

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie

der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Ergebnisse der Leberchirurgie in Zirrhose
an der Universitätsmedizin Mainz**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der

Medizin

der Universitätsmedizin

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Lea Sophie Penzkofer

aus Würth an der Donau

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

30. Juni 2020

Widmung

Meiner Mama, meinem Opa und meiner Oma.

**Und sinkt der letzte Falter in die Tiefe,
die letzte Neige und das letzte Weh,
bleibt doch der große Chor, der weiterrief:
die Himmel wechseln ihre Sterne – geh.**

Gottfried Benn

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	- I -
Abbildungsverzeichnis	- II -
I) Einleitung	- 1 -
II) Literaturdiskussion	- 2 -
2.1) Leber – Anatomie und Funktion	- 2 -
2.2) Leberzirrhose	- 2 -
2.2.1) Definition	- 2 -
2.2.2) Ätiologie	- 2 -
2.2.3) Diagnostik und Staging	- 3 -
2.2.4) Klinik	- 4 -
2.2.5) Stadieneinteilung	- 7 -
2.3) Hepatozelluläres Karzinom	- 11 -
2.3.1) Epidemiologie	- 11 -
2.3.2) Therapie	- 11 -
2.4) Kolorektale Lebermetastasen	- 16 -
2.4.1) Epidemiologie	- 16 -
2.4.2) Therapie	- 16 -
2.4.3) Outcome	- 16 -
2.5) Präoperativer Zustand	- 18 -
2.5.1) Charlson Comorbidity Index	- 18 -
2.5.2) ASA-Score	- 19 -
2.6) Postoperative Komplikationen	- 20 -
2.6.1) Allgemeine postoperative Komplikationen	- 20 -
2.6.2) Klassifikation des postoperativen Leberversagens	- 22 -
2.7) Die postoperative Leberfunktion	- 24 -
2.7.1) Präoperative Faktoren	- 24 -
2.7.2) Intraoperative Faktoren	- 27 -
2.7.3) Verbesserung der postoperativen Leberfunktion	- 28 -
III) Material und Methoden	- 30 -
3.1) Datenerhebung	- 30 -
3.2) Kollektiv	- 30 -
3.3) Methodik	- 31 -
3.3.1) Erfasste Aspekte	- 31 -

3.3.2) Leberfunktion	- 31 -
3.3.3) Komplikationen	- 32 -
3.4) Statistik	- 32 -
IV) Ergebnisse	- 34 -
4.1) Patientenkollektiv	- 34 -
4.2) Komorbiditäten	- 36 -
4.3) Präoperative Leberfunktion	- 41 -
4.4) Allgemeine postoperative Komplikationen	- 43 -
4.5) Spezielle postoperative Komplikationen	- 49 -
4.6) Das Resektionsausmaß	- 51 -
4.7) Präoperative Prädiktoren	- 52 -
V) Diskussion	- 64 -
5.1) Patientenkollektiv	- 64 -
5.1.1) Alter und Geschlecht	- 64 -
5.1.2) Größe und Gewicht	- 65 -
5.2) Komorbiditäten	- 66 -
5.2.1) Diabetes mellitus	- 66 -
5.2.2) Lebererkrankung	- 67 -
5.2.3) Charlson Comorbidity Index – Gesamtpunktwert	- 67 -
5.3) Die präoperative Leberfunktion	- 69 -
5.3.1) Leberdekompensation	- 69 -
5.3.2) Präoperativer MELD-Score	- 70 -
5.4) Postoperative Komplikationen	- 71 -
5.4.1) Allgemeine postoperative Komplikationen	- 71 -
5.4.2) Postoperative Leberfunktionsstörungen	- 71 -
5.5) Morbidität und Mortalität nach der Clavien-Dindo-Klassifikation	- 73 -
5.6) Präoperative Vorhersage der Morbidität und Mortalität	- 77 -
5.6.1) MELD-Score und Charlson Comorbidity-Index	- 77 -
5.6.2) Child-Pugh-Turcotte-Score	- 80 -
VI) Zusammenfassung	- 84 -
Literaturverzeichnis	- 86 -
Danksagung	- 92 -
Curriculum Vitae	- 93 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika	- 34 -
Tabelle 2: Patientencharakteristika – P-Werte	- 34 -
Tabelle 3: Charlson Comorbidity Index - Übersicht	- 36 -
Tabelle 4: Charlson Comorbidity Index – P-Werte	- 40 -
Tabelle 5: Leberdekompensation präoperativ	- 41 -
Tabelle 6: MELD-Score präoperativ	- 42 -
Tabelle 7: Allgemeine postoperative Komplikationen	- 43 -
Tabelle 8: Postoperative Komplikationen nach Clavien und Dindo	- 44 -
Tabelle 9: MELD-Score postoperativ	- 45 -
Tabelle 10: Delta MELD-Score	- 48 -
Tabelle 11: Postoperative Leberfunktionsstörung Tag 5	- 49 -
Tabelle 12: Resektionsausmaß	- 51 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Child-Pugh-Turcotte-Score	- 8 -
Abbildung 2: Barcelona Clinic Liver Cancer Kriterien. Nach (35)	- 13 -
Abbildung 3: Clavien-Dindo-Klassifikation, nach (52)	- 21 -
Abbildung 4: Aussagekraft der Area under the curve	- 33 -
Abbildung 5: Charlson Comorbidity Index - Gesamtwert	- 38 -
Abbildung 6: Charlson Comorbidity Index – Subgruppen	- 39 -
Abbildung 7: Delta-MELD-Score	- 46 -
Abbildung 8: Delta-MELD-Score – Subgruppen	- 47 -
Abbildung 9: Präoperativer MELD-Score für postoperative Morbidität	- 52 -
Abbildung 10: Präoperativer MELD-Score für postoperative Mortalität	- 53 -
Abbildung 11: Präoperativer MELD-Score für Delta-MELD-Score \leq des Medians	- 54 -
Abbildung 12: Präoperativer MELD-Score für Delta-MELD-Score $>$ des Medians	- 55 -
Abbildung 13: Präoperativer MELD-Score für Delta-MELD-Score ≤ 4	- 56 -
Abbildung 14: Präoperativer MELD-Score für Delta-MELD-Score ≤ 6	- 57 -
Abbildung 15: Präoperativer MELD-Score für Delta-MELD-Score ≥ 11	- 58 -
Abbildung 16: Präoperativer Charlson-Comorbidity-Index für postoperative Morbidität	- 59 -
Abbildung 17: Präoperativer Charlson-Comorbidity-Index für postoperative Mortalität	- 60 -
Abbildung 18: Präoperativer Child-Score für postoperative Morbidität	- 61 -
Abbildung 19: Präoperativer Child-Score für postoperative Mortalität	- 62 -
Abbildung 20: Präoperativer Child-Score für postoperativen Delta-Child-Score	- 63 -

I) Einleitung

Die Leberzirrhose liegt als fakultative Präkanzerose in 80% der Fälle einem hepatozellulären Karzinom zugrunde. In der westlichen Welt gelten der Alkoholabusus, virale Hepatitiden und die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung als häufigste Ursachen.

Die Transplantation als die beste Therapie ist aufgrund eines Mangels an Spenderorganen nur einem kleinen Teil der Patienten zugänglich. Zudem kommen weitere Einschränkungen, wie beispielsweise eine Tumorgöße und –anzahl innerhalb der Mailand-Kriterien, erschwerend hinzu. Dies führt zu einer hohen Rate an Patienten, die während der Zeit auf der Warteliste aufgrund eines Tumorprogresses nicht mehr transplantabel sind oder versterben. Die R0-Resektion des Tumors ist daher die aktuelle Standardtherapie des hepatozellulären Karzinoms bei kompensierter Leberfunktion.

Eine Operation in einer Leberzirrhose ist jedoch mit einem nachweislich erhöhten perioperativen Risiko verbunden. Eine postoperative Leberfunktionsstörung bis hin zu einem Leberversagen tritt vermehrt auf. In dieser Arbeit wurden daher die Leberresektionen an der Universitätsmedizin Mainz bei einem hepatozellulären Karzinom in einer Leberzirrhose mit solchen in einer nicht-zirrhotosch veränderten Leber verglichen. Das Ziel war eine strukturierte Erhebung der Morbidität und Mortalität zur Evaluation des postoperativen Risikos. Zudem sollten präoperativ erfassbare Parameter, wie der MELD-Score als Maß der Leberfunktion und der Charlson Comorbidity Index zur Erhebung der Komorbiditäten, auf ihren Vorhersagewert bezüglich der postoperativen Morbidität und Mortalität hin evaluiert werden.

Im Verlauf zeigte sich, dass Leberresektionen in einer gesunden Leber in unserem Patientenkollektiv mit einem größeren Resektionsausmaß einhergingen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden daher Patienten, die bei kolorektalen Lebermetastasen mit vergleichbarem Resektionsausmaß der Resektionen in Zirrhose reseziert worden waren, als weitere Vergleichsgruppe herangezogen.

II) Literaturdiskussion

2.1) Leber – Anatomie und Funktion

Die Leber befindet sich als unpaares Organ größtenteils intraperitoneal im rechten Oberbauch. Lediglich an der Area nuda, der Verwachungsstelle mit dem Zwerchfell, liegt sie extraperitoneal. Die chirurgisch relevante Unterteilung in acht Segmente folgt dem Blutfluss durch die Leber und geht auf Claude Couinaud zurück. (1) Die Blutversorgung der Leber erfolgt zu 80% über das nährstoffreiche Blut des Magen-Darmtraktes über die Vena portae, zu 20% über die Arteria hepatica propria. Der Abfluss erfolgt über meist drei Venae hepaticae in die Vena cava inferior. (2)

Die Leber erfüllt im Organismus vielfältige Aufgaben. Hierzu zählen unter anderem die Bildung von Gerinnungsfaktoren, der Abbau von Ammoniak und Bilirubin im Sinne einer Entgiftungsfunktion, die Gluconeogenese, sowie die Regelung des kolloidosmotischen Drucks durch die Herstellung von Albumin.

2.2) Leberzirrhose

2.2.1) Definition

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Leberzirrhose und der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms ist lange nachgewiesen. Die Verletzung der lebereigenen Zellstruktur durch Parenchymschäden unterschiedlicher Genese führt zur Ausbildung der Zirrhose. Die Leberzirrhose als fortgeschrittenes Stadium der Leberfibrose ist durch einen Untergang der funktionstüchtigen Hepatozyten und deren Ersatz durch kollagene Fasern, sogenannte Regeneratknoten, gekennzeichnet. Zudem liegt eine begleitende Störung der Leberdurchblutung vor. Diese Prozesse gehen langfristig mit einer abnehmenden Leberfunktion, einer portalen Hypertension und der Ausbildung eines hepatozellulären Karzinoms einher. (3) Das Vorliegen einer Leberzirrhose erhöht das Risiko ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln um das mehr als 30-fache. (4)

2.2.2) Ätiologie

Die Ätiologie der Leberzirrhose unterliegt großen regionalen Unterschieden. Insgesamt ist die Leberzirrhose jedoch auf eine chronische Erkrankung zurückzuführen. In den westlichen

Industriestaaten sind der Alkoholabusus, eine Infektion mit Hepatitis C und die nicht alkoholische Fettlebererkrankung die häufigsten Ursachen. Im asiatisch-pazifischen Raum lässt sich die Leberzirrhose hingegen auf eine hohe Infektionsrate der Bevölkerung mit dem Hepatitis-B-Virus zurückführen. (5) Auch weltweit ist die Hepatitis-B-Infektion der häufigste Grund für die Ausbildung einer Leberzirrhose. (4)

2.2.3) Diagnostik und Staging

Der Goldstandard zum sicheren Nachweis einer Leberzirrhose ist die histologische Aufarbeitung einer Gewebeprobe. Diese kann beispielsweise im Rahmen einer Biopsie entnommen werden. Laut der aktuellen Leitlinien zum hepatozellulären Karzinom sollte ein bioptisches Verfahren jedoch nur dann zur Sicherung gewählt werden, wenn sich aus dem Befund eine therapeutische Konsequenz ergibt.

Bildgebende Verfahren wie die Ultraschalluntersuchung, sowie eine CT- oder MRT-Diagnostik können bei Vorliegen klarer ätiologischer Hinweise oder klinischer Symptome eine hinreichende Spezifität erreichen. (3) Eine inhomogene Leberstruktur, ein abgerundeter Leberrand, rarefizierte Lebervenen, eine Vergrößerung des Lobus caudatus, sowie Zeichen der portalen Hypertension, wie beispielsweise eine Splenomegalie, sprechen für das Vorliegen einer Zirrhose.

