

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
der Universitätskliniken des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. Matthias Glanemann

**Stellenwert der Indozyaningrün-Elimination
hinsichtlich Erfassung der Leberfunktion bei
Leberresektion
und Lebertransplantation**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

2017

vorgelegt von
Sarah Fiedler

Abkürzungsverzeichnis

ADH	Antidiuretisches Hormon
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ACT	Activated clotting time
AT III	Antithrombin III
AUC	Area under the curve
CO	Kohlenstoffmonoxid
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
EAD	Early allograft dysfunction
FFP	Fresh Frozen Plasma
GOT [U/l]	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT [U/l]	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HU-OLT	High urgent Lebertransplantation
HZV	Herzzeitvolumen
ICG	Indozyaningrün
ICU	Intensive Care Unit
INR	International normalized ratio
KI	Konfidenzintervall
MARS	Molecular Adsorbent Recirculating System
NO	Stickstoffmonoxid
OLT	Orthotope Lebertransplantation
PDRICG [%/min]	Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün
PDS	Polydioxanon
PNF	Primäre Nonfunktion
POD	Postoperativer Tag
R 15	Retentionsrate nach 15 Minuten
ROC	Receiver operating characteristic curves
SEM	Standardabweichung
SLV	Standard liver volume
TDF	Transplantatdysfunktion
TPZ	Thromboplastinzeit
γ -GT [U/L]	γ -Glutamyltransferase
ZVD [mmHg]	Zentraler Venendruck

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Zusammenfassung	5
Summary	6
2. Einleitung	8
2.1 Leberstoffwechsel	8
2.2 Leberchirurgie (Resektion/Transplantation)	10
2.3 Leberversagen	15
2.3.1 Ätiologie	15
2.3.2 Pathophysiologie	16
2.3.3 Diagnostik	18
2.3.4 Prognose	20
2.4 Fragestellung	21
3. Patienten und Methodik	22
3.1 Patientenkollektiv	22
3.1.1 Leberresektion	22
3.1.2 Lebertransplantation	22
3.2 Operationstechnik	23
3.2.1 Leberresektion	23
3.2.2 Lebertransplantation	23
3.3 Postoperatives Management	24
3.3.1 Leberresektion	24
3.3.2 Lebertransplantation	24
3.4 Definition des Leberversagens	25
3.4.1 Postoperatives Leberversagen und -insuffizienz nach Leberresektion	25
3.4.2 Transplantatdysfunktion und primäre Nonfunktion nach Lebertransplantation	25
3.5 Messung der PDR_{ICG} , Bilirubin und TPZ	26
3.6 MARS-Behandlung	29
3.7 Statistik	31

4. Ergebnisse	32
4.1 Patientenkollektiv	32
4.1.1 Leberresektion	32
4.1.2 Lebertransplantation	36
4.2 Präoperative Messungen vor Leberresektion	38
4.3 Postoperativer klinischer Verlauf	40
4.3.1 Leberresektion	40
4.3.2 Lebertransplantation	40
4.4 Postoperative Messungen	43
4.4.1 Leberresektion	43
4.4.1.1 Postoperativer Verlauf der PDR_{ICG}	43
4.4.1.2 ROC Analyse zum Aufdecken eines Leber-	44
versagens/-insuffizienz durch postoperative Er-	
mittlung von PDR_{ICG} , Bilirubin und TPZ	
4.4.2 Lebertransplantation	46
4.4.2.1 ROC Analyse zum Aufdecken einer	46
Transplantatdysfunktion/primärer Nonfunktion	
durch postoperative Ermittlung von PDR_{ICG} ,	
Bilirubin und TPZ	
4.4.2.2 PDR_{ICG} , Bilirubin und TPZ unter MARS-Therapie	50
5. Diskussion	53
5.1 Leberresektion	53
5.2 Lebertransplantation	63
6. Literaturverzeichnis	69
7. Publikationen/Danksagung	77
7.1 Publikationen	77
7.2 Danksagung	77

1. Zusammenfassung

Hintergrund:

Es wird angenommen, dass die nicht invasive Messung der Indocyaningrün Plasmaverschwinderate (PDR_{ICG}) ein genauer Parameter zur Erfassung der Leberfunktion ist. Allerdings ist sein Stellenwert im Vergleich zu konventionellen Markern wie Bilirubin und Prothrombin Zeit (TPZ) unklar. Wir haben deshalb prospektiv den klinischen Verlauf von PDR_{ICG} , Bilirubin und TPZ nach Leberresektionen untersucht. Ebenso gibt es bisher nur sehr begrenzte Daten bezüglich des Monitorings bei Transplantatdysfunktion oder primärer Nonfunktion insbesondere während der MARS-Therapie. Diese Studie wurde durchgeführt, um die diagnostische Genauigkeit der Entdeckung und Überwachung einer Transplantatdysfunktion und primären Nonfunktion mit der Messung der PDR_{ICG} im Vergleich zu konventionellen Markern wie Bilirubin und Prothrombinzeit (TPZ) zu bewerten.

Methodik:

90 Patienten wurden einer Leberresektion unterzogen. Vier Patienten starben an Leberversagen, 19 Patienten entwickelten Zeichen einer Leberinsuffizienz. In der Gruppe der Lebertransplantationen wurden von den 19 Empfängern vier Patienten mit Transplantatdysfunktion (TDF), zwei Patienten mit primärer Nonfunktion (PNF) und ein Patient mit akutem Leberversagen vor Transplantation mit 38 Zyklen MARS behandelt. Eine Receiver operating curve (ROC) Analyse wurde durchgeführt, um den Wert jedes Parameters im Hinblick auf postoperative Leberfunktion sowie Transplantatfunktion zu beurteilen. Des Weiteren wurde ihr Verhalten unter MARS-Therapie untersucht.

Ergebnisse:

Mit Hilfe der PDR_{ICG} und TPZ, allerdings nicht dem Bilirubin konnte präoperativ zwischen Patienten mit und ohne Zirrhose unterschieden werden. Bei Leberzirrhose erreichten die Patienten die präoperativen Ausgangswerte der PDR_{ICG} nicht wieder. Die ROC Analyse deckte auf, dass die PDR_{ICG} (area under the curve [AUC]: 0,867) signifikant besser auf eine postoperative Leberinsuffizienz oder Leberversagen hinweist als Bilirubin (AUC: 0,633) und TPZ (AUC: 0,570). Außerdem hat in der

Transplantationsgruppe nur die PDR_{ICG} zuverlässig die unterschiedliche Leberfunktion zwischen Patienten mit TDF/PNF und Patienten mit suffizienter Transplantatfunktion angezeigt. Überdies ergab die ROC Analyse die höchste AUC für die PDR_{ICG} ($AUC_{PDR_{ICG} \text{ max: } 0,840}$, $AUC_{PDR_{ICG} \text{ min: } 0,822}$), gefolgt von Bilirubin ($AUC_{\text{Bilirubin: } 0,528}$) und TPZ ($AUC_{\text{TPZ: } 0,546}$). Im Gegensatz zu der Abnahme der Serumbilirubinkonzentration durch die MARS-Therapie war ein erkennbarer Anstieg der PDR_{ICG} nur bei Patienten mit Transplantatdysfunktion zu erkennen. Patienten mit akutem fulminantem Leberversagen und primärer Nonfunktion hatten signifikant niedrigere PDR_{ICG} Werte, welche sich sogar während einer kontinuierlichen MARS-Behandlung nicht verbesserten.

Schlussfolgerung:

PDR_{ICG} sollte präoperativ und bei Patienten mit einem erhöhtem Risiko (vorbestehende Lebererkrankung, Resektion von > 30 % des Lebervolumens) täglich nach der Leberresektion gemessen werden. Außerdem lässt sich feststellen, dass bei Lebertransplantationen die Überwachung der PDR_{ICG} den Messungen des Bilirubins und der TPZ überlegen ist, um die Transplantatfunktion zu bestimmen. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit PNF und TDF, die sich einer MARS-Therapie unterziehen.

Summary

Background:

It is assumed that noninvasive measurement of indocyanine green plasma disappearance rate (PDR_{ICG}) is a precise parameter for the assessment of the function of the liver. However, its significance in comparison with other conventional markers, such as bilirubin and prothrombin time remains uncertain. Thus, we prospectively analyzed the clinical development of PDR, bilirubin and prothrombin time after liver resection. Also, there is but very little data on the monitoring of graft dysfunction or primary nonfunction particularly during MARS-therapy. This research study has been carried out in order to evaluate the diagnostic accuracy of PDR measurement in comparison to conventional markers, such as bilirubin and prothrombin time, when detecting and monitoring graft dysfunction and primary nonfunction.

Research method:

90 patients underwent liver resection. Four patients died of liver failure. 19 patients showed symptoms of liver insufficiency. Out of 19 liver recipients, four patients with graft dysfunction, two with primary nonfunction and one patient with acute liver failure before transplantation were treated with 38 cycles of MARS-therapy. A receiver operating curve analysis was then carried out to assess the value of each parameter to detect postoperative liver function, as well as graft function. Furthermore their behavior during MARS-therapy was examined.

Results:

Preoperatively PDR_{ICG} and prothrombin time were able to differentiate between patients with and patients without cirrhosis. Bilirubin, however, failed to do so. Those with liver cirrhosis the PDR measurements did not reach preoperative baseline values again. The ROC analysis gives evidence that PDR_{ICG} (AUC: 0,867) provides a significantly better indicator for postoperative liver insufficiency or liver failure than bilirubin (AUC: 0,633) and prothrombin time (AUC: 0,570). Furthermore, only PDR_{ICG} was able to reliably point out the different liver function between patients with graft dysfunction or primary nonfunction and patients with sufficient graft function. In addition, the ROC analysis showed proof that PDR had the highest AUC ($AUC_{PDR_{ICG} \text{ max: } 0,840}$, $AUC_{PDR_{ICG} \text{ min: } 0,822}$), followed by bilirubin ($AUC_{\text{bilirubin: } 0,528}$) and prothrombin time (PT) ($AUC_{PT: 0,546}$). In contrast to the decrease of the serum bilirubin concentration due to MARS-therapy, a recognizable improvement of PDR_{ICG} could only be observed with patients suffering from graft dysfunction. Patients with acute and fulminant liver failure and primary nonfunction had significantly lower PDR_{ICG} values, which did not improve even during continuous MARS-treatments.

Conclusion:

PDR_{ICG} should be measured preoperatively and daily after liver resection in patients at risk (underlying liver disease, resections > 30 % standard liver volume). Apart from that, monitoring of PDR_{ICG} proved to be superior to bilirubin and prothrombin time when determining the graft function. This turns out to be particularly significant to patients with graft dysfunction or primary nonfunction undergoing MARS-therapy.

2. Einleitung

2.1 Leberstoffwechsel

Die Leber nimmt eine zentrale Rolle im Stoffwechsel ein, da eine ganze Reihe verschiedener biochemischer Prozesse in ihr ablaufen. Diese dienen hauptsächlich der Bereitstellung von Energieträgern sowie ihrer Speicherung (Glykogen- und Fettsäuresynthese, Glykogenolyse, Lipolyse, Glukoneogenese). Des Weiteren werden in der Leber zahlreiche Proteine und Enzyme synthetisiert. Es werden Blutgerinnungsfaktoren, Albumin, Akute-Phase-Proteine sowie weitere Enzyme wie die Cholinesterase, GOT und GPT gebildet. Außerdem ist sie durch die Kupferzellen, die 80 - 90 % des Makrophagenanteils bestreiten, in großem Maße am Immunsystem beteiligt. Eine weitere sehr wichtige Aufgabe kommt ihr im Rahmen der Eliminierung von Intermediärprodukten und Abbauprodukten zu, so wird z.B. das Ammoniak nach Konjugation in der Leber biliär ausgeschieden. [78]

Bei dieser bedeutenden Stellung im Organismus ist es auch nicht weiter erstaunlich, dass etwa ein Viertel des Herzzeitvolumens auf die Leberdurchblutung entfällt. Hierbei macht die Perfusion über die A. hepatica propria 25 % und die über die V. portae 75 % aus. Allerdings wird der Sauerstoffbedarf aufgrund des geringeren Sauerstoffgehaltes im portalen Blut zu jeweils 50 % aus der A. hepatica propria und der V. portae gedeckt. Die Leberdurchblutung wird neben lokalen Mediatoren (CO, NO, Endothelin) auch über Katecholamine, Vasopressin und das Renin-Angiotensin-System geregelt. Kommt es z.B. bei schweren Schockzuständen oder einer Pfortaderthrombose zu einer verminderten Pfortaderdurchblutung, wird die daraus resultierende Minderperfusion bis zu einem gewissen Grad durch eine vermehrte Perfusion der A. hepatica propria kompensiert („Hepatic Arterial Buffer Response“). [78]

Die zentrolobulären Bereiche der Leber weisen bereits unter physiologischen Bedingungen eine geringe Sauerstoffspannung auf. Deshalb sind sie im Rahmen eines Schocks oder eines operativen Perfusionsdefizits besonders hypoxie- und ischämiegefährdet. Dadurch führt eine starke Einschränkung der Leberdurchblutung v.a. zu zentrolobulären Nekrosen. Laborchemisch manifestieren sich diese Nekrosen

über einen teilweise massiven Anstieg der Transaminasen (GOT, GPT) bei jedoch nur geringfügig erhöhtem Bilirubin. [78]

Dies spielt v.a. in der frühen Phase der Leberdysfunktion eine Rolle, die sich innerhalb von 24 Stunden nach dem Schockgeschehen manifestiert und aus einer Minderdurchblutung der Leber resultiert. Diese ist nach adäquater Therapie des zugrunde liegenden Schockzustandes reversibel. Davon abzugrenzen ist das vorwiegend durch Entzündungsmediatoren ausgelöste und i.d.R. ein bis zwei Wochen nach dem Schockereignis auftretende sekundäre Leberversagen. Eine scharfe Trennung der Pathogenese beider Leberfunktionsstörungen ist allerdings nicht möglich. [78]

2.2 Leberchirurgie (Resektion/Transplantation)

Leberresektionen, ebenso wie Lebertransplantationen, stellen auch heute noch häufig bei Patienten mit Lebererkrankungen die einzig verbleibende therapeutische Möglichkeit dar.

In chirurgischen Zentren, in denen in großem Ausmaß Leberresektionen durchgeführt werden, sind Morbidität und Mortalität heutzutage selten geworden. Dies kann auf eine bessere Kenntnis des anatomischen Aufbaus der Leber und den damit verbundenen parenchymsparenderen Resektionen zurückgeführt werden. Außerdem wurden neue technische Instrumente zur Präparation des Parenchyms entwickelt.

Eine adäquate Erkennung von Risikofaktoren ist ein weiterer wichtiger Faktor zur Optimierung des Outcome nach einer Leberresektion. Allgemein anerkannte Risikofaktoren sind ausgedehnte Resektionen, die ein Lebervolumen $< 25\%$ der normalen Lebervolumina zur Folge haben (standard liver volume: SLV) [64, 67], sowie Parenchymopathologien wie Zirrhose, Fibrose, Verfettung und durch Chemotherapie hervorgerufene Leberschäden [51]. Gerade bei vorbestehenden Leberveränderungen ist es von besonderer Wichtigkeit, präoperativ einen möglichst exakten Eindruck der Leberfunktionseinschränkung zu gewinnen. Traditionell wird der Child-Pugh-Score [8, 59] benutzt, um die präoperativ vermutete Leberfunktionseinschränkung zu bewerten (Tabelle 1).

Kriterien	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serum-Bilirubin (gesamt) mg/dl	$< 2,0$	2,0 – 3,0	$> 3,0$
Serum-Albumin g/dl	$> 3,5$	3,0 – 3,5	$< 3,0$
INR	$< 1,7$	1,7 – 2,3	$> 2,3$
Aszites	Nein	Einfach therapierbar	Schwierig therapierbar
Hepatische Enzephalopathie	Keine	Stadium I - II	Stadium III - IV

Tabelle 1: Child-Pugh-Score [47]

Anhand der Child-Gruppierung kann sodann eine Abschätzung der Prognosen für Überlebensrate und Operationsrisiko bei Resektionskandidaten erfolgen.

Inzwischen wurde der Child-Pugh-Score durch den MELD-Score abgelöst (Abbildung 1). Auch dieser wird genutzt, um die Prognose von Patienten mit Leberzirrhose abzuschätzen. Er ermöglicht eine objektivere Beurteilbarkeit und bessere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Zentren. Des Weiteren umfasst er einen breiteren Wertebereich. Es wird daher in den USA und in Deutschland bei der Prioritätenlistung für Lebertransplantation auf diesen zurückgegriffen. [47]

$$\text{MELD Score} = 10 \cdot (0,957 \cdot \log (\text{Kreatinin mg/dL}) + 0,378 \log (\text{Bilirubin mg/dL}) + 1,12 \log (\text{INR}) + 0,643)$$

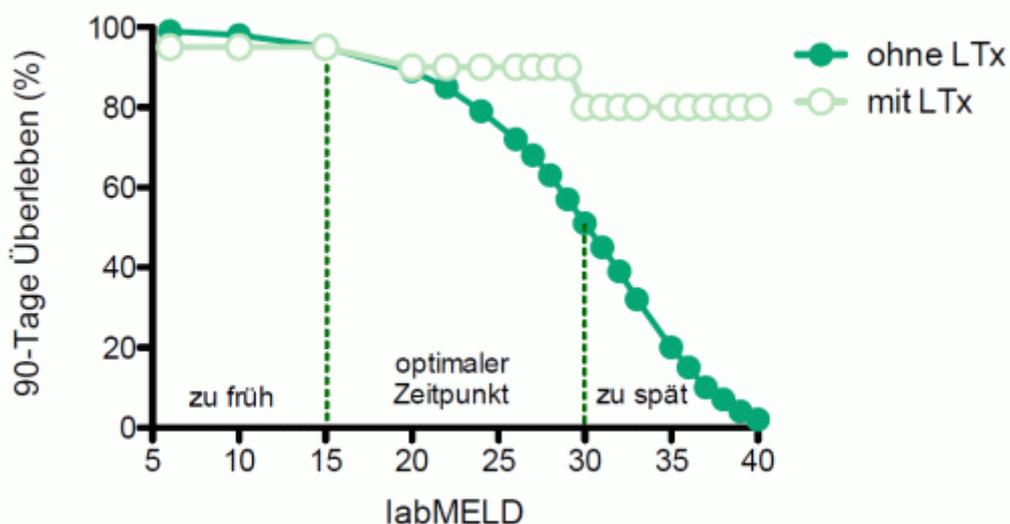


Abbildung 1: MELD Score und abhängiges 90-Tage Patientenüberleben [36, 37]

Durch die Zuhilfenahme dieser klassischen Entscheidungskriterien ist das postoperative Leberversagen relativ selten geworden. Dennoch können auch hierdurch individuelle Verläufe, insbesondere bei seltenen Erkrankungen und Lebertumoren, nicht ausreichend erfasst werden. In chirurgischen Zentren, die auf Leberresektionen spezialisiert sind, wird eine Inzidenz an postoperativem Leberversagen von ungefähr 5 % [1, 4, 34] verzeichnet. Jedoch wurde von Imamura et al. über mehr als 1000 Hepatektomien ohne jegliche Mortalität berichtet [31]. Diese Autoren benutzten einen Algorithmus für das Ausmaß der Leberresektion, welcher

die Indocyaningrün (ICG) Retentionsrate nach 15 Minuten beinhaltet, zusätzlich zu den bisher gebräuchlichen Kriterien wie Aszites und Gesamtbilirubin (Abbildung 2).

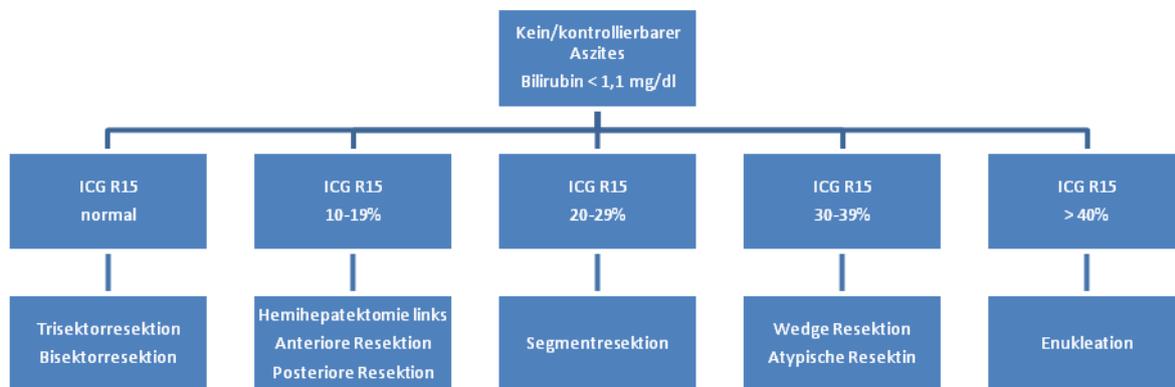


Abbildung 2: Algorithmus nach Imamura [31]

Hieraus resultiert die Problematik, dass aufgrund der Nichterfüllung der sehr restriktiven Kriterien vielen Patienten eine chirurgische Intervention versagt wird [51]. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass größere Hepatektomien auch dann sicher durchgeführt werden können, wenn bei Patienten ein ungenügender ICG-Clearance-Test vorliegt [41]. Oft verbleibt weiterhin als letzte Therapieoption bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen und akutem oder chronischen Leberversagen nur noch die orthotope Lebertransplantation (OLT).

