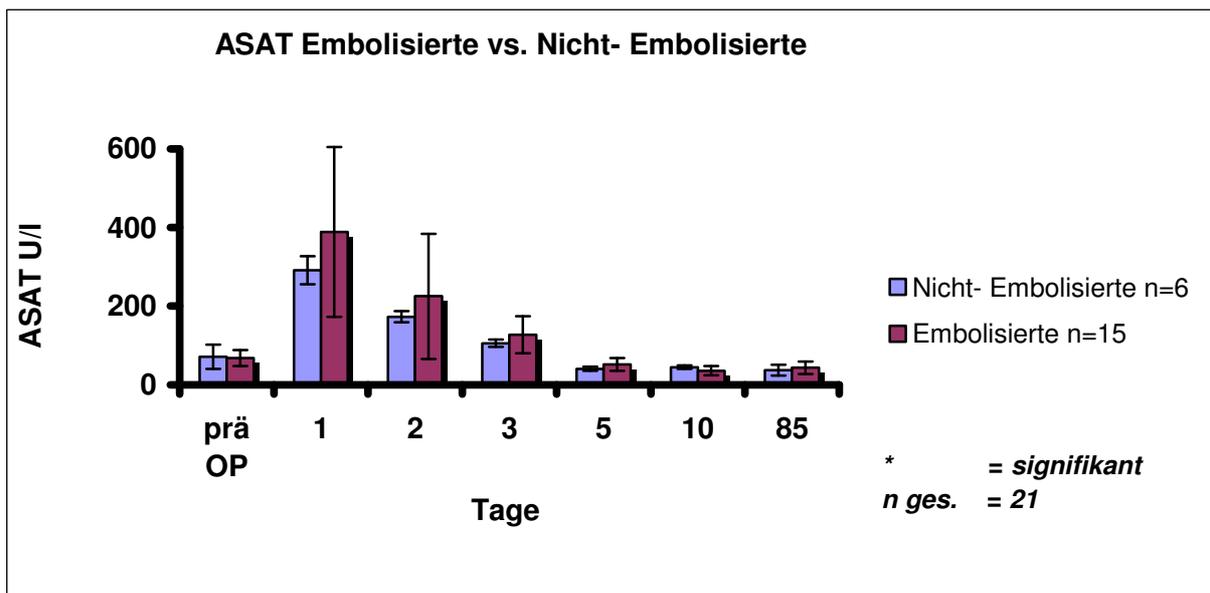


Abbildung 22: Darstellung der ASAT-Werte im Verlauf

Vergleich ALAT-Werte Embolisierte vs. Nicht-Embolisierte Patienten im Verlauf

Darstellung der ALAT-Werte im Verlauf. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen für ALAT im Verlauf des Beobachtungszeitraumes.

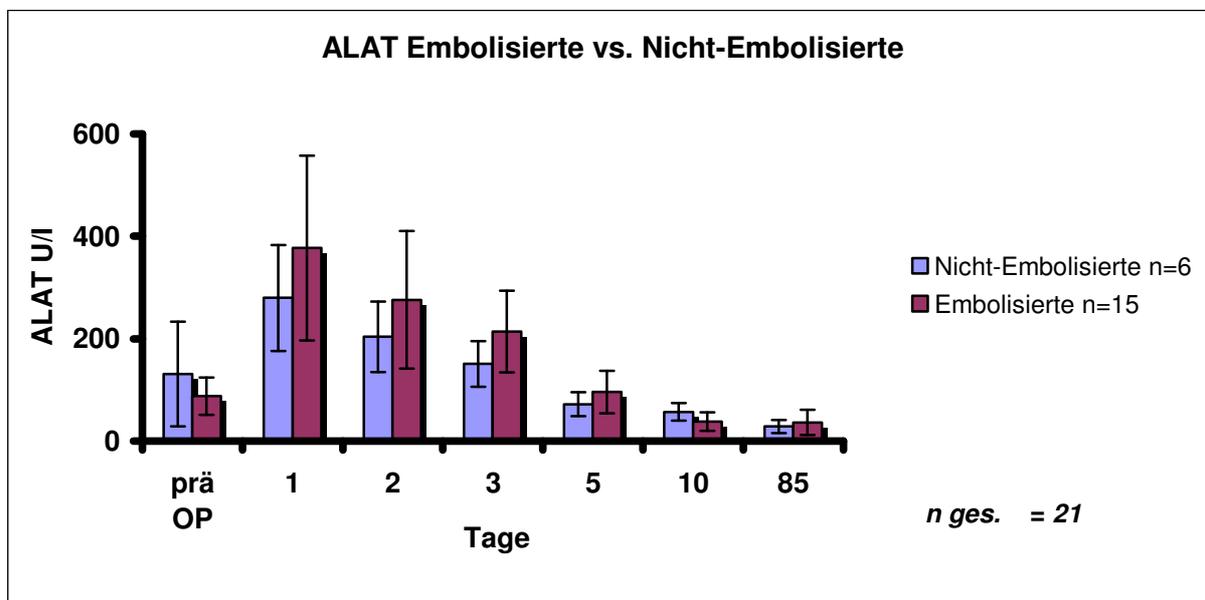


Abbildung 23: Darstellung der ALAT-Werte im Verlauf

5.3. Vergleich beider Gruppen ohne Embolisation

5.3.1. Vergleich der Leberfunktion und des Lebervolumens vor der Embolisation

In der nachfolgenden Tabelle 17 ist gut zu erkennen, dass die Patienten, welche embolisiert wurden, vor der Intervention einen deutlich kleineren Linkslateralen Leberlappen aufweisen, als die Patienten, die nicht embolisiert wurden. Das Volumen des Linkslateralen Leberlappens zeigt sich in der Gruppe der embolisierten Patienten signifikant ($p= 0,029$) kleiner vor der Embolisation. Der LiMAx-Wert der Gesamtleber und des Linkslateralen Leberlappens weisen keinen signifikanten Unterschied auf. Jedoch zeigt der prozentuale Anteil des Linkslateralen Leberlappens am Gesamt - LiMAx-Wert einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,003$).

Ergebnisse

In Tabelle 17 aufgelistet ist das Volumen des Linkslateralen Leberlappens, der LiMAx-Wert der Gesamtleber und der LiMAx-Wert für den Linkslateralen Leberlappen. Aufgrund von fehlenden Daten mussten zwei Patienten für die Berechnung ausgeschlossen werden.

Tabelle 17: Vergleich der Leberfunktion-, volumen der Embolisierten Patienten vs. Nicht-Embolisierte Patienten vor Embolisation, p-Wert nach Mann Whitney U- Test

	Embolisierte Patienten vor Embolisation (n = 17)	Nicht- Embolisierte Patienten vor OP (n = 8)	p
Volumen LiLL [ml]	317 (203-503)	408 (281-716)	0,029
LiMAx [µg/kg/h]	359 (127-770)	292 (247-418)	0,238
LiMAx LiLL [µg/kg/h]	65 (25-122)	80 (48-134)	0,144
Anteil LiMAx LiLL [%]	17 (11-26)	26 (16-39)	0,003

Median (Minimum-Maximum)

6. DISKUSSION

Patienten mit einem Klatskin-Tumor werden meist in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert. Nur ca. 20% der Tumore sind noch resektabel. Bei kurativ geplanten Leberteilresektionen besteht jedoch postoperativ immer die Gefahr einer Leberinsuffizienz. Die vorliegende Arbeit beschreibt eine prospektive, klinische Pilotstudie bei Patienten, die an einem neu diagnostizierten Klatskin-Tumor erkrankt waren. Ziel war es, mit Hilfe des neu entwickelten LiMAx-Tests, der CT-Volumetrie und der Embolisation der Leber, Aussagen und Zusammenhänge über den Einfluss der Embolisation auf die Leberfunktion, das Lebervolumen und den postoperativen Verlauf nach Trisektorektomie darzustellen. Des Weiteren sollten Grenzwerte mittels LiMAx-Test gefunden werden, um ein mögliches Leberversagen postoperativ für die Zukunft zu vermeiden und den Patienten ggf. eine andere Therapie anzubieten.

6.1. Leberfunktionstests

6.1.1. Probleme der Leberfunktionsmessung

Zur Planung einer kurativen, radikalen Leberteilresektion ist es von enormer Bedeutung, vor der Operation genaueste Angaben über die aktuelle Leberfunktion zu erhalten, um so ein eventuelles Leberversagen postoperativ zu vermeiden. Eine sorgfältige, präoperative Beurteilung der Leberfunktion ist deshalb zwingend notwendig, um die möglichen Folgen einer ausgedehnten Resektion einschätzen zu können [70]. Daher ist es wichtig, einen Test zu besitzen, der für den klinischen Alltag praktikabel ist und ein potentiell Leberversagen verlässlich prognostizieren kann. Bisher wird die Entscheidung, ob und in welcher Form ein Patient operiert wird, überwiegend vom Erfahrungswert des Chirurgen bestimmt.

Zur Beurteilung der Leberfunktion stehen bislang eine Vielzahl von verschiedenen Testmethoden zur Verfügung [50], [56]. Hierbei wird zwischen den statischen und den dynamischen Tests unterschieden. Zu den statischen Tests der Leberfunktionsprüfung gehören die Aktivitätsbestimmungen leberspezifischer Enzyme oder von Gerinnungsfaktoren. Köttgen et al. zeigten, dass die statischen Lebertests, wie die Bestimmung von ALAT, ASAT, γ -GT, Albumin, Bilirubin, Alkalische Phosphatase, Serungallensäuren,

Diskussion

Pseudocholinesterase und Prothrombin meist schlecht mit der tatsächlichen Leberfunktion korrelieren. Ein Grund dafür ist die Abhängigkeit von Synthese- und Abbauraten. Die zur Verfügung stehenden Routinelaborparameter spiegeln nur einzelne Facetten einer Leberschädigung oder Synthesefähigkeit wieder. Sie sind nicht in der Lage, Patienten mit marginalen Leberfunktionsstörungen zu erkennen [70]. Dennoch sind es Standardlaborwerte, die täglich zur Verlaufsbeurteilung bei Lebererkrankungen bestimmt werden.

Anders sieht es bei den dynamischen Tests aus. Diese messen die Leberfunktion anhand der Clearanceleistung oder ihrer Fähigkeit zur Bildung von Metaboliten nach Gabe einer Fremdsubstanz. Es gibt nur wenige Tests, die sich bis heute im Alltag verbreiten konnten. Viele der etablierten Leberfunktionstests zeigen Störfaktoren. Sie führen z.B. zu einer verzögerten Anflutung in der Leber, allergischen Reaktionen, zu einer unzureichenden Leberfunktionsmessung, einer zu langen Testdauer, etc. [71]. Fast alle Leberfunktionstests haben den Nachteil, dass die oral applizierten Substanzen zur Prüfung der metabolischen Leistung der Leber, im Magen–Darm–Trakt resorbiert werden und damit in unterschiedlichen Konzentrationen im Blut und in der Atemluft nachweisbar sind.

Aus diesen Gründen kann die orale Zufuhr einer Testsubstanz für einen Leberfunktionstest nicht die optimale Anwendung sein. Es ist notwendig, dass die gegebene Substanz gleichmäßig und zügig in der Leber anflutet, um das Transport- und Enzymsystem (CYP P 450) auslasten zu können. Das eingesetzte Testsystem darf nur von den Stoffwechselleistungen der Leber beeinflusst sein. Eine mögliche Beeinflussung durch die Resorptionsrate im Magen–Darm–Trakt muss ausgeschlossen werden. In der Prozesskette, von der Gabe der Testsubstanz bis hin zur Probeentnahme am Analysator, muss in der Leber der einzige geschwindigkeitsbestimmende Schritt stattfinden. Kann dies nicht gewährleistet werden, stellt jeder Leberfunktionstest eine zusätzliche Ungenauigkeit dar. Patienten mit einer Lebererkrankung weisen oftmals eine gastrointestinale Motilitätsstörung auf. Bei der Gabe einer oralen Testsubstanz würde dies zusätzlich einen Störfaktor darstellen [72, 73].