Da circa 90% aller hepatozellulären Karzinome in den westlichen Industriestaaten auf dem Boden einer Leberzirrhose entstehen, ist die Früherkennung ein wichtiger Bestandteil der Behandlung. Die Leitlinie empfiehlt hierzu eine sechsmonatliche Ultraschalluntersuchung durch einen DEGUM-II-zertifizierten Arzt. Eine zusätzliche Bestimmung des Tumormarkers AFP ist ergänzend im klinischen Alltag etabliert, eine Empfehlung hierzu wird jedoch nicht mehr ausgesprochen. (6)

Wird sonographisch ein suspekter Herd detektiert, so ist eine dreiphasig kontrastverstärkte Schnittbildgebung anzustreben. (7) Das typische Kontrastmittelverhalten mit arterieller Mehranreicherung und einer anschließenden Auswaschung in der portalvenösen und parenchymatösen Phase gilt als hinreichend sicherer Nachweis des hepatozellulären Karzinoms in Zirrhose. Sangiovanni et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass ein singuläres bildgebendes Verfahren ein hepatozelluläres Karzinom von ein bis zwei Zentimeter Größe sicher nachweisen kann, wodurch die Rate an Feinnadelbiopsien gesenkt werden kann. (8)

2.2.4) Klinik

Charakteristisch für die Leberzirrhose ist ein Anfangsstadium der kompensierten Zirrhose. Dieses ist durch das Fehlen konkreter Symptome gekennzeichnet und kann oftmals jahrelang andauern. In dieser Zeit nimmt die Erkrankung jedoch trotz des Fehlens ersichtlicher klinischer Anzeichen einen progredienten Verlauf. Kennzeichnend sind der allmähliche Anstieg des Pfortaderdrucks, sowie ein Funktionsverlust der Hepatozyten. Die portale Hypertonie ist definiert als ein portaler Blutdruck größer 12 mmHg. Eine Erhöhung des Pfortaderdrucks über diesen Wert führt häufig zu einem erstmaligen Umschlagen vom kompensierten in das dekompenzierte Stadium. (9) Dieses äußert sich klinisch unter anderem durch die Produktion von Aszites mit der möglichen Folge einer spontan bakteriellen Peritonitis, eine Varizenblutung, eine hepatischen Enzephalopathie oder eine Nierenfunktionsstörung im Rahmen des hepatorenenalen Syndroms. Im späteren Verlauf sind erneute Dekompensationen oftmals durch eine bakterielle Infektion getriggert. (10)

Hepatorenales Syndrom

Das hepatorenale Syndrom ist durch eine potentielle reversible Nierenschädigung aufgrund einer renalen Vasokonstriktion gekennzeichnet. Diese Vasokonstriktion entsteht auf dem Boden einer arteriellen Vasodilatation im Splanchnikusgebiet, was mit einer Reduktion des effektiv zirkulierenden Blutvolumens einhergeht. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose tritt diese Form der Nierenschädigung in bis zu 40% der Fälle in den ersten fünf Jahren nach der Diagnosestellung auf. (11) Das hepatorenale Syndrom lässt sich in zwei Subtypen unterteilen. Typ I ist durch einen rasch progredienten Verlauf mit einem Anstieg des Serum-Kreatinins von mehr als 100% auf über 2,5 mg/dl gekennzeichnet. Typ II nimmt einen langsameren Verlauf und tritt vorwiegend bei Patienten mit einem therapierefraktären Aszites auf. Diagnostisch wegweisend ist aufgrund der Natrium- und Wasserretention die verminderte Natriumexkretion im Urin. Da die Wasser- die Natriumretention überwiegt, ist auch im Blut eine Hyponatriämie nachweisbar. Insgesamt ist das hepatorenale Syndrom jedoch eine Ausschlussdiagnose, die gestellt wird, wenn sich für die Verschlechterung der Nierenfunktion keine andere Ursache findet. (12)

Therapiekonzepte setzen bereits in der Vorbeugung der Nierenschädigung an. Ein ausreichender Volumenstatus des Patienten, sowie die Vermeidung vasodilatativer Medikamente sind essentiell. Zudem sollten bakterielle Infekte frühzeitig antibiotisch behandelt werden, da diese der häufigste Auslöser eines hepatorenenalen Syndroms sind.

Da die Lebertransplantation als bestmögliche Therapie limitiert ist, ist eine effektive pharmakotherapeutische Behandlung im Akutstadium des Subtyps entscheidend. Terlipressin als Vasopressin-Analogon bewirkt über den Vasopressin-1-Rezeptor eine Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet. Gifford et al konnten in einer systematischen Metaanalyse zeigen, dass Noradrenalin eine gleichwertige Wirkung zeigt, jedoch häufiger mit ischämischen Nebenwirkungen einhergeht. (13)

Gastroösophageale Varizen

Varizen entstehen bei einer portalen Hypertension als Kollateralen zwischen dem Pfortaderstromgebiet und dem systemischen Kreislauf. Die gastroösophageale Zirkulation ist häufig betroffen. Da die entsprechenden Gefäße nicht für diese Blutmenge ausgelegt sind, besteht hier durch den steigenden intravasalen Druck und die konsekutiv dünner werdenden Gefäßwände eine erhöhte Rupturgefahr. Kumar und Sibia konnten in einer Studie eine Mortalität von 19,9% nachweisen. Risikofaktoren für das Versterben an einer gastroösophagealen Varizenblutung waren neben einer erneuten Blutung innerhalb von 24 Stunden unter anderem eine Zirrhose im Stadium Child B oder höher, sowie das Vorliegen einer spontan bakteriellen Peritonitis, erhöhte Kreatinin- und Bilirubinwerte im Blutserum und ein erniedrigter Blutdruck. (14)

Therapeutische Möglichkeiten der Primärprophylaxe sind unter anderem zum einen die pharmakologische Vasodilatation im Splanchnikusgebiet über nicht-selektive Betablocker oder die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts. Hierdurch kann die Progression der Varizenbildung verlangsamt und die Gefahr einer Blutung reduziert werden. Zum anderen kann eine endoskopische Versorgung der Varizen durch eine Gummibandligatur erfolgen. Eine Kombination der Therapien bringt prophylaktisch jedoch keinen Benefit. (15)

Im Fall einer akuten Blutung ist die Kombination einer endoskopischen Gummibandligatur mit der Einnahme von Vasopressin-Analoga wie Terlipressin die erfolgreichste Therapie. Zusätzlich sollten eine antibiotische Therapie zur Infektionsprophylaxe, sowie die Gabe von Lactulose zur Verhinderung einer hepatischen Enzephalopathie erfolgen. Bei einer unter diesen Maßnahmen nicht kontrollierbaren Blutung kann die notfallmäßige Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts oder eine Ballontamponade über eine Sengstaken-Blakemore-Sonde erwogen werden. (15)

Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie ist als Dysfunktion des Gehirns aufgrund einer Leberinsuffizienz und/oder eines porto-systemischen Shunts definiert. Diese Dysfunktion geht mit psychiatrischen und neurologischen Auffälligkeiten einher, die von moderaten Symptomen bis zum Leberausfallkoma reichen können. (16)

Die Pathogenese ist multifaktoriell und reicht von Veränderungen der Neurotransmitter-Systeme und damit einhergehendem oxidativem Stress über eine Störung im Energiehaushalt durch den mangelnden Abbau vom Ammoniak bis hin zu einer TNF- α -induzierten Entzündung mit konsekutiver Zerstörung von Neuronen. (17)

Klinisch kann sich eine hepatische Enzephalopathie sehr heterogen manifestieren. Symptome können neuromuskulär im Sinne eines flapping tremors oder einer generalisierten Hyperreflexie, sowie mit einer Vigilanzminderung oder Störung des Intellekts und der Persönlichkeit imponieren. Liegt eine minimale hepatische Enzephalopathie (MHE) vor, können klinische Anzeichen für eine kognitive Dysfunktion fehlen oder lediglich ein veränderter Schlafrythmus oder eine verminderte Aufmerksamkeitsspanne auffallen. Die Einteilung wird klinisch häufig nach den West Haven Kriterien vorgenommen. (18)

Aufgrund der vielfältigen klinischen Ausprägung kann die Diagnose erschwert sein. Genutzt werden unter anderem neurologische Fragebögen, wie der Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) oder eine Untersuchung mittels Elektroenzephalographie.

Eine wichtige Prophylaxe der hepatischen Enzephalopathie ist die ausreichende Proteinzufuhr über die Nahrung, um vermehrtem Muskelabbau und somit der erhöhten Freisetzung von Ammoniak vorzubeugen. Prophylaktisch wie auch therapeutisch kann die Einnahme nicht-resorbierbarer Disaccharide wie Lactulose erfolgen, die die Absorption vom Ammoniak aus dem Colon vermindern. (18) Studien konnten nachweisen, dass eine Kombination von Lactulose mit dem ebenfalls nicht-resorbierbaren Antibiotikum Rifaximin ein signifikant besseres Outcome liefert. (19)

Aszites und spontan bakterielle Peritonitis

Vasodilatation im Splanchnikusgebiet führt über eine Verminderung des zirkulierenden effektiven Blutvolumens zu einer Aktivierung neurohumoraler Systeme. Über eine verstärkte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems kommt es durch die Retention von Natrium und Wasser zur Aszitesbildung. Im fortgeschrittenen Stadium führt die zusätzlich vermehrte Expression des antidiuretischen Hormons (ADH) und von Vasopressin über einen Einbau von Aquaporinkanälen in die Membran der Nierentubuli zu einer erhöhten

Wasserrückresorption. Dieser Mechanismus mündet in einer laborchemisch nachweisbaren Hyponatriämie. (20)

Im Sinne der Primärprophylaxe sollte auf eine Medikation mit vasodilatatorischen Substanzen weitgehend verzichtet werden. Zur gleichzeitigen Prävention einer erneuten Blutung bei rekurrierenden gastroösophagealen Blutungen kann eine Therapie in reduzierter Dosierung erfolgen. Beendet werden sollte diese bei einer Hyponatriämie <130 mEq/L oder einem systolischen Blutdruck <90 mmHg. (21)

Therapeutische Angriffspunkte sind eine Erhöhung der Natriumausscheidung durch Saluretika mit konsekutiv erhöhter Diurese, sowie eine Parazentese zur Aszitesdrainage. Bei rekurrierendem, bzw. refraktärem Aszites kann die Anlage eines TIPS Erfolg bringen. Eine Metaanalyse von Patidar et al. konnte einen höheren Erfolg des TIPS gegenüber der Parazentese nachweisen. Allerdings geht die Anlage eines TIPS mit einer erhöhten Rate an hepatischen Enzephalopathien einher, so dass die Patienten sorgfältig bezüglich bereits zusätzlich vorliegender Risikofaktoren evaluiert werden sollten. (22)

In 10 – 30% der Fälle kommt es bei vorliegendem Aszites zur Entwicklung einer spontan bakteriellen Peritonitis. (23) Diese ist definiert als das Vorliegen von mehr als 250 segmentkernigen Granulozyten pro Kubikmillimeter Aszites bei gleichzeitigem Fehlen eines intraabdominellen Entzündungsfokus. Anhand der Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen des Punktats können insgesamt vier Subtypen unterschieden werden. (24)

Bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer spontan bakteriellen Peritonitis sollte unverzüglich eine antibiotische Therapie mit einem Cephalosporin der dritten Generation begonnen werden, die im Verlauf antibiogrammgerecht umgestellt werden muss. Zudem kann die zusätzliche Gabe von Albumin über eine Verbesserung der Nierenfunktion die Mortalität senken. (25) Eine antibiotische Prophylaxe sollte nur in ausgewählten Patienten begonnen werden. Hierzu zählen Patienten mit einer koinzidenten gastroösophagealen Varizenblutung, sowie einer schwer beschädigten Nieren- und Leberfunktion mit Serumnatriumwerten unter 130 mEq/L, bzw. einem Child-Pugh-Score ≥ 9 oder einem Serumbilirubin $3 \geq$ mg/dl. (26)

2.2.5) Stadieneinteilung

Aufgrund obengenannter möglicher schwerwiegender Komplikationen ist eine Klassifikation der Leberzirrhose notwendig, um Hoch-Risiko-Patienten herausfiltern und einer Behandlung zuführen zu können. Zwei der langfristig klinisch etablierten Systeme wurden bei den Patienten dieser Arbeit angewendet.