Die häufigste Indikation zur Transplantation stellte 2015 laut der deutschen Stiftung für Organtransplantationen (DSO) die Fibrose und Sklerose, gefolgt von der alkoholischen Lebererkrankung sowie malignen Erkrankungen der Leber und intrahepatischen Gallengängen dar. Außerdem kann eine Lebertransplantation bei vielen weiteren Erkrankungen erforderlich werden, wie bei angeborenen Fehlbildungen, Stoffwechselstörungen, akutem Leberversagen oder anderen schweren Lebererkrankungen. [11]

Ein großes Problem stellt im Hinblick auf die Lebertransplantation die Diskrepanz zwischen der geringen Anzahl an verfügbaren Transplantaten und der Vielzahl an Patienten auf der Warteliste dar. Die Leber ist zwar, nach der Niere, das am zweithäufigsten gespendete Organ mit im Jahr 2015 846 (postmortal) und 45 (lebend) gespendeten Organen, dieser Anzahl stehen jedoch 1308 Neuanmeldungen

gegenüber [12]. Aus diesem Grund sterben zahlreiche Patienten auf der Warteliste und Verfahren, wie die Leberlebendspende, die 2015 5 % der Lebertransplantationen ausmacht, und Split-Leber-Verfahren, gewinnen dadurch an Bedeutung. Beim Leber-Splitting wird die Leber anhand der anatomischen Segmente aufgeteilt, wobei vorzugsweise die zwei links lateralen Segmente (2 + 3) einem Kind und der größere verbleibende rechte Leberanteil (Segmente 4 - 8) einem Erwachsenen transplantiert wird bzw. erfolgt beim symmetrischen Lebersplit die Teilung der Leber in die Segmente 2 - 4 und 5 - 8. Dieses Splitting erfolgt vorzugsweise in-situ, kann allerdings auch ex-situ durchgeführt werden. Dennoch kann auch hierdurch diese große Diskrepanz nicht ausgeglichen werden, so dass eine Herabsetzung der Anforderungen an die Übereinstimmung bei Transplantaten notwendig wird. [12]

Die Organverteilung (Allokation) erfolgt seit Dezember 2006 nach dem MELD (model of endstage liver disease) System, das für Patienten im Endstadium einer Lebererkrankung die Wahrscheinlichkeit für ein Versterben innerhalb von drei Monaten angibt (Abbildung 1). Je höher der Punktwert (6 bis max. 40 Punkte) desto schneller ist mit dem Empfang eines Spenderorgans zu rechnen. Der Wartezeit kommt somit nur noch eine untergeordnete Rolle zu. Unabhängig hiervon werden Patienten mit ausgewählten Indikationen oder Konstellationen wie HCC oder primär sklerosierende Cholangitis mit rezidivierenden septischen Schüben bzw. Patienten in akut lebensbedrohlicher Situation (high urgency) vorrangig berücksichtigt, wobei hier der Zeitpunkt der Meldung entscheidend ist. [5, 13, 50]

Aufgrund der oben beschriebenen Organknappheit besteht ein erhöhter Druck auch grenzwertige Organe anzunehmen mit der Folge eines höheren Prozentsatzes an primärer Nonfunktion (PNF) oder Transplantatdysfunktion (TDF) in der unmittelbaren Phase nach der OLTX. Deswegen wird häufig eine Re-Transplantation erforderlich, welche mit einer gesteigerten perioperativen Morbidität und Mortalität einhergeht. Die Funktionsraten der Transplantate nehmen im ersten Jahr nach Transplantation am stärksten ab, mit noch ca. 79 % funktionsfähigen Transplantaten nach einem Jahr. Diese Rate sinkt weiter bis auf einen Prozentsatz von ca. 66 % nach fünf Jahren. Nach einer Retransplantation besteht eine deutlich schlechtere Prognose mit einer 1-Jahres-Transplantat-Überlebensrate von 58 %. [16]

Weitere Komplikationen nach Lebertransplantation stellen Infektionen (welche 70 % der postoperativen Mortalität verursachen), Thrombosebildung, Abstoßungsreaktionen, Biliome sowie eine erhöhte Blutungsneigung durch Stoffwechselstörungen dar. Eine frühe PNF oder schwerwiegende TDF sind die häufigsten Indikationen zur Retransplantation (Re-OLT_X) innerhalb der ersten zwei postoperativen Wochen. Deshalb ist ein sorgfältiges Überwachen der Transplantatfunktion sowie Maßnahmen zur Vermeidung einer primären PNF essentiell, ebenso wie eine umfangreiche Befunderhebung vor der Organspende, Laborkontrollen, Infektionsdiagnostik, apparative Diagnostik sowie organprotektive intensivmedizinische Maßnahmen, wie die Behandlung einer Hypotonie, Hypovolämie, Hyponatriämie etc..

Als therapeutische Option bei einer frühen Transplantatdysfunktion wird das molekulare absorbierende Rezirkulationssystem (MARS) empfohlen. Jedoch wurden für dieses Verfahren bisher weder exakte Einschlusskriterien noch cut-off Werte der Leberfunktionsparameter definiert [27].

Ein weiteres Problem bereitet die Diagnosestellung und Definition eines postoperativen Leberversagens sowie einer Leberinsuffizienz.

Die so genannte "50 - 50 Regel" gilt als vermeintlich präzises Anzeichen für eine mehr als 50 %ige Mortalitätsrate nach Hepatektomie [1]. In diese Regel gehen die am 5. postoperativen Tag (POD) gemessenen Werte des Bilirubins sowie der TPZ ein. Ergibt sich eine Kombination aus Bilirubin > 50 µmol/l und einem Quickwert < 50 %, so stellt dies vermeintlich ein präzises Anzeichen für eine Mortalitätsrate von mehr als 50 % nach Hepatektomie dar. Unserem Kenntnisstand nach gibt es bisher keine vergleichbaren Daten bezüglich der ICG-Clearance Messung in der postoperativen Phase nach Leberresektion. Es wurde allerdings bereits gezeigt, dass Blutverlust, Operationsdauer und ICG-Clearance die prognostisch besten Marker in der Diagnostik eines postoperativen Leberversagens darstellen [52].

2.3 Leberversagen

Per Definition bezeichnet das akute Leberversagen den Ausfall der Leberfunktion ohne vorbestehende (chronische) Lebererkrankung. Dies zeigt sich klinisch vor allem als Ikterus, hepatische Enzephalopathie und Gerinnungsstörungen [25].

Hiervon zu unterscheiden ist ein rasch progredienter Leberausfall bei vorbestehender Lebererkrankung (acute on chronic/cirrhosis).

2.3.1 Ätiologie

Hauptursachen für das akute Leberversagen sind hepatotrope Virusinfektionen sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Toxine.

Die Hypoxie- bzw. Schockleber entwickelt sich, wie oben beschrieben, als Folgezustand schwerer Schockzustände bzw. bei Perfusionsdefiziten, wie sie bei Leberresektionen und Transplantationen entstehen. Durch den plötzlichen Blutdruckabfall oder die Minderdurchblutung kann es zum Sauerstoffmangel in der Leber und so zur Entstehung großer Areale mit Lebernekrosen kommen. Sind mehr als 80 - 90 % der Leber zerstört, kommt es zum fulminanten Leberversagen, welches nur wenige Patienten überleben. [57]

Die nach einer Lebertransplantation auftretende Transplantatdysfunktion ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Klinisch zeigt sich auch hier das Bild eines akuten Leberversagens mit einem rasch einsetzenden Multiorganversagen.

Hierbei kann ein primäres Transplantatversagen (primary nonfunction, PNF) vorliegen, das auf ein Ischämie-Reperfusionssyndrom zurückgeht. Dieses kann verursacht werden durch lange Ischämiezeiten, eine Steatosis hepatis des Spenders oder ein Spenderalter > 50 Jahre. Die einzige Überlebenschance für den Patienten besteht in einer Re-Transplantation. [57]

Ursache für eine Transplantatdysfunktion stellt die early allograft dysfunction (EAD) dar. Diese beruht auf einer akuten Abstoßungsreaktion, vaskulären Störungen, wie

einem Verschluss oder „kinking“ der Arteria hepatica, oder einer Pfortaderthrombose. Des Weiteren können auch biliäre Ursachen zugrunde liegen, z.B. eine Gallengangsstenose oder -leakage, ebenso wie Nebenwirkungen der Immunsuppressiva oder Infektionen. Im Gegensatz zu den Patienten mit PNF werden die wenigsten Patienten mit Transplantatdysfunktion retransplantiert. [57]

2.3.2 Pathophysiologie

Störungen des Proteinstoffwechsels

Anhand einer Abnahme der Serum-Proteinkonzentration lässt sich schon frühzeitig die Einschränkung der Proteinsynthese durch die Leber erkennen.

Hierbei sind für die Beurteilung der Leberfunktion Gerinnungsfaktoren besonders geeignet, da diese bzw. deren Inhibitoren fast vollständig in der Leber synthetisiert werden. Die Vitamin-K abhängigen Gerinnungsfaktoren von denen Faktor II, VII, IX und X die größte Bedeutung zukommt, haben im Vergleich zum Albumin eine kurze biologische Halbwertszeit. So hat z.B. Faktor VII eine biologische Halbwertszeit von sechs Stunden, wodurch Gerinnungstests mit hoher Faktor VII- Empfindlichkeit (z.B. der Normotest) gut zur Abschätzung der Lebersyntheseleistung herangezogen werden können, solange kein Vitamin K-Mangel vorliegt. Diese Werte können jedoch auch durch eine Aktivierung der intravasalen Gerinnung verfälscht werden. [47]

Des Weiteren kann sich durch eine verminderte Albuminproduktion eine Hypalbuminämie entwickeln. Durch den reduzierten onkotischen Druck des Blutplasmas kommt es zu einem Flüssigkeitsverlust in die Peritonealhöhle und dadurch zur Ausbildung von Aszites. [47]

Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie entsteht durch endogene Neurotoxine (Ammoniak, Mercaptan, Fettsäuren, GABA, u.a.), die wegen intrahepatischer Shunts und verringerter Lebermasse nicht in der Leber eliminiert wurden. Zudem spielen vermutlich falsche Neurotransmitter eine Rolle. [25, 47]

Ammoniak wird unter physiologischen Bedingungen über die Harnstoffsynthese in der Leber entgiftet. Bei einer Funktionseinschränkung oder portosystemischen Shunts ist diese eingeschränkt. Es kommt daher zu einer vermehrt extrahepatischen Metabolisierung im Gehirn über Glutaminbildung in den Astrozyten. Dies führt durch die osmotische Wirkung zur Ausbildung eines Hirnödems mit kognitiven Beeinträchtigungen. [82]

Bei der hepatischen Enzephalopathie steht insbesondere die klinische Beobachtung zur Diagnosestellung im Vordergrund (z.B. Schriftproben, Rechentest, Zahlenverbindungstest). [25]

Als Komplikation kann es im Rahmen einer hepatischen Enzephalopathie zu einem Hirnödem kommen, welches sich in einem generalisierten Krampfanfall äußern oder zu einer zerebralen Herniation führen kann. Deshalb kommt der Überwachung besondere Wichtigkeit zu, um so einer Hirndruckerhöhung und einer damit einhergehenden Hirnschädigungen frühzeitig entgegenwirken zu können. [47]

Hämodynamische Störungen

Häufig besteht eine arterielle Hypotonie bei hyperdynamer Kreislaufsituation mit einem erhöhten Herzzeitvolumen durch eine periphere Widerstandsverminderung, insbesondere im Splanchnikusgebiet. Als Ursache hierfür wird eine Reihe von Faktoren diskutiert, wie z.B. Stickstoffmonoxid (NO), vasoaktives intestinales Peptid, Glukagon, Substanz P u.a.. [26, 68]

Diese Widerstandsverminderung wird von Barorezeptoren im Hoch- und Niederdrucksystem des Kreislaufs registriert, woraufhin es zu einer Sympathikusaktivierung kommt. Dies führt zu einer Steigerung des Herzzeitvolumens und einer gesteigerten Natrium- sowie konsekutiver Wasserretention durch intrarenale Vasokonstriktion und einer vermehrten Freisetzung von Renin, Angiotensin, Aldosteron und ADH. Außerdem kommt es auch über direkte hepatorenale Mechanismen, die noch nicht vollständig geklärt sind, zu einer Natrium- und Wasserretention. Die intrarenale Vasokonstriktion führt zur Oligurie und damit zur Retention harnpflichtiger Substanzen mit der möglichen Folge eines

Nierenversagens. Darüber hinaus trägt die Natrium- und Wasserretention zur Entstehung eines Aszites bei. [47, 69]

Blutungskomplikationen

Wie bereits oben erwähnt, werden zahlreiche Faktoren des Gerinnungssystems in der Leber gebildet, wodurch es beim akuten Leberversagen zu einer hämorrhagischen Diathese kommen kann. Sie äußert sich meist in Blutungen, die weiterhin gefördert werden durch eine erniedrigte Thrombozytenzahl. 10 % der Patienten mit akutem Leberversagen entwickeln Blutungen, insbesondere des oberen Gastrointestinaltraktes. Begünstigt durch einen im akuten Leberversagen entstehenden AT III-Mangel können jedoch auch Thrombosen auftreten. [26]

2.3.3 Diagnostik

Die Diagnosestellung erfolgt vor allem anhand laborchemischer Laborwerte sowie einer entsprechenden Anamnese, dem klinischen Untersuchungsbefund und ergänzenden apparativen Untersuchungen.

Laborchemisch spielen hierbei die wichtigste Rolle: [25]

Transaminasen (GOT, GPT)

- GPT: Sie ist relativ spezifisch für Leberschäden und liegt hauptsächlich gelöst im Zytoplasma vor.
- GOT: Sie liegt zu 30 % zytoplasmatisch und zu 70 % mitochondrial vor, weshalb es vor allem bei schweren Leberschädigungen zu einem Anstieg kommt.
- De-Ritis-Quotient: $GOT / GPT > 1 \rightarrow$ schwerer Leberzellschaden

Cholestaseparameter (γ GT, AP, Bilirubin)

- Bilirubin: Es ist bei Leberschäden erhöht, da es von der Leber nicht mehr konjugiert und biliär ausgeschieden werden kann.
- γ GT: Sie ist leber- und gallengangspezifisch. Weil sie membrangebunden ist kommt es bereits bei leichten Leberschäden zu einem Anstieg und sie stellt damit den empfindlichsten Indikator für Störungen der Leber oder des Gallengangssystems dar.

- AP: Sie ist die Summe verschiedener Isoenzyme (Leber-, Dünndarm-, Knochen-, Plazenta-AP) und deshalb relativ unspezifisch.

Plasmaproteine

Sie werden vermindert synthetisiert, wodurch folgende Werte erniedrigt sind:

- Albumin/Eiweiße
- Cholinesterase
- Vitamin K-abhängige Gerinnungsfaktoren (insbesondere Faktor II, VII, IX, X, Protein C und S)

Harnstoff

- Er ist das Hauptabbauprodukt des Proteinstoffwechsels und wird in der Leber als Endprodukt aus NH_3 und CO_2 gebildet. Er ist daher bei Leberschäden vermindert.

Ammoniak

- Es kann bei Leberschädigung nicht mehr ausreichend ausgeschieden werden (s. Harnstoff) und reichert sich so im Körper an.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Schwere des Leberversagens sich am besten durch die Proteinsynthese der Leber abschätzen lässt.

In der frühen postoperativen Phase ist jedoch trotz all dieser Parameter die Diagnose eines Leberversagens nicht exakt zu stellen. Postoperative Ansammlungen von Lymphflüssigkeit nach Lymphknotendissektion und Flüssigkeitsverluste in den dritten Raum können eine Aszitesentstehung nachahmen. Auswirkungen der Anästhetika können sich ebenso wie Entzugssyndrome oder Durchgangssyndrome als Enzephalopathie manifestieren. So kann auch eine postoperative Hypoalbuminämie eher das Ergebnis der Flüssigkeitstherapie sein, als dass es einen Marker für eine verminderte Lebersyntheseleistung darstellt. Auf jeden Fall sind sämtliche Gerinnungstests, wie z.B. die TPZ, in großem Ausmaß von den postoperativen Blutungsepisoden sowie von der Verabreichung von FFPs abhängig.

2.3.4 Prognose

Gegenwärtig gibt es noch keine kausale Therapie des Leberversagens. Schließlich bleibt als einzige Möglichkeit die Transplantation und als Überbrückungsmaßnahme die MARS-Therapie. Die häufigste Todesursache stellt mit 70 % das Hirnödem dar, bei 50 % der Patienten wird eine Lebertransplantation notwendig. Bei Patienten, die ein Leberversagen überleben, kann jedoch in den meisten Fällen mit einer vollständigen Genesung gerechnet werden. [25]

Es ist daher ein frühzeitiges Erkennen des Leberversagens wichtig, denn so können frühzeitig therapeutische Schritte eingeleitet werden und damit eventuell auslösende Symptome beseitigt bzw. Komplikationen bis hin zur Notwendigkeit einer Lebertransplantation verhindert werden. Wie bereits erwähnt werden verschiedene Scores zur Einschätzung der Prognose und des Operationsrisikos eingesetzt. Diese erlauben jedoch nur eine grobe Abschätzung, weshalb es sinnvoll erscheint, einen weiteren und vor allem genaueren Parameter zu etablieren.

2.4 Fragestellung

Die durchgeführte Studie sollte die Frage des Nutzens der PDR_{ICG} -Messung im Vergleich mit den bisher üblichen Parametern Bilirubin und TPZ beantworten.

Es wurden hierzu bei geplanter Leberresektion die präoperativen PDR_{ICG} -Werte bei Patienten mit vorbestehender Leberzirrhose und Patienten mit gesunder Leber verglichen. Nach erfolgter Leberresektion wurde der Stellenwert der ICG-Clearance-Messung in der Diagnostik einer Leberinsuffizienz bzw. eines Leberversagens untersucht und die täglich postoperativ ermittelte PDR_{ICG} mit den bisher üblichen Parametern Bilirubin und TPZ verglichen.

Des Weiteren war bei Lebertransplantationen das Ziel dieser Studie die diagnostische Genauigkeit der ICG-Clearance Messung in der Aufdeckung einer Transplantatdysfunktion und primärer Nonfunktion nach Lebertransplantation im Vergleich zu den konventionellen Markern Bilirubin und Prothrombinzeit zu klären. Hierbei wurde auch die Aussagekraft der PDR_{ICG} -Messung in der Bewertung der Leberfunktion unter MARS-Therapie bei Patienten mit PNF oder TDF untersucht.

3. Patienten und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Leberresektion

Im Zeitraum von Dezember 2003 bis Januar 2006 wurden 193 elektive Leberresektionen in unserer Klinik durchgeführt. Von diesen erhielten 90 Patienten eine perioperative Messung der PDR_{ICG} und wurden deshalb in diese Studie eingeschlossen. Das Studienprotokoll wurde von der Studienkommission genehmigt.

Es wurden atypische Resektionen, Segmentresektionen, Bisegmentresektionen und Hemihepatektomien sowie erweiterte Hemihepatektomien durchgeführt. Bei den Bisegmentresektionen handelte es sich um rechts posteriore Resektionen, rechts anteriore Resektionen, Resektionen des zentralen Segment IV sowie links laterale Resektionen. Rechts- und linksseitige Hemihepatektomien umfassten die Segmente V/VI/VII/VIII bzw. II/III/IV, erweiterte rechtsseitige Hemihepatektomien zusätzlich das Segment IV, linksseitige die Segmente V/VIII.