Ein weiterer Grund für die so spärliche Anwendung von Leberfunktionstests ist, dass die Metabolisierung von den meisten Substanzen über mehrere Schritte bzw. Enzyme stattfindet und die Kinetik somit verzögert. Die Durchführung der Tests und das

tatsächliche Vorhandensein eines Testergebnisses unmittelbar nach der Messung stellen zusätzliche Probleme dar. Bei den oralen Atemtests werden vor und nach Gabe der Testsubstanz Atemgasproben in die dafür vorgesehenen Atemgasbeutel exhalieret. Das Testergebnis wird meist erst einen Tag später bestimmt. Somit kann auf das eigentliche Testergebnis erst mit einer Verspätung in der Diagnostik und Therapie reagiert werden. Entscheidend für einen Leberfunktionstest muss eine genaue Messung der Leberfunktion sein. Er sollte keine Nebenwirkungen, wenig Störfaktoren, eine praktikable Handhabung bieten, wenig Belastung für den Patienten darstellen und vor allem ein zeitnahes Ergebnis liefern.

6.1.2. Probleme des ICG-Tests

Der Indocyaningrün (ICG)-Test ist ein Test der Transportfunktion der Leberzellen. ICG wird nahezu ausschließlich von der Leber durch einen aktiven Transportmechanismus aus dem Blut eliminiert, unverändert mit der Galle ausgeschieden [48], [51, 52],[56] und unterliegt nicht dem enterohepatischen Kreislauf. Der Testablauf und die Methodik sind im Kapitel 4.4., S. 30 nachzulesen.

Der ICG-Test ist einer von wenigen Tests, der sich in der Praxis, vor allem im asiatischen Raum etabliert hat. Er weist so gut wie keine Nebenwirkungen auf, ist innerhalb von 15 Minuten durchführbar und liefert am Ende der Messung ein sofortiges Messergebnis. Auch in dieser Arbeit wurde keine Nebenwirkung von ICG beobachtet. Nachteil dieses Tests ist jedoch die Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren. So wird er von der Leberperfusion, einer Hyperbilirubinämie und der verwendeten Menge an ICG beeinflusst [48, 49, 56].

6.1.3. ¹³C-Methacetin Atemtest

Das Substrat ¹³C-Methacetin ist seit mehreren Jahrzehnten bekannt. Es wurde früher als Schmerzmittel eingesetzt, jedoch konnte die analgetische Wirkung nicht überzeugen. Das Substrat zeichnet sich durch seine geringen Nebenwirkungen und

seine fehlende Toxizität in den gebräuchlichen Dosen, gegenüber anderen Substraten wie Aminopyrin, aus [74], [75].

Daher wird ^{13}C -Methacetin seit langem in der Medizin zur quantitativen Bewertung der Leberfunktion für mehrere Fragestellungen eingesetzt. So zeigt der Test eine bessere Korrelation als der MEGX- und ICG-Test zur Erfassung der Child Pugh Stadien [69]. Iikura et al. [76] zeigten zudem, dass der Methacetin Atemtest immer noch Veränderungen aufweist, wenn andere Leberfunktionstests (Serumtransaminasen) wieder im Normbereich angekommen waren. In weiteren Studien konnte mittels Methacetin Atemtest die Unterteilung zwischen Patienten mit Leberzirrhose und Patienten ohne Leberzirrhose getroffen werden [68], [69], [77].

Bis heute sind keine arzneimittelinduzierten Leberschäden durch ^{13}C -Methacetin bekannt. Die Durchführung des Tests hat sich in den letzten Jahren weiterentwickelt. In vielen Studien wurde das Substrat ^{13}C -Methacetin oral verabreicht [68, 78], [79].

Aufgrund der unterschiedlichen Resorption im Magen–Darm–Trakt muss von einer oralen Gabe einer Testsubstanz bei einem Leberfunktionstest abgesehen werden, da es zu einer Verzögerung der Anflutung in der Leber kommen kann und somit die tatsächlichen Leberfunktion nicht korrekt wiedergespiegelt wird.

6.1.4. LiMAx-Test

In der vorliegenden Studie kam der neu entwickelte LiMAx-Test der Arbeitsgruppe Stockmann et al. zum Einsatz. Das Substrat ^{13}C -Methacetin wurde intravenös appliziert (Kapitel 4.6.3, S. 42). Es unterliegt nur einem einzigen enzymatischen Schritt der Metabolisierung, welcher in der Leber abläuft. Hier wird, wie in Kapitel 4.6.2., S. 41 beschrieben, die Methylgruppe durch das Cytochrom p450 CYP 1A2 abgespalten. Es entstehen Paracetamol (Acetaminophen) und ^{13}C - Formaldehyd, wobei letzteres weiter zu $^{13}\text{CO}_2$ oxidiert wird. $^{13}\text{CO}_2$ wird schließlich abgeatmet und über die Messeinheit gemessen.

Andere Testsubstanzen wie z.B. ^{13}C -Phenylalanin oder ^{13}C -Aminopyrin werden in mehreren Schritten durch Enzyme metabolisiert [80, 81], weshalb es zu einer Verzögerung des Auftretens von $^{13}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft kommt.

Aufgrund der intravenösen Applikation von ^{13}C -Methacetin im Bolus, kommt es zu einer hohen Substratanflutung in der Leber, ohne vorherige intestinale Verstoffwechslung. Dadurch wird das Enzymsystem vollständig ausgelastet.

In vielen unserer Nahrungsmittel ist ^{13}C als natürlicher Bestandteil enthalten. Käme es zur Nahrungsaufnahme vor dem Test, würde es zu Schwankungen der Baseline kommen [82]. Um dies zu verhindern, ist eine Nüchternphase von mind. 6 Stunden vor jedem Test Bedingung. Ein weiterer Nachteil ist bei Patienten mit einer Klaustrophobie zu finden. Die Atemmaske, welche der Patient während der Online-Messung auf dem Gesicht trägt, kann unter Umständen zu Angstzuständen führen, so dass die Messung in diesem Rahmen nicht durchführbar ist. Ansonsten ist dieser Test in jeder beliebigen klinischen Situation anwendbar und es gibt keine weiteren Einschränkungen.

6.2. Patientenbezogene Daten

6.2.1. Patientencharakteristika

In diese Studie wurden insgesamt 58 Patienten mit neu diagnostiziertem Klatskin-Tumor eingeschlossen. Es konnten insgesamt, dem o.g. Studienprotokoll entsprechend, 27 Patienten vollständig ausgewertet werden.

Die Größe des Studienkollektives ist mit 27 Patienten, welche im o.g. Zeitraum operiert wurden, als klein zu werten. In Anbetracht der seltenen Inzidenz von 1 - 4 : 100.000/Jahr und mit dem Wissen, dass Patienten mit einem Klatskin-Tumor in einem relativ späten Stadium entdeckt werden und nur ca. 20 % als operabel gelten, relativiert sich diese Zahl wiederum.

In der Mehrzahl der Studien zu Patienten mit einem Klatskin-Tumor, zeigt sich ein etwas erhöhter Männernanteil [6]. In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls ein Überwiegen des männlichen Geschlechtes (Abb. 10, S. 49) nachgewiesen werden. Das Verhältnis betrug 2,4:1.

Ähnliche Verhältnisse wurden von den Arbeitsgruppen Beckurts et al. [21], Nimura et al., Ebata et al. [83] und Lee et al. [23] beschrieben. Zu anderen Ergebnissen kamen z.B. Otto et al. [28], Hemming et al. [26] und Hasegawa et al. [84].

Bei den Patienten in dieser Studie finden sich zum Teil große Unterschiede hinsichtlich der Vorerkrankungen, des Lebensalters und Voroperationen. Bei der Auswertung der Daten konnte hierauf nur bedingt Rücksicht genommen werden, da die Patientenzahl noch kleiner ausfallen würde, wenn man weitere Einschränkungen vornehmen würde, wie z.B. keine Voroperationen oder keine Herzerkrankungen.

Die Einteilung des Studienkollektivs erfolgte in zwei Gruppen: Gruppe 1, Patienten, die eine portal-venöse Embolisation erhielten; Gruppe 2, Patienten, die ohne vorhergehende Embolisation reseziert wurden. Die Nicht-Embolisierte Gruppe ist mit acht Patienten eher klein, während die Gruppe der Embolisierten aus 19 Patienten besteht. Somit finden sich zwei inhomogene Gruppen mit einem vorherrschenden Männeranteil. In der Gruppe der Embolisierten beträgt der Männeranteil 63%, in der Gruppe der Nicht-Embolisierten Patienten 87,5%. Der Altersmedian lag in beiden Gruppen bei 59 Jahren (Tab. 5, S. 50).

6.2.2. Embolisation

Die Embolisation der Leber vor großen Leberresektionen stellt heute ein etabliertes Verfahren zur Hypertrophieinduktion dar [33-35, 40, 85, 86]. Besonders Patienten mit einem zu kleinen Leberlappen, bei denen nach der Operation die Gefahr eines Leberversagens besteht, profitieren von dieser Therapie.

Die klinische Verwendung der portalvenösen Embolisation basiert auf experimentellen Beobachtungen an Kaninchenmodellen. Rouse und Larimore [87] untersuchten 1920 die Folgen einer segmentalen portalvenösen Ligation und fanden eine Atrophie des ligierten Lebersegmentes sowie eine Hypertrophie der nicht verschlossenen Segmente.

In der Literatur sind sich die meisten Autoren einig, dass die Indikation zur präoperativen Embolisation gestellt werden sollte, wenn das prospektive postoperative Lebervolumen (FLR) weniger als 20% beträgt. Bei Zirrhose- oder Fibrosepatienten sollte ein Gewebeanteil von 40% [33, 85, 86, 88] aufgrund der schlechteren Regeneration der Leber bestehen bleiben.

Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde sich für eine Embolisation entschieden, wenn das prospektiv ermittelte Restvolumen des Linkslateralen Leberlappens (Segment II

und III) unter 20% lag (Tab.8, S. 57). Dies wurde mit Hilfe der Computertomographie ermittelt. Allerdings war diese Grenze nur ein Anhaltspunkt und wurde von den Operateuren individuell intendiert. Von Makuuchi et al. [34] wurde bereits 1990 über den Nutzen der portalvenösen Embolisation (PVE) berichtet. Sie beschreiben erstmals die Anwendung der Embolisation bei 14 Patienten mit hilären Cholangiokarzinomen. In der folgenden Tabelle 18 ist ersichtlich, wann die Indikation zur Embolisation in den verschiedenen Studien gegeben wurde.