Child-Pugh-Turcotte-Score

Der Child-Score wurde bereits 1964 von Child und Turcotte erstellt, um das operative Risiko einer portosystemischen Shuntanlage bei Patienten mit einer gastroösophagealen Varizenblutung vorhersagen zu können. In den Score eingeschlossen wurden das Vorliegen von Aszites, eine hepatische Enzephalopathie, die Serumwerte von Bilirubin und Albumin, sowie der Ernährungsstatus des Patienten. (27)

Modifiziert wurde der Child-Score von Pugh et al 1973, ebenfalls im Rahmen der Evaluation des operativen Risikos bei einer Ösophagusvarizenblutung. Der Ernährungsstatus des Patienten wurde in der modifizierten Version durch den INR-Wert ersetzt. (28) Zudem wurde ein Punktsystem etabliert, um die Berechnung des Scores zu vereinfachen. (29) Für die einzelnen Parameter können je nach Ausprägungsgrad zwischen einem und drei Punkten vergeben werden. Die Punktwerte 5 und 6 entsprechen mit einer guten Leberfunktion dem Child Stadium A und weisen generell ein niedriges operatives Risiko auf. Child B umfasst die Punkte 7 bis 9 und geht mit einem moderaten Operationsrisiko einher. Patienten mit 10 bis 15 Punkten werden als Child C klassifiziert und haben aufgrund der schlechten Leberfunktion ein hohes operatives Risiko. Der modifizierte Child-Score, auch bekannt als Child-Pugh-Turcotte-Score, findet bis heute vielfach klinische Anwendung.

Punkte	1	2	3
Albumin (g/dl)	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
Bilirubin (mg/dl)	<2,0	2,0 – 3,0	>3,0
Quickwert (%)	>70	40 – 70	<40
Aszites	nicht nachweisbar	moderat	therapierefraktär
Enzephalopathie	keine	Grad I bis II	Grad III bis IV
Child A: 5 bis 6 Punkte Child B: 7 bis 9 Punkte Child C: 10 bis 15 Punkte			

Abbildung 1: Child-Pugh-Turcotte-Score

MELD-Score

Der Model for end-stage liver disease (MELD) Score wurde initial im Jahr 2000 publiziert, um das Überleben von Patienten nach der Anlage eines TIPS vorhersagen zu können. In der ersten Version wurden die Serumkonzentrationen von Bilirubin und Kreatinin, der INR-Wert, sowie die zugrundeliegende Erkrankung als Prädiktoren für das Überleben der Patienten identifiziert. (30) Bei der Validierung des Scores in folgenden Studien an größeren Kohorten zeigte sich, dass die zugrundeliegende Erkrankung keine wichtige Determinante des Überlebens war, weshalb sie aus dem heute verwendeten Score gestrichen wurde. (31)

Aufgrund der Vorhersagekraft der Mortalität anhand objektiver Variablen, wird der MELD-Score seit Februar 2002 als Vergabekriterium eines Organs in der Lebertransplantation genutzt.

Anhand der Formel

$$\text{MELD} = 9.57 \times \log_e(\text{creatinine}) + 3.78 \times \log_e(\text{total bilirubin}) + 11.2 \times \log_e(\text{INR}) + 6.43$$

wird ein Wert zwischen 6 und 40 Punkten berechnet. (31) Der Höchstwert geht hierbei mit einer 100% Wahrscheinlichkeit einher, innerhalb der nächsten drei Monate an der zugrunde liegenden Lebererkrankung zu versterben.

Vergleich Child-Pugh-Turcotte- und MELD-Score

Sowohl der Child-Pugh-Turcotte-Score, als auch der MELD-Score werden im klinischen Alltag häufig genutzt, um die Prognose eines Patienten mit einer Leberzirrhose abschätzen und das Risiko notwendiger Eingriffe vorhersagen zu können.

Ein Vorteil des Child-Pugh-Turcotte-Scores ist die leichte Handhabung. Die einzelnen Variablen sind laborchemisch und durch eine klinische Untersuchung des Patienten zu erheben. Auch die Auswertung auf einer Skala mit einer Graduierung von 1 bis 3 Punkten ist unkompliziert. Ein Kritikpunkt ist jedoch die Subjektivität zweier Variablen. Die Einschätzung des Schweregrades einer hepatischen Enzephalopathie und der Aszitesproduktion sind in hohem Maße vom Untersucher abhängig und somit schlecht reproduzierbar. Dies führt dazu, dass ein Patient je nach Interpretation des klinischen Zustandes zwei verschiedenen Kategorien zugeordnet werden kann. (32) Darüber hinaus ist die Eingruppierung der Patienten im oberen Bereich der Skala limitiert. Beispielsweise erhalten sowohl ein Patient mit einem Serumbilirubinwert von 3,1 mg/dl, als auch ein Patient mit einem Serumbilirubinwert von 10,0 mg/dl den maximalen Wert von drei Punkten. Durch die Festlegung einer Obergrenze für die laborchemischen erhebbaren Parameter kann hier keine weitere Differenzierung erfolgen. Zuletzt kann mit dem Child-Pugh-Turcotte-Score

lediglich eine Aussage über die perioperative Mortalität getroffen werden. Eine Vorhersage über die Lebenserwartung ist nicht möglich. (30)

Auch der MELD-Score ist in seiner Vorhersagekraft limitiert. Zu Beginn an einer hochselektionierten Kohorte entwickelt, trifft der MELD-Score eine Aussage zur zugrundeliegenden Leberfunktion. Akute reversible Dekompensationen können daher nicht adäquat in die Prognose mit einbezogen werden und sollten therapiert werden, bevor der MELD-Score berechnet wird. Ebenso ist die Vorhersagekraft durch die initial sehr homogene Patientengruppe limitiert. Ein Punktwert bei einem Patienten mit einer Leberzirrhose ethyloxischer Genese muss im Einzelfall nicht notwendigerweise mit der gleichen Mortalität einher, wie der gleiche Punktwert bei einem Patienten mit einer Leberzirrhose aufgrund einer viralen Hepatitis. Eine allgemeingültige Vorhersage zur Überlebenswahrscheinlichkeit ist somit schwer möglich. Zudem können auch bei laborchemisch bestimmtem Parameter je nach verwendeter Untersuchungsmethode des zuständigen Labors Differenzen auftreten. (31)

Der Vorteil einer objektiven Bestimmung des Punktwertes geht mit dem Nachteil eines fehlenden Einbezugs der klinischen Dekompensationszeichen einher. Weder eine hepatische Enzephalopathie, noch eine portale Hypertension werden im MELD-Score abgebildet.

Peng et al kamen in einer Meta-Analyse zu dem Ergebnis, dass der Child-Pugh-Turcotte-Score und der MELD-Score in weiten Bereichen eine äquivalente prognostische Signifikanz aufweisen. Ihre Ergebnisse legen nahe, dass der Child-Pugh-Turcotte-Score eine bessere Aussagekraft bei Patienten hat, die ein akut-auf-chronisches Leberversagen erleiden. Dies deckt sich mit dem obengenannten Kritikpunkt, dass akute Dekompensationen der Leberfunktion durch den MELD-Score nicht adäquat abgebildet werden. Bei Patienten, die einer intensivmedizinischen Therapie bedürfen, scheint der MELD-Score hingegen eine bessere Vorhersagekraft zu besitzen. Das perioperative Risiko wiederum wird durch den Child-Pugh-Turcotte-Score besser abgebildet. (27)

2.3) Hepatozelluläres Karzinom

2.3.1) Epidemiologie

Das hepatozelluläre Karzinom ist mit circa 70% der häufigste der primären Lebertumore. Die Inzidenz ist mit einem vierfachen Anstieg über die letzten vier Jahrzehnte steigend. Aktuelle Studien gehen zudem von einer weiter steigenden Inzidenz in der Zukunft aus. (4) In den USA steht das hepatozelluläre Karzinom mit den intrahepatischen Gallengangskarzinomen zusammengenommen mit 6% auf Platz 5 der durch Krebs verursachten Todesfälle. Die neu aufgetretenen Fälle stehen mit 3% auf Platz 10 aller Karzinome. (33) Weltweit gesehen ist es die zweithäufigste, karzinombedingte Todesursache. (34) Diese hohe Sterblichkeit zeigt die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnostik und adäquaten Therapie des hepatozellulären Karzinoms.

2.3.2) Therapie

Die Therapie des hepatozellulären Karzinoms bietet aufgrund der vielfältigen Ansatzpunkte viele Optionen. Dadurch kann es zu einer Herausforderung werden, die bestmögliche Therapie für seinen Patienten auszuwählen. Behandelnde Disziplinen sind neben der Chirurgie auch die Innere Medizin und die Radiologie. Eine enge Absprache und ein Abstimmen des eventuell gemeinsamen Vorgehens sind essentiell.

Therapie - Übersicht

Die Therapie des hepatozellulären Karzinoms ist prinzipiell stadienabhängig. Gängige Klassifikationssysteme sind das Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging, der Child-Pugh-Turcotte-Score und der MELD-Score. In die Transplantationsmedizin haben die Mailand-Kriterien Eingang gefunden. Die BCLC treffen über alle Stadien hinweg eine Aussage, welche Therapie zu wählen ist. Über den Child-Pugh-Turcotte-Score und den MELD-Score lässt sich hingegen das perioperative Risiko abschätzen. Im klinischen Alltag dienen diese Scores als Entscheidungsgrundlage, ob eine Resektion mit einem vertretbaren Risiko einhergeht.

Das BCLC Staging umfasst die Stadien 0, sowie A – D. Stadium 0 entspricht einem Carcinoma in situ, bzw. einem einzelnen Herd kleiner 2 cm. Hier ist bei einem normalen Pfortaderdruck, sowie normwertigem Bilirubin eine Resektion die Therapie der Wahl. In das Stadium A fallen singuläre Herde größer als 2 cm oder hepatozelluläre Karzinome mit drei Herden bis zu 3 cm Durchmesser. Bei einem singulären Herd sollte ebenfalls die Resektion

erfolgen. Bei einem Befund innerhalb der Mailand-Kriterien ist die Transplantation die bestmögliche Therapie. Liegen jedoch zusätzliche Erkrankungen vor, sollte eine perkutane Ethanol-Injektionstherapie (PEI) oder eine Radiofrequenzablation (RFA) gewählt werden. Im Stadium 0 und A können circa 30% der Patienten kurativ behandelt werden, das 5-Jahres-Überleben liegt bei 50 – 70%.

Stadium B entspricht einem multinodularen Befall, jedoch ohne einen Einbruch des Tumors in die Pfortader. Therapeutisch sollte in diesem Stadium eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) angestrebt werden.

Stadium C ist neben einem multinodularen Befall durch eine Pfortaderinvasion oder einen Befall der Lymphknoten, bzw. eine Fernmetastasierung definiert. Der klinische Zustand des Patienten entspricht einem ECOG-Stadium kleiner oder gleich 2, weshalb eine Sorafenib-Therapie möglich ist. Über die Stadien B und C hinweg gesehen, beträgt die 3-Jahres-Überlebensrate 20 bis 40%. Das Stadium D ist darüber hinaus durch einen schlechten Allgemeinzustand des Patienten mit einem ECOG-Stadium von 3 oder mehr gekennzeichnet. In diesem Endstadium ist lediglich eine supportive Therapie zur Symptomminderung möglich. Das 1-Jahres-Überleben beträgt unter 20%. (35)