3.1.2 Lebertransplantation

Eine Gesamtzahl von 19 Patienten, die sich einer Lebertransplantation (OLT_X) in der Abteilung für Allgemeinchirurgie der Universitätsklinik des Saarlandes im Zeitraum von Juni 2002 bis April 2006 unterzog, wurde in diese Studie eingeschlossen. Die Lebertransplantation erfolgte mit ABO identischen Spenderorganen in Standardtechnik (mit einem venovenösen Bypass oder der "piggyback"-Methode).

3.2 Operationstechnik

3.2.1 Leberresektion

Alle Bisegmentresektionen, Hemihepatektomien und erweiterte Hemihepatektomien wurden nach selektivem Gefäßverschluss der korrespondierenden Pfortaderäste durchgeführt. Der Blutverlust wurde in mehreren Fällen durch ein kurzzeitiges Pringle-Manöver minimiert. Die Parenchymresektion wurde mit dem CUSA[®] (Tyco Healthcare, Neustadt a. d. Donau, Germany) durchgeführt und es wurden Clips sowie Ligaturen mit PDS 4/0 verwandt. Die Patienten erhielten einen zentralen Venenkatheter und einen arteriellen Zugang zur invasiven Blutdruckmessung sowie zur Messung des zentralen Venendrucks (ZVD). Während der Parenchymresektion wurde der ZVD unter 5 cm H₂O gehalten, um Blutungen aus den Lebervenen zu reduzieren.

3.2.2 Lebertransplantation

Die Lebertransplantate der Spender wurden in kalte UW-Lösung gebracht. Nach Hepatektomie des Empfängers wurden ABO identische Spenderorgane in Standardtechnik transplantiert. Alle OLTX Operationen wurden von zwei Chirurgen durchgeführt und die Qualität der Reperfusion vom verantwortlichen Chirurgen abgeschätzt. Eine beeinträchtigte Reperfusion wurde klassifiziert als verlängerte Entfärbung des Transplantats, ungleichmäßige Perfusionsverteilung während der Reperfusion und ein schwerer hepatischer Blutstau. Reperfusionsbeeinträchtigungen wurden bestätigt durch den Nachweis einer Strukturverletzung in der Prä- und Postreperfusionsleberbiopsie.

3.3 Postoperatives Management

3.3.1 Leberresektion

Patienten mit bestehender kardiovaskulärer oder pulmonaler Komorbidität, vorbestehender Leberzirrhose, intraoperativen Zwischenfällen (wie Hypothermie, relevante Blutungen) oder Patienten, die sich einer ausgedehnten Hepatektomie unterziehen mussten, wurden routinemäßig auf der Intensivstation (ICU) untergebracht. Patienten, die sich einer Leberresektion unterzogen, erhielten routinemäßig eine einmalige Antibiotikagabe von Levofloxacin (500 mg i.v.) und keine weitere antibiotische Therapie; es sei denn, sie zeigten klinische Zeichen einer Infektion (Fieber, Leukozytose, ansteigendes C-reaktives Protein und Procalcitonin). Die niedrigdosierte Gabe von Heparin zur Thromboseprophylaxe wurde routinemäßig für die ersten 24 Stunden postoperativ pausiert. Nach ausgedehnten Resektionen und bei Fällen, in denen eine postoperative Verschlechterung der Leberfunktion vermutet wurde, wurde eine Doppler-Ultraschall-Untersuchung des Pfortader- und des arteriellen Blutflusses durchgeführt.

3.3.2 Lebertransplantation

Alle Patienten erhielten die gleiche immunsuppressive Therapie bestehend aus Steroiden, Azathioprin und einer kontinuierlichen Applikation von Cyclosporin. Die Überwachung auf postoperative Infektionen erfolgte durch die Bestimmung des Procalcitonin, zusätzlich zu den routinemäßigen Parametern wie Leukozytenzahl und C-reaktives Protein ebenso wie Blut-, Sputum-, Urin-, Peritonealflüssigkeits- sowie Gallenflüssigkeitskulturen. Die Diagnose einer Abstoßung wurde gestellt auf der Basis von Klinik, Laborwerten und histologischen Auffälligkeiten und wurde mit hochdosiertem Methylprednison (1000 mg/d für drei Tage) behandelt, wann immer eine Abstoßung vermutet wurde. Traten vaskuläre Komplikationen auf, wurden häufige Dopplersonographien durchgeführt und, wenn indiziert, erfolgte außerdem eine Angiographie. Eine T-Drainage wurde routinemäßig eingesetzt und bei Verdacht auf Gallenwegsprobleme eine Gallengangsdarstellung über die T-Drainage durchgeführt.

3.4 Definition des Leberversagens

3.4.1 Postoperatives Leberversagen und -insuffizienz nach Leberresektion

Leberversagen nach Leberresektion wurde definiert als Leberinsuffizienz in Kombination mit dem Versagen eines anderen Organsystems (Multiorganversagen), wie z.B. Nierenversagen oder respiratorisches oder kardiovaskuläres Versagen. Die Leberinsuffizienz wurde definiert als das Auftreten eines folgender Symptome: Thrombose der Pfortader oder Art. hepatica, Aszitesproduktion von > 1000 ml/d, Koagulopathien, die die Gabe von FFP am 1. Tag ohne Nachblutung erforderlich machen, Hyperbilirubinämie > 2 mg/dl sowie eine Enzephalopathie nach Wirkende der Analgosedierung.

3.4.2 Transplantatdysfunktion und primäre Nonfunktion nach Lebertransplantation

Transplantatdysfunktion (TDF) wurde definiert durch ansteigendes Serumbilirubin > 10 mg/dl oder eine hepatische Enzephalopathie 2. Grades oder höher. Primäre Nonfunktion (PNF) wurde als Grund für Transplantatversagen erst nach Ausschluss einer Abstoßung oder vaskulärer Probleme in Betracht gezogen.

3.5 Messung der PDR_{ICG} , Bilirubin und TPZ

Die PDR_{ICG} wurde direkt nach der Verlegung auf die Intensivstation und jeden Morgen um 7.00 Uhr während der Zeit auf der Intensivstation gemessen; bei Leberresektionen wurde sie auch präoperativ erfasst. Bilirubin und TPZ wurden täglich im Rahmen des routinemäßigen klinischen Labors im Labor der Klinik unter Verwendung der vorliegenden Ausrüstung (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) bestimmt. Die PDR_{ICG} wurde gemessen unter Zuhilfenahme einer nicht invasiven Überwachung (LIMON[®], Pulsion Medical Systems, Munich, Germany). Ein Bolus von 0,25 mg/kg KG ICG wurde über einen zentralen intravenösen Zugang appliziert und die Lichtabsorption bei zwei verschiedenen Wellenlängen (805 und 905 nm) nicht invasiv über einen Fingersensor für eine Dauer von zehn Minuten gemessen.

Indocyaningrün wurde erstmalig von Fox und Mitarbeitern als Indikator bei Dilutionstechniken zur Messung des Herzzeitvolumens und zur Abschätzung der Leberdurchblutung eingesetzt. 1968 wurde ICG auch von Bradley und Barr zur Blutvolumenbestimmung eingesetzt [20].

Beim ICG handelt es sich um einen anionischen Tricarbocyanin-Farbstoff. Er ist gut wasserlöslich, nicht toxisch und löst nur sehr selten anaphylaktische Reaktionen aus und ist somit gut geeignet zur intravenösen Applikation. In vivo ist der Farbstoff inert, nach der Bolusapplikation bindet ICG nahezu vollständig an Plasmaproteine (v.a. α 1-Lipoproteine und Albumin) und verbleibt dadurch im vaskulären Kompartiment. Das ICG wird ausschließlich von der Leber metabolisiert ohne einen enterohepatischen Kreislauf zu durchlaufen. Dadurch entspricht die Plasmaverschwinderate des ICG der ICG-Clearance durch die Leber und hängt von der Leberdurchblutung ebenso wie von der hepatozellulären Funktion ab. Vom Hersteller des Limon Systems werden als Normwerte für die PDR_{ICG} 18 - 25 %/min angegeben. [20, 60]

Die Elimination folgt einer Kinetik 1. Ordnung. Das bedeutet, dass sich die Geschwindigkeit der Abnahme der ICG-Plasmakonzentration jeweils proportional zur ICG-Plasmakonzentration verhält. Dies lässt sich mathematisch als Exponentialfunktion ausdrücken. Dadurch kann eine typische Verdünnungskurve

dargestellt werden. Nach logarithmischer Transformation kann der Abfall der ICG-Konzentration durch die negative Steigung der Geraden veranschaulicht werden sowie, nach vorheriger Festsetzung der ICG Ausgangskonzentration auf 100 %, die prozentuale Abnahme der ICG-Serumkonzentration über einen bestimmten Zeitraum, welche als Plasmaverschwinderate definiert wird. Des Weiteren kann die Retentionsrate extrapoliert auf 15 Minuten, die Blutclearance, das zirkulierende Blutvolumen, die Sauerstoffsättigung und die Pulsfrequenz bestimmt werden. [57]

Die Messung kann nicht invasiv pulsdensitometrisch über einen Sensor erfolgen, welcher lichtgeschützt am Finger oder Ohrläppchen befestigt wird. Diese Methode basiert auf dem Prinzip der Pulsoxymetrie. Dieses spektrophotometrische Verfahren beruht auf dem Lambert-Beer-Gesetz, welches besagt, dass die Extinktion, also die Abschwächung eines Lichtstrahls, aus dem Produkt aus der Schichtdicke der Lösung, deren Konzentration und dem Extinktionskoeffizienten berechnet werden kann. [57]

Unter der Annahme, dass Hämoglobin nur in oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin unterschieden wird, lässt sich somit die prozentuale Sauerstoffsättigung des Hämoglobins bestimmen. Hierbei werden jedoch die restlichen in geringem Ausmaß vorliegenden Anteile an Oxyhämoglobin, Carboxyhämoglobin und Methämoglobin vom Oxymeter zwar miterfasst, jedoch nicht berücksichtigt. Dies kann bei einem höheren Anteil das Ergebnis entsprechend verfälschen. [57]

Man macht sich die Eigenschaft zunutze, dass Hämoglobin im oxygenierten und desoxygenierten Zustand verschiedene Extinktionskoeffizienten aufweist, so dass man unter Verwendung zweier verschiedener Wellenlängen (660 nm im roten und 940 nm im infraroten Bereich) den prozentualen Anteil berechnen kann. [57]

Die Absorption eines ausgesandten Lichtstrahls mit einer bestimmten Wellenlänge ist pulsionsabhängig. Während der Diastole absorbieren nur die nicht pulsierenden Komponenten (nicht vaskuläre Gewebeanteile, venöses und kapilläres Blut), während der Systole absorbiert zusätzlich auch das arterielle Blut. Nun wird die Lichtabsorption bei beiden Wellenlängen während der Diastole durch die Lichtabsorption während der Systole dividiert (also die Lichtabsorption der nicht

pulsatilen Bestandteile durch die der pulsatilen). Dieses Absorptionsverhältnis wird durch direkt an Probanden gemessene Sauerstoffsättigungen kalibriert. [57]

Analog dieses Verfahrens wird auch bei der Pulsdensitometrie für das ICG das Absorptionsverhältnis aus dem pulsatilen und dem nicht pulsatilen Anteil der emittierten Lichtstrahlen ermittelt. Hierbei werden jedoch als Wellenlängen 805 nm und 905 nm eingesetzt. Das Absorptionsmaximum von ICG liegt bei Lösung in Wasser bei 780 nm. Es verschiebt sich jedoch nach intravenöser Injektion durch die Bindung an Plasmaeiweiße auf 805 nm. [57]

Zur Messung wird ein Sensor am Finger befestigt und abgewartet, bis sich ein stabiles Signal einstellt. Dann wird ein ICG-Bolus von 0,25 mg/kg KG intravenös injiziert und die Messung gestartet. Es zeigt sich nun das Bild der Indikatorverdünnungskurve. Nach zehn Minuten sind der PDR und der R15 Wert abzulesen. Diese Werte berechnen sich wie folgt:

<u>Parameter</u>	<u>Berechnung</u>	<u>Normalwert</u>
PDR (%/min)	$\ln 2 / t_{1/2} \cdot 100$	18 – 25
R15 (%)	$CICG_{15m} / CICG_{t=0} \cdot 100$	0 – 10

Vorteile dieses Messverfahrens sind die einfache Durchführung, die benutzerunabhängig ist, sowie ein stets aktuelles Bild der Leberfunktion und der Durchblutung durch die Möglichkeit die Messung bis zu zehnmal täglich durchzuführen. So könnte durch eine Änderung der PDR Werte innerhalb kurzer Zeitabstände ein Rückschluss auf eine veränderte Durchblutung gezogen werden, da sich die Leberfunktion nicht so kurzfristig verändert. Außerdem ist das Verfahren einfach in der Durchführung, nicht invasiv und liefert schnell Ergebnisse. [60]

3.6 MARS-Behandlung

Zwischen Juli 2003 und April 2006 wurde die MARS-Therapie bei Patienten mit Transplantatdysfunktion und primärer Nonfunktion nach Lebertransplantation sowie bei fulminantem Leberversagen im Rahmen einer akuten Hepatitis B Infektion als Überbrückungstherapie bis zur Regeneration der Leber oder bis zur Retransplantation durchgeführt.

PDR_{ICG} , ebenso wie Bilirubin und TPZ, wurden vor und nach jedem MARS-Zyklus gemessen. Die Entscheidung, die MARS Therapie zu beenden, wurde anhand von Markern der Leberfunktion gestellt. Während der MARS-Dialyse wurde kontinuierlich unfraktioniertes Heparin gegeben, in Übereinstimmung mit der Bestimmung der ACT in 30 - 60 Minuten Intervallen.

Bei dem MARS-Verfahren (molecular absorbent recirculating system), das von der Universität Rostock entwickelt wurde, handelt es sich um ein extrakorporales Verfahren zur Unterstützung der Leberfunktion [57]. Hierbei wird durch eine Kombination aus Hämodiafiltration, Absorption und konventioneller Hämodialyse das Blut maschinell von toxischen Substanzen gereinigt (Abbildung 3).

Das Blut des Patienten fließt durch einen Filter mit einer proteinbeschichteten Polysulfonhohlfasermembran. Als primäre Dialysatflüssigkeit wird hierbei eine 20 %ige Albuminlösung verwendet, wodurch proteingebundene Toxine aus dem Blut gefiltert werden. Die Albuminlösung zirkuliert ihrerseits über einen Aktivkohlefilter und einen Anionenaustauscher und wird dadurch gereinigt. Der Albuminkreislauf enthält einen zusätzlichen konventionellen Dialysefilter, mit dem wasserlösliche Toxine entfernt werden. Durch diese Anordnung werden nicht nur wasserlösliche, wie bei den herkömmlichen Verfahren, sondern auch wasserunlösliche albumingebundene Toxine eliminiert. Durch die Porengröße der Membran wird sichergestellt, dass Stoffe mit einem Molekulargewicht über 50.000 Dalton nicht entfernt werden. [57]

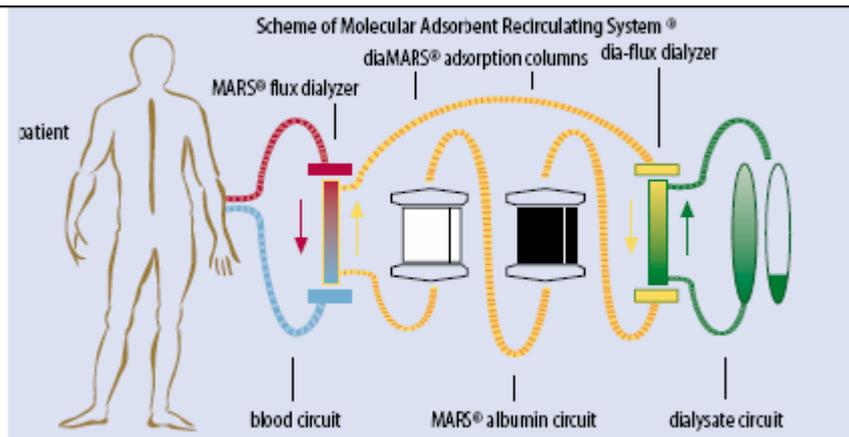


Abbildung 3: MARS-Verfahren [57]

Durch dieses Verfahren kann ein Absinken der Konzentration von z.B. Bilirubin, Gallensäuren, mittel- und kurzkettigen freien Fettsäuren, aromatischen Aminosäuren, Kupfer, sowie von wasserlöslichen Stoffen, wie Kreatinin, Harnstoff und Ammoniak erzielt werden. [57]

Die MARS-Therapie kann abhängig von der hämodynamischen Stabilität des Patienten sowohl intermittierend über 6 - 8 Stunden als auch kontinuierlich erfolgen. Bei einer kontinuierlichen Therapie muss nach 24 Stunden eine Aufbereitung des Systems erfolgen.

3.7 Statistik

Alle Daten werden als Mittelwert \pm SEM dargestellt. Zum Vergleich mit unabhängigen Proben wurde der Mann-Whitney U Test und bei Transplantationen der ANOVA genutzt. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Receiver operating characteristic curves (ROC) und die entsprechende area under the curve (AUC) [2] wurde für die Maximumwerte von Bilirubin und PDR_{ICG} sowie die Minimumwerte der TPZ und PDR_{ICG} während des Aufenthaltes auf der Intensivstation berechnet. Der beste cut-off wurde gewählt im Hinblick auf die höchste Sensitivität, Spezifität und die Wahrscheinlichkeitsverhältnisse. Die statistischen Berechnungen wurden mit dem MedCalc Software Paket (MedCalc[®], Mariakerke, Belgium) [65] und Sigma Stat (SPSS[®], Chicago, USA) (Chi-Quadrat Analyse und Mann-Whitney U Test) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Leberresektion

In diese Studie ging eine Gesamtzahl von 90 Patienten mit Leberresektion ein. Es handelte sich um 50 Männer und 40 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 59 ± 13 Jahren. Die häufigste Operationsindikation stellten maligne Erkrankungen dar. Hierbei machten primäre Tumore, wie hepatozelluläres oder cholangiozelluläres Karzinom 34,4 % aus, wohingegen sekundäre Tumoren den Hauptanteil mit 54,4 % darstellten. Benigne Erkrankungen kamen auf einen Anteil von 11,1 % (Tabelle 2).