Tabelle 18: Studienvergleich bei welchem FLR embolisiert wurde

Studie	Tumorentität	Embolisation bei FLR	embolisierte Patienten/ Studie
Miyagawa et al.[40]	Gallengangstumore (n=62) Gallenblasentumore (n=23) Lebermetastasen (n=10) Hepatozelluläres – CA (HCC) (n=5) sonstige (n=5)	< 20%, bei Zirrhosepatienten < 40%	105/105
Madoff et al. [36]	HCC (n=5) Lebermetastasen (n=11) Gallengangstumore (n=9) Gallenblasentumore (n=1)	< 25%	26/26
Azoulay et al.[89]	HCC (n=10)	< 40%	10/29
Farges et al. [90]	Lebermetastasen (n=25) Gallengangstumore (n=2) HCC (n=28)	zwischen 25-35%	31/55
van den Esschert [91]	kolorektale Metastasen (n=5) Gallengangstumore (n=1) HCC (n=3) neuroendokriner Tumor (n=1)	33% ± 8%	10/10
Hemming et al. [88]	kolorektale Metastasen (n=30) HCC (n=15) Klatskin-Tumor (n=9) peripheres Gallengangskarzinom(n=3) andere (n=3)	< 25%	39/60
Nagino et al. [35]	Gallengangstumore (n=150) Gallenblasentumore (n=90)	<40%	240/240

6.2.3. Einfluss der Embolisation bis zur Operation

Im vorliegenden Studienkollektiv zeigte sich bei den Patienten, die embolisiert wurden, ein durchschnittliches Lebergesamtvolumen von 1802 ml. Das Ausgangsvolumen der Segmente II und III betrug in der embolisierten Gruppe 317 ml (Tab. 9, S. 58). Im Vergleich dazu hatten die Patienten, die keine Embolisation erhielten, ein Lebergesamtvolumen von 1828 ml, das Volumen der Segmente II und III wurde mit 408 ml berechnet (Tab.15, S. 68).

Die Gruppe der Embolisierten zeigte eine signifikante Steigerung der Leberfunktion nach erfolgter Embolisation (Tab.8, S. 57). Hier ist ersichtlich, dass die Embolisation einen signifikanten Einfluss auf die Leberfunktion und somit auf den LiMAx-Wert des Linkslateralen Leberlappens darstellt. Nach der Embolisation konnte eine Steigerung der Leberfunktion erreicht werden. Für die Embolisationsgruppe wurde der LiMAx-Wert mit 401 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ berechnet. Auch das Lebervolumen des Linkslateralen Leberlappens (Seg. II+III) zeigte einen signifikanten Anstieg nach der Intervention. Es kam zu einer signifikanten Hypertrophie der Segmente II und III von 317 ml auf 429 ml (Tab. 9). Nach der Embolisation konnte somit eine Hypertrophie des Linkslateralen Leberlappens (Seg. II+III) im eigenen Kollektiv im Median um 35% erreicht werden. Zusätzlich kam es zu einer signifikanten Atrophie des rechten Leberlappens.

In der Studie von Farges et al. [90] (n = 55) wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt. Zum einen Patienten ohne Leberfunktionseinschränkung, zum anderen Patienten mit Leberfunktionseinschränkung. Entsprechend der Leberfunktion nach Embolisation zeigte sich in der Gruppe ohne Leberfunktionseinschränkung eine Hypertrophie des FLR im Median um 44%. Die Gruppe mit bereits eingeschränkter Leberfunktion erreichte eine Zunahme des FLR im Median um 35%. In zwei Fällen (mit eingeschränkter Leberfunktion) konnte keine Hypertrophie nach erfolgter Embolisation nachgewiesen werden.

Madoff et al. [36] (n = 26) berichten über einen mittleren Volumenzuwachs nach Embolisation von 41%. Die Hypertrophie unserer Studiengruppe liegt mit knapp 37% unter den Ergebnissen von Farges et al. und Madoff et al.

Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse scheint in der Art der Berechnung der nicht embolisierten Segmente zu liegen. Farges et al. schlossen den gesamten linken

Leberlappen für die Berechnung des FLR ein. Madoff et al. berechneten präoperativ das FLR aus den Segmenten I-III, sowie in fünf Fällen inklusive des Segmentes IV. In der eigenen Studie wurden lediglich die Segmente II-III bestimmt, welche nach Trisektorektomie erhalten blieben. Weiterhin gibt es in den Studien unterschiedliche maligne Lebererkrankungen. Während das eigene Patientenkollektiv ausschließlich aus Patienten mit neu diagnostizierten Klatskin-Tumoren bestand, wurden in den Studien von Farges et al. [90] und Madoff et al. [36] Patienten mit verschiedenen malignen Lebererkrankungen eingeschlossen, wie z.B. Lebermetastasen, Gallenblasenkarzinome, Cholangiokarzinome oder Hepatozelluläre Karzinome. Aufgrund der Lage der unterschiedlichen Tumoren in der Leber wurden unterschiedliche Resektionen durchgeführt. Folglich bleibt mehr oder weniger Lebergewebe bestehen. Des Weiteren haben Farges et al. ihr Patientenkollektiv anhand der Leberfunktion in zwei verschiedene Kohorten eingeteilt.

Da im vorliegenden Studienkollektiv der Tumor oft zu einer Obstruktion der Gallengänge mit konsekutiver Cholestase und Einschränkung der Leberfunktion führt, sahen wir von dieser Einteilung ab. Im Vergleich kann jedoch gesagt werden, dass das vorliegende Kollektiv eher dem Patientenkollektiv von Farges et al. mit Leberfunktionseinschränkung entspricht. Vergleicht man diese beiden Gruppen miteinander, zeigt sich, dass der prozentuale Volumenzuwachs in beiden Gruppen gleich ist.

Hemming et al. [88] berichten aus ihrer Studie im Jahr 2002 über 39 Patienten, welche embolisiert wurden. Die Embolisation erfolgte, wenn das FLR unter 25% lag. Vor der Embolisation betrug das durchschnittliche FLR 22%. Nach erfolgter portalvenöser Embolisation ergab sich ein durchschnittliches FLR von 31%. Der prozentuale Anteil des durchschnittlichen FLR in der eigenen Studie lag vor der Embolisation bei 17,5% (Tab. 9, S. 58). Nach der Intervention (innerhalb von 33 Tagen) zeigte sich ein prozentualer Anstieg des durchschnittlichen FLR auf 24%.

Verglichen mit den Daten von Hemming et al. liegen die eigenen Werte unter denen von Hemming et al. Im dargestellten Kollektiv zeigte sich eine homogene Kohorte, während bei Hemming et al. ein gemischtes Kollektiv zu finden war. Hemming beschreibt, dass bei seinen Patienten Segment IV nach der Resektion größtenteils stehen blieb und somit für die Berechnung des FLR zur Verfügung stand.

In weiteren Studien von Uhl [86] und Nagino [92] wird über einen Volumenzuwachs von ca. 120 – 130 ml berichtet. Radeleff et al. [39] führten bei 13 Patienten eine portal-venöse Embolisation durch. Vor der Intervention zeigte sich im linken Leberlappen ein Volumen im Median von 750 ml (587 – 1114 ml), nach Embolisation ein Zuwachs um 25% auf 967 ml (597 – 1249 ml). Auffällig hierbei ist, dass der Medianwert des linken Leberlappens bereits vor der Embolisation 750 ml beträgt. Ursächlich hierfür können unterschiedliche Berechnungsmodi des Volumens (z.B. CT-Volumetriem) oder ein auf die Körpergröße bezogen unterschiedlich großes Kollektiv sein [33].

Verglichen mit den drei letztgenannten Studien zeigt sich im eigenen Kollektiv eine geringere Volumenzunahme. Hierbei kam es zu einem Volumenzuwachs im Median von 85 ml. Das entspricht einem prozentualen Zuwachs von 35% (Tab. 9, S. 58).

Der Einfluss der Embolisation auf das Lebervolumen konnte hinreichend dargestellt werden. Gleichzeitig besteht die Frage, ob durch die Embolisation auch eine Veränderung der Leberfunktion erreicht wird.

Mittels LiMAx-Test konnte die eigene Studiengruppe eine Veränderung der Leberfunktionskapazität nach erfolgreicher Embolisation (im Median 33d) zeigen. Hierbei konnte keine Funktionssteigerung des Gesamt-LiMAx-Wertes erreicht werden. Betrachtet man allerdings nur den Linkslateralen Leberlappen, zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Leberfunktionskapazität ($p = 0,003$; Tab. 8, S. 57).

6.2.4. Komplikationen der Embolisation

Im internationalen Literaturvergleich zeigten sich unterschiedliche Komplikationsraten nach portal-venöser Embolisation. Die angegebenen Komplikationen umfassen vorübergehende Hämobilie, Dünndarmileus und Beeinträchtigung der Leberversorgung. Weitere Komplikationen der Pfortaderembolisation sind Blutungen aus dem Stichkanal, Hämato-peritoneum, arteriovenöse bzw. arterioportale Fisteln mit Shuntperfusion, Pneumothorax und Sepsis (Tab. 19, S. 87). Nach ihrem Schweregrad werden die Komplikationen in „Major“-Komplikationen (schwerwiegende Komplikationen wie z.B. eine Blutung, die einer Transfusion bedarf) und geringgradige, so genannte „Minor“-Komplikationen, die zu keiner Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes führen, eingeteilt.

Vogl et al. [93] gehen davon aus, dass die portalvenöse Embolisation invasiver ist, einer längeren Intervention am Patienten bedarf und mit mehr Komplikationen, wie arterio-portale Shunts, Pneumothorax, Leberparenchymschaden, subkapsuläre Hämatom, Sepsis oder Pfortaderthrombose einhergeht, als die arterielle Embolisation. Jedoch ist nach portal-venösen Embolisation der Hypertrophiezuwachs des Lebergewebes höher als bei der arteriellen Embolisation [37].

Die Komplikationen der Embolisation sind in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Studienvergleich, Komplikationen nach Embolisation

Studie	Komplikationen	Komplikationsraten	Patientenzahl
Uhl et al. [86]	Fehlembolisation, Migration von Embolisationsmaterial	17,8%	28
Miyagawa et al.[40]	Hämobilie, Dünndarmileus, Beeinträchtigung der art. Leberversorgung	3,8%	105
Nagino et al. [35]	Hypersplenismus, Pfortader- und Mesenterialthrombose	*	240
Kodama et al. [94]	subkapsuläre Hämatom, Pneumothorax, Hämobilie, Thrombose der Pfortader, arterielle Fehlpunktion, Pseudoaneurysma	14,9%	47
di Stefano et al.[95]	Pfortaderthrombose, Migration von Embolisationsmaterial, Hämoperitoneum, Hämobilie, vorübergehendes Lebersversagen	6,4%	188
Seymour et al. [96]	subkapsuläres Hämatom, Fehlembolisation	25%	8

* keine Angabe in der Literatur

In der vorliegenden Studie konnten alle geplanten Patienten erfolgreich portal-venös embolisiert werden. Während der Embolisation klagte nur ein einziger Patient über

Schüttelfrost. Relevante Komplikationen nach Embolisation zeigten sich bei 3 von 19 Patienten (15,7%). Hierzu zählten ein Thrombus der Vena portae sinistra (n = 1) und Leberabszesse (n = 2). So genannte „Minor“- Komplikationen traten bei 7 Patienten auf. Hierzu zählten Aerobilie (n = 3), Pleuraerguss rechts (n = 2) sowie perihepatische Flüssigkeitsansammlung (n = 1). Die Komplikationen führten zu keiner Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes. Kein Patient zeigte nach der Embolisation eine Leberinsuffizienz oder verstarb an den Folgen der Embolisation. Verglichen mit den oben aufgeführten Studien stellen sich die Komplikationsraten im eigenen Patientengut mit einem prozentualen Anteil von durchschnittlich 15,7% dar. Uhl et al. [86] berichten, dass auch die Menge des Embolisats und die Geschwindigkeit, mit welcher appliziert wird, von entscheidender Bedeutung für die Entstehung von Komplikationen sind. Des Weiteren spielt die Erfahrung des Arztes eine wesentliche Rolle. In der eigenen Studie konnte anhand des LiMAX-Tests gezeigt werden, dass eine Komplikation nach der Embolisation mit einem Abfall der Leberfunktion einhergeht. Alle dargestellten Patienten (siehe Abb. 11, S. 56) zeigen einen Abfall in der Grafik. Die Berechnung ergab, dass der LiMAX - Wert im Median von 359 µg/h/kg auf 260 µg/h/kg sank.