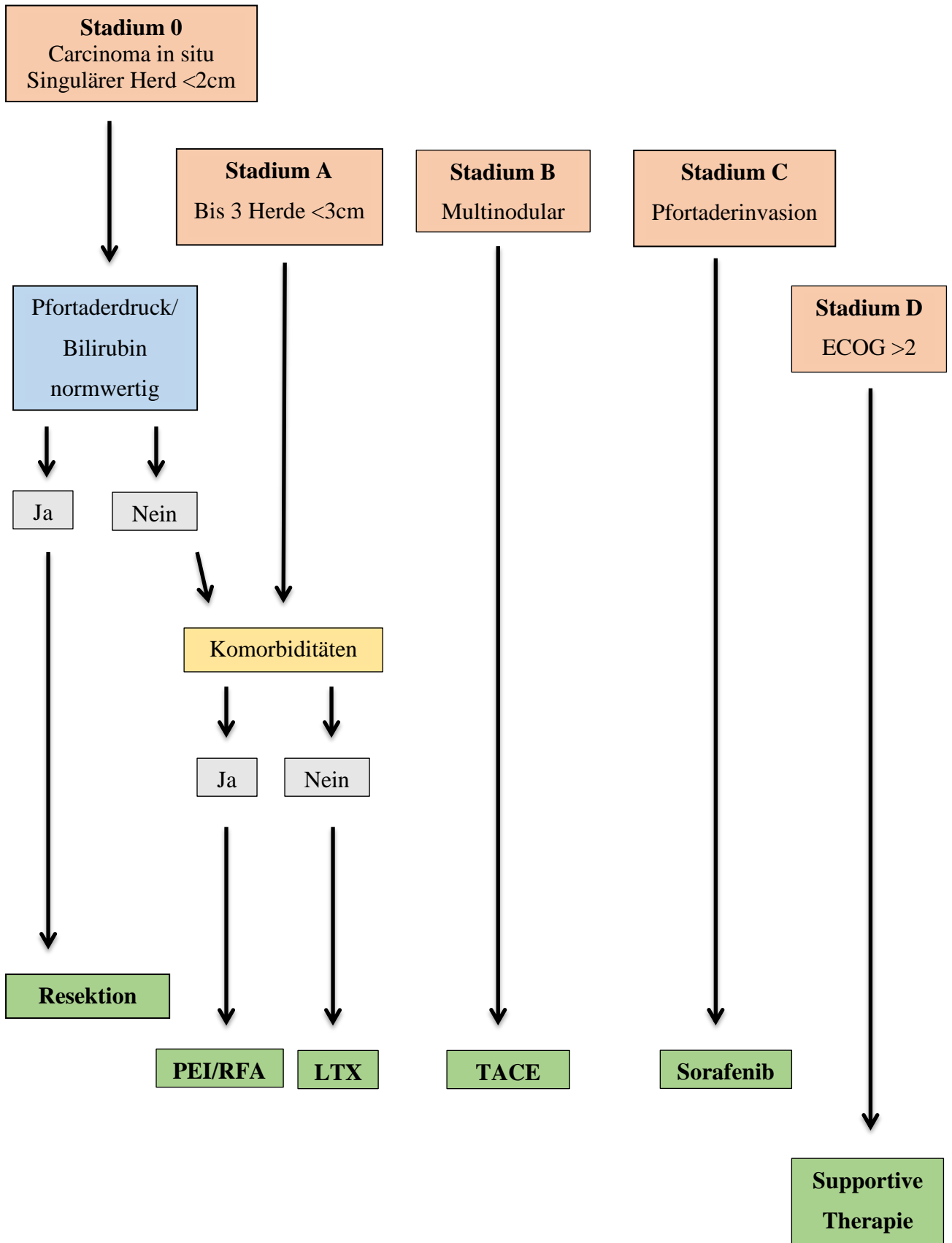


Abbildung 2: Barcelona Clinic Liver Cancer Kriterien. Nach (35)

Transplantation

Die Lebertransplantation als potentiell kurativer Ansatz ist die bestmögliche Therapie des hepatozellulären Karzinoms im Stadium BCLC 0 und A. (36) Da die Nachfrage an Organen das Angebot weit übersteigt ist diese Möglichkeit jedoch limitiert. Die Organvergabe erfolgt anhand des MELD-Scores mit Sonderkriterien, den sogenannten Standard Exceptions (SE), um die Dringlichkeit spezieller Erkrankungsbilder, die nicht mit einer akuten Abnahme der Leberfunktion einhergehen, besser abbilden zu können. Bedingung für die Aufnahme auf die Warteliste zur Transplantation ist ein hepatozelluläres Karzinom, welches die Mailand-Kriterien erfüllt. Vorliegen dürfen ein solitärer Herd mit einem Durchmesser kleiner oder gleich 5cm, sowie höchstens drei Herde, jeder mit einem Durchmesser von maximal drei Zentimetern. (37) Studien legen jedoch nahe, dass eine Ausweitung der Mailand-Kriterien mit vergleichbaren langfristigen Ergebnissen einhergehen kann. (38)

Die Transplantation bietet gegenüber der Resektion eine Vielzahl an Vorteilen. Unter anderem wird durch die Entfernung der gesamten Leber die zugrundeliegende Zirrhose mittherapiert. Zudem werden eventuell noch nicht nachweisbare intrahepatische Metastasen entfernt. Der größtmögliche erreichbare Resektionsrand bietet einen weiteren Vorteil. Auch eine eingehende pathologische Untersuchung der gesamten erkrankten Leber ist nach der Transplantation möglich. (36)

Ein großer Nachteil ist der durch die lange Wartezeit mögliche Tumorprogress während des Verbleibens auf der Warteliste, weshalb betroffene Patienten häufig eine ‚Bridging-Therapie‘ in Form einer transarteriellen Chemoembolisation erhalten. Eine Fernmetastasierung oder eine makrovaskuläre Gefäßinvasion sind Kontraindikationen für eine Lebertransplantation und führen zum sogenannten ‚drop-out‘, dem Ausscheiden von der Warteliste, oder dem Versterben des Patienten. (36)

Aufgrund des Mangels an verfügbaren Spenderorganen wurde das Konzept der ‚Salvage‘ Transplantation entwickelt. Hier wird ein initial sowohl resektables, als auch transplantables hepatozelluläres Karzinom zunächst in kurativer Intention reseziert. Im Fall eines Rezidivs wird, falls möglich, eine Transplantation angestrebt. Ein Vorteil ist die Vermeidung einer Transplantation, falls es nicht zu einem erneuten Auftreten des Tumors kommt. So kann einerseits dem Mangel an Organen begegnet werden, andererseits werden Nachteile der Transplantation, wie beispielsweise die lebenslang notwendige Immunsuppression, vermieden. Nachteilig ist jedoch die eventuelle Unmöglichkeit einer Transplantation bei einem sehr aggressiven und schnell wachsenden Rezidiv. (39)

Leberresektion

Die Resektion ist die Therapie der ersten Wahl bei einem hepatozellulären Karzinom mit einer gut erhaltenen Leberfunktion. Operativ-technisch lässt sich zwischen Leberresektionen unterschiedlichen Ausmaßes unterscheiden. Die atypische Resektion wird häufig bei peripher gelegenen Herden verwendet. Hier wird ein keilförmiges Stück, welches den Tumor mit einem umgebenden Saum gesunden Gewebes enthält, entnommen. Die Einteilung der Leber anhand der Durchblutung findet bei dieser Form der Resektion keine Beachtung. Die typische Leberresektion folgt mit ihren Resektionsgrenzen der Blutversorgung der Leber. Hier lassen sich singuläre Segmentresektionen von multiplen Segmentresektionen unterscheiden. Eine Resektion der Segmente 2 bis 4 entspricht einer Hemihepatektomie links, eine Resektion der Segmente 5 bis 8 hingegen einer Hemihepatektomie rechts. Bei der erweiterten Hemihepatektomie links werden zusätzlich die Segmente 5 und 8 entfernt, bei der erweiterten Hemihepatektomie rechts das Segment 4.

Obwohl die Leberresektion ebenso wie die Transplantation als potentiell kuratives Verfahren gilt, ist die Rezidivrate des hepatozellulären Karzinoms hoch. Ein Tumorrezidiv ist häufigste Todesursache nach einer kurativen Resektion. (40)

Shah et al konnten in einer Studie an 193 Patienten, die in kurativer Intention eine Resektion bei einem hepatozellulären Karzinom erhielten, zeigen, dass das rezidivfreie Überleben im Mittel bei 34 Monaten lag. (40) Nachgewiesene Risikofaktoren für ein Tumorrezidiv nach einer Resektion sind eine Tumorgröße über 5 cm, eine multinodaler Befall, das Vorliegen einer Leberzirrhose, eine mikro- oder makrovaskuläre Invasion, sowie das Bestehen von Satellitenherden. Der häufigste Ort des Rezidivs ist die Leber selbst. (41)

2.4) Kolorektale Lebermetastasen

2.4.1) Epidemiologie

Kolorektale Lebermetastasen sind die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache weltweit. (42) Circa 25 – 30% aller Patienten mit einem kolorektalen Karzinom entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung Lebermetastasen. (43) Prinzipiell kann zwischen einer metachronen Metastasierung mit Auftreten der Lebermetastasen im zeitlichen Verlauf und einer synchronen Metastasierung mit Bestehung der Metastasierung bereits bei Diagnose des Primarius unterschieden werden. In einer epidemiologische Studie konnten Manfredi et al. zeigen, dass 14,5% aller Patienten innerhalb von fünf Jahren eine metachrone Lebermetastasierung entwickeln. Die Rate an synchronen kolorektalen Lebermetastasen lag mit 11,1% etwas niedriger. Männer hatten hierbei eine höhere Rate als Frauen. Insgesamt war bei Patienten unter 55 Jahren eine Lebermetastasierung häufiger. (44) Zudem ging ein fortgeschrittenes T-Stadium, sowie ein nodalpositives Stadium mit einer vermehrten Lebermetastasierung einher. Patienten mit einem rechtsseitigen Kolonkarzinom hatten eine vergleichsweise höhere Tumorlast der Leber, als Patienten mit einem linksseitigen Befall des Kolons oder einem Rektumkarzinom. (43) Das Verteilungsmuster der Metastasierung innerhalb der Leber ist dabei unabhängig von der Lage des Primarius. Die rechtsseitige Leber war jedoch zweieinhalb Mal so häufig befallen, wie die linken Leberanteile. (45)

2.4.2) Therapie

Während früher die Möglichkeit einer operativen Therapie eher von der Anzahl, Größe und Verteilung der Metastasen abhängig gemacht wurde, liegt die Entscheidung heute auf der Basis einer potentiellen R0-Resektion und der ausreichenden Funktionalität des postoperativ verbleibenden Lebergewebes. Eine systemische Chemotherapie oder eine Pfortader-Embolisation können über eine Reduktion der Tumorlast dazu beitragen, eine Resektion zu ermöglichen. Ziel ist hierbei immer eine Entfernung aller Metastasen, gegebenenfalls auch in einem zweizeitigen Vorgehen, sowie das Vorliegen tumorfreier Resektionsränder in der histopathologischen Untersuchung. (46)

2.4.3) Outcome

Engstrand et al. konnten erwartungsgemäß nachweisen, dass die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten ohne eine Lebermetastasierung mit 75,1% am höchsten war. Patienten mit einem

Befall der Leber als einziger Ort der Metastasierung hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 25,2%. Lag ein paralleler Befall der Lunge vor, sank die Überlebensrate auf 12,7%.

Die Resektion der Lebermetastasen ist erwiesenermaßen, auch im Falle eines Rezidivs, die beste Therapieoption. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag hier bei 48,6%, wohingegen eine palliative Chemotherapie mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von 2,2% einherging. Im Falle einer Best-Supportive-Care Therapie gab es nach fünf Jahren keine Überlebenden.

Insgesamt hatten Patienten mit einem rechtsseitigen Kolonkarzinom unabhängig von der möglichen Therapieform eine deutlich schlechtere Prognose. (43)

2.5) Präoperativer Zustand

Der präoperative Gesundheitszustand eines Patienten ist maßgeblich für das postoperative Outcome mitverantwortlich. Neben der Leberfunktion spielen extrahepatische Begleiterkrankungen eine wichtige Rolle. Es existieren unterschiedliche Klassifikationssysteme zur strukturierten Erhebung und Risikobewertung.

2.5.1) Charlson Comorbidity Index

Eine Möglichkeit zur strukturierten Erhebung der Vorerkrankungen im Vorfeld bietet beispielsweise der Charlson Comorbidity Index. Dieser Index wurde 1984 entwickelt, um eine Vorhersage zu ermöglichen, ob eine oder mehrere Vorerkrankungen in Kombination die kurzfristige postoperative Mortalität eines Patienten erhöhen. Hierzu wurden die Daten von 604 Patienten erfasst und ausgewertet. Bereits vollständig ausgeheilte Erkrankungen, wie beispielsweise eine Pneumonie, wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen. Erstmals angewendet und validiert wurde der Charlson Comorbidity Index retrospektiv an einer Kohorte von Patienten, die sich in den Jahren von 1962 bis 1969 am Yale New Haven Klinikum einer Therapie bei histologisch nachgewiesenem Mammakarzinom unterzogen hatten. (47)

Die Ein-Jahres-Mortalität für Patienten mit einem Tumorleiden oder einem erworbenen Immunschwächesyndrom war signifikant höher, als bei Patienten ohne eine solche Grunderkrankung. Ebenso hatten eine moderate bis schwere Lungen-/ Leber- oder Nierenerkrankung eine Erhöhung der Mortalität im ersten postoperativen Jahr zur Folge. Gleiches ließ sich für einen Diabetes mellitus Typ mit Endorganschäden, sowie für eine Hemi- und Paraplegie nachweisen.

Anhand des relativen Risikos einer Vorerkrankung wurde ein gewichteter Score erstellt, um dem Einfluss der unterschiedlichen Vorerkrankungen besser Rechnung zu tragen. Hier ergaben sich vier verschiedene Risikogruppen, die mit einem Wert von ein, zwei, drei und sechs Punkten in die Bewertung einfließen. Insgesamt lässt sich so eine prozentuale 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit berechnen. (47)

Bei Fehlen sämtlicher Risikofaktoren liegt die berechnete 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei 98%. Ein alleiniges solitäres Tumorleiden reduziert die Wahrscheinlichkeit auf 90%. Das Vorliegen eines metastasierten Karzinoms senkt die Wahrscheinlichkeit auf 2%.