Alter	Ge- schl.	Ätiologie	LZ	OP- Dauer	Blut- Verl.	Transfusion Pr. intraoperativ	ICU	Kompl.
Atypische Resektionen								
76	m	Rektum-Ca	--	283	800	--	--	1 Keine
70	m	Rektum-Ca	--	186	100	--	--	1 Keine
25	w	FNH	--	231	100	--	--	1 Keine
70	w	HCC	ja	121	100	--	--	1 Keine
46	w	Rektum-Ca	--	112	340	--	--	1 Keine
59	m	Rektum-Ca	--	252	3500	8 EK, 4 FFP	--	51 MOV, Tod
46	m	Colon-Ca	--	260	100	--	--	1 Keine
71	m	Rektum-Ca	--	101	150	--	--	1 Keine
54	m	HCC	ja	175	1000	--	--	1 Keine
65	m	Rektum-Ca	--	158	1000	--	--	0 Keine
65	w	Rektum-Ca	--	215	300	--	--	0 Keine
66	m	Colon-Ca	--	276	300	--	--	1 Darmatonie
46	w	Rektum-Ca	--	145	500	--	--	2 Bili., Abszess
70	m	HCC	ja	137	700	2 FFP	--	8 Aszites
55	m	Colon-Ca	--	209	200	--	--	1 Keine
45	w	Sigma-Ca	--	k.A.	400	--	--	2 Keine
72	w	V.a. HCC	--	90	150	--	--	2 Keine

33	w	Adenom	--	113	150	--	--	2	Keine
46	m	Hämangiom	--	124	100	--	--	1	Keine
47	m	Rektum-Ca	--	113	300	--	--	1	Keine
71	m	Rektum-Ca	--	155	500	--	--	1	Keine
29	w	FNH	--	49	10	--	--	0	Keine
45	m	Rektum-Ca	--	92	50	--	--	1	Keine
71	m	Rektum-Ca	--	204	300	--	--	1	Keine
37	w	Adenom	--	138	700	--	--	1	Keine
54	m	Rektum-Ca	--	78	300	--	--	0	Keine
67	m	Sigma-Ca	--	180	200	--	--	1	Keine
68	w	Colon-Ca	--	146	k.A.	--	--	3	Keine
58	m	Hämangiom	--	76	150	--	ja	1	Keine
67	w	HCC	ja	218	600	4 FFP	ja	4	Aszites

Segmentresektionen

44	w	Mamma-Ca	--	242	1500	2 EK, 2 FFP	--	1	Keine
68	w	Colon-Ca	--	238	400	--	--	5	Enzephalop.
64	w	Adenom	--	70	15	--	--	0	Keine
37	w	Lymphom	--	159	400	--	--	0	Keine
66	m	CCC	--	184	600	--	--	1	Keine
56	w	Sigma-Ca	--	205	400	--	--	2	Keine
65	m	Sigma-Ca	--	300	250	--	--	1	DGS
34	w	Rektum-Ca	--	185	1500	3 EK	--	1	Keine
63	w	Sigma-Ca	--	181	150	--	--	1	Keine
69	m	HCC	--	116	600	--	--	1	Keine

Bisegmentresektionen

66	m	Sigma-Ca	--	178	600	--	--	3	Keine
56	m	Colon-Ca	--	190	350	--	--	1	Keine
67	w	Mamma-Ca	--	155	100	--	--	1	Keine
77	m	NEC	--	237	300	--	--	1	Keine
77	w	Urothel-Ca	--	200	150	--	--	2	Keine
84	w	Colon-Ca	--	67	100	--	--	1	Keine
49	w	Mamma-Ca	--	49	150	--	--	1	Gallefistel

43	w	Rektum-Ca	--	190	300	--	--	0	Keine
64	m	GB-Ca	--	209	800	--	--	1	Keine
67	m	HCC	ja	187	300	--	--	1	Keine
57	m	Colon-Ca	--	182	400	--	--	3	Ger.str.
64	w	GB-Ca	--	243	200	--	--	1	Abszess
61	m	HCC	ja	223	1500	2 FFP	ja	5	Aszites, Absz.
67	m	Rektum-Ca	--	315	600	--	--	1	Keine
53	m	Sigma-Ca	--	203	300	--	--	1	Keine
74	m	Sigma-Ca	--	108	150	--	--	1	Keine
67	m	Rektum-Ca	--	170	200	--	--	1	Keine
27	w	FNH	--	233	700	--	ja	3	Keine
65	m	HCC	ja	292	2000	3 EK, 2 FFP	ja	3	Aszites

Hemihepatektomien

63	m	Rektum-Ca	--	168	550	2 FFP	--	27	LZ-Beatmung
69	w	Rektum-Ca	--	210	3500	8 EK, 4 FFP	ja	3	Keine
61	m	CCC	ja	361	1700	4 FFP	ja	19	Enzephalop.
57	w	Klatskin-Tu	--	286	500	4 FFP	--	15	Aszites, Chola.
40	m	Rektum-Ca	--	167	900	4 FFP	--	2	Keine
68	w	Ovarial-Ca	--	149	400	--	--	7	Bilirubin
46	m	GIST	--	276	2000	4 EK, 3 FFP	--	4	ANV, Ger.str.
68	m	HCC/CCC	--	244	900	--	--	1	Aszites
66	m	Rektum-Ca	--	293	300	--	--	2	Keine
62	m	CCC	--	208	1000	--	--	1	Keine
60	m	Rectum-Ca	--	150	500	--	--	3	Bilirubin
36	w	CCC	--	254	1400	--	--	8	Thr. Art. hep.
71	w	Rektum-Ca	--	322	400	--	--	3	Keine
77	m	Nekrose re LL	--	62	2000	5 EK, 5 FFP	--	14	Nachblutung
42	w	HCC	--	243	1000	--	--	1	Abszess
55	w	Colon-Ca	--	352	2000	7 EK, 8 FFP	--	5	Keine
63	m	HCC	ja	284	2000	4 EK, 4 FFP	ja	15	Hämatoserom
69	m	Nierenzell-Ca	--	334	6000	15EK, 9 FFP	--	14	Nachblutung

2 TK

Erweiterte Hemihepatektomien

56	m	HCC	--	266	1400	4 EK, 2 FFP	--	3	Aszites
60	w	Colon-Ca	--	218	500	3 EK, 4 FFP	--	4	Keine
70	w	Mamma-Ca	--	264	1300	2 EK, 2 FFP	--	2	Keine
73	m	CCC	--	295	700	--	--	8	MOV, Tod
62	w	Colon-Ca	--	211	600	1 EK	--	7	Ger.str.
39	w	HCC/CCC	--	301	1500	2 EK, 4 FFP	--	3	Aszites
61	m	CCC	--	351	1000	3 EK, 2 FFP	--	25	MOV, Tod
50	m	Echinoc.	--	223	500	--	--	5	Keine
60	m	CCC	--	380	2000	2 FFP	--	7	DGS
67	w	GB-Ca	--	271	1000	--	--	11	MOV, Tod
64	w	Klatskin-Tu	ja	285	500	1 EK, 6 FFP	--	4	Ger.str.
75	w	Rektum-Ca	--	271	4500	11 EK	--	8	Ger.str.
						12 FFP, 1 TK			
55	m	HCC/CCC	--	235	900	--	--	1	Keine

Tabelle 2: Patientenkollektiv bei Leberresektion

Abkürzungen: Absz. = Abszess, ANV = Akutes Nierenversagen (Hämodialyse erforderlich), Bili = Bilirubinerhöhung, Blutverl. = Blutverlust, CCC = Cholangiozelluläres Karzinom, Chola. = Cholangitis, DGS = Durchgangssyndrom, Echinoc. = Echinococcuszysten, EK = Erythrozytenkonzentrat, Enzephalop. = Enzephalopathie, FFP = fresh frozen plasma, FNH = fokale noduläre Hyperplasie, GB-Ca = Gallenblasenkarzinom, Geschl. = Geschlecht, Ger.str. = Gerinnungsstörung, GIST = Gastrointestinaler Stromatumor, HCC = Hepatozelluläres Karzinom, Hep. = Hepatitis, ICU = Dauer Aufenthalt Intensivstation (Tage), k.A. = keine Angabe, Kompl. = Komplikationen, LL = Leberlappen, LZ = Vorbestehende Leberzirrhose, LZ-Beatmung = Langzeit-Beatmung, MOV = Multiorganversagen, NEC = Neuroendokrines Karzinom, Pr. = Pringle-Manöver, Thr. Art. hep. = Thrombose Arteria hepatica, TK = Thrombozytenkonzentrat

Bei insgesamt zehn Patienten lag eine bekannte Leberzirrhose vor. Sie wurden entweder einer atypischen Resektion (n = 4), einer Bisegmentresektion (n = 3), einer Hemihepatektomie (n = 2) oder einer erweiterten Hemihepatektomie (n = 1) unterzogen.

Nach der Couinaud Klassifikation handelte es sich um 30 (33,3 %) atypische Resektionen, 10 (11,1 %) Segmentresektionen, 19 (21,1 %) Bisegmentresektionen und 31 (34,4 %) Hemihepatektomien oder erweiterte Hemihepatektomien.

4.1.2 Lebertransplantation

Es wurden 19 Patienten mit Lebertransplantation in diese Studie eingeschlossen. Es handelte sich um 15 männliche und vier weibliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 50 ± 10 Jahren. Die Hauptindikation zur Lebertransplantation stellte die chronische Hepatitis mit 57,9 % dar, bei einigen Patienten in Verbindung mit dem Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms. Bei 16 Patienten erfolgte die Lebertransplantation mit einem venovenösen Bypass, in zwei Fällen wurde die Transplantation nach der "piggyback"-Methode durchgeführt. (Tabelle 3)

Al- ter	Ge- schl.	Ätiologie	OP- Dauer	Blut- Verlust	Transf. EKFFP	By- p TK	Rep.	ICU	MARS	Kompl.	Out- come
50	m	Hep. C	308	1000	8 34 4	vvB	mod.	14	--	Re-Blutung	gut
56	f	Hep. B/D	269	1500	9 32 2	vvB	ins.	13	--	a.Abst.,MOV	Tod
53	m	Hep. C	272	1500	3 23 --	vvB	gut	71	5/23	TDF,MOV	Tod
53	m	Hep. B/D, HCC	290	600	-- 14 2	vvB	gut	4	--	keine	gut
53	f	Hep. C, HCC	304	400	-- 6 --	vvB	gut	5	--	keine	gut
32	m	ALV bei Hep. B	220	4000	8 11 2	Pb	mod.	19	10/4	keine	gut
51	m	Hep. C, HCC	290	1000	-- 13 2	vvB	gut	6	--	keine	gut
55	f	Hep. B/D	240	2000	6 23 2	vvB	ins.	30	2/1	PNF*,ANV	gut
55	m	Alk. LZ	377	800	1 12 2	--	gut	18	--	Cand.Pneu.	gut
54	m	M. Wilson,CCC	333	1500	2 14 --	vvB	gut	11	--	keine	gut
56	f	Hep. C	230	300	-- 10 2	vvB	gut	12	--	ANV	gut
56	m	Hep. C, HCC	210	800	-- 10 --	vvB	gut	14	--	keine	gut
39	m	PSC	252	200	-- 5 --	vvB	gut	6	--	keine	gut

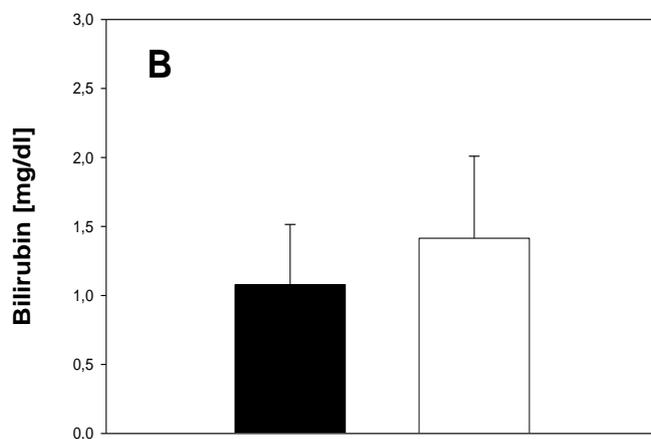
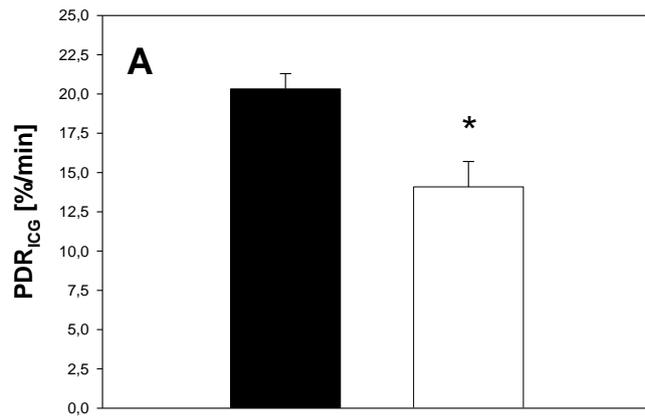
40	m Chron. TV	355	1500	7	20	1	vvB	ins.	34	6/3	PNF*,ANV	gut
43	m PSC	255	1500	1	12	2	vvB	mod.	16	--	PT, Ana.ins.	gut
23	m PBC	344	2000	3	16	2	vvB	gut	18	--	PT, a.Abst.	gut
64	m Hämochr., HCC	312	2500	7	38	--	Pb	mod.	31	4/7	TDF, ANV	gut
60	m Hep. B	355	1000	--	19	2	vvB	gut	22	6/7	TDF, Chola.	gut
50	m Hep. B/D, HCC	395	600	--	22	--	vvB	gut	23	5/3	TDF	gut

Tabelle 3: Patientenkollektiv bei Lebertransplantation

Abkürzungen: * Re-OLTX, A. Abst. = Akute Abstoßung, Alk. LZ = Alkoholische Leberzirrhose, ALV = Akutes Leberversagen, Ana.ins. = Leckage der biliodigestiven Anastomose, ANV = Akutes Nierenversagen (Hämodialyse erforderlich), Blutverl. = Blutverlust, Byp. = Bypass, Cand. Pneu. = Candida-Pneumonie, CCC = Cholangiozelluläres Karzinom, Chola. = Cholangitis, Chron. TV = Chronisches Transplantatversagen, EK = Erythrozytenkonzentrat, FFP = fresh frozen plasma, Geschl. = Geschlecht, Hämochr. = Hämochromatose, HCC = Hepatozelluläres Karzinom, Hep. = Hepatitis, ICU = Dauer Aufenthalt Intensivstation (Tage), ins. = insuffizient, Kompl. = Komplikationen, mod. = moderat, MARS = MARS-Therapie (Zyklen/Behandlungstage), MOV = Multiorganversagen, Pb = Piggyback, PBC = Primär biliäre Cholangitis, PNF = Primäre Transplantatnonfunktion, PSC = Primär sklerosierende Cholangitis, PT = Pfortaderthrombose, TDF = Transplantatdysfunktion, TK = Thrombozytenkonzentrat, Transf. = intraoperative Transfusionen, vvB = veno-venöser Bypass

4.2 Präoperative Messungen vor Leberresektion

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden präoperativ signifikant niedrigere PDR_{ICG} und TPZ Werte im Vergleich zu Patienten ohne Leberzirrhose (Abbildung 4a und 4c) gemessen. Im Gegensatz zur PDR_{ICG} war die Differenz der Bilirubinkonzentrationen zwischen Patienten mit und ohne Zirrhose nicht statistisch signifikant (Abbildung 4b).



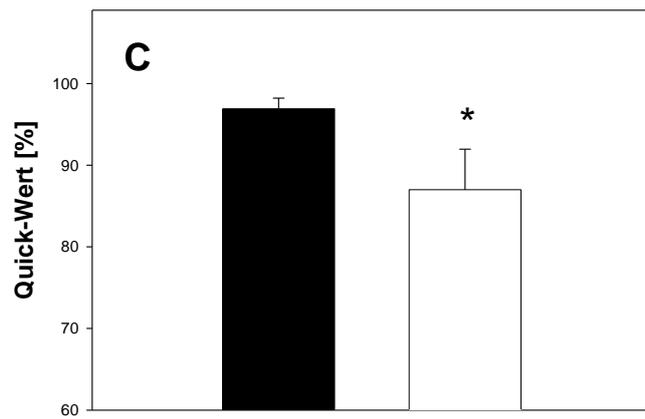


Abbildung 4: Präoperative PDR_{ICG} (a), Bilirubin (b) und Prothrombinzeit (TPZ) (c) bei Patienten mit und ohne Zirrhose. Mittelwert \pm SEM; * $p < 0.05$ gegenüber Patienten mit Zirrhose, Mann-Whitney U-Test

4.3 Postoperativer klinischer Verlauf

4.3.1 Leberresektion

Von den insgesamt 90 Patienten entwickelten vier nach der Leberresektion ein Leberversagen mit Ausbildung eines Multiorganversagens und verstarben (Mortalität 4,4 %). Die restlichen 86 (95,6 %) Patienten überlebten die Leberresektion; 67 (74,4 %) davon ohne Beeinträchtigung der Leberfunktion und 19 (21,1 %) Patienten mit einer Leberinsuffizienz (Tabelle 4). Dementsprechend umfasst die Gruppe der Patienten mit postoperativem Leberversagen und Leberinsuffizienz in dieser Studie 23 (25,6 %) Patienten.

	Atypische Resektion (n = 30)	Segment- Resektion (n = 10)	Bisegment- Resektion (n = 19)	(Erweiterte) Hemihepa- tektomie (n = 31)	Gesamt
Leberversagen mit Multiorganversagen	1*	---	---	3*	4
Thrombose Art. hep.	---	---	---	1	19
Aszites (> 1000 ml/d)	2	---	2	4	
Gerinnungsstörung	---	---	1	4	
Hyperbilirubinämie	1	---	---	2	
Enzephalopathie	---	1	---	1	
					23

Tabelle 4: Postoperatives Leberversagen und -insuffizienz bei 90 Patienten, die sich einer Leberresektion unterzogen; * tödlich

4.3.2 Lebertransplantation

Während der Transplantation zeigten drei Transplantate makroskopisch Hinweise auf eine insuffiziente Reperfusion mit unregelmäßigen ischämischen Zonen,

unvollständigem Auswaschen und Transplantatschwellung nach der Reperfusion. Von diesen Transplantaten entwickelten zwei (66,6 %) eine PNF mit der Notwendigkeit einer Re-OLTX. Vier andere Transplantate zeigten eine moderate Reperfusion in Bezug auf eine verlängerte Auswaschzeit oder unregelmäßige ischämische Zonen. Von diesen bekam ein Transplantat (25 %) eine TDF. Die verbleibenden zwölf Transplantate zeigten eine homogene Reperfusion. Dennoch entwickelten drei dieser zwölf (25 %) Transplantate eine TDF in der post-OLTX Phase. (Tabelle 3)

Insgesamt trat bei vier der 19 Patienten (21 %) eine Transplantatdysfunktion auf und zwei Patienten (10,5 %) mit primärer Nonfunktion benötigten eine sofortige Re-OLTX. Zwei Patienten verstarben nach Lebertransplantation aufgrund eines Multiorganversagens mit Sepsis (Mortalität 10,5 %). Die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation betrug bei Patienten mit TDF und PNF 32 ± 19 (13 - 71) Tage verglichen mit 14 ± 8 (4 - 34) Tagen bei Patienten mit einer guten Transplantatfunktion. (Tabelle 3)

Die sechs Patienten mit TDF und PNF erhielten eine MARS-Therapie nach OLTX. Bei PNF (TPZ < 10 % mit kontinuierlichem Bedarf an fresh frozen plasma (FFP), $PDR_{ICG} < 5 \text{ %/min}$) als Überbrückungstherapie bis zur HU-OLTX und bei TDF als Unterstützung bis zur Transplantatregeneration. Des Weiteren wurde ein Patient mit fulminantem Leberversagen, aufgrund einer akuten Hepatitis B Infektion, mit Enzephalopathie 3. Grades und schwerer Gerinnungsstörung (TPZ < 10 %), mit MARS als Überbrückungstherapie bis zur HU-OLTX behandelt. Alle Patienten, die auf eine HU-OLTX warteten, benötigten mechanische Beatmung. Im Gegensatz hierzu waren alle anderen Patienten spontan atmend.

Es wurden bei diesen sieben Patienten zwischen Juli 2003 und April 2006 38 Zyklen MARS-Therapie durchgeführt. Ein MARS-Zyklus dauerte 8 Stunden. Die Entscheidung, die MARS-Therapie zu beenden, wurde anhand von Markern der Leberfunktion gestellt (Hyperbilirubinämie < 10 mg/dl, $PDR_{ICG} > 5\text{/min}$). Plasmagerinnungsfaktoren wurden nicht gegeben, wenn die TPZ über 40 % (Normalwerte 75 - 140 %) lag; es sei denn, der Patient hatte eine aktive Blutung.

Während der MARS-Dialyse wurde kontinuierlich unfraktioniertes Heparin gegeben, in Übereinstimmung mit der Bestimmung der ACT in 30 - 60 Minuten Intervallen.

4.4 Postoperative Messungen

4.4.1 Leberresektion

4.4.1.1 Postoperativer Verlauf der PDR_{ICG}

Der postoperative Verlauf der PDR_{ICG} Werte wurde überwacht bei Patienten mit und ohne Leberzirrhose (Abbildung 5a), ebenso wie bei Patienten die unter postoperativem Leberversagen/-insuffizienz litten oder einen komplikationslosen postoperativen Verlauf hatten (Abbildung 5b). Verglichen mit den Werten von 20 ± 8 %/min vor der Resektion fiel die PDR_{ICG} auf 11 ± 4 %/min und blieb bei signifikant niedrigeren Werten bis zum 6. POD bei Patienten ohne Leberzirrhose (Abbildung 5a). Am 7. POD erreichte die PDR_{ICG} wieder die Ausgangswerte.

Im Gegensatz hierzu wiesen Patienten mit Leberzirrhose zu Beginn signifikant niedrigere PDR_{ICG} Werte auf. Auch in dieser Gruppe wurde eine signifikante Abnahme der PDR_{ICG} am 1. POD verzeichnet und sie erreichte ihren Ausgangswert während der Zeit der Messungen bis zum 7. POD nicht wieder.

Der Vergleich zwischen der Gruppe Patienten, die eine postoperative Leberinsuffizienz/-versagen entwickelten, und der Gruppe Patienten mit einem komplikationslosen postoperativen Verlauf wies einen signifikanten Unterschied der PDR_{ICG} nur am 1. POD (Abbildung 5b) auf.