6.3. Vergleich nach Trisektorektomie

In der Literaturrecherche finden sich nur wenige Studien, die genau dem vorliegenden Profil entsprechen, weshalb im Folgenden Studien aufgelistet sind, in denen Patienten mit andere Tumorentitäten in ähnlicher Art und Weise operiert wurden.

In der eigenen Studie erhielten alle Patienten eine Trisektorektomie rechts. Der Altersmedian betrug 59 Jahre. Die Liegezeit lag im Median bei 45 Tagen. Die nachfolgend in der Tabelle aufgezeigten Studien weisen alle ein ähnliches Durchschnittsalter von 57- 64,5 Jahren zum Zeitpunkt der Operation auf. Dies entspricht auch unseren vorliegenden Daten.

Die Studien um Jonas et al. [18] und Nagino et al. [97] die sich ausschließlich mit Gallengangskarzinomen beschäftigten, sind gut vergleichbar mit der eigenen Studie. Alle drei Studien untersuchten die Trisektorektomie rechts zur Behandlung des Klatskin-Tumors.

Es folgt die Auflistung der Studien im Vergleich.

Tabelle 20: Studienvergleich, Komplikationen und Mortalität nach Operation

Studie	n	Alter [Jahre]	Komplikationen	Mortalität [%]	Operation
Beckurts et al.	45	57	36%, Abszesse, Galleleckage, Pneumonien	6,5	Hepaticusgabelresektion, Hepaticusgabelresektion mit Leberteileresektion, Hepaticusgabelresektion mit linker Hemihepatektomie, Lebertransplantation
Nagino et al.	8	57	25%, intraabdominaler Abszess, Hyperbilirubinämie	0	Trisektorektomie rechts
Nimura et al.	128	60	Wundinfektionen, Anastomoseninsuffizienzen, Galleleckage, intraperitoneale Blutung, Leberversagen	5,6	verschiedene Arten der Hemihepatektomie
Hemming et al.	80	63	40% ,Galleleckage, intraabdominelle Abszesse, Wundinfektionen, Anastomoseninsuffizienzen, Nierenversagen, Pneumonien, Pleuraerguss, Leberversagen	9	Trisektorektomie rechts/ links, Hemihepatektomie rechts/ links
Hasegawa et al.	49	65	47%, Hyperbilirubinämie, Galleleckage, intraabdominaler Abszess, Leberabszess, intraabdominale Blutung, gastrointestinale Perforation	2	Hemihepatektomie rechts/ links, Trisektorektomie rechts/ links, erweiterte Hemihepatektomie links, Hemihepatektomie links mit Pankreatikoduodenektomie
Otto et al.	82	63	7%, Sepsis, Leberversagen	7	Gallengangsresektion inkl. Segment I, Hemihepatektomie, Trisektorektomie
Ebata et al. *	188	60	84,6%, Leberversagen, intraabdominelle Abszesse, intraabdominale Blutungen, Nierenversagen, Wundinfektion, Pleuraerguss	9,6	Hemihepatektomie rechts/ links, Trisektorektomie links/ rechts, andere Leberteileresektionen
Ito et al.	91	64	26%,Galleleckage, Lungenarterienembolie, Pfortaderthrombose, intrabdomineller Abszess, Wundinfektion, Biliom, Cholangitis	3	Hemihepatektomie rechts/ links, Gallengangsresektion
Lee et al.	350	61	43%, Leberversagen, Biliome, intraabdominaler Abszess, Platzbauch, Magenulkusblutung	1,7	Gallengangsresektion, Hemihepatektomie rechts/ links, Trisektorektomie rechts/ links, andere Leberteileresektionen
Jonas et al.	26	k.A.	k.A.	12	Trisektorektomie rechts

* Die Studie betrachtet vorwiegend 52 Patienten, welche eine Pfortaderresektion inkl. Leberteileresektion erhielten, k.A. = keine Angaben

6.3.1. Komplikationen nach Operation

Die niedrigsten Komplikationen weist das Team um Nagino et al. [97] mit 25% auf. Das Studienkollektiv ist mit einer Patientenzahl von $n = 8$ jedoch sehr klein. Hohe Komplikationsraten zeigten sich in der Arbeitsgruppe von Ebata et al. [83]. Hier kam es in der Summe bei 44 der ausgewerteten 52 Patienten (84,6%) zu Komplikationen. Alle anderen Gruppen wiesen Komplikationsraten zwischen 26% und 64,3% auf. In der Mehrzahl kam es v.a. zu Abszessen, Galleleckage, intraabdominellen Blutungen oder auch Wundinfektionen.

Im Rahmen des postoperativen Verlaufes traten im eigenen Kollektiv bei 14/27 (51,8%) der Patienten schwere postoperative Komplikationen auf. Es zeigten sich mehrere Komplikationen bei einzelnen Patienten (Tab. 13, S. 66). Dabei waren am häufigsten das Leberversagen, intraabdominelle Blutungen und intraabdominelle Abszesse vertreten.

6.3.2. LiMAx-Wert vor und nach Operation

Zur Bestimmung der Leberfunktion mittels LiMAx-Test zeigen sich in der Literatur sehr wenige Arbeiten, so dass nur die Studien um Stockmann et al. [41] und Lock et al. [98] zum direkten Vergleich herangezogen werden können. Der LiMAx-Test wurde sowohl in der Leberchirurgie als auch in der Lebertransplantation erfolgreich evaluiert [41],[99], [100].

Andere Studien zeigen die Verwendung des oralen ^{13}C -Methacetin Atemtests zur Leberfunktionsmessung. Ein direkter Vergleich kann deshalb nicht durchgeführt werden, da das Substrat ^{13}C -Methacetin in diesen Studien oral aufgenommen wurde, und somit mehreren und anderen Stoffwechselprozessen unterliegt, als es bei der intravenösen Gabe von ^{13}C -Methacetin der Fall ist.

Sowohl Stockmann als auch Lock zeigen die Anwendung des LiMAx-Test zur Bestimmung der Leberfunktion bei verschiedenen Lebermalignomen und bei der Lebertransplantation. Stockmann et al. [100] untersuchten 64 Patienten, Lock et al., [98] 85 Patienten mittels LiMAx- Test. Die Messungen erfolgten präoperativ nach einem

Diskussion

angelegten Studienprotokoll am 1., 2., 3., 5. und 10. postoperativen Tag. Lock et al. haben zusätzlich am 85. POD die Leberfunktion gemessen. Lock teilte seine Studienpatienten nach Art der Leberresektion in drei Gruppen ein (Trisektorektomie rechts, Hemihepatektomie rechts, Hemihepatektomie links).

In der Auswertung konnten Stockmann et al. vor der Operation einen LiMAx-Wert von $370 \pm 140 \mu\text{g/kg/h}$ für die gesamte Studiengruppe berechnen. Postoperativ wurde der LiMAx-Wert mit $130 \pm 70 \mu\text{g/kg/h}$ am 1. POD für alle Patienten berechnet.

Patienten mit einem regelrechten postoperativen Verlauf konnten einen LiMAx-Wert von $155 \pm 80 \mu\text{g/kg/h}$ am ersten Tag nach der Operation aufweisen. Patienten, die an einem Leberversagen starben, hatten einen LiMAx im Median von $71 \pm 28 \mu\text{g/kg/h}$.

Locks Studiengruppe weist präoperativ einen LiMAx-Wert von $377 \pm 121 \mu\text{g/kg/h}$ auf. Am ersten postoperativen Tag konnte der LiMAx-Wert mit $128 \pm 49 \mu\text{g/kg/h}$ bestimmt werden.

Präoperativ konnte im eigenen Studienkollektiv ein LiMAx-Wert von $345 \pm 155 \mu\text{g/kg/h}$ gemessen werden. Aufgesplittet in beide Gruppen zeigt sich bei den Nicht-Embolisierten Patienten ein präoperativer LiMAx-Wert von $292 \pm 57 \mu\text{g/kg/h}$ und in der Embolisationsgruppe von $401 \pm 172 \mu\text{g/kg/h}$. Am ersten postoperativen Tag konnte der LiMAx-Wert mit $89 \pm 45 \mu\text{g/kg/h}$ für das gesamte Patientenkollektiv gemessen werden. Der Vergleich beider Gruppen am ersten postoperativen Tag zeigt, dass in der Embolisationsgruppe ein Wert von $92 \pm 45 \mu\text{g/kg/h}$ und in der Gruppe der Nicht-Embolisierten Patienten ein LiMAx-Wert von $68 \pm 40 \mu\text{g/kg/h}$ berechnet wurde.

Stockmann et al. präsentieren am 1. POD den höchsten LiMAx-Wert. Eine Erklärung scheint das Ausmaß der verschiedenen Operationen zu sein.

Während in den Studien von Stockmann und Lock verschiedene Operationsverfahren zur Resektion angewandt wurden, konnten in der eigenen Studie alle Patienten mit der gleichen Resektionsart (Trisektorektomie rechts), bei der lediglich die Segmente II und III erhalten bleiben, behandelt werden. Dies kann den stärkeren Abfall am 1. POD erklären.

Des Weiteren wurde während der Operation bei allen Patienten eine Pfortaderteilresektion durchgeführt, so dass es intraoperativ aufgrund der abgeklemmten Blutzufuhr zu einer kurzzeitigen Ischämie im Lebergewebe kam und dies wahrscheinlich eine Minderung der Leberfunktion hervorruft.

Lock et al. berichten über einen leichten Abfall der Leberfunktion nach dem Pringle Manöver, welcher zwar einen postoperativen Leberfunktionskapazitätsverlust im LiMAX-Test nach sich zog, jedoch keinen signifikanten Verlust darstellte [98]. Allerdings wurde die Dauer des Pringle Manövers nicht hinreichend analysiert.

6.3.3. LiMAX-Wert vs. Tod

Ebenso wie die unterschiedlichen Komplikationsraten zeigen sich auch unterschiedliche Zahlen in der Mortalität. In den aufgeführten Studien (Tab. 20, S. 89) liegen die Mortalitätsraten zwischen 0 - 12%. In der eigenen Studie verstarben im gesamten Krankenhausaufenthalt (Aufnahmetag – Entlassungstag) insgesamt sieben Patienten (26%). Bezogen auf den Beobachtungszeitraum von drei Monaten sind es sechs Patienten (22%). Zwei Patienten verstarben an einem Leberversagen. Bei drei weiteren Patienten zeigte sich ein Multiorganversagen inklusive Leberversagen und zwei Patienten verstarben aufgrund einer Darmperforation. Somit erfährt das dargestellte Studienkollektiv die höchste Sterblichkeitsrate nach der Operation. Kein Patient verstarb intraoperativ. Ein Erklärungsversuch ist, dass kein Unterschied zwischen der 30 Tagesmortalität und der gesamten Krankenhausmortalität gemacht wurde. Würden wir die 30 Tagesmortalität, die hier viele Autoren angeben, bemessen, sinkt in der eigenen Studie die Mortalität auf 14,8%. Innerhalb von 30 Tagen verstarben vier Patienten. Weitere drei Patienten sind nach über 30 Tagen verstorben. Im Gesamtaufenthalt verstarben sieben Patienten. Dennoch erscheint unser Wert erhöht. Ein weiterer Faktor, der zur Ausbildung von Komplikationen führt, könnten die einzelnen Vorerkrankungen der Patienten sein, auf der in dieser Arbeit nur bedingt Rücksicht genommen wurde, da das Kollektiv sonst zu klein geworden wäre, um eine Homogenität zu erzeugen.