Dias-Santos et al. untersuchten in ihrer Studie Patienten, die sich einer Resektion aufgrund eines Pankreaskarzinoms unterzogen. Sie konnten zeigen, dass ein Charlson Comorbidity Index von fünf oder mehr Punkten mit einer signifikant höheren Morbidität und Ein-Jahres-Mortalität korreliert war. Ein Wert von sechs oder mehr Punkten erhöhte die Mortalität innerhalb eines Jahres um das Dreifache. (48)

2.5.2) ASA-Score

Eine weitere Möglichkeit den präoperativen physischen Zustand des Patienten zu erfassen bietet die ‚The American Society of Anaesthesiologists Physical Status Classification‘ (ASA-Score). Dieser wurde in seiner Grundidee bereits 1940 von der Vorläufergesellschaft der ‚American Society of Anaesthesiologists‘ zur Erhebung des präoperativen physischen Status entwickelt. In seiner heutigen Form besteht der ASA-Score seit 1974. Die Einstufung des Patienten erfolgt aufsteigend in fünf Gruppen von ASA-Score 1, was einem gesunden Patienten entspricht, bis zu ASA-Score 5, welcher einen moribunden Patienten mit einer wahrscheinlichen Lebenserwartung von unter 24 Stunden beschreibt. (49) Der ASA-Score 6 beschreibt darüber hinaus einen bereits hirntoten Patienten. Eine Studie von Young et al. konnte zeigen, dass der ASA-Score ebenso gut wie der ECOG-Status in der Lage ist, das Risiko eines verlängerten Krankenhausaufenthaltes nach einer Tumoroperation vorherzusagen. (50)

Hackett et al. werteten in ihrer Untersuchung zum prädiktiven Wert des ASA-Scores die Daten von mehr als zwei Millionen Patienten aus. Sie konnten nachweisen, dass der ASA-Score ein unabhängiger prognostischer Faktor für die postoperative Morbidität und Mortalität ist. Die Art der Operation hatte hierbei keinen Einfluss auf die Vorhersagekraft. (51)

2.6) Postoperative Komplikationen

Komplikationen nach einer Leberresektion können unspezifischer Natur sein, wie beispielsweise eine Wundheilungsstörung oder ein postoperatives Delir. Eine spezifische Komplikation nach einer Leberresektion ist das postoperative Leberversagen. Dieses kann sich klinisch durch eine Vielzahl an Symptomen bemerkbar machen. Hierzu gehören unter anderem eine Störung der Blutgerinnung, eine hepatische Enzephalopathie, ein Ikterus aufgrund eines Anstiegs des Serumbilirubins, sowie eine periphere Ödembildung mit konsekutivem intravasalen Volumenmangel und begleitendem akuten Nierenversagen aufgrund einer verminderten Albuminsynthese.

2.6.1) Allgemeine postoperative Komplikationen

Clavien-Dindo-Klassifikation

Eine Erhebung der allgemeinen postoperativen Komplikationen ist mittels der Clavien-Dindo-Klassifikation möglich. Diese wurde in ihrer heutigen Form 2004 durch Dindo et al. vorgestellt, um einen standardisierten Vergleich der Outcome-Daten zwischen verschiedenen Zentren zu ermöglichen. Eine Komplikation wird hierbei generell als jegliche Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf definiert. Ausgeschlossen werden in der Klassifikation das Fehlschlagen der chirurgischen Therapie, zum Beispiel eine R1-Situation nach einer onkologischen Resektion, und naturgemäße Begleiterscheinung der Operation, wie beispielsweise der Verlust der Gehfähigkeit nach einer Oberschenkelamputation. Die Gradeinteilung erfolgt aufsteigend von leicht- bis schwerwiegenden Komplikationen in fünf Stufen. Als Grundlage der Einteilung dient die notwendige Therapie der Komplikationen.

Grad I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne pharmakologische, chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention. Analgetika, antipyretische, antiemetische Medikation.
Grad II	Pharmakologische Therapie über Grad I hinaus. Bluttransfusionen, totale parenterale Ernährung.
Grad III	Chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention
Grad IIIa	Ohne Allgemeinanästhesie
Grad IIIb	Mit Allgemeinanästhesie
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation
Grad IVa	Single-Organversagen
Grad IVb	Multi-Organversagen
Grad V	Tod des Patienten

Abbildung 3: Clavien-Dindo-Klassifikation, nach (52)

Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Entlassung an einer postoperativen Funktionseinschränkung leiden, wird das Suffix ‚d‘ an den entsprechenden Grad angefügt. (52)

Im Jahr 2009, fünf Jahre nach der Vorstellung der heute gültigen Klassifikation, wurde von Dindo et al. eine Evaluation der bisherigen Ergebnisse vorgenommen. Hier konnte gezeigt werden, dass eine stetig steigende Zahl an veröffentlichten Artikeln die neue Klassifikation verwendet. Von 100% der ausgewerteten Arbeiten stammten 31% aus dem Gebiet der hepato-pankreatiko-biliären Chirurgie und 19% aus dem Gebiet der Transplantationschirurgie. (53)

2.6.2) Klassifikation des postoperativen Leberversagens

Die 50-50-Kriterien

Eine weitere Klassifikation zur strukturierten Erhebung postoperativer Komplikationen wurde 2005 von Balzan et al. vorgestellt. Im Unterschied zu Clavien-Dindo-Klassifikation liegt hier der Fokus allerdings nicht auf einer vollständigen Erfassung und Graduierung aller postoperativen Komplikationen. Die Intention der Studie war die Standardisierung des postoperativen Leberversagens, um so eine erhöhte Mortalität nach einer Leberresektion vorhersagen zu können. Der Child-Pugh-Turcotte-Score, welcher die präoperative Leberfunktion gut abbildet, ist für eine Erhebung der postoperativen Leberfunktion wenig geeignet. Drei der einfließenden Parameter – Enzephalopathie, Hypalbuminämie und Aszites – werden auch durch andere Faktoren, wie die Narkose, eine Hämodilution oder eine portale Hypertension beeinflusst. Balzan et al. konzentrierten sich daher auf eine erstmalige genaue Erfassung der postoperativen Bilirubin- und Prothrombin-Zeit-Werte. Als Referenz wurden dabei die im Child-Pugh-Turcotte-Score verwendeten Werte von einem Bilirubin $<50 \mu\text{mol/L}$ und einer Prothrombin-Zeit $>50\%$ herangezogen.

Hierzu wurden zwischen 1998 und 2002 775 elektive Leberresektionen ausgewertet und die beiden obengenannten Werte an den postoperativen Tagen 1, 3, 5 und 7 erfasst. Die Prothrombin-Zeit war im Schnitt am ersten postoperativen Tag auf einem Minimum, wohingegen das Maximum der Bilirubinwerte durchschnittlich am dritten postoperativen Tag lag. Beide Werte kehrten meist am fünften postoperativen Tag auf ihr Ausgangsniveau zurück. Unabhängig vom Zeitpunkt, hatten Patienten deren Werte stets innerhalb der Grenzen lagen, ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko. Patienten, die am fünften postoperativen Tag eine Prothrombinzeit $\leq 50\%$ und einen Bilirubinwert $> 50 \mu\text{mol/L}$ aufwiesen, hatten ein Risiko von 59% einer frühen postoperativen Mortalität. Hiernach wurden die aus der Studie hervorgegangenen Kriterien „50-50 Kriterien“ genannt. (54)

Ein Vorteil der Klassifikation liegt in der frühzeitigen Erkennung eines möglichen postoperativen Leberversagens nach erfolgter Resektion. Anhand der erhobenen Laborwerte kann häufig schon vor Auftreten klinischer Symptome ein beginnendes Leberversagen erkannt und rechtzeitig eine Therapie eingeleitet werden. Nachteilig ist jedoch im Umkehrschluss die ausschließlich postoperative Erhebung und somit eine fehlende Aussage über das Risiko einer Resektion bereits vor der Operation.

Die ISGLS-Kriterien

Eine Definition des postoperativen Leberversagens wurde 2011 von Rahbari et al. im Rahmen der ‚International Study Group of Liver Surgery‘ (ISGLS) vorgestellt. Eine postoperativ neu aufgetretene Unfähigkeit der Leber ihren Aufgaben der Synthese, Exkretion und Entgiftung nachzukommen, stellt den Kernpunkt der Definition dar. (55) Im Konsens mit den 50-50-Kriterien wurde eine postoperative Abweichung des Bilirubins und der Prothrombin-Zeit am oder nach dem fünften Tag als Ausdruck hierfür herangezogen. Bei Patienten mit bereits präoperativ erhöhten Werten, wird ein weiterer Anstieg als Zeichen der Leberinsuffizienz gewertet. Darüber hinaus wurde eine weitere Einteilung des postoperativen Leberversagens etabliert. Grad A beschreibt das Abweichen der Labordaten vom normalen postoperativen Verlauf ohne begleitende klinische Symptome des Patienten. Abweichungen, die mit nicht-invasiven Maßnahmen, wie einer Substitution von Albumin oder einer Diuretikagabe, behoben werden können, werden unter Grad B subsummiert. Klinisch können unter anderem eine Gewichtszunahme, sowie eine Aszitesproduktion auffallen. Patienten, die an einem postoperativen Leberversagen Grad C leiden benötigen aufgrund notwendiger invasiver Therapien eine Betreuung auf der Intensivstation. Hierzu zählen unter anderem eine Hämodialyse und eine invasive Beatmung.

2.7) Die postoperative Leberfunktion

Auch in Zentren mit hohen Fallzahlen sind Leberresektionen nach wie vor mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität verbunden. Gründe hierfür sind unter anderen Blutungen, Infektionen bis hin zur Sepsis, sowie Komplikationen verbunden mit einer Galleleckage. Der Hauptgrund bleibt jedoch das postoperative Leberversagen. Chin et al. konnte in einer Studie nachweisen, dass ein postoperatives Leberversagens, dessen Definition auf den 50-50-Kriterien beruht, mit einer signifikant erhöhten 90-Tage-Mortalität einhergeht. (56)

Wichtig für das postoperative Outcome ist daher neben der adäquaten Auswahl der Patienten eine exakte präoperative Erfassung der Leberfunktion. Eine Rolle spielen zudem verschiedene intraoperative Faktoren, sowie ein postoperatives adäquates Risikomanagement.

2.7.1) Präoperative Faktoren

Resektionsausmaß

Ein seit langem bekannter Risikofaktor für ein postoperatives Leberversagen, ist eine ausgedehnte Resektion mit einem anschließend zu kleinen verbleibenden Rest an funktionellem Lebergewebe. Als sicher gelten Resektionen von bis zu 75% des Lebervolumens in einem gesunden Lebergewebe. Liegt bereits eine Schädigung des Leberparenchyms, beispielsweise durch eine zugrundeliegende Steatose, vor, sinkt dieser Wert auf circa 70%. Bei Patienten, die an einer Leberzirrhose leiden, können maximal 60% der Leber reseziert werden. (57) Nach einer Resektion zu großen Ausmaßes, reicht der verbliebene Leberanteil nicht aus, um die Leberfunktion während der kritischen Phase der postoperativen Hypertrophie des Lebergewebes zu gewährleisten. Bei Patienten, die nach einer Operation weniger als 25% ihres präoperativen Lebervolumens behalten, ist das Risiko eines postoperativen Leberversagens um das Dreifache erhöht. (58) Auch eine Schädigung des Leberparenchyms durch eine vorausgegangene Chemotherapie sollte in die Kalkulation des möglichen Resektionsausmaßes mit einfließen.