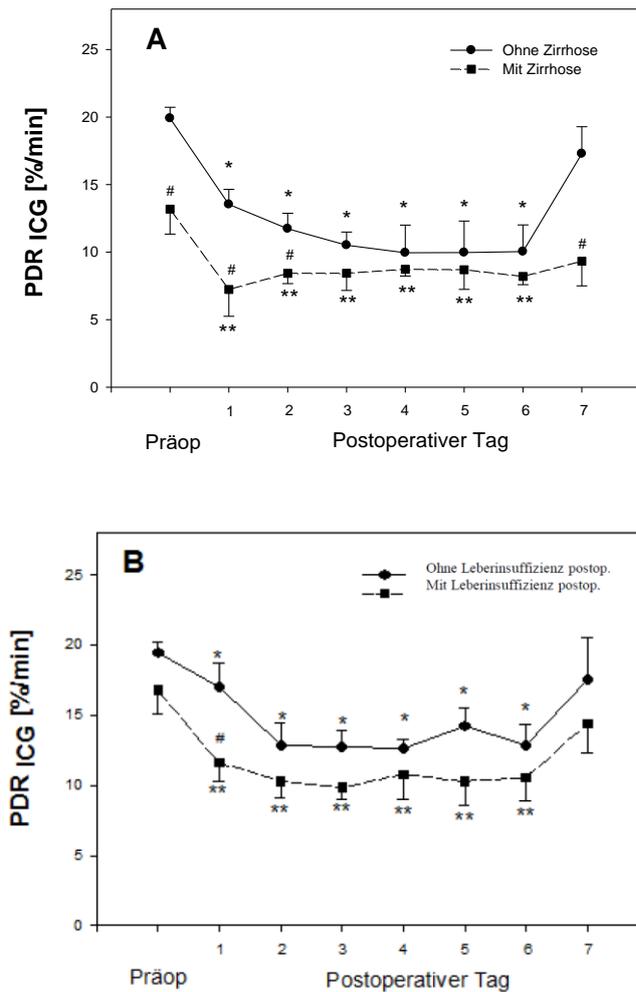


Abbildung 5: Perioperativer Verlauf der PDR_{ICG} vom Tag vor der Operation (-1) bis zum 7. postoperativen Tag (POD 7) bei Patienten mit und ohne Leberzirrhose (a) und bei Patienten mit Entwicklung eines postoperativen Leberversagens bzw. -insuffizienz und Patienten mit suffizienter postoperativer Leberfunktion (b). Mittelwert \pm SEM; * $p < 0,05$ gegenüber präoperativen Werten, # $p < 0,05$ Unterschiede zwischen den Gruppen, ANOVA

4.4.1.2 ROC Analyse zum Aufdecken eines Leberversagens/-insuffizienz durch postoperative Ermittlung von PDR_{ICG} , Bilirubin und TPZ

ROC Kurven wurden für den niedrigsten PDR_{ICG} Wert, den höchsten Bilirubinwert und den niedrigsten TPZ Wert während der Zeit auf der ICU ermittelt. Das Ergebniskriterium für die ROC Kurve war das Auftreten eines postoperativen Leberversagens/-insuffizienz. Es zeigten sich signifikant höhere AUC Werte für

PDR_{ICG} (AUC: 0,867) verglichen mit Bilirubin (AUC: 0,633, Abbildung 6b) und TPZ (AUC: 0,570, Abbildung 6a).

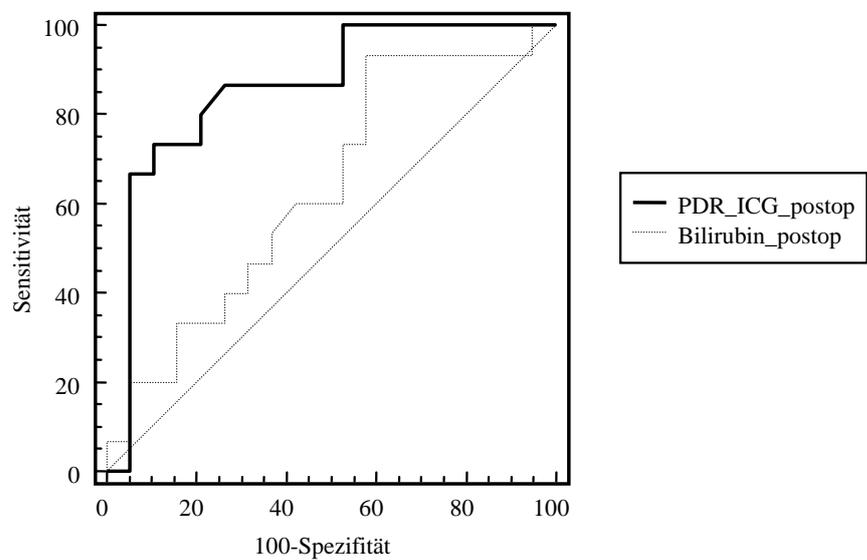
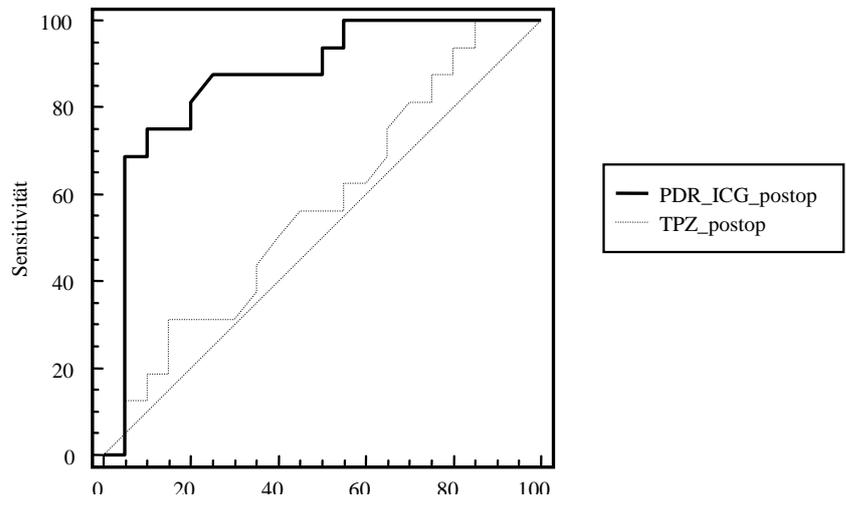


Abbildung 6: ROC Kurven der postoperativen PDR_{ICG} und TPZ Werte (a) und PDR_{ICG} und Bilirubin Werte (b) im Hinblick auf das Auftreten eines postoperativen Leberversagens/-insuffizienz.

Der optimale cut-off Level in der Diagnosestellung eines postoperativen Leberversagens/-insuffizienz betrug $< 5,8$ %/min (Sensitivität: 83,3 % [95 % KI: 51,6 - 97,4 %], Spezifität: 77,8 % [95 % KI: 52,4 - 93,5 %], positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis: 3,75, negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis: 0,21, positiver prädiktiver Wert: 71,4 %, negativer prädiktiver Wert: 87,5 %). Zusätzlich wurde eine ROC Kurve für den höchsten postoperativen PDR_{ICG} Wert berechnet. In diesem Fall betrug die AUC 0,840 und der berechnete optimale cut-off Level $< 12,6$ %/min.

4.4.2 Lebertransplantation

4.4.2.1 ROC Analyse zum Aufdecken einer Transplantatdysfunktion/primärer Nonfunktion durch postoperative Ermittlung von PDR_{ICG} , Bilirubin und TPZ

Die Unterschiede zwischen den Leberfunktionsparametern PDR_{ICG} , Bilirubin und TPZ wurden im Vergleich bei Patienten mit und ohne Transplantatdysfunktion/primärer Nonfunktion für die ersten sieben Tage nach OLTX analysiert (Tabelle 5).

	POD 1 <u>TDF/PNF</u> ↔ <u>Kontrolle</u>	POD 3 <u>TDF/PNF</u> ↔ <u>Kontrolle</u>	POD 7 <u>TDF/PNF</u> ↔ <u>Kontrolle</u>
PDR_{ICG} [%/min]	4,0±1,4 ↔ 9,4±2,6 [#]	4,1±1,8 ↔ 10,3±3,3 [#]	9,2±3,3 * ↔ 10,7±2,7
Bilirubin [mg/dl]	11,5±2,4 ↔ 10,1±2,3	11,7±2,2 ↔ 9,2±1,0	9,5±3,4 ↔ 8,6±0,9
TPZ [%]	71±7 ↔ 51±3 [#]	90±4 * ↔ 59±9 [#]	91±3 * ↔ 67±7 [#]

Tabelle 5: PDR_{ICG} , Bilirubin und TPZ Werte von Patienten mit ausreichender (Kontrollen) und ungenügender Transplantatfunktion (PNF, TDF) an Tag 1, 3 und 7 nach OLTX. Mittelwert ± SEM; * $p < 0,05$ gegenüber Werte an POD 1, [#] $p < 0,05$ Unterschiede zwischen den Gruppen, ANOVA

Während der ersten drei Tage nach OLTX waren die PDR_{ICG} Werte signifikant höher in der Gruppe mit suffizienter Transplantatfunktion (Kontrollgruppe) verglichen mit der Gruppe, in der die Transplantate eine PNF zeigten oder ein TDF entwickelten. Sieben Tage nach der OLTX stiegen die initial niedrigen Werte in der PNF/TDF Gruppe merklich an. Im Gegensatz hierzu wiesen die Bilirubinwerte weder signifikante Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen an den drei untersuchten Zeitpunkten auf noch zeigte sich eine signifikante Abnahme der Werte während der ersten Woche.

Paradoxerweise blieben die TPZ Werte in der Kontrollgruppe, verglichen mit der PNF/TDF-Gruppe, während allen Untersuchungszeitpunkten signifikant niedriger. Überdies stiegen die TPZ Werte in der PNF/TDF Gruppe signifikant an. Drei Patienten in der Kontrollgruppe benötigten FFPs (11 Einheiten bei 2 Patienten und 4 Einheiten für einen weiteren Patienten) aufgrund von Blutungsproblemen oder deutlichem Verbrauch an Gerinnungsfaktoren. Allerdings bestand bei all diesen Patienten mit niedrigen TPZ Werten und dem Bedarf an FFPs kein Hinweis auf eine insuffiziente Transplantatfunktion und der weitere Verlauf bei diesen Patienten gestaltete sich gut.

Interessanterweise waren die PDR_{ICG} Werte trotz niedriger TPZ Werte (44 %, 48 %, 55 %) nur leicht erniedrigt (13,1 %/min, 16,2 %/min, 16,5 %/min). Resultierend aus der Problematik, dass sich die PNF und TDF zu verschiedenen Zeitpunkten entwickeln, erfolgte eine ROC Analyse für den niedrigsten (Abbildung 7c) sowie den höchsten PDR_{ICG} Wert (Abbildung 7d), den höchsten Bilirubinwert (Abbildung 7a) und den niedrigsten TPZ (Abbildung 7b) Wert während der ersten sieben Tage nach OLTX.

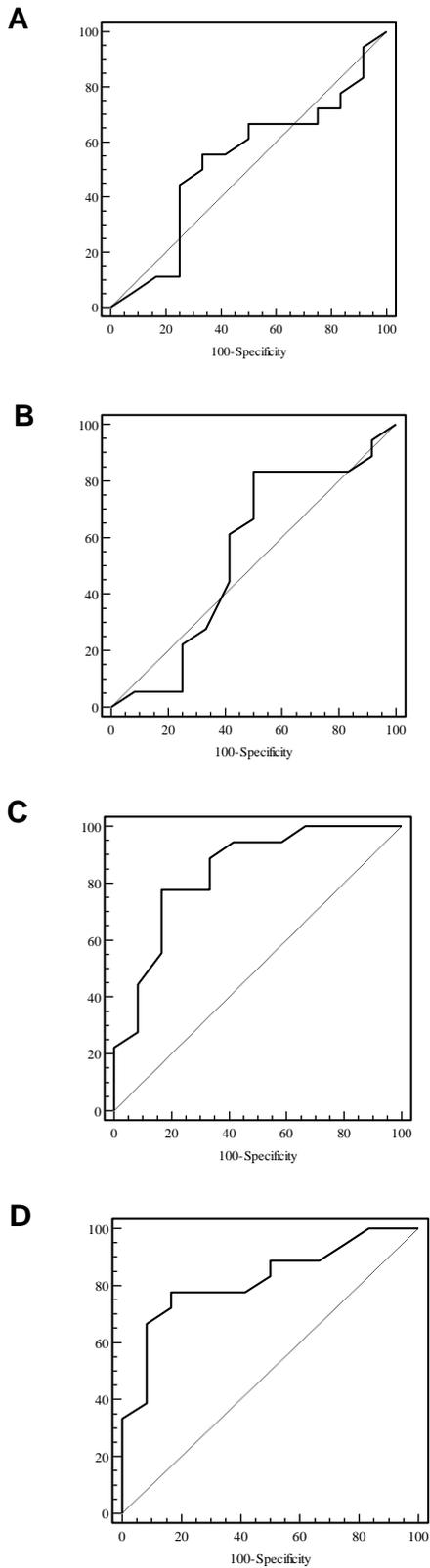


Abbildung 7: ROC Kurven der höchsten pathologischen post-OLTX Werte für Bilirubin (a), niedrigsten TPZ (b) und der niedrigsten (c) und der höchsten (d) PDR_{ICG} Werte im Hinblick auf das Auftreten einer TDF/PNF

Die AUCs zeigten im Hinblick auf Sensitivität sowie Spezifität signifikante Unterschiede zwischen diesen drei Markern bezüglich der Diagnose einer postoperativen TDF/PNF. Die höchste AUC wurde für die höchsten PDR_{ICG} Werte (AUC_{PDR_{ICG} max}: 0,840) ermittelt, gefolgt von den niedrigsten PDR_{ICG} Werten (AUC_{PDR_{ICG} min}: 0,822), den AUC Werten für Bilirubin (AUC_{Bilirubin}: 0,528) und für TPZ (AUC_{TPZ}: 0,546). Die Unterschiede zwischen der AUC für die höchsten PDR_{ICG} Werte und die AUC für Bilirubin oder TPZ waren statistisch signifikant (AUC_{Bilirubin} gegenüber AUC_{ICGmax}: p = 0,005; AUC_{TPZ} gegenüber AUC_{ICGmax}: p = 0,002). Das optimale cut-off Level für die PDR_{ICG} mit der höchsten Sensitivität und Spezifität in der Diagnose der Transplantatdysfunktion war < 12,6 %/min (Sensitivität: 77,8 % (95 % KI: 52,4 - 93,5 %), Spezifität: 83,3 % (95 % KI: 51,6 - 97,4 %, positives Wahrscheinlichkeitsverhältnis: 4,67, negatives Wahrscheinlichkeitsverhältnis: 0,27, positiver prädiktiver Wert: 87,5 %, negativer prädiktiver Wert: 71,4 %). Der optimale cut-off Level für Bilirubin lag bei 10,6 mg/dl. Dennoch betrug auch bei diesem Level die Sensitivität des Bilirubin nur 55,6 % (95% KI: 30,8 – 78,4 %) und die Spezifität betrug 66,7 % (95% KI: 39,4 – 89,9 %). Der optimale cut-off Level für die TPZ lag bei 65 %. Bei diesem Level betrug die Sensitivität 83,3 % (95 % KI: 58,6 – 96,2 %), aber die Spezifität nur 50 % (95 % KI: 21,2 – 78,8 %).

Des Weiteren wurde eine Korrelationsanalyse für PDR_{ICG} und Bilirubin sowie für PDR_{ICG} und TPZ durchgeführt. Es zeigte sich eine signifikante umgekehrte Korrelation zwischen PDR_{ICG} und Bilirubin (p < 0,01, r = - 0,453). Bei Bilirubinwerten > 10 mg/dl wurde kein PDR_{ICG} Wert > 12 %/min beobachtet. Andererseits wurden bei sehr hohen Bilirubinwerten > 25 mg/dl keine sehr niedrigen PDR_{ICG} Werte (< 5 %/min) beobachtet. Jedoch gab es bei Bilirubinwerten < 10 mg/dl eine große Spannweite der PDR_{ICG} Werte von 4 bis 24 %/min. Insgesamt betrachtet verschiebt sich der Bereich der PDR_{ICG} Werte mit zunehmender Bilirubinkonzentrationen nach unten. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen PDR_{ICG} und TPZ, denn bei einem großen Teil von pathologisch niedrigen PDR_{ICG} Werten traten dennoch normale TPZ Werte auf ebenso wie normale PDR_{ICG} Werte (> 12 %/min) trotz verminderter TPZ Werte (TPZ < 60 %) bestanden.

4.4.2.2 PDR_{ICG}, Bilirubin und TPZ unter MARS-Therapie

Die MARS-Therapie als Überbrückungstherapie bis zur HU-OLT_X oder Transplantatregeneration wurde standardmäßig kontinuierlich durchgeführt und dauerte im Durchschnitt sechs Zyklen an 2,7 Tagen, welche 72 % des Tages umfassten. Die verbleibende Zeit des Tages wurde darauf verwandt, die Dialysefilter auszutauschen. Patienten mit Transplantatdysfunktion erhielten im Durchschnitt fünf Zyklen an zehn Tagen 28 % des Tages umfassend. Folglich schloss sich einem Zyklus eine Therapiepause von 16 Stunden an.

Die MARS-Therapie bewirkte eine signifikante Abnahme der Serumbilirubinkonzentration von $14,1 \pm 1,3$ mg/dl vor auf $10,7 \pm 0,7$ mg/dl ($p < 0,05$) nach der MARS-Therapie. Das Ausmaß der Bilirubinabnahme korrelierte mit dem Spitzenwert des Serumbilirubins ($r = 0,90$, $p < 0,05$).

Im Gegensatz zur Abnahme der Serumbilirubinkonzentration aufgrund der MARS-Therapie war ein merklicher Anstieg der PDR_{ICG} nur bei Patienten mit Transplantatdysfunktion nachweisbar, jedoch nicht bei Patienten mit MARS als Überbrückungstherapie bis zur HU-OLT_X. Die Patienten mit akutem fulminantem Versagen und primärer Nonfunktion wiesen signifikant niedrigere PDR_{ICG} Werte auf. Diese stiegen auch unter kontinuierlicher MARS-Behandlung nicht an. (Abbildung 8)

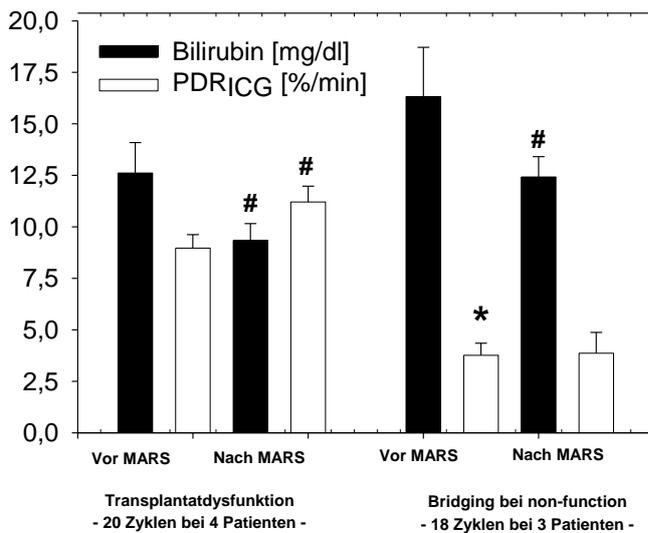


Abbildung 8: Serumbilirubinkonzentration und PDR_{ICG} gemessen vor und nach MARS-Zyklen in der Gruppe der Patienten mit Transplantatdysfunktion und in der Gruppe mit primärer Nonfunktion und fulminantem Versagen. Mittelwert \pm SEM; * $p < 0,05$ gegenüber Patienten mit Transplantatdysfunktion, Mann Whitney-U-Test; # $p < 0,05$ gegenüber Ausgangswerten, Mann Whitney-U-Test.

Es bestand keine Notwendigkeit für FFPs bei Patienten mit Transplantatdysfunktion, wohingegen Patienten, die sich einer Überbrückungstherapie zur HU-OLT_X unterzogen, $3,6 \pm 1,3$ (0 - 15) Einheiten FFP erhielten.

Die TPZ Werte waren in der Gruppe mit Transplantatdysfunktion signifikant höher ($84,1 \pm 2,4$ % vs. $37,2 \pm 3,1$ %; $p < 0,05$). Bei Patienten mit Transplantatdysfunktion gab es - verglichen mit den Ausgangswerten vor MARS-Therapie - keine Änderung der TPZ Werte nach MARS-Zyklen ($88,7 \pm 2,6$ % vs. $84,4 \pm 2,5$ %; $p = 0,10$).