In der Vergleichsstudie von Lock et al. [98] verstarben insgesamt 7 Patienten, wobei sich 6 von ihnen einer Trisektorektomie und ein Patient einer rechtsseitigen Hepatektomie unterzogen. Der LiMAX-Test zeigte eine Leberfunktionskapazität von $62 \pm 32 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ am ersten postoperativen Tag auf.

In der Studie von Stockmann et al. [100] verstarben 10 von 64 Patienten. Hierbei unterzogen sich 9 der 10 Patienten einer erweiterten Hemihepatektomie. Die verstorbenen Patienten zeigten am 1. POD einen LiMAX-Wert von $71 \pm 28 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ auf.

Diskussion

Alle verstorbenen Patienten in der eigenen Studie ($n = 7$) zeigten am ersten postoperativen Tag einen LiMAx-Wert im Median von $61 \pm 21 \mu\text{g/kg/h}$ (Bereich: 34 - 92 $\mu\text{g/kg/h}$).

Im Vergleich zu den Überlebenden ist dieser Wert signifikant erniedrigt ($p < 0,001$). Der LiMAx-Wert bei den Überlebenden wurde in der eigenen Studie am ersten postoperativen Tag mit $100 \pm 37 \mu\text{g/kg/h}$ berechnet. Im weiteren postoperativen Verlauf wurden sowohl am 2, 3. als auch am 5. postoperativen Tag signifikante Unterschiede in diesen Gruppen gemessen (Abb. 19, S. 73).

Somit präsentieren wir ähnliche Daten wie Lock et al. bei den Verstorbenen. Der Vergleich ist gut möglich, da alle Verstorbenen bis auf einen Patienten, in der Studie von Lock et al. eine Trisektorektomie rechts erhielten.

Im Patientengut von Stockmann wird ein höherer LiMAx-Wert als in der eigenen Studie oder auch in der Studie von Lock berechnet. Eine mögliche Erklärung kann den verschiedenen Operationsverfahren zugeschrieben werden. Während bei den Verstorbenen bei Lock und der vorliegenden Studie Trisektorektomien rechts durchgeführt wurden, spricht Stockmann lediglich von erweiterten Hemihepatektomien. In welchem Ausmaß diese vollzogen wurden, wird nicht erwähnt. Fazit ist jedoch, dass bei erweiterten Hemihepatektomien mehr Lebersegmente bestehen bleiben, als bei der Trisektorektomie rechts und folglich mehr Lebergewebe vorhanden ist, um eine höhere Leberfunktionskapazität zu erreichen.

Im Studienzeitraum von 2004-2008 kam es zu keiner klinischen Wertung des LiMAx-Testes und der postoperativen Leberrestfunktion, da sich dieser Test noch in der Entwicklung befand, so dass aus heutiger Sicht z.T. Patienten operiert wurden, die man nach heutigem Kenntnisstand [41] nicht mehr operieren würden und somit auch die Mortalität sinken würde.

Basierend auf dem LiMAx-Test entwickelten Stockmann et al. [41] einen Algorithmus für Patienten, die an der Leber operiert werden sollen. Hierfür untersuchten sie insgesamt 329 Patienten. Dieser Algorithmus befähigt den Arzt, präoperativ noch andere Mittel der Diagnostik einzusetzen oder sich gar gegen eine operative Therapie zu entscheiden. Anhand dieses Algorithmus wird klar, bei welchem LiMAx-Wert eine Operation durchgeführt kann oder Abstand davon genommen werden sollte.

6.3.4. LiMAx-Wert als Vorhersagewert

Stockmann et al. zeigten, dass der LiMAx-Wert im Vergleich zu anderen Parametern (ICG-PDR, Bilirubinwert, MELD-Score, Child Pugh Score) der einzige Vorhersagewert für ein Leberversagen ist. Sie prognostizieren ein Leberversagen, wenn der LiMAx-Wert am 1. POD unter $85 \mu\text{g/kg/h}$ liegt und ein Versterben, wenn der LiMAx-Wert für den 1. POD unter $74 \mu\text{g/kg/h}$ berechnet wurde.

Des Weiteren konnten sie eine Vorhersage für den Verlauf nach der Operation tätigen. Sie berechneten einen LiMAx-Vorhersagewert für den 1. POD mit CT-Volumetriedaten und dem präoperativ gemessenen LiMAx-Wert. Dabei wurde der LiMAx-Vorhersagewert am 1. POD mit dem tatsächlich gemessenen Wert am 1. POD verglichen. Beim Bland Altman Plot zeigte sich für alle Patienten eine Korrelation von $r = 0,85$ ($p < 0,001$). Für ausgewählte Patienten (Patienten mit Fibrosegrad 3 - 4 oder intraoperativer Ischämie) zeigte sich eine Korrelation von $r = 0,95$ ($p < 0,001$). Dabei sahen sie bei allen Patienten eine Abweichung zwischen den vorhergesagten und gemessenen Werten von $-36 \pm 43 \mu\text{g/kg/h}$. Die validierte Gruppe (regelrechter Verlauf) wies nur eine Differenz von $-9 \pm 24 \mu\text{g/kg/h}$ auf. Die ausgewählten Patienten zeigten jedoch eine Abweichung der Werte von $-65 \pm 59 \mu\text{g/kg/h}$.

In dieser Arbeit konnte ebenfalls der Vorhersagewert des LiMAx-Wertes für den 1. POD berechnet werden. Hierfür wurden ebenfalls die CT-Volumetriedaten und der präoperativ gemessene LiMAx-Wert benötigt, um den Vorhersagewert am 1. POD zu berechnen. Der Vorhersagewert wurde anschließend mit dem tatsächlich gemessenen Wert am 1. POD verglichen. Es erfolgte die Auswertung mit dem Bland Altmann Plot. Dabei zeigte sich eine Korrelation von $r = 0,585$ ($p = 0,002$; Abb. 24, S.97).

Zusätzlich muss für die Bewertung des Vorhersagewertes in dieser Studie beachtet werden, dass sich alle Patienten einer Pfortaderteilresektion unterzogen und somit eine kurzzeitige Ischämie im Lebergewebe wesentlich verursacht wurde, was zu einem weiteren Verlust der Lebefunktion führt.

Das Patientenkollektiv von Stockmann et al. bestand aus mehreren Tumorentitäten und ist damit heterogen (Klatskin-Tumore $n = 32$, hepatozelluläres Karzinom $n = 13$, kolorektale Metastasen $n = 12$, Cholangiokarzinom $n = 6$ und andere $n = 6$). Auch

wurden unterschiedliche Resektionsverfahren verwendet und nicht jeder Patient erhielt eine Pfortaderteilresektion, somit ist ein Vergleich nicht möglich.

Im eigenen Patientenkollektiv verstarben Patienten die im Median einen LiMAx-Wert von $61 \pm 24 \mu\text{g/kg/h}$ hatten. Patienten die ein Leberversagen entwickelten, zeigten am 1. POD im Median einen LiMAx-Wert von $66 \pm 38 \mu\text{g/kg/h}$ (Bereich 34 - 166 $\mu\text{g/kg/h}$). Der erniedrigte LiMAx-Wert ist in der eigenen Studie durch die durchgeführte Trisektorektomie rechts zu erklären. Hierbei bleiben nur zwei Segmente stehen. Allein diese zwei Segmente (II und III) sind für die Leberregeneration und für die Übernahme aller Aufgaben der Leber verantwortlich.

Bei Stockmann et al. erhielten 32 Patienten eine Trisektorektomie, wobei aufgrund anderer Tumorentitäten auch noch weitere Resektionsverfahren angewandt wurden. Dabei erhielten 18 Patienten eine Hemihepatektomie rechts, 9 Patienten eine Hemihepatektomie links und 5 Patienten eine atypische Leberresektion. Es gilt zu beachten, dass außer Segment II und III mehrere Lebersegmente stehen bleiben und somit auch ein erhöhter LiMAx-Wert erreicht werden kann.

Der Vorhersagewert des LiMAx-Tests sollte in jedem Fall mindestens über $70 \mu\text{g/kg/h}$ sein. Der Grenzbereich bei Patienten mit einem Klatskin-Tumor sollte eher etwas großzügiger gewählt werden, da ein zusätzlicher Leberfunktionsverlust durch die Pfortaderteilresektion entstehen kann. Daher empfehlen wir, bei einem Vorhersagewert von unter $80 \mu\text{g/h/kg}$ die OP- Indikation kritisch zu überprüfen. Alternativen bestehen ggf. in der Pfortaderembolisation.

6.4. Planung der Resektion mittels CT und LiMAx-Test

Um den Patienten gut und sicher durch die Operation zu bringen, sollte vor der Operation das Residualvolumen, sprich das Volumen, welches nach erfolgter Resektion noch übrig bleibt und die restliche Leberfunktion übernimmt, bestimmt werden. Im Falle der Trisektorektomie rechts sind es die Segmente II und III, die erhalten bleiben und die Leberfunktion übernehmen. Die Vorhersage der Residualfunktion, also die Funktion, die von der Leber nach erfolgter Resektion erreicht wird, ist von enormer Bedeutung. Durch

Diskussion

diesen Wert wird schließlich entschieden, ob ein Patient sich einer Operation unterziehen sollte oder nicht.

Um diese Parameter zu bestimmen, sollten folgende Formeln verwendet werden.

Mögliche Formel zur Volumenplanung:

Hierbei gilt:

$$\begin{aligned} \text{geplantes Residualvolumen [\%Leber]} = \\ \frac{\text{Gesamtvolumen[ml]} - \text{geplantes Resektatvolumen[ml]}}{\text{Gesamtvolumen[ml]} - \text{Tumorvolumen[ml]}} * 1,15 \end{aligned} \quad (15)$$

Das Gesamtvolumen der Leber, wie auch das Tumorvolumen und das Resektatvolumen wird dabei präoperativ durch die Computertomographie bestimmt (Kapitel 4.7., S. 44).

Um die **Residualfunktion** der Leber zu bestimmen, könnte folgende Formel benutzt werden:

$$\begin{aligned} \text{Residualfunktion [\% Leber]} = \\ \text{Präoperativer LiMAX} [\mu\text{g/kg/h}] * \text{geplantes Funktionelles Residualvolumen [\%Leber]} - \\ 50 [\mu\text{g/kg/h}] \end{aligned} \quad (16)$$

Im folgenden Bland Altmann Plot ist gut zu erkennen, dass der Vorhersagewert des 1. POD und der tatsächlich gemessene LiMAX-Wert am 1. POD eine gute Korrelation aufweisen.