Bildgebende Verfahren

Eine präoperative exakte Erfassung des postoperativ verbleibenden Rests an funktionellem Lebergewebe ist daher essentiell für die Vermeidung einer Leberinsuffizienz. Die Sonographie ist aufgrund der Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers und der fehlenden Reproduzierbarkeit kaum geeignet. Aufgrund der höheren Kosten und der

geringeren Verfügbarkeit wird die Magnetresonanztomographie ebenfalls wenig genutzt. Zudem ist aufgrund der längeren Untersuchungsdauer eine erhöhte Störanfälligkeit durch Bewegungsartefakte gegeben. Als Standardmethode zur genauen Berechnung des Lebervolumens hat sich daher die Computertomographie etabliert. In mehreren Schritten wird hier ein 3D-Modell der Leber erstellt. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass eine halb-automatische Berechnung den rein manuellen oder voll-automatischen Berechnungen überlegen ist. (59) Wo eine reine manuelle Berechnung vom jeweiligen Untersucher stark abhängig ist, sind voll-automatische Berechnungen häufig nicht in der Lage die Grenzen zu anderen Organen bei ähnlicher bildgebender Intensität exakt zu ziehen. Auch die Dicke der einzelnen Schichten trägt zur Genauigkeit der Berechnung bei. Reiner et al. konnten zeigen, dass eine Schichtdicke von sechs Millimetern die beste Vereinbarkeit von zeitlicher Effektivität und Genauigkeit liefert. (60)

Trotz der obengenannten Nachteile bietet die funktionelle Magnetresonanztomographie im Einzelfall auch entscheidende Vorteile. Im Gegensatz zur Computertomographie ist nicht nur eine Volumenbestimmung des postoperativ verbleibenden Lebergewebes, sondern auch eine Aussage über die funktionelle Qualität desselben möglich. (61) Wibmer et al. konnten nachweisen, dass bei einer Gadoxetsäure-verstärkten Bildgebung die Anreicherung des Kontrastmittels im Lebergewebe signifikant mit der Leberfunktion korreliert und darüber eine Vorhersage bezüglich eines postoperativen Leberversagens möglich war. (62)

Dynamische Leberfunktionstests

Die obengenannten bildgebenden Verfahren können jedoch nur eine Angabe über das Volumen an vorhandenem Lebergewebe liefern. Aussagen zur Funktionalität dieses Gewebes lassen sich nicht treffen. Eine dynamische Methode zur präoperativen Bestimmung der Leberfunktion ist die Indocyaningrün-Clearance. Indocyaningrün ist ein fluoreszierender Farbstoff, der nach der intravenösen Gabe an Albumin bindet, von den Hepatozyten aufgenommen und anschließend in die Galle sezerniert wird. Nach etwa 20 Minuten sind circa 97% der applizierten Menge verstoffwechselt. Die Clearance kann beispielsweise durch eine Serumblutprobe erhoben werden. (63)

Eine weitere dynamische Methode zur Bestimmung der Leberfunktion ist der LIMAx- (liver maximum function capacity) Test. Hierbei wird dem Patienten intravenös ^{13}C -Methacetin appliziert, welches durch das leberspezifische Cytochrom P450 1A2 zu Paracetamol verstoffwechselt wird. Das zusätzlich entstehende $^{13}\text{CO}_2$ kann über die Ausatemluft gemessen werden, wodurch eine Aussage über die Stoffwechselleistung der Leber möglich

ist. Jara et al. verglichen in ihrer Untersuchung die Werte von gesunden Probanden mit Werten von lebergesunden Patienten, die sich einer extraabdominellen Operation unterzogen. Sie konnten zeigen, dass die gemessenen Werte unabhängig von Geschlecht und Körpergewicht sind. Auch eine Allgemeinanästhesie hatte keinen Einfluss auf die erhobenen Werte. (64)

Nachteilig ist sowohl bei der Bestimmung der Indocyaningrün-Clearance, als auch bei der Anwendung des LIMAx-Tests die Annahme der homogenen Verteilung der Leberfunktion über das gesamte Lebergewebe. Eine Möglichkeit der selektiven Darstellung der Funktion einzelner Leberanteile bietet die Leberszintigraphie. Hierzu wird eine radioaktive Substanz, beispielsweise ^{99m}Tc -mebrofenin, intravenös appliziert, welche nach der Aufnahme über die Leber in die Gallenflüssigkeit abgegeben wird. Dieser Prozess kann mit einer Gamma-Kamera gemessen werden. Cieslak et al. werteten in ihrer Untersuchung Daten von Patienten mit der Fragestellung nach einer eventuell nötigen präoperativen Pfortaderembolisation aus. Sie konnten zeigen, dass durch die Anwendung einer Szintigraphie mehr Patienten identifiziert werden konnten, als mit einer Lebervolumetrie. Das Outcome hinsichtlich eines postoperativen Leberversagens zeigte keinen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne eine Pfortaderembolisation. Daraus lässt sich schließen, dass durch die Szintigraphie alle Patienten mit einer kritischen präoperativen Leberfunktion herausgefiltert werden konnten. (65) Nachteilig zu werten sind der hohe Kostenfaktor der zu applizierenden Substanz, der genau einzuhaltende Untersuchungsablauf aufgrund des Zerfalls des radioaktiven Stoffs, sowie die Strahlenbelastung des Patienten.

Thrombozytenwert

Kazuhiro et al. konnte in einer Studie zeigen, dass eine präoperative Thrombozytenzahl einen Einfluss auf die postoperative Mortalität nach einer Leberresektion hat. Sie werteten retrospektiv die Daten von 198 Patienten aus, die aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms reseziert worden waren. Die präoperative Leberfunktion war hierbei gut erhalten. 173 Patienten entsprachen dem Stadium Child A.

Patienten mit einer Thrombozytenzahl von $< 10 \times 10^4/\mu\text{l}$ hatten eine signifikant höhere postoperative Mortalität. Dies ist auf eine portale Hypertonie als Ursache der Thrombozytopenie zurückzuführen (66)

MELD-Score

Chin et al untersuchten 157 Patienten, die sich aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms eine Hemihepatektomie rechts, bzw. einer erweiterten Hemihepatektomie rechts unterzogen auf das Vorliegen einer postoperativen Leberfunktionsstörung. Sie konnten nachweisen, dass der präoperative MELD-Score ebenfalls einen Einfluss hat. Patienten mit einem MELD-Score größer 11 hatten ein erhöhtes Risiko nach der Operation eine Leberfunktionsstörung zu entwickeln. Patienten mit eine MELD-Score größer 20 hatten in jedem Fall eine postoperative Leberfunktionsstörung. (56) Auch eine Erhöhung des präoperativ erhobenen Alpha-Feto-Proteins war unter der Hinzunahme der 50-50-Kriterien ein Risikofaktor für ein postoperatives Leberversagen.

Die Autoren entwickelten daraus einen neuen Score, um das Risiko bereits präoperativ besser abschätzen zu können. Hierzu wurden der MELD-Score, das AFP und die Thrombozytenzahl mit den jeweiligen Grenzwerten von 13, 50000ng/ml und $120 \times 10^3/\mu\text{l}$ herangezogen. Werte über den Grenzwerten ergaben einen Punkt, Werte darunter null Punkte. Der daraus entstehende MAP-Score liegt zwischen null und drei Punkten. Ab einem Wert ≥ 1 war das Risiko für ein postoperatives Leberversagen signifikant erhöht. (56)

2.7.2) Intraoperative Faktoren

Auch intraoperative Faktoren beeinflussen das Risiko eines postoperativen Leberversagens maßgeblich. Neben dem bereits oben angeführten Resektionsausmaß, hat auch eine begleitende notwendige Gefäßresektion, beispielsweise der Vena cava inferior oder der Pfortader negative Auswirkungen auf die Leberfunktion. Patienten, bei denen zum Beispiel im Rahmen einer Tumorerkrankung der Gallenwege, eine Freilegung des Ligamentum hepatooduodenale durchgeführt wird, haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für ein postoperatives Leberversagen. Einfluss haben zudem eine Operationsdauer von mehr als 240 Minuten, ein intraoperativer Blutverlust von mehr als 1,2 Litern und die Notwendigkeit einer Bluttransfusion während der Operation. (67)

Oben angeführte Methode der Indocyaningrün-Clearance findet darüber hinaus nicht nur präoperativ, sondern auch intraoperativ Anwendung. Eine Gabe von 5mg Indocyaningrün in die Vena portae führt zu einer exakten Darstellung der jeweiligen Lebersegmentgrenzen und kann deshalb als Grundlage der anatomischen Resektion genutzt werden. Nachteilig ist jedoch die aufgrund der Verstoffwechslung notwendige mehrfache Gabe. Zudem gelangt nach portalvenöser Gabe eine geringe Menge des Farbstoffs in die systemische Zirkulation und führt so nach und nach zu einer Anfärbung des gesamten Leberparenchyms. (68)

2.7.3) Verbesserung der postoperativen Leberfunktion

Vor der Operation sollten möglichst optimale Ausgangsbedingungen geschaffen werden. Hierzu zählt neben einer Verbesserung der intrinsischen Faktoren des Patienten auch, falls möglich, eine präoperative Embolisation der Pfortader. Hierdurch kann das funktionelle Restvolumen der Leber vor einer Resektion vergrößert werden.

Allgemeine Faktoren

Übergewicht führt zu einer erschwerten Mobilisation des Patienten nach der Operation. Dies geht mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen und postoperative Pneumonien einher. Eine Adipositas ist zudem als ein unabhängiger Risikofaktor für Wundheilungsstörungen nachgewiesen. In einer englischen Studie konnte ein nahezu linearer Anstieg der Wundinfektionen mit dem BMI nachgewiesen werden. (69) Umgekehrt kann auch eine präoperative Mangelernährung, beispielsweise durch eine Tumorkachexie, die postoperative Morbidität und Mortalität erhöhen. Bin Jie et al. legten in ihrer Studie eine präoperative Mangelernährung bei einem NRS (Nutritional Risk Screening Tool) von kleiner oder gleich drei fest. Eine Assoziation zwischen einer präoperativen Mangelernährung und einem schlechteren klinischen Outcome war klar nachweisbar. (70)

Pfortader-Embolisation

Eine weitere Möglichkeit einer Leberfunktionsstörung bereits präoperativ vorzubeugen ist die Pfortader-Embolisation. Hier wird durch die interventionelle Sondierung des entsprechenden Pfortaderastes ein embolisierendes Agens, wie beispielsweise Polyvinylalkohole oder Fibrinkleber injiziert. Ziel ist es durch den selektiven Verschluss eines Pfortaderastes aufgrund der konsekutiv vermehrten Durchblutung des restlichen Lebergewebes eine Hypertrophie der Restleber zu erreichen. Darüber hinaus wird durch die entstehende Minderperfusion der tumortragende Teil der Leber weniger mit nährstoffreichem Blut versorgt. Als Nebeneffekt kann hierdurch ein vermindertes Tumorwachstum, bzw. eine Regression des Tumors erzielt werden.

Zur Indikationsstellung muss zunächst das totale Lebervolumen bestimmt werden. Dieses kann nach der Formel

$$\text{Totales Lebervolumen (ml)} = -794.41 + 1267.28 \times \text{Körperoberfläche}$$

berechnet werden. (71)

Patienten, die sich einer rechtsseitigen Leberresektion unterziehen, benötigen häufiger eine Pfortader-Embolisation, da bei bis zu 20% der Patienten der verbleibende linksseitige oder

linkslaterale Leberrest nicht ausreichen würde. Linksseitige Resektionen hingegen sind bei einem ausreichenden dorsolateralen Teil der Leber meist ohne vorhergehende Pfortader-Embolisation möglich. Auch eine neoadjuvante Chemotherapie kann durch eine eventuelle begleitende Schädigung des Leberparenchyms eine Indikation zur präoperativen Pfortader-Embolisation sein. Postinterventionell werden mehrfache CT-Untersuchungen zur Auswertung der Hypertrophie durchgeführt. Anhand der Formel

$$\text{KGR} = \text{DH} (\%) / \text{time elapsed since PVE in weeks (kinetic growth rate, degree of hypertrophy)}$$

kann die Wachstumsrate bestimmt werden. (72)

Ob ein ausreichendes Wachstum stattgefunden hat, kann darüber hinaus über eine Bestimmung des Verhältnisses von Leber- zu Körpergewicht erfolgen. Beträgt das Verhältnis nach erfolgter Leberresektion 0,5% oder weniger, ist mit einem signifikant erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko zu rechnen. (73) Lin et al. konnten nachweisen, dass das Gewichtsverhältnis von verbleibendem Lebergewebe nach der Resektion zum Körpergewicht des Patienten in der Vorhersage eines postoperativen Leberversagens spezifischer ist, als das Verhältnis zum Gesamtgewicht der Leber vor der Resektion. (74)

III) Material und Methoden

3.1) Datenerhebung

Die Arbeit wurde als retrospektive Untersuchung konzipiert. Alle Daten wurden der klinikeigenen Datenbank entnommen, Quellen hierfür waren sowohl SAP, als auch der Archivserver und das Aktenarchiv der Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsmedizin Mainz.

Ausgewertet wurden ambulante und stationäre Arztbriefe, OP-Berichte, Intensivdokumentationen, Prämedikations- und Narkoseprotokolle, Pflegekurven und -anamnesen, sowie laborchemische Befunde.

3.2) Kollektiv

In das Kollektiv aufgenommen wurden alle Patienten, die sich im Zeitraum von Januar 2008 bis Mai 2017 an der Universitätsmedizin Mainz in der Allgemein- und Viszeralchirurgie einer Leberresektion aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms unterzogen hatten.

Die primäre Einteilung erfolgte in zwei Gruppen, je nach dem Vorliegen oder der Abwesenheit einer Leberzirrhose. Kriterium für die Zuteilung zu der entsprechenden Gruppe war die histopathologische Auswertung des Resektats.