Bei allen Patienten wurde nach der OLT_X intraoperativ eine T-Drainage in den Ductus hepaticus communis eingelegt. Da bei primärer Nonfunktion so gut wie keine Galleflüssigkeit produziert wird, konnte nur in der Gruppe mit Transplantatdysfunktion, nicht jedoch bei primärer Nonfunktion, die Bilirubinkonzentration vor und nach der MARS-Behandlung in der Galleflüssigkeit analysiert werden. Wir haben keine Änderung der Bilirubinkonzentration nach einem MARS-Zyklus feststellen können ($172,5 \pm 150$ mg/dl vor gegenüber $170,8 \pm 105$

mg/dl nach MARS-Therapie, $p = 0,94$). Dies weist darauf hin, dass sich die hepatische Bilirubinausscheidung nicht verbesserte.

5. Diskussion

5.1 Leberresektion

Das Patientenoutcome nach Leberresektion wird bestimmt durch das Auftreten und den Verlauf eines postoperativen Leberversagens. Die zwei wichtigsten unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten eines Leberversagens sind zum einen chronische Lebererkrankungen, wie Fibrose, Zirrhose, Verfettung sowie Funktionseinschränkungen verursacht durch Chemotherapie oder Ischämie (z.B. hypovolämischer Schock), oder ausgedehnte Leberresektionen, die ein kleines Restlebertvolumen zur Folge haben. Aufgrund eines besseren Verständnisses um die Bedeutung dieser Einflussfaktoren können Leberresektionen heutzutage relativ sicher durchgeführt werden und die Inzidenz des postoperativen Leberversagens bewegt sich zwischen 0 und 5 % in darauf spezialisierten chirurgischen Zentren [4, 31, 34].

In der Diagnosestellung einer präoperativ vorbestehenden Leberzirrhose zeigten sich in der vorliegenden Studie signifikante Unterschiede bei der präoperativen PDR_{ICG} ebenso wie bei der präoperativen TPZ zwischen Patienten mit und ohne Zirrhose. Im Gegensatz hierzu waren die präoperativen Bilirubinwerte nicht signifikant verschieden in beiden Gruppen. Dies deutet darauf hin, dass dieser Parameter in der Diagnosestellung einer Leberzirrhose im Vergleich zu der PDR_{ICG} oder TPZ nicht ausreichend sensitiv ist. In einer Analyse präoperativer Laborwerte von Okochi et al. zwischen elf Zirrhosepatienten und elf Nichtzirrhosepatienten war nur die PDR_{ICG} , nicht jedoch das Bilirubin oder die TPZ, signifikant unterschiedlich in beiden Gruppen [54].

Aufgrund der Tatsache, dass die PDR_{ICG} nicht nur von der Leberfunktion sondern auch von der Leberdurchblutung abhängt, wird in Betracht gezogen, dass die PDR_{ICG} von einem hyperdynamen Zustand beeinträchtigt wird, wie er bei Patienten mit portalem Hochdruck besteht. Es konnte jedoch bereits gezeigt werden, dass bei Patienten mit Leberzirrhose die PDR_{ICG} niedriger ist und dies trotz eines höheren kardialen Outputs als bei Patienten ohne Zirrhose [24]. Zusätzlich zu der veränderten Indocyaningrün-Extraktion durch die Hepatozyten in zirrhotischen Lebern können

auch ein geringerer Parenchymvolumenanteil und die mögliche Existenz von intrahepatischen Shunts ebenso den hepatischen sinusoidalen Blutfluss und die PDR_{ICG} herabsetzen wie bei Zirrhosepatienten [23].

Es wurde eine hohe Korrelation zwischen der PDR_{ICG} und dem Child-Pugh-Score (Tabelle 1) beschrieben [63]. Ebenso konnte eine Korrelation zwischen den ICG-Werten und dem MELD-Score bei Leberzirrhosepatienten in der Prognoseabschätzung nachgewiesen werden mit Überlegenheit der ICG-Messung [18, 22, 66, 83]. Zur weiteren Optimierung wurden zwischenzeitlich weitere Studien durchgeführt, die eine Verbesserung des MELD-Scores durch eine Kombination der ICG-Messung mit dem MELD-Score sowohl hinsichtlich der Mortalität bei Leberzirrhose wie auch der Mortalität bei akutem Leberversagen zeigen konnten [18, 83].

Auch für den LiMAX-Test sind mittlerweile einige Studien veröffentlicht worden. Hierbei handelt es sich um einen nicht invasiven Atemtest, der auf dem Hepatozyten spezifischen Metabolismus eines intravenös applizierten ^{13}C -Methacetin über Cytochrom P450 beruht. Dieses wird zu $^{13}CO_2$ abgebaut und abgeatmet. Für Leberzirrhosepatienten konnte eine hohe negative Korrelation mit dem Child-Pugh- sowie dem MELD-Score nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigte sich eine Überlegenheit des LiMAX-Verfahrens in der Prognoseabschätzung bei akutem Leberversagen gegenüber Bilirubin, GOT, INR und dem MELD-Score. [44, 48, 71].

Jedoch verbietet das Vorhandensein einer Leberzirrhose nicht notwendigerweise Leberresektionen und Zirrhosepatienten können sogar ausgedehntere Resektionen überleben. In der Praxis muss der Nutzen gegenüber den Risiken abgewogen werden und da es normalerweise keine anderen alternativen Behandlungsmethoden gibt, wird oftmals die Entscheidung zur Resektion getroffen.

Der Fokus zur Verbesserung des Outcomes nach Leberresektionen sollte daher auf folgende Aspekte gelegt werden: Zum einen auf eine bessere präoperative Vorhersage und ein frühes Erkennen eines postoperativen Leberversagens und zum anderen auf Fortschritte in den Behandlungsmöglichkeiten des Leberversagens.

Auf der Intensivstation wird sich üblicherweise des APACHE-Score bedient, um das Mortalitätsrisiko eines Patienten abzuschätzen (Tabelle 6). Dieser berechnet sich aus dem Alter, dem Bewusstseinszustand und dem akuten wie auch chronischen Gesundheitszustand. Es sind max. 71 Punkte erreichbar. [39]

Erreichte Punktzahl	0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	> 34
Todesrate	~ 4 %	~ 8 %	~ 15 %	~ 25 %	~ 40 %	~ 55 %	~ 75 %	~ 85 %

Tabelle 6: APACHE-Score [39]

Insbesondere bei älteren Patienten zeigt er jedoch schlechtere prognostische Ergebnisse [49]. In einer vergleichenden Studie konnte die Überlegenheit des Child-Pugh-Score gegenüber dem APACHE II und III Score nachgewiesen werden [6].

Bezüglich der Vorhersage des postoperativen Outcome nach Hepatektomie zeigten sich der MELD-Score ebenso wie die ICG-Retentionsrate gegenüber dem Child-Pugh-Score überlegen [3, 61]. Es wurden von Imamura et al. zur Verbesserung der präoperativen Vorhersage eines postoperativen Leberversagens die präoperative ICG-Retentionsrate in einen Algorithmus miteinbezogen (Abbildung 2). Die ICG-Retentionsrate begrenzte das Ausmaß der Resektion bei Patienten ohne Aszites und normalen Bilirubinwerten. Die Autoren berichten bei mehr als tausend Hepatektomien über keinen Sterblichkeitsfall. Allerdings beschreiben sie nicht, bei wie vielen Patienten eine Leberresektion abgelehnt wurde und wie das Outcome bei diesen Patienten war. [31]

Die Annahme, dass das Einbeziehen der präoperativen ICG Retentionsrate in einen Algorithmus zu einer besseren Vorhersage eines postoperativen Leberversagen führt, wird auch dadurch gestützt, dass verschiedene andere Gruppen zeigen konnten, dass die postoperative PDR_{ICG} sich proportional zum durch präoperative CT-Aufnahmen berechneten verbleibenden Leberzellvolumen sowohl bei normaler wie auch bei zirrhotischer Leber verhält [53, 54]. Damit sollte es möglich sein, die verbleibende Leberfunktion entsprechend für jede Art der Leberresektion zu kennen

und das Risiko eines postoperativen Leberversagens vorherzusagen. Weitere Studien bestätigten eine gute Abschätzung der Leberfunktion nach Resektion durch Berechnungen mittels PDR_{ICG} und SLV [15, 29, 81]. Außerdem entsprach die intraoperativ, nach Abklemmen der arteriellen und portalvenösen Gefäße der zu resezierenden Segmente, gemessene ICG-Clearance den postoperativen Werten [72]. Es sind jedoch weitere Studien notwendig, um einen präoperativen cut-off Level der PDR_{ICG} besser definieren zu können und um weitergehend die Konsequenzen im Hinblick auf das klinische Outcome durch die Einführung eines solchen cut-off Levels in einen Behandlungsalgorithmus abzuklären.

Für die LiMAX-Messung konnte nach Resektion eines gewissen Anteils des Lebervolumens eine ebenso große Abnahme der LiMAX-Werte nach Resektion nachgewiesen werden. So ist nach ausgedehnter Leberresektion nach einem initialen Abfall der LiMAX-Werte, die Funktionskapazität der Leber widerspiegelnd, eine Erholung auf $77,2 \pm 33,5$ % der postoperativen Werte innerhalb von zehn Tagen zu verzeichnen, eine komplette Erholung nach zwölf Wochen. Das Lebervolumen, computertomographisch bestimmt, korrelierte mit der Leberfunktion, blieb jedoch bei $73,2 \pm 14,8$ % der präoperativen Werte. Die Erholung der Leberfunktion zeigte sich maßgeblich beeinflusst von der präoperativen Funktion, dem residuellen Lebervolumen und Adipositas. [45]

Seit Januar 2008 ist der LiMAX-Test als neuer bedside Test in der präoperativen Evaluation zur Bestimmung der maximalen Leberfunktionskapazität routinemäßig verfügbar. Es wurde in einer Studie prospektiv bei 64 Patienten nach Leberresektion die diagnostische Genauigkeit verschiedener Leberfunktionstests bezüglich der Vorhersage des postoperativen Outcome untersucht. Eine Lebervolumenanalyse erfolgte durch präoperative Computertomographie und intraoperative Messungen. Für die postoperativen LiMAX Werte bestand eine hervorragende lineare Korrelation mit dem verbleibenden Lebervolumen von 0,94 mit $p < 0,001$, für die ICG-PDR ergab sich eine Korrelation von 0,54 mit $p < 0,006$. Eine multivariante Analyse wies nach, dass die LiMAX-Werte am 1. POD als einziger Parameter zur Vorhersage von Leberversagen und Mortalität geeignet waren, mit einer AUC-ROC von jeweils 0,99. [71] In unserer Studie wurde eine AUC-ROC von 0,867 für die PDR_{ICG} ermittelt. Dies weist auf eine Überlegenheit der LiMAX-Messung hin.

Eine Kombination aus präoperativem Lebervolumen, durch CT-Volumetrie ermittelt, und der Funktion, durch LiMAX-Messung bestimmt, erlaubte bereits präoperativ eine exakte Berechnung der verbleibenden Leberfunktion. Somit würde sich ein bedeutender Faktor in der Vorhersage des Outcome nach Leberresektion ermitteln lassen. Als kritisch stellten sich hinsichtlich der Entwicklung eines Leberversagens postoperative Werte $< 85 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ heraus. Außerdem waren niedrige, aber noch nicht kritische Werte in der frühen postoperativen Phase mit schweren Komplikationen, wie postoperativen Blutungen, Pleuraergüssen und septischen Verläufen, assoziiert. [71] Für die Kombination von ICG-Clearance-Messung und computertomographischer Bestimmung des verbleibenden Lebervolumens konnte in einer anderen Studie mit 86 Patienten mit HCC für den besten cut-off Wert eine Sensitivität von 94,1 % und eine Spezifität von 82,6 % in der Vorhersage einer Leberinsuffizienz nach Leberresektion ermittelt werden. [15]

Es wurde aufgrund genannter Ergebnisse der praktische Nutzen des LiMAX-Tests im chirurgischen Management von Lebertumoren analysiert und hierzu ein Algorithmus anhand methodischer Überlegungen entwickelt. Untersucht wurden 329 Patienten von denen 228 Patienten einer Resektion zugeführt wurden. Präoperativ waren die Werte bei den überlebenden und den verstorbenen Patienten identisch und lagen bei $351 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ($285 - 451 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) und damit in der normalen Range (65,5 %). Postoperativ fielen die LiMAX-Werte signifikant ab und es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei die Verstorbenen extrem niedrige Werte zeigten ($62 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ [$41 - 73 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$] gegenüber $136 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ [$102 - 197 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$]; $p < 0,0001$). Für die Bereiche $< 80 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, $80 - 100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ und $> 100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ konnten mit einer Sterblichkeit von 38,1 % (8/21 Patienten), 10,5 % (2/19) und 1 % (1/99) signifikante Unterschiede bezüglich der Krankenhausmortalität nachgewiesen werden. [70]

Um kritische Werte zu vermeiden, wurde anhand von 161 Patienten, die eine präoperative LiMAX-Testung im Rahmen einer präoperativen Routinediagnostik erhielten, ein Entscheidungsbaum für Patienten mit malignen Lebertumoren entwickelt. Dieser soll insbesondere als Entscheidungshilfe für Patienten dienen, bei denen durch die Vorgeschichte ein Risiko für das Auftreten eines Leberversagens besteht. Die Risikostratifizierung umfasst vorbestehende Leberschädigungen, eine

Anamnese aller Risikofaktoren, wie z.B. chronische Hepatitis, Alkohol- oder Toxinexposition, genetische Veranlagungen ebenso wie laborchemische Parameter. Bei diesen Patienten richtet sich das weitere Vorgehen nach den präoperativen LiMAx-Werten und dem Resektionsausmaß. Ist eine Resektion > 4 Segmente geplant oder liegen die präoperativen Werten zwischen 140 und 315 µg/kg/h wird zur weiteren Entscheidungshilfe durch Kombination mit einer virtuellen Resektion die verbleibende Leberfunktion kalkuliert. [70]

Nach Einbeziehen dieses Algorithmus wurde bei 44,7 % der Patienten von einer Resektion abgesehen (LiMAx-Werte 240 µg/kg/h (163 – 369 µg/kg/h)) und die postoperative Mortalität konnte trotz höherem Risikopotential von 9,4 % auf 3,4 % gesenkt werden. Auch wurde bei zwei zuvor abgelehnten Patienten erfolgreich eine größere Resektion durchgeführt. Möglicherweise kann durch diesen Entscheidungsalgorithmus eine signifikante Verbesserung der präoperativen Evaluation und des postoperativen Outcome erzielt werden. [70]

Dennoch sind nicht nur die präoperativen Werte von Relevanz, sondern auch die Fähigkeit zur Regeneration sowie weitere Faktoren wie Blutverlust und Ischämiezeit, wodurch die postoperativ verbleibende Funktion beeinflusst wird. Außerdem ist die verbleibende Leberfunktion nicht die einzige Limitation einer Leberresektion. Eine Entscheidung muss verschiedene diagnostische Parameter und klinische Faktoren, wie vorbestehende Lebererkrankungen, intraoperative Operationsmethoden, Tumorstadium und Allgemeinzustand des Patienten einbeziehen. Ferner müssen die Ergebnisse hinsichtlich weiterer Einflüsse wie neoadjuvanter Chemotherapie oder Pfortaderembolisation, Ernährungszustand, Raucheranamnese, Hämodialyse, Hämodynamik, genetischer Veranlagungen und viszeraler Hämodynamik untersucht werden, um die individuelle Genauigkeit und die Zuverlässigkeit des Testes zu verbessern. [70]

Dieser Algorithmus wurde retrospektiv in einer Studie mit 1170 Patienten mit elektiver Hepatektomie weiter analysiert. Bei Patienten mit normaler Leberfunktion ist ein verbleibendes Lebervolumen > 25 % ausreichend, um ein postoperatives Leberversagen zu verhindern und somit ist eine Resektion von < 2 Segmenten ohne präoperative Messung möglich. Bei eingeschränkter Leberfunktion besteht bisher

kein Konsens im Hinblick auf ein sicheres Residualvolumen nach Leberresektion. Für diese Patientengruppe und bei geplanter Resektion von > 2 Segmenten wurde der Algorithmus entwickelt. Es wird unterschieden zwischen präoperativen Werten < 140 µg/kg/h, 140 - 315 µg/kg/h und > 315 µg/kg/h. Bei normaler Leberfunktion (> 315 µg/kg/h) ist eine Resektion von bis zu vier Segmenten ohne Bedenken möglich. Bei Werten < 140 µg/kg/h kommt eine Resektion nicht in Frage, da sie zur Ausbildung eines Leberversagens sogar bei kleinen Resektionsvolumina neigen. Hier sollten andere Möglichkeiten in Betracht gezogen werden, wie neoadjuvante Chemotherapie oder Pfortaderembolisation. In der Gruppe mit mittlerer Leberfunktion (140 - 315 µg/kg/h) oder bei Resektion von mehr als vier Segmenten wird der zu erwartende LiMAx-Wert, ermittelt durch präoperative Volumen-/Funktionsanalyse, mit einbezogen. Anhand dieser Werte (< 80 µg/kg/h, 80 - 100 µg/kg/h, 100 - 150 µg/kg/h, > 150 µg/kg/h) kann das Mortalitätsrisiko abgeschätzt werden (38 %, 11 %, 2 %, 0 %). Operationen mit zu erwartenden Werten < 80 µg/kg/h sollten nach den Ergebnissen dieser Studie nicht durchgeführt werden. Der Bereich 80 – 100 µg/kg/h ist als kritisch einzustufen und alternative Therapien sollten erwogen werden. Ebenso ist intraoperativ eine Durchblutungsstörung (z.B. durch Pringle-Manöver) zu vermeiden. Resektionen mit zu erwartenden LiMAx-Werten > 100 µg/kg/h (1 % postoperative Mortalität) sind mit einem hohen Maß an Sicherheit möglich. Bei Ausgangswerten < 315 µg/kg/h und Vorliegen einer Cholestase sollte eine Re-Evaluation nach biliärer Drainage erfolgen. [33]

Die cut-off-Werte entsprachen denen, die in der bereits erwähnten Studie ermittelt wurden. Diese Studie zielte nun darauf ab, die Effekte dieser Selektion und das Outcome nach Einführung des Algorithmus zu untersuchen. Das postoperative Leberversagen wurde entsprechend der Definition der International Study Group of Liver Surgery mittels INR und Bilirubin am oder nach dem 5. postoperativen Tag definiert. Von den 1170 Patienten verstarben 68. 48 erfüllten die Kriterien eines Leberversagens, an dem 25 Patienten verstarben. Ein Patient verstarb nach notfallmäßiger Lebertransplantation. [33]

Trotz Anstieg des Anteils an komplexen (erweiterte Resektion oder begleitende Gallengangs- oder Gefäßrekonstruktion) Resektionen von 29,1 % 2006 auf 37,7 % 2011 sowie Leberzirrhotikern von 6,9 % auf 11,3 % (bei jedoch unverändertem

MELD-Score) und erhöhter Rate an Pfortaderembolisationen konnte nach Implementierung des LiMax-Algorithmus ein Abfall der Rate des postoperativen Leberversagens von 24,7 % auf 9 % und die assoziierte Mortalitätsrate von 4 % auf 0,9 % gesenkt werden. Damit scheint dieser Entscheidungsbaum eine valide Abschätzung des operativen Risikos zu ermöglichen und für Operateure eine individuelle und sichere Behandlungsstrategie darzustellen. [33]

Jedoch konnte auch für die ICG-Clearance-Messung in einer anderen Studie nach Implementierung in die präoperative Diagnostik eine signifikante Abnahme der postoperativen Mortalitätsrate ($p < 0.001$) verzeichnet werden. [81] Und, wie bereits erwähnt, wurde nach Einführung des Algorithmus nach Imamura et al. bei mehr als tausend Hepatektomien kein Sterblichkeitsfall beschrieben. [31]

Verschiedene Limitationen dieser Studien sind zum einen der Einfluss einer Verbesserung von Operationstechnik sowie prä- und postoperativem Management und zum anderen ist die Anzahl an Patienten, denen aufgrund des Algorithmus eine Operation versagt wurde, nicht bekannt. Es besteht daher auch hier ein niedriges Level of evidence. Weitere randomisierte kontrollierte Studien wären hilfreich, um deutlicher die Auswirkungen im Patientenmanagement durch Nutzung eines präoperativen Entscheidungsbaums zu untersuchen.