Vorhersagewert LiMAx 1. POD

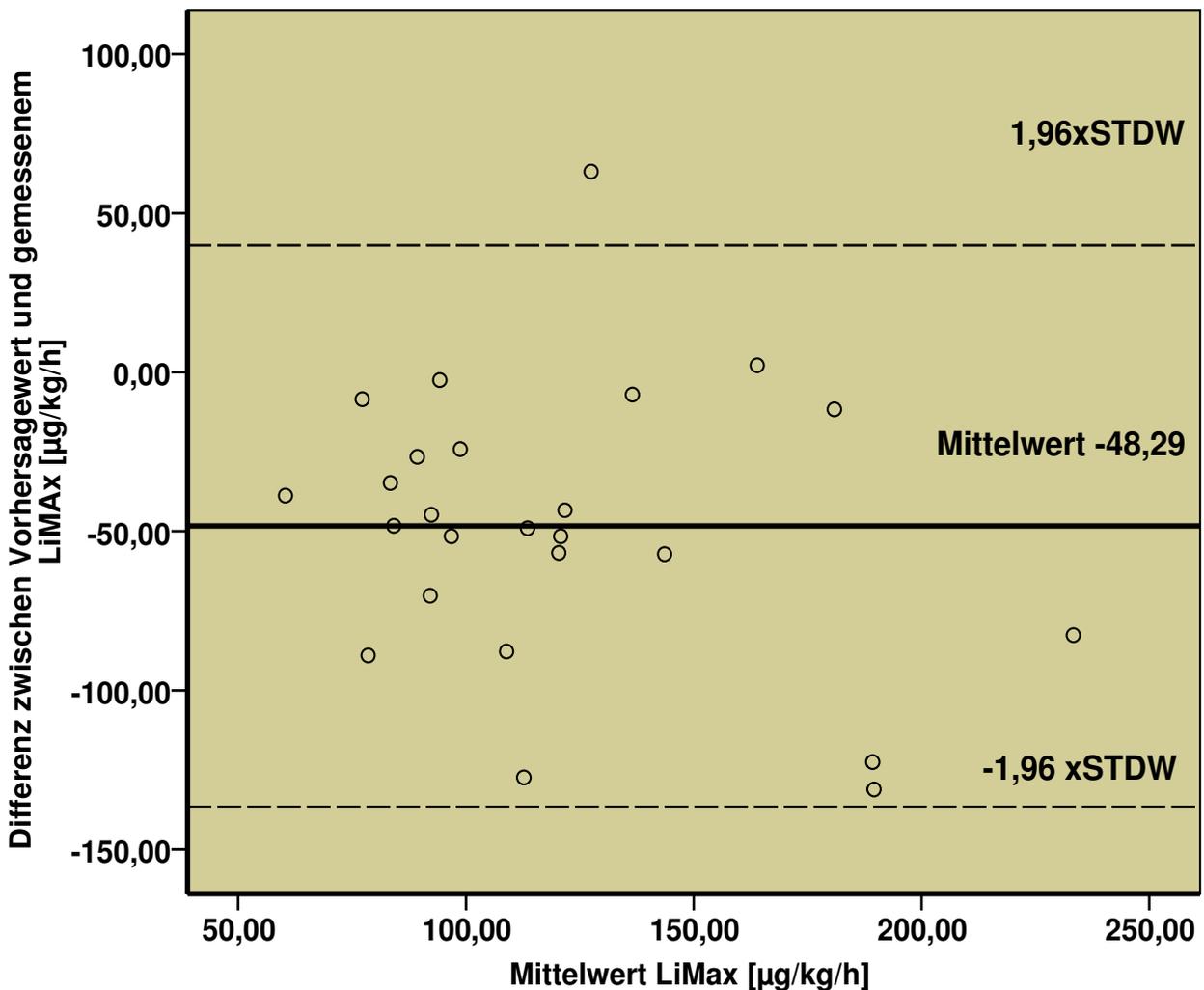


Abbildung 24: Bland Altman Plot für die Vorhersage des LiMAx-Wertes am 1. POD.

In der Korrelationsanalyse nach Pearson zeigt sich eine Signifikanz von $p = 0,002$ mit $r = 0,585$.

6.5. Schlussfolgerung

Aus der vorgelegten Studie ergaben sich, unter besonderer Berücksichtigung der Fragestellung, folgende Schlussfolgerungen:

1. Die Embolisation führt im eigenen Kollektiv zu einer signifikanten Hypertrophie des Linkslateralen Leberlappens ($p = 0,003$). Das Lebervolumen des Links-

lateralen Leberlappens erhöhte sich im Median um 85 ml. Der prozentuale Leberanteil der Segmente II und III erhöhte sich nach der Embolisation im Median um 35%.

2. Patienten, die vor der Embolisation einen prozentualen Volumenanteil der Lebersegmente II und III von unter 20% hatten, wurden in der vorliegenden Studie embolisiert. Die Embolisation führte bei diesen Patienten zu einer signifikanten Steigerung der Leberfunktionskapazität im Bereich der Lebersegmente II und III von 65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ auf 104 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ($p = 0,003$). Durch die Erhöhung der Leberfunktion der verbleibenden Segmente II und III konnte anschließend die Operation durchgeführt werden.
3. Patienten, bei denen eine Komplikation im Rahmen der Intervention (Embolisation, PTCD, ERC, OP) auftrat, zeigten im Verlauf eine Erniedrigung des LiMAx-Wertes.
4. Im Vergleich zu den Überlebenden zeigte der LiMAx-Wert bei den verstorbenen Patienten bereits am ersten postoperativen Tag eine signifikante Veränderung an. Patienten mit einem LiMAx-Wert von unter 61 ± 21 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ am ersten postoperativen Tag verstarben im weiteren Verlauf.
5. Der LiMAx-Wert des Linkslateralen Leberlappens zeigt vor Operation im Median annähernd den gleichen LiMAx-Wert beider Gruppen (Embolisierte vs. Nicht-Embolisierte, 97 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ vs. 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$). Das bedeutet, dass die Leberfunktion und das Lebervolumen sich im Segment II und III nach der Embolisation bei den zuvor embolisierten Patienten verbessert hat.
6. Unter Berücksichtigung der CT-Volumetrie und des präoperativen LiMAx-Wertes lässt sich mit guter Korrelation ($r = 0,585$) die Leberfunktion für den ersten postoperativen Tag vorhersagen. Daher sollte dieses Konzept zukünftig in die präoperative Planung bei Leberresektionen eingebracht werden.
7. Im Umkehrschluss sollte bei Patienten mit einem am ersten postoperativen Tag erwarteten LiMAx-Wert von < 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ keine Trisektorektomie rechts durchgeführt werden. In diesen Fällen reicht die Leberfunktionskapazität nicht aus und ein postoperatives Leberversagen ist wahrscheinlich, welches unter Umständen zum Tode führt.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Der Klatskin-Tumor wird in der Regel in einem sehr späten Erkrankungsstadium diagnostiziert, so dass eine kurative chirurgische Therapie nur in einem geringen Prozentsatz (< 20%) durchgeführt werden kann. Zugleich stellt die Operation eine hohe Herausforderung an die hepatobiliäre Chirurgie dar. Postoperativ besteht immer das Risiko einer Leberinsuffizienz, wenn zuviel Leberparenchym entfernt wird. Ziel dieser Studie war es, mit Hilfe des LiMAx-Tests perioperativ die Leberfunktion zu bestimmen, mögliche Grenzwerte für die Durchführung einer Operation zu finden, um den Patienten optimal auf die Operation vorzubereiten und die Morbidität und Mortalität nach der Operation zu senken.

Die Leberfunktion von Patienten mit einem neu diagnostizierten Klatskin-Tumor wurde laut Studienprotokoll an sechs bzw. acht Terminen (Embolisationsgruppe) mittels LiMAx-Test gemessen. Mit dem LiMAx-Test konnte so die Leberfunktionskapazität vor der Embolisation, vor der Operation und nach erfolgter Leberteilresektion bestimmt werden.

Bei den Studienpatienten dieser Arbeit konnte der LiMAx-Test noch nicht klinisch gewertet werden, da sich das Testverfahren und die Algorithmen noch in der Entwicklung befanden. Somit fiel die Entscheidung, ob ein Patient operiert wurde durch die Einschätzung des Operateurs, die Standardlaborparameter, die präoperative Bildgebung und den Allgemeinzustand des Patienten.

Eine präoperative Embolisation kam bei Patienten zum Einsatz, bei denen ein postoperatives Restlebervolumen (FLR) von unter < 20% berechnet wurde. In der Gruppe der embolisierten Patienten zeigte sich eine signifikante Steigerung des Linkslateralen Leberlappens (LiLL) sowohl für die Leberfunktion ($p = 0,003$) als auch für das Lebervolumen (35%). Bei einem zu kleinen Linkslateralen Leberlappen konnte somit eine Hypertrophie und eine Leberfunktionskapazitätssteigerung erreicht werden.

Patienten, bei denen am ersten postoperativen Tag ein LiMAx-Wert von $61 \pm 21 \mu\text{g/kg/h}$ gemessen wurde, verstarben. Patienten, bei denen sich im Verlauf ein Leberversagen entwickelte, hatten am 1. POD ein LiMAx-Wert von $66 \pm 38 \mu\text{g/kg/h}$ auf.

Patienten, bei denen am ersten postoperativen Tag ein LiMAx-Wert von $100 \pm 37 \mu\text{g/kg/h}$ gemessen wurde, überlebten.

Zusammenfassung

Im Verlauf zeigte sich an allen postoperativen Tagen ein signifikanter Unterschied des LiMAx-Wertes zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten.

Der LiMAx-Test stellt eine Innovation aller bisherigen Leberfunktionstests dar. Seine Handhabung ist unkompliziert und bietet am Ende der Online-Messung ein Ergebnis der tatsächlichen Leberfunktionskapazität. Bei großen Leberresektionen sollte der LiMAx-Test daher eine regelmäßige Anwendung im klinischen Alltag finden, um ein postoperatives Leberversagen zu vermeiden. Entscheidend bei Patienten, die an einem Klatskin-Tumor operiert werden sollen, ist das perioperative Management. Es erfordert ein enormes Maß an Umsichtigkeit, da hier nur ein kleiner Prozentsatz (ca. 20%) des Lebergewebes postoperativ verbleibt. Wenn präoperativ ein prädiktiver LiMAx-Wert von $> 100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ berechnet wird, kann die Trisektorektomie rechts durchgeführt werden. Bei einem Vorhersagewert $< 80 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ sollte dieser Eingriff bei Patienten mit einem Klatskin-Tumor kritisch überdacht und ggf. andere Alternativen in Erwägung gezogen werden.

Für die Zukunft wäre es wünschenswert, wenn weitere und größere Studien in diesem Rahmen durchgeführt werden, um die Bedeutung der Leberfunktion mittels LiMAx-Test noch besser evaluieren zu können.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Tannapfel, A. and C. Wittekind, [*Anatomy and pathology of intrahepatic and extrahepatic bile duct tumors*]. Pathologe, 2001. **22**(2): p. 114-23.
2. Klatskin, G., *Adenocarcinoma of the Hepatic Duct at Its Bifurcation within the Porta Hepatis. An Unusual Tumor with Distinctive Clinical and Pathological Features*. Am J Med, 1965. **38**: p. 241-56.
3. Kubicka, S., [*Cholangiocellular and gallbladder carcinoma*]. Z Gastroenterol, 2004. **42**(5): p. 397-402.
4. Gores, G.J., *Cholangiocarcinoma: current concepts and insights*. Hepatology, 2003. **37**(5): p. 961-9.
5. Timm, S., H.J. Gassel, and A. Thiede, [*Surgical therapy of proximal extrahepatic bile duct tumors (Klatskin tumors)*]. Zentralbl Chir, 2007. **132**(4): p. 328-35.
6. Tannapfel, A. and C. Wittekind, [*Gallbladder and bile duct carcinoma. Biology and pathology*]. Internist (Berl), 2004. **45**(1): p. 33-41.
7. Bismuth, H. and M.B. Corlette, *Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver*. Surg Gynecol Obstet, 1975. **140**(2): p. 170-8.
8. Wittekind, C., et al., *TNM residual tumor classification revisited*. Cancer, 2002. **94**(9): p. 2511-6.
9. Deoliveira, M.L., et al., *New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma*. Hepatology. **53**(4): p. 1363-71.
10. Caddy, G.R. and R.Y. Chen, *Current clinical applications of endoscopic ultrasound*. ANZ J Surg, 2007. **77**(3): p. 101-11.
11. Zhang, Y., et al., *Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of dynamic CT and dynamic MRI*. J Comput Assist Tomogr, 1999. **23**(5): p. 670-7.
12. Morgan, R.A. and A.N. Adam, *Malignant biliary disease: percutaneous interventions*. Tech Vasc Interv Radiol, 2001. **4**(3): p. 147-52.
13. Bismuth, H., R. Nakache, and T. Diamond, *Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 1992. **215**(1): p. 31-8.
14. Takada, T., et al., *Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma*. Cancer, 2002. **95**(8): p. 1685-95.
15. Berr, F., et al., *Photodynamic therapy for advanced bile duct cancer: evidence for improved palliation and extended survival*. Hepatology, 2000. **31**(2): p. 291-8.
16. Kaassis, M., et al., *Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study*. Gastrointest Endosc, 2003. **57**(2): p. 178-82.
17. Denzer, U.W. and T. Rosch, [*Klatskin tumors: rational diagnostics and staging*]. Chirurg. **83**(3): p. 215-20.
18. Jonas, S., T. Steinmuller, and P. Neuhaus, *Surgical therapy of liver hilus tumors*. Chirurg, 2001. **72**(7): p. 775-83.
19. Kusano, T., et al., *The use of intraoperative ultrasonography for detecting tumor extension in bile duct carcinoma*. Int Surg, 1997. **82**(1): p. 44-8.
20. Klempnauer, J., et al., *Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors*. J Clin Oncol, 1997. **15**(3): p. 947-54.
21. Beckurts, K.T., et al., *Malignant tumors of the hepatic bifurcation--results of surgical therapy and prognostic factors*. Chirurg, 1997. **68**(4): p. 378-84.