Im Verlauf der Untersuchung zeigte sich, dass Resektionen in einer nicht-zirrhotisch veränderten Leber mit einem signifikant größeren Resektionsausmaß einhergingen. Daher wurden eine dritte Gruppe Patienten eingeschlossen, die sich im gleichen Zeitraum einer Leberresektion den in Zirrhose durchgeführten Resektionen vergleichbaren Ausmaßes in nicht-zirrhotisch verändertem Lebergewebe unterzogen hatten. Der Grund hierfür war die bessere Vergleichbarkeit der Morbidität und Mortalität.

Diese dritte Gruppe setzte sich aus Patienten zusammen, die aufgrund kolorektaler Lebermetastasen reseziert wurden. Hinsichtlich des geringeren Resektionsausmaßes waren sie daher mit den Patienten der Gruppe eines hepatozellulären Karzinoms in einer Leberzirrhose vergleichbar. Die präoperativ gut erhaltene Leberfunktion hingegen entsprach der Leberfunktion der Patienten, die wegen eines hepatozellulären Karzinoms in einer nicht-zirrhotischen Leber operiert wurden.

3.3) Methodik

3.3.1) Erfasste Aspekte

Erfasst wurden bei jedem Patienten das Geschlecht, sowie die Körpergröße und das Körpergewicht. Das präoperative Risiko wurde im gesamten Kollektiv durch die Einstufung nach der ASA-Klassifikation abgebildet.

Bei Patienten, die an einem HCC in Zirrhose litten, wurde zusätzlich die Ätiologie der Leberzirrhose berücksichtigt. Hierzu zählten eine ethyltoxische, infektiöse oder kryptogene Genese, sowie das Vorliegen von Stoffwechselerkrankungen (Hämochromatose, M.Wilson, Alpha-1-Antitrypsinmangel), eines Budd-Chiari-Syndroms, einer nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung, einer PBC, einer PSC oder einer Autoimmunhepatitis.

Vorerkrankungen wurden nach dem Charlson Comorbidity Index (CCI) erfasst.

Zu den dokumentierten Eingriffen gehörten die Lebersegmentresektion, die Mehrsegmentresektion, die Hemihepatektomie und die erweiterte Hemihepatektomie. In der gleichen Operation durchgeführte darüberhinausgehende Eingriffe wurden gesondert vermerkt.

Alle Eingriffe waren geplante Resektionen und wurden in Allgemeinanästhesie durchgeführt.

3.3.2) Leberfunktion

Präoperative Leberfunktion

Die Leberfunktion wurde präoperativ bei allen Patienten durch die Parameter Aszites, Blutgerinnung, Nierenfunktion, hepatische Enzephalopathie, Ikterus, Varizenblutung, sowie Sonstiges bestimmt. Unter den Punkt Sonstiges fielen eine abdominelle Schmerzsymptomatik oder ein tastbarer Tumor im Oberbauch.

An laborchemischen Daten wurde im gesamten Kollektiv der MELD Score präoperativ berechnet, bei den Patienten mit einer Leberzirrhose zusätzlich präoperativ der Child-Pugh-Turcotte-Score.

Postoperative Leberfunktion

Postoperativ wurden die gleichen Parameter wie präoperativ betrachtet. Zudem wurden die Bilirubin- und Quickwerte als Hinweis auf eine akute Leberfunktionsstörung am fünften postoperativen Tag ausgewertet. Hierbei wurden ein Bilirubinwert über 5mg/dl und ein Quickwert unter 50% als pathologisch angesehen.

Eine Drainagen-Fördermenge von mehr als 500ml ab dem vierten postoperativen Tag wurde gesondert vermerkt. Zu den berücksichtigten Drainagen zählten Easyflow-, Blake- und Redondrainagen.

3.3.3) Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen wurden nach Clavien und Dindo erhoben und ab der Gruppe IIIa erfasst. Dazu gehörte jede Komplikation, die einer chirurgischen, interventionellen oder radiologischen Intervention bedurfte; sowie eine singuläre oder multiple Organdysfunktion oder der Tod des Patienten. Gesondert wurde das Vorliegen einer Pneumonie miterfasst.

Sowohl die Länge des stationären Aufenthalts insgesamt, als auch die Liegezeit auf der chirurgischen Intensivstation flossen in die Auswertung mit ein. Hierbei wurden jeweils der Aufnahme- und der Entlasstag als eigenständige Tage gewertet.

3.4) Statistik

Der komplette Datensatz wurde primär in einer Excel Tabelle der Version Microsoft 2010 erhoben. Nach Überführung der Daten erfolgte die Berechnung der Ergebnisse mit IBM SPSS Statistics Version 23.

Die deskriptive Statistik wurde jeweils entsprechend dem berechneten Median oder Mittelwert mittels T-Test und X^2 -Test durchgeführt. Bei einem Signifikanzniveau von 95% wurden P-Werte $\leq 0,05$ als statistisch relevant angesehen.

Durch ein Matched-Pair-Design wurden die Patienten der drei Gruppen analysiert und miteinander verglichen. Miteinbezogene Parameter waren das Alter zum Operationszeitpunkt, Geschlecht, Größe und Gewicht, sowie der präoperative ASA-Score und die Komorbiditäten nach dem Charlson-Comorbidity-Index.

Als Maßstab für die Aussagekraft verschiedener Prädiktoren über ein postoperatives Outcome wurden ROC-Analysen durchgeführt. Die Aussagekraft der Area under the curve wurde gemäß unten angeführter Abbildung beurteilt.

Area under the curve	Aussagewert
0,90 - 1	Sehr gut
0,80 – 0,90	Gut
0,70 – 0,80	ausreichend
0,60 – 0,70	schwach
0,50 – 0,60	unzureichend

Abbildung 4: Aussagekraft der Area under the curve

IV) Ergebnisse

4.1) Patientenkollektiv

Tabelle 1: Patientencharakteristika

	HCC in Zirrhose (n=84)	HCC ohne Zirrhose (n=96)	CRC-Metastasen (n=84)
Alter bei OP (Jahre)			
Median (Range)	69,5 (38 – 82)	67,0 (17 – 86)	69,0 (39 – 88)
Geschlecht [Anzahl, (%)]			
Männer	71 (85)	67 (70)	69 (82)
Frauen	13 (15)	29 (30)	15 (18)
Größe (cm)			
Median (Range)	175,0 (155 - 198)	174,0 (150 – 193)	175,0 (156 – 194)
Gewicht (kg)			
Median (Range)	82,0 (55 - 136)	78,5 (40 - 128)	82,0 (54 – 140)
BMI			
Median (Range)	28,0 (20,1 – 43,0)	26,2 (16,4 – 41,3)	26,7 (19,8 – 42,2)
ASA			
Mittelwert \pm SD	2,55 (\pm 0.77)	2,45 (\pm 0.79)	2,55 (\pm 0.56)

Tabelle 2: Patientencharakteristika – P-Werte

	P 1vs2	P 1vs3	P 2vs 3
Alter bei OP (Jahre)			
Median (Range)	0,123	0,762	0,080
Geschlecht [Anzahl, (%)]			
Männer	0,018	0,681	0,052
Frauen			
Größe (cm)			
Median (Range)	0,429	0,383	0,098
Gewicht (kg)			
Median (Range)	0,017	0,497	0,080
BMI			
Median (Range)	0,006	0,146	0,226
ASA			
Mittelwert \pm SD	0,393	1	0,330

In Tabelle 1 sind die Patientencharakteristika aufgelistet, Tabelle 2 stellt die entsprechenden p-Werte dar. Die drei Gruppen sind bezüglich des Alters bei der Operation, des Geschlechts, der Größe und des Gewichts in weiten Teilen miteinander vergleichbar. Bei der Analyse der Geschlechterverteilung zeigt sich, dass mehr männliche Patienten an einem hepatozellulären Karzinom in Zirrhose, als in einer nicht-zirrhosisch veränderten Leber reseziert wurden. Zudem sind das durchschnittliche Gewicht, sowie der BMI höher. Bezüglich des präoperativen Risikos ergeben sich keine Unterschiede innerhalb des Gesamtkollektivs.

4.2) Komorbiditäten

Tabelle 3: Charlson Comorbidity Index - Übersicht

	HCC in Zirrhose (n=84)	HCC ohne Zirrhose (n=96)	CRC-Metastasen (n=84)	P 1vs2	P 1vs3	P 2vs 3
Myokardinfarkt [Anzahl, (%)	7 (8,3)	8 (8,3)	9 (10,7)	0,449	1	0,500
Herzinsuffizienz [Anzahl, (%)	6 (7,1)	3 (3,1)	6 (7,1)	0,231	1	0,231
Zerebrovaskuläre Erkrankung [Anzahl, (%)	2 (2,4)	4 (4,2)	2 (2,4)	0,510	0,990	0,501
Demenz [Anzahl, (%)	0	1 (1,0)	0	0,320		0,320
COPD [Anzahl, (%)	2 (2,4)	11 (11,5)	3 (3,6)	0,015	0,652	0,042
Bindegewebserkrankungen [Anzahl, (%)	0	0	0			
PAVK [Anzahl, (%)	1 (1,2)	3 (3,1)	0	0,369	0,320	0,083
Peptische Ulcera [Anzahl, (%)	2 (2,4)	0	0	0,159	0,159	
DM ohne Endorganschäden [Anzahl, (%)	24 (28,6)	24 (25,0)	12 (14,3)	0,592	0,024	0,070
DM mit Endorganschäden [Anzahl, (%)	1 (1,2)	8 (8,3)	1 (1,2)	0,022	1	0,022
Lebererkrankung leicht [Anzahl, (%)	50 (59,5)	19 (19,8)	0	<0,001	<0,001	<0,001
Lebererkrankung schwer [Anzahl, (%)	31 (36,9)	1 (1,0)	0	<0,001	<0,001	0,320
Hemiplegie [Anzahl, (%)	1 (1,2)	0	1 (1,2)	0,320	1	0,320
Niereninsuffizienz [Anzahl, (%)	6 (7,1)	14 (14,6)	2 (2,4)	0,107	0,149	0,003
HIV/AIDS [Anzahl, (%)	1 (1,2)	0	0	0,320	0,320	
Solitärer Tumor [Anzahl, (%)	83 (98,8)	92 (95,8)	0	0,211	<0,001	<0,001
Metastasierter Tumor [Anzahl, (%)	1 (1,2)	4 (4,2)	84 (100)	0,211	<0,001	<0,001

Tabelle 3 zeigt eine Auflistung der erhobenen Vorerkrankungen nach dem Charlson Comorbidity Index. Myokardinfarkte, Herzinsuffizienzen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenzen, pAVK, peptische Ulcera, Hemiplegien, sowie HIV-Infektionen, bzw. AIDS-Erkrankungen traten in allen Gruppen vergleichbar häufig auf. Signifikante Unterschiede zeigten sich in einer erhöhten Rate an Lebererkrankungen in zirrhotisch veränderten Lebern.

Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in Nicht-Zirrhose litten zudem häufiger an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Darüber hinaus war die Rate an durch einen Diabetes mellitus hervorgerufenen Endorganschäden signifikant erhöht. Im Vergleich zu Patienten, die bei kolorektalen Lebermetastasen reseziert worden waren, lag eine begleitende Niereninsuffizienz gehäuft vor.

Der statistisch relevante Unterschied bezüglich der Art des Tumorleidens ergibt sich hierbei durch die Definition der Gruppen durch den Tumor selbst.