In unserer Studie ist die PDR_{ICG} den Parametern Bilirubin und TPZ in der Vorhersage einer postoperativen Leberinsuffizienz überlegen. Sie wies hierbei in der postoperativen Phase in der ROC Analyse signifikante Unterschiede auf. Dies kann vermutlich auf den Umstand zurückgeführt werden, dass während der Zeit auf der ICU Bilirubin und TPZ in größerem Maße von anderen Faktoren als von der Leberfunktion beeinflusst werden (z.B. Gabe von FFP, Medikamentenmetabolismus, Gabe von Erythrozytenkonzentraten) und im Falle des Bilirubins die langsame Eliminierungsgeschwindigkeit.

Die Kinetik der postoperativen Bilirubin und TPZ Werte wurde bereits von Balzan beschrieben [1]. In der vorliegenden Arbeit war die Höhe der postoperativen TPZ Werte am 1. POD minimal und stieg danach bis zum Erreichen präoperativer Werte am 5. POD an. Das Bilirubin stieg postoperativ bis zum 3. POD an und sank danach

langsam wieder ab, war aber am 7. POD immer noch erhöht. Wir haben eine signifikante Abnahme der PDR_{ICG} bis zum 4. POD verzeichnet. Im Vergleich mit Bilirubin und TPZ reagierte die PDR_{ICG} schneller im postoperativen Verlauf.

Auch andere Studien haben gezeigt, dass die ICG-Retentionsrate insbesondere in der frühen postoperativen Phase die postoperative Leberfunktion und Mortalität bei ausgedehnten Leberresektionen zuverlässig voraussagt [10, 21, 74, 80]. Jedoch besteht weiterhin ein niedriges Level of evidence [9, 42, 77].

Es wurden daher auch bezüglich weiterer Parameter Studien durchgeführt. So wurde kürzlich in einer Studie bei HCC-Patienten eine Überlegenheit der Thrombozytenwerte zur Vorhersage eines postoperativen Leberversagens gegenüber der ICG-Messung nachgewiesen, vor allem bei kleineren Resektionsvolumina. Auch diesbezüglich sind weitere Ergebnisse abzuwarten [73].

Eine andere Methode, um das Outcome nach Leberresektionen zu verbessern, ist eine Verbesserung der Behandlung des Leberversagens. Leberversagen und -insuffizienz nach Leberresektion sind immer noch schwierig zu definieren. Dies beruht auf den verschiedenen Erscheinungsbildern, die von einer intermittierenden Aszitesproduktion bis zum Multiorganversagen und Tod reichen.

In unserer Studie war die häufigste Erscheinungsform der postoperativen Leberfunktionsstörung eine Aszitesansammlung (> 1000 ml/d), welche häufiger auftrat als eine Gerinnungsstörung, Hyperbilirubinämie oder Enzephalopathie. Nur vier Patienten entwickelten ein Leberversagen mit Multiorganversagen. Bei all diesen Patienten war das Ergebnis des Leberversagens letal. Die meisten Todesfälle nach Leberresektion ereigneten sich in den ersten zwei Wochen nach Leberresektion [1].

Bisher gibt es keine standardisierte und pathophysiologisch begründete Behandlungsmethode einer Leberdysfunktion nach Leberresektion. Deshalb sollten sich die Bemühungen, die schädlichen Folgen eines Leberversagens zu minimieren, auf die ungünstigen Entwicklungen, die mit einem Leberversagen korrelieren, konzentrieren, welche wohl einen signifikanten Einfluss auf das Outcome haben.

Patienten mit einer Leberdysfunktion neigen zu septischen Komplikationen. Diese können wiederum selbst eine Verschlechterung der Leberfunktion triggern, woraus ein Circulus vitiosus resultiert. Deshalb ist es notwendig, bakterielle Infektionen sehr frühzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln. Ein anderes Problem stellt die Pfortaderthrombose dar, welche die Leberfunktion deutlich einschränkt. Eine frühe Erkennung der Pfortaderthrombose ermöglicht eine Rekanalisation der Pfortader durch eine Antikoagulationstherapie. Nicht zuletzt sollte erneut die Medikation im Hinblick auf eine mögliche Hepatotoxizität überdacht werden.

Ein großer Vorteil der Bestimmung der PDR_{ICG} besteht darin, dass das Ergebnis der Messung nach zehn Minuten verfügbar ist und die Messungen alle zwei Stunden wiederholt werden können. Dies bedeutet, dass die Leber fast ununterbrochen überwacht werden kann. Folglich kann das Auftreten einer postoperativen Leberdysfunktion früher diagnostiziert und eine sorgfältige Suche nach möglichen zugrunde liegenden Ursachen für das Leberversagen (z.B. Infektionen, Pfortaderthrombose, Medikamentenintoxikation) in die Wege geleitet werden. Weiterhin kann die Leberfunktion frühzeitig nach spezifischen Maßnahmen, wie der Gabe von Antibiotika zur Behandlung einer Infektion, Gabe von vasoaktiven Medikamenten zur Steigerung der Durchblutung im Splanchnikusgebiet, Antikoagulation zur Behandlung einer Thrombose oder Absetzen von bestimmten Medikamenten, gemessen werden.

Zusammenfassend konnten wir mit dieser Studie nachweisen, dass durch die PDR_{ICG} -Messung im Vergleich zur Bestimmung von Bilirubin und TPZ ein postoperatives Leberversagen oder eine -insuffizienz besser aufgezeigt werden kann. Wir empfehlen daher eine tägliche Messung der PDR_{ICG} , präoperativ und die ersten Tage nach Leberresektion bei Risikopatienten (vorbestehende Lebererkrankung, Resektionen > 30 % SLV). Wie in dieser Studie gezeigt wurde, kann das Auftreten einer postoperativen Leberdysfunktion mit einem cut-off Level von 12.6 %/min vorhergesagt werden. Daher besteht keine Notwendigkeit für tägliche PDR_{ICG} Messungen, wenn der PDR_{ICG} Wert deutlich oberhalb dieses Wertes liegt und es dem Patienten klinisch gut geht.

5.2 Lebertransplantation

ICG ist, wie bereits oben beschrieben, ein künstlicher Farbstoff, der von der Leber ohne extrahepatischen Metabolismus und Exkretion eliminiert wird. Deshalb hängt die Blutclearance vom Plasmavolumen, der Leberdurchblutung und der hepatozellulären Exkretionsrate ab.

Die PDR_{ICG} wird angewandt, um die Funktion der Spenderleber bei der Lebertransplantation zu bestimmen. In Tierstudien nahm die PDR_{ICG} signifikant nach OLTX ab und korrelierte gut mit hypotensiven Phasen und ischämischen Zeiten während der Entnahme des Spenderorgans [32]. In einer klinischen Studie zeigte die kurz vor der Entnahme gemessene PDR_{ICG} eine gute Korrelation zwischen dem Spenderalter und dem histologischen Score der Leberschäden. Außerdem war keine Beziehung der PDR_{ICG} zur TPZ und den Transaminasen erkennbar [40]. Weiterhin konnte bereits nachgewiesen werden, dass die PDR_{ICG} kurz vor der Entnahme im Vergleich mit der postoperativ gemessenen PDR_{ICG} bei angenommenen Transplantaten signifikant höher war als bei abgestoßenen Transplantaten. Dennoch zeigten zwei angenommene Transplantate eine $PDR_{ICG} < 15 \text{ %/min}$ und entwickelten eine PNF. [79]

Die PDR_{ICG} und die ICG-Clearance, welche dem Produkt aus PDR_{ICG} und dem Verteilungsvolumen des Farbstoffs entspricht, wurde in einer anderen Arbeit bei 19 Patienten, die sich einer OLTX unterzogen, gemessen. Die PDR_{ICG} wies pathologisch erniedrigte Werte vor der OLTX auf, die in der anhepatischen Phase weiter abfielen. Unmittelbar nach der Reperfusion stieg die PDR_{ICG} auf annähernd normale Werte an und fiel 24 Stunden nach OLTX geringfügig ab. Dennoch war die PDR_{ICG} 24 Stunden nach OLTX merklich höher als das Ausgangsniveau vor der OLTX. Weil das Plasmavolumen bis auf die Ausgangswerte angehoben wurde und auch intraoperativ auf diesem angehobenen Niveau blieb, tendierten die PDR_{ICG} Werte dazu, relativ gesehen, niedriger zu sein als die ICG-Clearance Werte. Dennoch war das perioperative Muster und der Zeitverlauf der PDR_{ICG} dem der ICG-Clearance sehr ähnlich. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass es begründet zu sein scheint, die PDR_{ICG} zu benutzen, welche unabhängig von der Menge an verabreichtem ICG ist. [76]

Eine weitere Thematik war die Fragestellung wie die PDR_{ICG} gemessen werden sollte, seit ein nicht invasiver Fingersensor für die routinemäßige klinische Überwachung verfügbar wurde. Es hat sich in verschiedenen Studien gezeigt, dass die nicht invasive transkutane Pulsdensitometrie gut mit der invasiven aortalen Fiberoptik oder mit der konventionellen invasiven ICG-Clearance Bestimmung durch die spectrophotometrischen Analyse verschiedener Blutproben korreliert [17, 28, 30, 62, 75].

Zusätzlich zu methodischen Betrachtungen die PDR_{ICG} Messungen betreffend haben manche Studien ihren Fokus auf die Rolle der PDR_{ICG} als Test für die Transplantatfunktion in der frühen postoperativen Phase gelegt. In einer vielseitigen Analyse der PDR_{ICG} und anderer Leberfunktionstests, im Hinblick auf das klinische Outcome nach 50 orthotopen Lebertransplantationen, war ein niedriger Wert vor allem am ersten postoperativen Tag nach der Transplantation messbar. Dieser korrelierte eng mit der Schwere des Konservierungsschadens, verlängerter Leberdysfunktion, septischen Komplikationen sowie einem längeren Aufenthalt auf der ICU und im Krankenhaus [75].

Da ICG ausschließlich über die Leber ausgeschieden wird, spiegelt eine niedrige PDR_{ICG} eine Durchblutungsstörung wider. Dass die ICG-Elimination damit einen guten Marker der primären Transplantatfunktion darstellt und die PDR_{ICG} Messung 24 Stunden nach einer OLTX eine Transplantatdysfunktion und andere Komplikationen frühzeitig anzeigt, ist auch von anderen Gruppen bestätigt worden [43, 55, 56, 58]. Ferner konnte zwischenzeitlich auch durch Kombination mit dem MELD-Score eine gute Vorhersage des Outcomes gezeigt werden [38]. Darüber hinaus wurde die Überlegenheit gegenüber einer Kombination aus Bilirubin und INR nachgewiesen [14]. Jedoch fehlen weiterhin sichere cut-off Level zur Vorhersage einer Transplantatdysfunktion [9, 77].

Die LiMax-Messung wurde ebenfalls im Rahmen von Lebertransplantationen untersucht. 99 Patienten mit Lebertransplantation wurden hierzu prospektiv evaluiert hinsichtlich der primären Endpunkte primärer Nonfunktion und initialer Dysfunktion mit Notwendigkeit einer operativen Reintervention innerhalb von zwei Tagen oder

Tod/Retransplantation innerhalb von 14 Tagen nach Lebertransplantation. Primäre Nonfunktion, als Subgruppe der initialen Dysfunktion, wurde definiert als schwere Form eines Reperfusionschadens, resultierend in einem irreversiblen Transplantatversagen ohne erkennbare technische oder immunologische Genese und stellte mit einer Rate von 4 - 8 % den häufigsten Grund einer frühzeitigen Retransplantation dar. Die LiMAX-Messung wurde mit der ICG-Bestimmung und konventionellen Parametern hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft verglichen. Das Outcome wurde 90 Tage postoperativ dokumentiert. [46]

Bei Patienten mit initialer Dysfunktion zeigten sich signifikant erniedrigte LiMAX-Werte (43 ± 18 gegenüber 184 ± 98 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, $p < 0,001$) unmittelbar nach der Transplantation. Dem gegenüber war die PDR_{ICG} nur leicht erniedrigt ($11,8 \pm 6,1$ gegenüber $15,5 \pm 6,4$ $\%/\text{min}$, $p = 0,200$). Es konnten ebenfalls signifikante Unterschiede für Bilirubin, Ammoniak, GLDH und INR nachgewiesen werden. Jedoch ergab eine multivariante Analyse, dass LiMAX den einzigen unabhängigen Prädiktor darstellt mit einer mehr als 4-fach höheren funktionellen Kapazität bei Patienten ohne initiale Dysfunktion ($p = 0,008$) und einer AUC-ROC von 0,96 für den besten cut-off von 64 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Bilirubin, stark beeinflusst von den präoperativen Werten, zeigte sich direkt postoperativ ungeeignet, erst nach drei bis fünf Tagen konnte es ein Transplantatversagen anzeigen. Die INR war stärker mit der Transplantatfunktion assoziiert, jedoch wird sie, wie bereits beschrieben, beeinflusst von Blutungen, intravasaler Gerinnung oder inadäquater medikamentöser Therapie sowie Gerinnungssubstitution. In dieser Studie konnte für die ICG-Messung direkt nach Transplantation kein Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne initiale Dysfunktion erhoben werden, wobei lediglich 23 Patienten in die Analyse eingingen. [46]

Des Weiteren erfolgte eine Analyse hinsichtlich primärer Nonfunktion am ersten postoperativen Tag. Diese war mit der niedrigsten funktionellen Kapazität behaftet und auch während des follow-up nicht auf LiMAX-Werte > 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ansteigend und somit sehr frühzeitig erkennbar. Es wurde für die LiMAX-Messung am 1. POD für den besten cut-off von 43 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ eine AUC-ROC von 0,992 ermittelt. Durch Kombination mit den unmittelbar nach Transplantation erhobenen Messwerten ließ sich die primäre Nonfunktion mit einer Sensitivität von 1,0 (0,31 - 1,0) und einem positiven prädiktiven Wert von 1,0 (0,31 - 1,0) vorhersagen. In zwei Fällen bewegten sich die

initialen PDR_{ICG} -Werte bei PNF innerhalb der normalen Range, zeigten aber abnehmende Werte am 1. POD ($p = 0,003$) und 3. POD ($p < 0,001$). Obwohl die GOT und GPT in vielen Scoringssystem erfasst sind und einen Konservierungsschaden wiedergeben ist dieser nicht mit der Transplantatfunktion gleich zu setzen [19]. Die GOT zeigte trotz hoher Sensitivität insuffiziente prädiktive Werte. Durch den LiMAx ließ sich innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden eine PNF signifikant besser voraussagen. [46]

Auch im Vergleich mit den von uns erhobenen Daten bei denen sich für den besten cut-off Wert von $< 12,6$ %/min für die höchsten PDR_{ICG} -Werte in der Vorhersage einer TDF/PNF eine AUC-ROC von 0,840, eine Sensitivität von 77,8 %, eine Spezifität von 83,3 % und ein positiver prädiktiver Wert von 87,5 % ergab, erbrachte die Bestimmung der LiMAx-Werte in dieser Studie bessere Ergebnisse. Eine weitere Studie konnte jedoch für die PDR_{ICG} in der Vorhersage einer schweren Transplantatdysfunktion eine ROC-AUC von 0,94 für die unmittelbar postoperativ und 0,96 für die am 1. POD bestimmten Messwerte ermittelt werden [56].

Eine Beurteilung der frühen Transplantatfunktion scheint mittels LiMAx-Test innerhalb der ersten 24 Stunden nach Transplantation effektiv möglich zu sein und somit einen adäquaten Prediktor für das individuelle Outcome darzustellen. Dies kann das postoperative Monitoring der Transplantatfunktion und dadurch die Identifizierung von Patienten mit drohendem Transplantatversagen vor Auftreten einer klinischen Symptomatik verbessern. [46]

Auch technische Komplikationen wie eine Thrombose der Art. hepatica, eine Pfortaderthrombose und schwere Blutungen können durch Beeinflussung der Transplantatdurchblutung zu einem Transplantatversagen führen und haben so neben der frühen Transplantatfunktion einen großen Einfluss auf die Prognose und das klinische Outcome nach Transplantation. Bei Auftreten eines Transplantatversagens ist die Entscheidung wichtig, ob eine Reoperation/-transplantation notwendig oder eine Erholung möglich ist. Bei Vorliegen vaskulärer Probleme kann die LiMAx-Testung in der Entscheidung, ob eine Reoperation erfolgen sollte, hilfreich sein. Es trat jedoch auch eine relevante Anzahl falsch-positiver Ergebnisse für das Vorliegen einer initialen Dysfunktion auf. Von diesen Patienten erhielt die Mehrzahl eine hochdosierte Katecholamintherapie. Hierdurch

könnte eine Beeinträchtigung der Leberdurchblutung bestehen und damit zu einer Unterschätzung der Transplantatfunktion führen. Innerhalb von weniger als 24 Stunden war jedoch in dieser Gruppe ein Anstieg der LiMAX-Werte zu verzeichnen. Zudem war sie mit einer längeren Intensivdauer, einer höheren Rate an Nierenversagen und einer verzögerten Regeneration der Leberfunktion assoziiert. [46]

Limitationen dieser Studie liegen im Studienprotokoll, dass beobachtend gestaltet war und in der retrospektiven Analyse der Patientengruppe mit initialer Dysfunktion, die retrospektiv anhand der Patientengeschichte definiert wurde. Außerdem wurden die durch den LiMAX-Test vorhergesagten Komplikationen auch ohne diese diagnostische Information erfolgreich behandelt. Daher lässt sich der positive Effekt der LiMAX-Messung nach Transplantation lediglich abschätzen. Auch können spätere vaskuläre Komplikationen nicht vorhergesagt werden. Dies würde wiederholte postoperative Untersuchungen erfordern. Welche Relevanz die Beeinflussung der Messwerte durch extrahepatische Faktoren wie Katecholamine, CO₂-Produktion und Veränderungen im Körpergewicht hat, muss weitergehend untersucht werden. Des Weiteren erfolgt im klinischen Alltag die Evaluation der Transplantatfunktion durch alle zur Verfügung stehenden Informationen wie Patientenanamnese, Organbeschaffenheit, Ischämiezeit, intraoperative Galleproduktion etc. und nicht wie in dieser Analyse, in der das diagnostische Vorgehen auf einzelne Parameter reduziert wurde. Durch eine post hoc Festlegung der cut-off Werte wird die diagnostische Genauigkeit überschätzt. Daher müssen diese LiMAX cut-off Werte im Rahmen weiterer prospektiver Studien bestätigt werden. [46]

In unserer Arbeit wurde bei der Kalkulation der AUC der ROC Kurven zur Aufdeckung einer Transplantatdysfunktion/primärer Nonfunktion die höchste AUC für die PDR_{ICG} im Vergleich mit Bilirubin und TPZ gemessen. Obwohl Bilirubinwerte von > 10 mg/dl dazu genutzt werden, eine Transplantatdysfunktion zu definieren und deshalb das Bilirubin ein Teil der Outcomekriterien der ROC Analyse ist, war die AUC von Bilirubin niedriger verglichen mit der AUC von PDR_{ICG}. Ein Nachteil des Bilirubins mag seine relativ lange Halbwertszeit sein. Die relativ niedrige AUC der TPZ kann durch die Tatsache erklärt werden, dass es sehr stark von den Blutungszeiten sowie der Gabe von FFPs beeinflusst wird. Insbesondere in der Initialphase unmittelbar nach der OLTX haben wir in dieser Studie herausgefunden,

dass die Interpretation der TPZ Werte sehr irreführend sein kann und niedrige TPZ Werte mit einer annähernd normalen PDR_{ICG} assoziiert sein können. Folglich besteht der große Vorteil im Vergleich mit Bilirubin und TPZ darin, dass der Marker deutliche Unterschiede, selbst bei normalen Bilirubin- und TPZ -Werten, zeigt.

Sowohl PNF als auch TDF und fulminantes Leberversagen wurden in der vorgelegten Studie mit der MARS-Therapie behandelt. Da es keinen Anstieg der niedrigen Werte in der Nonfunktionsgruppe gab, bleibt die Effizienz der MARS-Therapie bei PNF und fulminantem Leberversagen neben der Entgiftung fraglich. Im Gegensatz hierzu spricht die signifikante Verbesserung der PDR_{ICG} bei Patienten in der Gruppe mit Transplantatdysfunktion für das Konzept der MARS-Therapie bei post-OLT Transplantatdysfunktion. Nichtsdestotrotz konnte die MARS-Therapie in dieser Gruppe die Bilirubinausscheidung nicht verbessern, da kein signifikanter Unterschied der Bilirubinkonzentration in der gesammelten Galleflüssigkeit nachweisbar war. Dadurch, dass die Serumbilirubinkonzentration durch MARS-Therapie selbst erniedrigt wird, ist die PDR_{ICG} offensichtlich ein besserer Marker für die Überwachung der Leberfunktion während der MARS-Therapie.

Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei ICG um ein organisches Anion wie Bilirubin handelt, wird seine hepatische Aufnahme an der basolateralen Membran der Hepatozyten wahrscheinlich über die gleichen Transportproteine vermittelt [35]. Deshalb kann eine Erniedrigung der Serumbilirubinkonzentration durch die MARS-Therapie die Anzahl an Bindungsstellen für die hepatozelluläre Aufnahme erhöhen. Dennoch ist eine Leber, die ausgeprägt geschädigt ist, unfähig ICG aufzunehmen, weil dieser Prozess ATP abhängig ist. Dies resultiert in einer niedrigen PDR_{ICG} . [7]

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Überwachung mittels PDR_{ICG} der Messung der Bilirubin und TPZ Werte überlegen ist, um eine Transplantatdysfunktion und primäre Nonfunktion festzustellen; insbesondere bei Patienten mit PNF und TDF, die sich einer MARS-Therapie unterziehen, scheint sie besser die Transplantatfunktion widerzuspiegeln.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Balzan S, Belghiti J, Farges O, et al. The "50-50-Criteria" on postoperative day 5. An accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005; 242:824-829
- 2 Beck J, Schultz E. The use of relative operating characteristic (ROC) curves in test performance evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:13-20
- 3 Befeler AS, Palmer DE, Hoffman M, Longo W, Solomon H, Di Bisceglie AM. The safety of intra-abdominal surgery in patients with cirrhosis: model for end-stage liver disease score is superior to Child-Turcotte-Pugh classification in predicting outcome. *Arch Surg* 2005 Jul;140(7):650-4
- 4 Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000; 191:38-46
- 5 Bundesärztekammer: Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG, unter http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx20150424.pdf (Stand 04.08.2016)
- 6 Chatzicostas Constantinos, Roussomoustakaki Maria, Notas Georgios, Vlachonikolis Ioannis G, Samonakis Demetrios, Romanos John, Vardas Emmanouel and Kouroumalis Elias A. A comparison of Child-Pugh, APACHE II and APACHE III scoring systems in predicting hospital mortality of patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol* 2003; 3:7
- 7 Chijiwa K, Mizuta A, Ueda J, Takamatsu Y, Nakamura K, Watanabe M, Kuroki S, Tanaka M. Relation of biliary bile acid output to hepatic adenosine triphosphate level and biliary indocyanine green excretion in humans. *World J Surg* 2002; 26:457-461
- 8 Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964; 1:1-85
- 9 De Gasperi Andrea, Mazza Ernestina and Prosperi Manlio. Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery? *World J Hepatol* 2016; 8(7): 355–367
- 10 De Liguori Carino N, O'Reilly DA, Dajani K, Ghaneh P, Poston GJ, Wu AV. Perioperative use of the LiMON method of indocyanine green elimination

- measurement for the prediction and early detection of post-hepatectomy liver failure. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(9):957-62
- 11 Deutsche Stiftung Organtransplantation: Jahresberichte und Grafiken: Organspende und Transplantation in Deutschland 2015, PDF Download: DSO_JB_2015_Web_2.pdf, unter <http://www.dso.de/servicecenter/downloads/jahresberichte-und-grafiken.html> (Stand 04.08.2016)
 - 12 Deutsche Stiftung Organtransplantation: Lebertransplantation, unter <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/lebertransplantation.html> (Stand 04.08.2016)
 - 13 Deutsche Stiftung Organtransplantation: Warteliste und Vermittlung, unter <http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/warteliste-und-vermittlung/leber.html> (Stand 04.08.2016)
 - 14 Du Z, Wei Y, Chen K, Chen X, Zhang Z, Li H, Ma Y, Li B. Risk factors and criteria predicting early graft loss after adult-to-adult living donor liver transplantation. *J Surg Res* 2014; 187(2):673-82
 - 15 Du ZG, Li B, Wei YG, Yin J, Feng X, Chen X. A new scoring system for assessment of liver function after successful hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011; 10(3):265-9
 - 16 European liver transplant registry (ELTR): Mortality and retransplantation, unter <http://www.eltr.org/Mortality-and-retransplantation.html> (Stand 04.08.2016)
 - 17 Faybik P, Krenn C, Baker A, Lahner D, Berlakovich G, Steltzer H, Hetz H. Comparison of invasive and non-invasive measurement of plasma disappearance rate of indocyanine green in patients undergoing liver transplantation: a prospective investigator-blinded study. *Liver Transpl* 2004; 10:1060-1064
 - 18 Feng HL, Li Q, Wang L, Yuan GY, Cao WK. Indocyanine green clearance test combined with MELD score in predicting the short-term prognosis of patients with acute liver failure. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014; 13(3):271-5
 - 19 Glanemann M, Langrehr JM, Stange BJ, Neumann U, Settmacher U, Steinmüller T, Neuhaus P. Clinical implications of hepatic preservation injury after adult liver transplantation. *Am J Transplant* 2003 Aug; 3(8):1003-9
 - 20 Giannaris Savvas (1999). Einfluß von Dexamethason auf die perioperative Volumenkonstellation koronarchirurgischer Patienten, Anwendung optimierter Indikatordilutionsmethoden zur quantitativen Erfassung verschiedener

Flüssigkeitskompartimente. Dissertation der medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen

- 21 Greco Elisa, Nanji Sulaiman, Bromberg Irvin L, Shah Shimul, Wei Alice C, Moulton Carol-Anne, Greig Paul D, Gallinger Steven and Cleary Sean P. Predictors of peri-operative morbidity and liver dysfunction after hepatic resection in patients with chronic liver disease. *HPB (Oxford)* 2011; 13(8): 559–565
- 22 Gupta S, Chawla Y, Kaur J, Saxena R, Duseja A, Dhiman RK, Choudhary NS. Indocyanine green clearance test (using spectrophotometry) and its correlation with model for end stage liver disease (MELD) score in Indian patients with cirrhosis of liver. *Trop Gastroenterol* 2012; 33(2):129-34
- 23 Hashimoto M, Watanabe G. Hepatic parenchymal cell volume and the indocyanine green tolerance test. *J Surg Res* 2000; 92:222-227
- 24 Hashimoto M, Watanabe G. Simultaneous measurement of effective hepatic blood flow and systemic circulation. *Hepato-Gastroenterology* 2000; 47:1669-1674
- 25 Herold Gerd (2015): *Innere Medizin 2015*. Köln (S. 40, 515, 555ff)
- 26 Herold Volker (2013): *Internistische Intensivmedizin*. Regensburg (S.503, 662f)
- 27 Hetz H, Faybik P, Berlakovich G, Baker A, Bacher A, Burghuber C, Sandner S, Seltzer H, Krenn G. Molecular absorbent recirculating system in patients with early allograft dysfunction after liver transplantation: A pilot study. *Liver Transpl* 2006; 12:1357-1364
- 28 Hsieh C, Chen C, Chen T, Yu J, Shen K, Chang T, Liu Y. Accuracy of indocyanine green pulse spectrophotometry clearance test for liver function prediction in transplanted patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10:2394-2396
- 29 Hwang S, Ha TY, Song GW, Jung DH, Ahn CS, Moon DB, Kim KH, Lee YJ, Lee SG. Quantified Risk Assessment for Major Hepatectomy via the Indocyanine Green Clearance Rate and Liver Volumetry Combined with Standard Liver Volume. *J Gastrointest Surg* 2015; 19(7):1305-14
- 30 Imai T, Takahashi K, Goto F, Morishita Y. Measurement of blood concentration of indocyanine green by pulse dye densitometry – comparison with the conventional spectrophotometric method. *J Clin Monit Comput* 1998; 14:477-484
- 31 Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al.. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003; 138:1198-1206

- 32 Jamanaka N, Okamoto E, Kato T, Sasase S, Oriyama T, Fujimoto J, Furukawa K, Kawamura E, Tomoda F, Tanaka T, Ichikawa N. Usefulness of monitoring the ICG retention rate as an early indicator of allograft function in liver transplantation. *Transpl Proceedings* 1992; 24:1614-1617
- 33 Jara M, Reese T, Malinowski M, Valle E, Seehofer D, Puhl G, Neuhaus P, Pratschke J, Stockmann M. Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAx algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB (Oxford)* 2015; 17(7):651-8
- 34 Jarnagin W, Gonen M, Fong Y, et al.. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection. Analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002; 236:397-407
- 35 Keppler D, König J. Hepatic secretion of conjugated drugs and endogenous substances. *Semin Liver Dis* 2000; 20:265-270
- 36 Klinikum der Universität München, Lebertransplantation: 90-Tage Patientenüberleben in Abhängigkeit vom labMELD, unter <http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Klinik-fuer-Allgemeine-Viszeral-Transplantations-Gefaess-und-Thorax-Chirurgie/de/0600-fachgebiete/transplantationschirurgie/lebertransplantation/index.html> (Stand 10.12.2016)
- 37 Klinikum der Universität München, Leberzentrum München: Meld-Score-Rechner, unter http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Leberzentrum/de/meld_score_rechner/index.html (Stand 04.08.2016)
- 38 Klinzing S, Brandi G, Stehberger PA, Raptis DA, Béchir M. The combination of MELD score and ICG liver testing predicts length of stay in the ICU and hospital mortality in liver transplant recipients. *BMC Anesthesiol* 2014; 14:103
- 39 Knaus WA. APACHE 1978-2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections. *Arch Surg* 2002; 137(1):37-41
- 40 Koneru B, Leevy C, Klein K, Zweil P, Wilson D. Indocyanine green clearance in the evaluation of donor livers. *Transpl Proceedings* 1993; 25:1919-1920
- 41 Lam C, Fan S, Lo C, Wong J: Major hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with an unsatisfactory indocyanine green clearance test. *Br J Surg* 1999; 86:1012-1017

- 42 Levesque E, Martin E, Dudau D, Lim C, Dhonneur G, Azoulay D. Current use and perspective of indocyanine green clearance in liver diseases. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2016; 35(1):49-57
- 43 Levesque E, Saliba F, Benhamida S, Ichaï P, Azoulay D, Adam R, Castaing D, Samuel D. Plasma disappearance rate of indocyanine green: a tool to evaluate early graft outcome after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15(10):1358-64
- 44 Lock JF, Kotobi AN, Malinowski M, Schulz A, Jara M, Neuhaus P, Stockmann M. Predicting the prognosis in acute liver failure: results from a retrospective pilot study using the LiMAx test. *Ann Hepatol* 2013; 12(4):556-62
- 45 Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Hoppe S, Röhl RI, Niehues SM, Neuhaus P, Stockmann M. Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397(8):1297-304
- 46 Lock JF, Schwabauer E, Martus P, Videv N, Pratschke J, Malinowski M, Neuhaus P, Stockmann M. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver Transpl* 2010; 16(2):172-80
- 47 Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo (2012): *Harrisons Innere Medizin*. ABM Wissenschaftsverlag, Berlin (S. 2730, 2734-35, 2814, 2816)
- 48 Malinowski M, Jara M, Lüttgert K, Orr J, Lock JF, Schott E, Stockmann M. Enzymatic liver function capacity correlates with disease severity of patients with liver cirrhosis: a study with the LiMAx test. *Dig Dis Sci* 2014; 59(12):2983-91
- 49 Markgraf R, Deuschinoff G, Pientka L, Scholten T. Intensive care medicine for elderly patients: how applicable are the APACHE III and III score systems? *Z Gerontol Geriatr* 1999; 32(3):193-9
- 50 Medizinische Hochschule Hannover: Lebertransplantation, unter: <http://www.mh-hannover.de/444.98.html> (Stand 04.08.2016)
- 51 Mullin E, Metcalfe M, Maddern G. How much liver resection is too much? *Am J Surg* 2005; 190:87-97
- 52 Nonami T, Nakao A, Kurokawa T, et al.. Blood loss and ICG clearance as best prognostic markers of post-hepatectomy liver failure. *Hepato-Gastroenterology* 1999; 46:1669-1672
- 53 Ohwada S, Kawate S, Hamada K, et al.. Perioperative real-time monitoring of indocyanine green clearance by pulse spectrophotometry predicts remnant liver

- functional reserve in resection of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2006; 93:339-346
- 54 Okochi O, Kaneko T, Sugimoto H, Inoue S, Takeda S, Nakao A. ICG pulse spectrophotometry for perioperative liver function in hepatectomy. *J Surg Res* 2002; 103:109-113
- 55 Olmedilla L, Lisbona CJ, Pérez-Peña JM, López-Baena JA, Garutti I, Salcedo M, Sanz J, Tisner M, Asencio JM, Fernández-Quero L, Bañares R. Early Measurement of Indocyanine Green Clearance Accurately Predicts Short-Term Outcomes After Liver Transplantation. *Transplantation* 2016; 100(3):613-20
- 56 Olmedilla L, Pérez-Peña JM, Ripoll C, Garutti I, de Diego R, Salcedo M, Jiménez C, Bañares R. Early noninvasive measurement of the indocyanine green plasma disappearance rate accurately predicts early graft dysfunction and mortality after deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15(10):1247- 53
- 57 Pape-Becker Christine (2007): Bedeutung des extrakorporalen Leberunterstützungssystems MARS bei Patienten mit einem akuten Leberversagen. Dissertation der medizinischen Fakultät des Saarlandes
- 58 Pelvrís J, Jalan R, Bzeizi K, Dollinger M, Lee A, Garden O, Hayes P. Indocyanine green clearance reflects reperfusion injury following liver transplantation and is an early predictor of graft function. *J Hepatol* 1999; 30:142-148
- 59 Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al.: Transection of the esophagus in bleeding esophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:648-652
- 60 Pulsion medical systems: Plasmaverschwinderate (PDR), unter <http://www.pulsion.com/deutsch/critical-care/parameter/pdr/> (Stand 04.08.2016)
- 61 Ren Z, Xu Y, Zhu S. Indocyanine green retention test avoiding liver failure after hepatectomy for hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(115):782-4
- 62 Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of invasive and non-invasive measurements of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics. *Intensive Care Med* 2000; 26:1553-1556
- 63 Sato S, Miyake T, Mishiro T, et al.. Kinetics of indocyanine green removal from blood can be used to predict the size of the area removed by radiofrequency ablation of hepatic nodules. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:1714-1719
- 64 Schindl M, Redhead D, Fearon K, Garden O, Wigmore, on behalf of the Edinburgh liver surgery and transplantation experimental research group

- (eLISTER). The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut* 2005; 54:289-296
- 65 Schoonjans F, Zalata A, Depuydt C, Comhaire F. MedCalc: a new computer program for medical statistics. *Comp Meth Prog Biomed* 1995; 48:257-262
- 66 Sheng QS, Lang R, He Q, Yang YJ, Zhao DF, Chen DZ. Indocyanine green clearance test and model for end-stage liver disease score of patients with liver cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8(1):46-9
- 67 Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin W, DeMatteo R, Schwartz L, et al.. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:325-330
- 68 Silbernagel Stefan, Lang Florian (1998): Taschenatlas der Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (S. 170)
- 69 Silbernagel Stefan, Lang Florian (1998): Taschenatlas der Pathophysiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (S. 118)
- 70 Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB (Oxford)* 2010; 12(2):139-46
- 71 Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, Lehmann S, Niehues SM, Schwabe M, Lemke AJ, Neuhaus P. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. *Ann Surg* 2009; 250(1):119-25
- 72 Thomas MN, Weninger E, Angele M, Bösch F, Pratschke S, Andrassy J, Rentsch M, Stangl M, Hartwig W, Werner J, Guba M. Intraoperative simulation of remnant liver function during anatomic liver resection with indocyanine green clearance (LiMON) measurements. *HPB (Oxford)* 2015; 17(6):471-6
- 73 Tomimaru Y, Eguchi H, Gotoh K, Kawamoto K, Wada H, Asaoka T, Noda T, Yamada D, Ogawa H, Umeshita K, Nagano H, Doki Y, Mori M. Platelet count is more useful for predicting posthepatectomy liver failure at surgery for hepatocellular carcinoma than indocyanine green clearance test. *J Surg Oncol* 2016; 113(5):565-9
- 74 Tralhao JG, Hoti E, Oliveiros B, Botelho MF, Sousa FC. Study of perioperative liver function by dynamic monitoring of ICG-clearance. *Hepatogastroenterology* 2012; 59(116):1179-83

- 75 Tsubono T, Todo S, Jabbour N, Mioe A, Warty V, Demetris A, Starzl T. Indocyanine green elimination test in orthotopic liver recipients. *Hepatology* 1996; 24:1165-1171
- 76 Von Spiegel T, Scholz M, Witasch G, Hering R, Allen SJ, Wood P, Hoefft A. Perioperative monitoring of indocyanine green clearance and plasma disappearance rate in patients undergoing liver transplantation. *Anaesthesist* 2002; 51:359-366
- 77 Vos JJ, Wietasch JK, Absalom AR, Hendriks HG, Scheeren TW. Green light for liver function monitoring using indocyanine green? An overview of current clinical applications. *Anaesthesia*. 2014; 69(12):1364-76
- 78 Werth Marco (2005): Leberdysfunktion bei Patienten mit schwerer Sepsis: Stellenwert der Indozyanin-Grün Elimination verglichen mit traditionellen Laborparametern zur Einschätzung der Leberleistung und Integrität. Dissertation der medizinischen Fakultät des Saarlandes
- 79 Wesslau C, Krüger R, May G. Clinical investigations using indocyanine green clearance for evaluation of liver function in organ donors. *Transplantation* 1994; 5:7-9
- 80 Yokoyama Y, Ebata T, Igami T, Sugawara G, Mizuno T, Yamaguchi J, Nagino M. The Predictive Value of Indocyanine Green Clearance in Future Liver Remnant for Posthepatectomy Liver Failure Following Hepatectomy with Extrahepatic Bile Duct Resection. *World J Surg* 2016; 40(6):1440-7
- 81 Yokoyama Y, Nishio H, Ebata T, Igami T, Sugawara G, Nagino M. Value of indocyanine green clearance of the future liver remnant in predicting outcome after resection for biliary cancer. *Br J Surg* 2010; 97(8):1260-8
- 82 Zhan T, Stremmel W. The diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(10):180-7
- 83 Zipprich A, Kuss O, Rogowski S, Kleber G, Lotterer E, Seufferlein T, Fleig WE, Dollinger MM. Incorporating indocyanin green clearance into the Model for End Stage Liver Disease (MELD-ICG) improves prognostic accuracy in intermediate to advanced cirrhosis. *Gut* 2010; 59(7):963-8

7. Publikationen/Danksagung

7.1 Publikationen

Scheingraber S, Richter S, Igna D, Flesch S, Kopp B, Schilling MK.

Indocyanine green disappearance rate is the most useful marker for liver resection.

Hepatogastroenterology. 2008 Jul-Aug;55(85):1394-9.

Scheingraber S, Richter S, Igna D, Girndt M, Flesch S, Kleinschmidt S, Schilling MK.

Indocyanine green elimination but not bilirubin indicates improvement of graft function during MARS therapy.

Clin Transplant. 2007 Nov-Dec;21(6):689-95.

7.2 Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen, die zum Gelingen meiner Doktorarbeit beigetragen haben.

Ich danke im Besonderen meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Matthias Glanemann für die unkomplizierte Übernahme meiner Doktorarbeit und dafür, dass er mir stets hilfreich mit Ratschlägen zur Seite stand sowie für die Überarbeitung und Korrektur dieser Arbeit.

Prof. Dr. med. Martin Schilling und Herrn Dr. med. Stefan Scheingraber danke ich für das Überlassen des Themas und ihre anfängliche Unterstützung.

Mein Dank gilt zudem der Studienassistentin Berit Kopp für die immer freundliche und unkomplizierte Zusammenarbeit sowie dem gesamten Team der Intensivstation AN-01 und allen Kollegen und Kolleginnen der Abteilung für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikum des Saarlandes, die an dieser Arbeit beteiligt waren.

Ich bin dankbar für das Verständnis und den Rückhalt meiner Familie. Vor allem danke ich meinen Eltern für ihre Liebe, Fürsorge und stetige Unterstützung. Während der Fertigstellung dieser Arbeit gab mir mein Vater immer Mut und Zuspruch. Meinem Mann Martin, der immer meine Stütze ist, danke ich für seine Liebe und dafür, dass er es immer schafft mich aufzuheitern.