22. Neuhaus, P., et al., *Extended resections for hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 1999. **230**(6): p. 808-18; discussion 819.
23. Lee, S.G., et al., *Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2009.
24. Nimura, Y., et al., *Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2000. **7**(2): p. 155-62.
25. Becker, T., et al., *[Surgical treatment for hilar cholangiocarcinoma (Klatskin's tumor)]*. Zentralbl Chir, 2003. **128**(11): p. 928-35.
26. Hemming, A.W., et al., *Surgical management of hilar cholangiocarcinoma*. Ann Surg, 2005. **241**(5): p. 693-9; discussion 699-702.
27. Neuhaus, P., et al., *Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality*. Langenbecks Arch Surg, 2003. **388**(3): p. 194-200.
28. Otto, G., et al., *Hilar cholangiocarcinoma -- results of en bloc resection of tumor and liver*. Chirurg, 2004. **75**(1): p. 59-65.
29. Witzigmann, H., et al., *Therapeutical concepts and results for klatskin tumors*. Dtsch Arztebl Int, 2008. **105**(9): p. 156-61.
30. Seehofer, D., C. Kamphues, and P. Neuhaus, *[Resection of Klatskin tumors]*. Chirurg. **83**(3): p. 221-8.
31. Lang, H., et al., *[Surgical therapy of hilar cholangiocarcinoma]*. Chirurg, 2006. **77**(4): p. 325-34.
32. Yigitler, C., et al., *The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant?* Liver Transpl, 2003. **9**(9): p. S18-25.
33. Madoff, D.C., E.K. Abdalla, and J.N. Vauthey, *Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care*. J Vasc Interv Radiol, 2005. **16**(6): p. 779-90.
34. Makuuchi, M., et al., *Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report*. Surgery, 1990. **107**(5): p. 521-7.
35. Nagino, M., et al., *Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up*. Ann Surg, 2006. **243**(3): p. 364-72.
36. Madoff, D.C., et al., *Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: safety and effectiveness--study in 26 patients*. Radiology, 2003. **227**(1): p. 251-60.
37. Denecke, T., et al., *Arterial versus portal venous embolization for induction of hepatic hypertrophy before extended right hemihepatectomy in hilar cholangiocarcinomas: a prospective randomized study*. J Vasc Interv Radiol. **22**(9): p. 1254-62.
38. S.Jonas, P.N., *Interdisciplinary Discussion*. Chirurgische Gastroenterologie, 2004. **20**: p. 293-300.
39. Radeleff, B., et al., *Efficacy and safety of percutaneous transhepatic portal embolization before right liver resection using an ethibloc/lipiodol mixture: a single-center experience*. Dig Surg, 2008. **25**(1): p. 52-9.
40. Miyagawa, S. and S. Kawasaki, *[Preoperative portal embolization for induction of liver hypertrophy]*. Chirurg, 2001. **72**(7): p. 770-4.
41. Stockmann, M., et al., *The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery*. HPB (Oxford). **12**(2): p. 139-46.

42. Mann, D.V., et al., *Human liver regeneration: hepatic energy economy is less efficient when the organ is diseased*. Hepatology, 2001. **34**(3): p. 557-65.
43. Schmielau, J., J. Klempnauer, and W. Schmiegel, [*Cholangiocarcinoma*]. Internist (Berl), 1997. **38**(10): p. 970-6.
44. Jarnagin, W.R., Y. Fong, and L.H. Blumgart, *The current management of hilar cholangiocarcinoma*. Adv Surg, 1999. **33**: p. 345-73.
45. H.Helmberger, K.H., T.Rüll, N.Sorger,T.Rösch, *Radiologische Diagnostik der Gallenblase und der Gallenwege*. Der Radiologe, 2001. **9**.
46. Tillich, M., et al., *Multiphasic helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma*. AJR Am J Roentgenol, 1998. **171**(3): p. 651-8.
47. H.M.Klein, R.W.G., *Gallenblasen- und Gallenwegskarzinome- Welchen Stellenwert besitzen CT,MRT und Magnetresonanz-Cholangiographie?* Chirurgische Gastroenterologie, 2004. **20**: p. 250-258.
48. Paumgartner, G., *The handling of indocyanine green by the liver*. Schweiz Med Wochenschr, 1975. **105**(17 Suppl): p. 1-30.
49. Schneider, A.R., W.F. Caspary, and J. Stein, [*(13)C-breath tests for the assessment of liver function*]. Z Gastroenterol, 2004. **42**(3): p. 269-75.
50. Fox, I.J., et al., *A tricarbocyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation*. Proc Staff Meet Mayo Clin, 1957. **32**(18): p. 478-84.
51. Wheeler, H.O., W.I. Cranston, and J.I. Meltzer, *Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog*. Proc Soc Exp Biol Med, 1958. **99**(1): p. 11-4.
52. Caesar, J., et al., *The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function*. Clin Sci, 1961. **21**: p. 43-57.
53. Schomacker, K.T., et al., *Biodistribution of indocyanine green in a porcine burn model: light and fluorescence microscopy*. J Trauma, 1997. **43**(5): p. 813-9.
54. Baker, K.J., *Binding of sulfobromophthalein (BSP) sodium and indocyanine green (ICG) by plasma alpha-1 lipoproteins*. Proc Soc Exp Biol Med, 1966. **122**(4): p. 957-63.
55. Cherrick, G.R., et al., *Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction*. J Clin Invest, 1960. **39**: p. 592-600.
56. Hunton, D.B., J.L. Bollman, and H.N. Hoffman, *Studies of hepatic function with indocyanine green*. Gastroenterology, 1960. **39**: p. 713-24.
57. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *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): p. 205-13.
58. Leevy CM, L.C., Howard MM., *Indocyanine green and the liver*. In: Davidson CS,ed.*Problems in liver diseases*. Stuttgart- New York: George Thieme Publishers, 1979: p. 42-52.
59. Schoeller, D.A., et al., *Fecal 13C analysis for the detection and quantitation of intestinal malabsorption. Limits of detection and application to disorders of intestinal cholyglycine metabolism*. J Lab Clin Med, 1981. **97**(3): p. 440-8.
60. Swart, G.R. and J.W. van den Berg, *13C breath test in gastroenterological practice*. Scand J Gastroenterol Suppl, 1998. **225**: p. 13-8.
61. Ghooos, Y., B. Geypens, and P. Rutgeerts, *13CO2 breath tests and stable isotopes for investigating gastrointestinal functions*. Acta Gastroenterol Belg, 2000. **63**(4): p. 325-7.

62. Ghoos, Y., B. Geypens, and P. Rutgeerts, *Stable isotopes and $^{13}\text{CO}_2$ breath tests for investigating gastrointestinal functions*. Food Nutr Bull, 2002. **23**(3 Suppl): p. 166-8.
63. Haisch M, H.P., Fuss W, Fabinski W., *A sensitive isotope selective nondispersive infrared spectrometer for $^{13}\text{CO}_2$ und $^{12}\text{CO}_2$ concentration measurements in breath samples*. Isotopes Environ Health Stud, 1994. **30**: p. 247-251.
64. Haisch M, H.P., 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**: p. 253-257.
65. Stockmann, M., *Wertigkeit eines neu entwickelten Verfahrens zur Bestimmung der Leberfunktion in der Leberchirurgie (LiMAX-Test)*. diss.fu-berlin.de, 2009.
66. Schoeller, D.A., et al., *Clinical diagnosis with the stable isotope ^{13}C in CO_2 breath tests: methodology and fundamental considerations*. J Lab Clin Med, 1977. **90**(3): p. 412-21.
67. Krumbiegel, P., B. Teichmann, and G. Boehm, *[^{15}N]methacetin urine test: a method to study the development of hepatic detoxification capacity*. Eur J Pediatr, 1990. **149**(6): p. 393-5.
68. Pfaffenbach, B., et al., *[The ^{13}C -methacetin breath test for quantitative noninvasive liver function analysis with an isotope-specific nondispersive infrared spectrometer in liver cirrhosis]*. Dtsch Med Wochenschr, 1998. **123**(49): p. 1467-71.
69. Klatt, S., et al., *Evaluation of the ^{13}C -methacetin breath test for quantitative liver function testing*. Z Gastroenterol, 1997. **35**(8): p. 609-14.
70. Fazakas, J., et al., *Evaluation of liver function for hepatic resection*. Transplant Proc, 2006. **38**(3): p. 798-800.
71. Schneider, P.D., *Preoperative assessment of liver function*. Surg Clin North Am, 2004. **84**(2): p. 355-73.
72. Ramachandran, A. and K.A. Balasubramanian, *Intestinal dysfunction in liver cirrhosis: Its role in spontaneous bacterial peritonitis*. J Gastroenterol Hepatol, 2001. **16**(6): p. 607-12.
73. Zeuzem, S., *Gut-liver axis*. Int J Colorectal Dis, 2000. **15**(2): p. 59-82.
74. Starmer, G.A., S. McLean, and J. Thomas, *Analgesic potency and acute toxicity of substituted anilides and benzamides*. Toxicol Appl Pharmacol, 1971. **19**(1): p. 20-8.
75. Krumbiegel, P., et al., *Nuclear medicine liver function tests for pregnant women and children. 1. Breath tests with ^{14}C -methacetin and ^{13}C -methacetin*. Eur J Nucl Med, 1985. **10**(3-4): p. 129-33.
76. Iikura, Y., et al., *Study of liver function in infants with atopic dermatitis using the ^{13}C -methacetin breath test*. Int Arch Allergy Immunol, 1995. **107**(1-3): p. 189-93.
77. Liu, Y.X., et al., *Measurement of liver function for patients with cirrhosis by ^{13}C -methacetin breath test compared with Child-Pugh score and routine liver function tests*. Chin Med J (Engl), 2006. **119**(18): p. 1563-6.
78. Ciccocioppo, R., et al., *Study of liver function in healthy elderly subjects using the ^{13}C -methacetin breath test*. Aliment Pharmacol Ther, 2003. **17**(2): p. 271-7.
79. Braden, B., et al., *^{13}C -methacetin breath test as liver function test in patients with chronic hepatitis C virus infection*. Aliment Pharmacol Ther, 2005. **21**(2): p. 179-85.
80. Kobayashi, T., et al., *Hepatic phenylalanine metabolism measured by the [^{13}C]phenylalanine breath test*. Eur J Clin Invest, 2001. **31**(4): p. 356-61.

81. Fasoli, A., et al., *¹³CO₂ excretion in breath of normal subjects and cirrhotic patients after ¹³C-aminopyrine oral load. Comparison with MEGX test in functional differentiation between chronic hepatitis and liver cirrhosis.* Hepatogastroenterology, 2000. **47**(31): p. 234-8.
82. Schoeller, D.A., et al., *¹³C abundances of nutrients and the effect of variations in ¹³C isotopic abundances of test meals formulated for ¹³CO₂ breath tests.* Am J Clin Nutr, 1980. **33**(11): p. 2375-85.
83. Ebata, T., et al., *Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases.* Ann Surg, 2003. **238**(5): p. 720-7.
84. Hasegawa, S., et al., *Surgical resection of hilar cholangiocarcinoma: analysis of survival and postoperative complications.* World J Surg, 2007. **31**(6): p. 1256-63.
85. Hemming, A.W., et al., *Portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma.* Am Surg, 2006. **72**(7): p. 599-604; discussion 604-5.
86. Uhl, M., et al., *[Portal vein embolization preparation for major hepatic resection: a new standard in liver surgery].* Rofo, 2007. **179**(1): p. 31-7.
87. Rous, P. and L.D. Larimore, *Relation of the Portal Blood to Liver Maintenance : A Demonstration of Liver Atrophy Conditional on Compensation.* J Exp Med, 1920. **31**(5): p. 609-632.
88. Hemming, A.W., et al., *Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy.* Ann Surg, 2003. **237**(5): p. 686-91; discussion 691-3.
89. Azoulay, D., et al., *Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver.* Ann Surg, 2000. **232**(5): p. 665-72.
90. Farges, O., et al., *Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial.* Ann Surg, 2003. **237**(2): p. 208-17.
91. van den Esschert, J.W., et al., *Volumetric and functional recovery of the remnant liver after major liver resection with prior portal vein embolization : recovery after PVE and liver resection.* J Gastrointest Surg, 2009. **13**(8): p. 1464-9.
92. Nagino, M., et al., *Changes in hepatic lobe volume in biliary tract cancer patients after right portal vein embolization.* Hepatology, 1995. **21**(2): p. 434-9.
93. Vogl, T.J., et al., *Initially unresectable hilar cholangiocarcinoma: hepatic regeneration after transarterial embolization.* Radiology, 1998. **208**(1): p. 217-22.
94. Kodama, Y., et al., *Complications of percutaneous transhepatic portal vein embolization.* J Vasc Interv Radiol, 2002. **13**(12): p. 1233-7.
95. Di Stefano, D.R., et al., *Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients.* Radiology, 2005. **234**(2): p. 625-30.
96. Seymour, K., et al., *Preoperative portal vein embolisation for primary and metastatic liver tumours: volume effects, efficacy, complications and short-term outcome.* HPB (Oxford), 2002. **4**(1): p. 21-8.
97. Nagino, M., et al., *"Anatomic" right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma.* Ann Surg, 2006. **243**(1): p. 28-32.
98. Lock, J.F., et al., *Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity.* Langenbecks Arch Surg.
99. Stockmann, M., et al., *How to define initial poor graft function after liver transplantation? - a new functional definition by the LiMAx test.* Transpl Int. **23**(10): p. 1023-32.

Literaturverzeichnis

100. Stockmann, M., et al., *Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity*. Ann Surg, 2009. **250**(1): p. 119-25.

9. ABBILDUNGS – UND TABELLENVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1 Bismuth und Corlette 1975</i>	11
<i>Abbildung 2 ICG-System</i>	31
<i>Abbildung 3 ICG-Trockenlösung</i>	31
<i>Abbildung 4 Nihon Koden Gerät für die ICG-Messung</i>	32
<i>Abbildung 5 NDIRS FANci 2db16.–Messgerät</i>	36
<i>Abbildung 6 Schematischer Aufbau der Online-Messung</i>	39
<i>Abbildung 7 Methacetin-Flasche</i>	40
<i>Abbildung 8 Injektionsaufbau-LiMAx-Test</i>	40
<i>Abbildung 9 Oxidative Demethylierung von ¹³C-Methacetin</i>	41
<i>Abbildung 10 Geschlechterverteilung</i>	49
<i>Abbildung 11 LiMAx-Verlauf bei Komplikationen nach Embolisation</i>	56
<i>Abbildung 12 Boxplot CT-Volumen Linkslateraler Leberlappen in ml</i>	59
<i>Abbildung 13 Lebergesamtvolumen prä-Embo vs. prä-OP</i>	60
<i>Abbildung 14 CT-Volumen Linker Leberlappen prä-Embo vs. prä-OP in ml</i>	61
<i>Abbildung 15 LiMAx-Wert im Verlauf, Verstorbene vs. Überlebende, p-Werte für statistische Signifikanz nach Mann Withney U-Test nichtparametrischer Test.</i>	64
<i>Abbildung 16 Boxplot LiMAx-Wert vor der Operation</i>	69
<i>Abbildung 17 Boxplot CT-Volumina des Linkslateralen Leberlappens im Vergleich beider Gruppen vor Operation</i>	70
<i>Abbildung 18 Darstellung der Bilirubinwerte beider Gruppen im Verlauf</i>	72
<i>Abbildung 19 Darstellung der LiMAx–Werte beider Gruppen im Verlauf</i>	73
<i>Abbildung 20 Darstellung des Faktors II beider Gruppen im Verlauf</i>	73
<i>Abbildung 21 Darstellung des Faktors VII beider Gruppen im Verlauf</i>	74
<i>Abbildung 22 Darstellung der ASAT-Werte im Verlauf</i>	74
<i>Abbildung 23 Darstellung der ALAT-Werte im Verlauf</i>	75
<i>Abbildung 24 Bland Altman Plot für die Vorhersage des LiMAx-Wertes am 1. POD</i>	97
<i>Tabelle 1 5-Jahresüberlebensrate, Resektion bei Klatskin-Tumoren</i>	17
<i>Tabelle 2 Child Pugh Score</i>	23
<i>Tabelle 3 Zeitplan der Untersuchungen</i>	28
<i>Tabelle 4 Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Dindo</i>	29
<i>Tabelle 5 Patientencharakteristika, Parameter vor Operation</i>	50

Abbildungen – und Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 6 Leberfunktionsparameter im Vergleich vor und nach Embolisation,</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 7 Komplikationen nach Embolisation</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 8 Vergleich der Leberfunktion vor Embolisation und vor der Operation.</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 9 Volumenänderungen der Leber, p-Werte für statistische Signifikanz nach Wilcoxon-Test</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 10 Wartezeit, Volumenänderung des LiLL und Leberfunktionsänderung nach Embolisation bis zur Operation</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 11 Behandlungsergebnisse der Embolisierten Patienten vs. Nicht-Embolisierte Patienten</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 12 Klassifikation der chirurgischen Komplikationen</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 13 Komplikationen der Patienten</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 14 Vergleich der Krankenhausaufenthaltstage und Intensivstationstage Embolisierte Patienten vs. Nicht- Embolisierte Patienten, Signifikanz nach Mann Whitney U-Test</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 15 Vergleich Lebervolumen, Leberfunktionsparameter Embolisierte Patienten vs. Nicht-Embolisierte Patienten, Signifikanz nach Mann Witney U-Test</i>	<i>68</i>
<i>Tabelle 16 Vergleich der postoperativen Leberfunktion, Lebervolumen der Embolisierten vs. Nicht- Embolisierten Patienten, Signifikanz für Mann Whitney U-Test</i>	<i>71</i>
<i>Tabelle 17 Vergleich der Leberfunktion-, volumen der Embolisierten Patienten vs. Nicht-embolisierte Patienten vor Embo, p nach Mann Whitney U- Test</i>	<i>76</i>
<i>Tabelle 18 Studienvergleich bei welchem FLR embolisiert wurde</i>	<i>83</i>
<i>Tabelle 19 Studienvergleich Komplikationen nach Embolisation</i>	<i>87</i>
<i>Tabelle 20 Studienvergleich Komplikationen und Mortalität nach Operation</i>	<i>89</i>

10. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arterie
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ALAT	Alanin-Amino-Transferase (GPT)
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat- Amino-Transferase (GOT)
AT III	Antithrombin III
Bili	Bilirubin
¹³ C	13 Kohlenstoff
¹² C	12 Kohlenstoff
CA	Karzinom
CC	Cholangiozelluläres Karzinom
CEA	Carcinoembryonales Antigen
Cl ⁻	Chlorid
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CO ₂	Kohlendioxid
CT	Computertomographie
d	Tag
DOB	Delta over Baseline
Embo	Embolisation
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
FLR	Future Liver Remnant
h	Stunde
ICG	Indocyaningrün
K ⁺	Kalium
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
Lig.	Ligamentum
Ligg.	Ligamenti
LiLL	Linkslateraler Leberlappen
LiMAx – Test	maximal liver function capacity based on ¹³ C- Methacetin
mg	Milligramm
ml	Milliliter

Abkürzungsverzeichnis

min	Minuten
mmol	Millimol
MRCP	Magnetresonanzcholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
Na ⁺	Natrium
nm	Nanometer
NDIRS	Nichtdispersive Isotopenselektiv Infrarotspektroskopie
PDB	Pee Dee belemite limestone
PDR	prozentuale Wiederfindungsrate
PDT	photodynamische Therapie
POD	post operativer Tag
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
PTC	perkutane transhepatische Cholangiographie
PTCD	perkutane transhepatische Cholangiodrainage
Tab.	Tabelle
TLV	Gesamtlebervolumen
TNM	Tumor, Nodes, Metastasis
V.	Vena
Vv.	Venae
5-JÜR	Jahresüberlebensrate
γ- GT	Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)
5-FU	5-Fluoruracil

11. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Sina Lehmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Perioperatives Monitoring der Klatskin-Tumore mittels LiMAx-Test“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Frau Sina Lehmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: *Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S, Niehues SM, Schwabe M, Lemke A-J, Neuhaus P. Prediction of Postoperative Outcome after Hepatectomy With a New Bed Side Test for Maximal Liver Function Capacity. Annals of Surgery 2009 Jul; 250 (1):119-25.*

Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung, Datenvalidierung, Datenbankverwaltung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

12. LEBENSLAUF

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

13. PUBLIKATIONSLISTE

- Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S, Niehues SM, Schwabe M, Lemke A-J, Neuhaus P. Prediction of Postoperative Outcome after Hepatectomy With a New Bed Side Test for Maximal Liver Function Capacity. *Annals of Surgery* 2009 Jul;250(1):119-25.

14. DANKSAGUNG

In erster Linie möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Martin Stockmann bedanken, der mir vor vielen Jahren das Vertrauen schenkte, diese Arbeit zu schreiben. Danke für die jahrelange Geduld und Beantwortung jeglicher Fragen sowie die konstruktive Kritik und das stetige Engagement.

Mein aufrichtigen Dank gilt auch Herrn Dr. med. Johan Friso Lock, der mir stets zur Seite stand, mich motivierte und auch den Weitblick für weitere offene Fragen hatte. Im Weiteren gilt mein Dank meinen Kollegen Eugen Schwabauer, Maciej Borys Malinowski, Tanja Pilarski, Rhea Isabel Roehl und Nicolai Videv für die kooperative Zusammenarbeit.

Ein großes Dankeschön gilt Jens Eisen und Jonas Raakow, die mir immer wieder bei computertechnischen Problemen und Layoutfragen zur Seite standen sowie an Frau Dr. med. Josefin Prescher, die am Ende mit Geduld die Arbeit las.

Einen ganz besonderen Dank gilt meinen Eltern, für die jahrelange Unterstützung, das Vertrauen und den Rückhalt während meines gesamten Studiums und der gesamten Arbeit sowie an Marc Bloching, für eine effektive Reise ohne die diese Arbeit nicht vollständig geworden wäre.