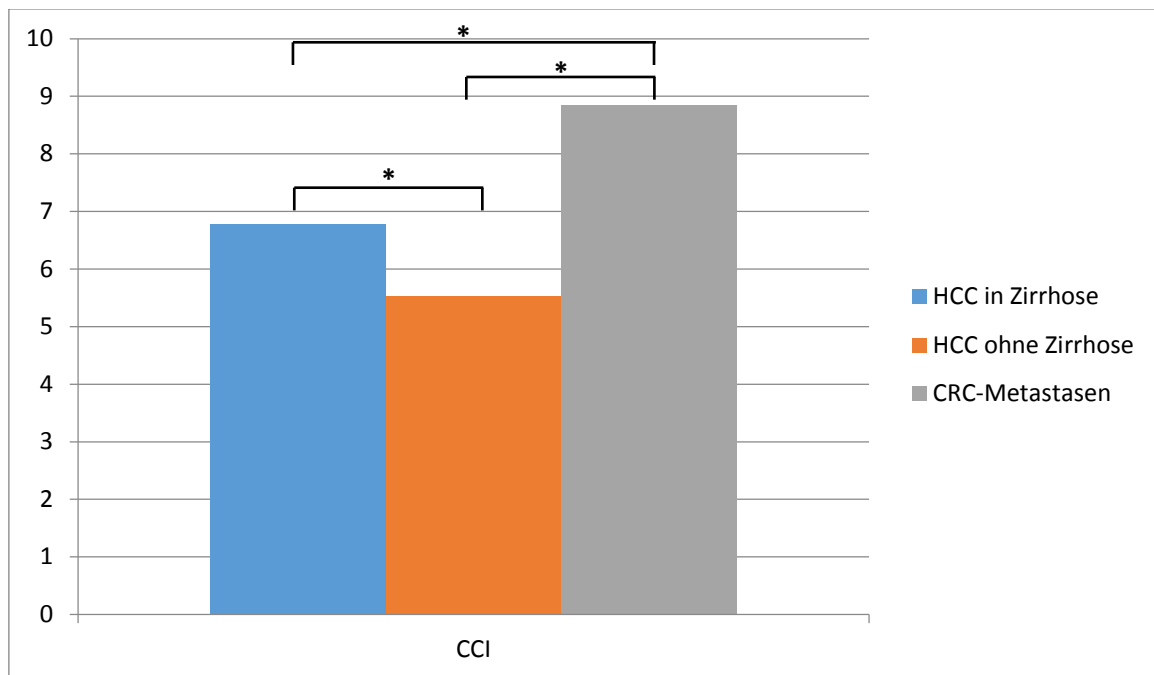
Charlson Comorbidity Index – Zusammenfassung

Abbildung 5: Charlson Comorbidity Index – Gesamtwert
(* p-Wert < 0,05)

Abbildung 5 zeigt die Verteilung des berechneten Gesamtwertes des Charlson Comorbidity Index. Dabei haben Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in nicht-zirrhosisch veränderter Leber den niedrigsten Charlson Comorbidity Index. Patienten die an einem hepatisch metastasierten kolorektalen Tumor leiden, haben hingegen den höchsten Charlson Comorbidity Index.

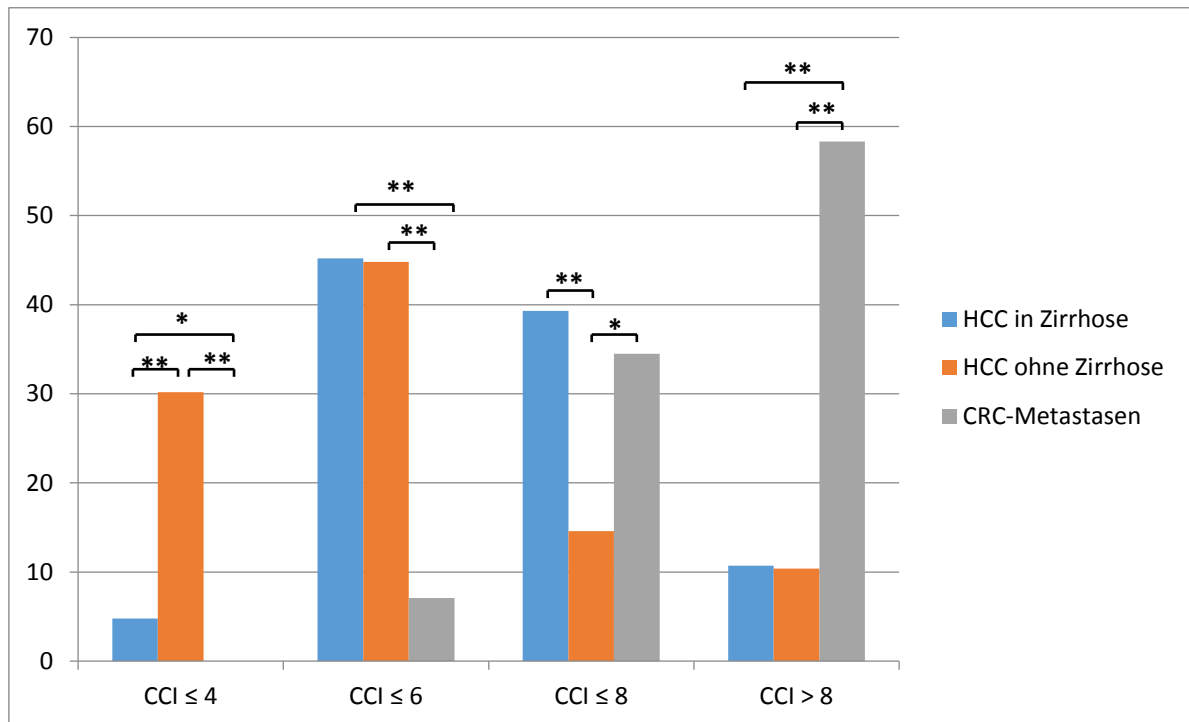


Abbildung 6: Charlson Comorbidity Index – Subgruppen
 (* p-Wert < 0,05; ** p-Wert < 0,001)

Zur weiteren Differenzierung wurden anhand aufsteigender Werte des Charlson Comorbidity Index vier Gruppen gebildet. Vor allem in der Gruppe mit den höchsten Werten zeigte sich ein deutliches Überwiegen der Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen. In der niedrigsten Gruppe dominierten Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in nicht-zirrhotischer Leber.

Tabelle 4: Charlson Comorbidity Index – P-Werte

	P 1vs2	P 1vs3	P 2 vs 3
CCI Mittelwert ± SD	<0,001	<0,001	<0,001
CCI ≤ 4 [Anzahl, (%)]	<0,001	0,045	<0,001
CCI ≤ 6 [Anzahl, (%)]	0,952	<0,001	<0,001
CCI ≤ 8 [Anzahl, (%)]	<0,001	0,525	0,002
CCI > 8 [Anzahl, (%)]	0,949	<0,001	<0,001

In Tabelle 4 sind die P-Werte des Gesamtwertes des Charlson Comorbidity Index, sowie die der einzelnen Subgruppen aufgelistet. Hier zeigt sich ein statistisch auffälliger Unterschied bezüglich des Gesamtindex über alle drei Gruppen. Dies lässt sich zwischen Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom und Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen ebenso über nahezu alle Subgruppen nachweisen. Auch in der Subgruppe mit einem Charlson Comorbidity Index von 7 und 8 Punkten, welche als einzige nicht statistisch relevant wird, ist diese Tendenz deutlich erkennbar.

4.3) Präoperative Leberfunktion

Tabelle 5: Leberdekompensation präoperativ

	HCC in Zirrhose (n=84)	HCC ohne Zirrhose (n=96)	CRC- Metastasen (n=84)	P 1vs2	P 1vs3	P 2vs 3
Keine Dekompensation [Anzahl, (%)]	53 (63,1)	68 (70,8)	80 (95,2)	0,230	<0,001	<0,001
Aszites [Anzahl, (%)]	17 (20)	0	2 (2,4)	<0,001	<0,001	0,159
Ikterus [Anzahl, (%)]	17 (20)	0	0	<0,001	<0,001	
Varizenblutung [Anzahl, (%)]	1 (1,2)	0	0	0,320	0,320	
Niereninsuffizienz [Anzahl, (%)]	11 (13,1)	11 (11,5)	0	0,760	0,001	0,001
Enzephalopathie [Anzahl, (%)]	2 (2,4)	0	0	0,159	0,159	
Gerinnung [Anzahl, (%)]	8 (9,5)	3 (3,1)	0	0,087	0,004	0,083
Sonstiges [Anzahl, (%)]	10 (11,9)	16 (16,7)	0	0,348	0,001	<0,001

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der präoperativen Leberfunktion. Präoperative Leberfunktionsstörungen traten bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen insgesamt signifikant seltener auf. Die Rate zwischen Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in Zirrhose und Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in nicht-zirrhosisch veränderter Leber ergab keinen statistischen Unterschied. Ein Ikterus, eine Varizenblutung und eine hepatische Enzephalopathie traten nur bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in Zirrhose auf. Zudem hatten Patienten in dieser Gruppe signifikant häufiger Aszites, als in den beiden anderen Gruppen. Störungen der Blutgerinnung traten bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nicht auf. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu den Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in Zirrhose.

Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom litten signifikant häufiger an rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden und einer präoperativen Nierenfunktionsstörung, als Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen.

Tabelle 6: MELD-Score präoperativ

	HCC Zirrhose (n=84)	in HCC Zirrhose (n=96)	ohne HCC Zirrhose (n=84)	P 1vs2	P 1vs3	P 2vs 3
MELD-Score Median (Range)	8 (6 – 16)	7 (6 – 15)	6 (6 – 22)	0,055	0,004	0,207
MELD ≤ 9 [Anzahl, (%)]	58 (69)	77 (80,2)	72 (85,7)	0,048	0,010	0,494
MELD ≤ 12 [Anzahl, (%)]	22 (26,2)	14 (14,6)	9 (10,7)	0,065	0,010	0,406
MELD ≤ 15 [Anzahl, (%)]	3 (3,6)	3 (3,1)	1 (1,2)	0,890	0,315	0,359
MELD ≥ 16 [Anzahl, (%)]	1 (1,2)	0	2 (2,4)	0,320	0,563	0,159

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die präoperativ erhobenen MELD-Score-Werte. Der Median war bei den Patienten, die an einem hepatozellulären Karzinom in Zirrhose litten im Vergleich zu den Patienten, die an einer kolorektalen Lebermetastase operiert wurden, erhöht. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde der MELD-Score aufsteigend in vier Subgruppen aufgeteilt. Hier zeigt sich, dass der Unterschied in den beiden genannten Gruppen auf einer Differenz bis zu einem MELD-Wert von 12 beruht. MELD-Werte über 12 waren in allen Gruppen gleich häufig vertreten.

4.4) Allgemeine postoperative Komplikationen

Tabelle 7: Allgemeine postoperative Komplikationen

	HCC in Zirrhose (n=84)	HCC ohne Zirrhose (n=96)	CRC- Metastasen (n=84)	P 1vs2	P 1vs3	P 2vs 3
Liegedauer (d) Median (Range)	11 (5 - 72)	12 (3 – 115)	9 (5 – 122)	0,217	0,444	0,078
ICU Dauer (d) Median (Range)	1 (0 – 40)	2 (0 – 7)	1 (0 – 27)	0,047	0,101	0,904
Pneumonie [Anzahl, (%)]	2 (2,4)	5 (5,2)	2 (2,4)	0,024	1	0,024

Tabelle 7 gibt eine Übersicht über die allgemeinen postoperativen Komplikationen. Bei der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus lässt sich kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen nachweisen. Die Berechnung der Verweildauer auf der Intensivstation zeigt, dass Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in Zirrhose im Mittel länger intensivpflichtig waren, als Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in nicht-zirrhosisch veränderter Leber. Bei letzteren Patienten lag im Vergleich mit dem Rest des Kollektivs eine Pneumonie signifikant häufiger vor.

Tabelle 8: Postoperative Komplikationen nach Clavien und Dindo

	IIIa	IIIb	IVa	IVb	Gesamt- komplikationen	V
HCC in Zirrhose [Anzahl, (%)]	20 (23,8)	5 (6)	3 (3,6)	0	25 (29,8)	1 (1,2)
HCC ohne Zirrhose [Anzahl, (%)]	17 (17,7)	3 (3,1)	2 (2,1)	2 (2,1)	21 (21,9)	2 (2,1)
CRC-Metastasen [Anzahl, (%)]	12 (14,3)	4 (4,8)	3 (3,6)	0	14 (16,7)	1 (1,2)
P 1vs2	0,353	0,386	0,569	0,158	0,261	0,625
P 1vs3	0,117	0,761	0,988		0,045	0,993
P 2vs3	0,494	0,570	0,560	0,158	0,342	0,632

In Tabelle 8 sind die Häufigkeiten der postoperativen Komplikationen nach der Clavien-Dindo Klassifikation ab Grad IIIa aufgelistet. Die postoperative Morbidität wurde hierbei als die Gesamtkomplikationen der Gruppen IIIa bis IVb definiert. Die Mortalität als Grad V wurde dabei als eigenständige Komplikation betrachtet und floss nicht in die Gesamtkomplikationen mit ein.

Werden die Komplikationen einzeln betrachtet, lässt sich kein Unterschied innerhalb des Kollektivs nachweisen. Insbesondere die postoperative Mortalität ist statistisch gleich verteilt. Bei den Gesamtkomplikationen zeigt sich eine signifikant höhere Rate bei den Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in Zirrhose verglichen mit den Patienten, die an einem hepatisch metastasierten kolorektalen Tumor leiden.

Tabelle 9: MELD-Score postoperativ

	HCC in Zirrhose (n=84)	HCC ohne Zirrhose (n=96)	CRC- Metastasen (n=84)	P 1vs2	P 1vs3	P 2vs 3
MELD-Score Median (Range)	11 (6 – 25)	11 (6 – 29)	8 (6 – 25)	0,778	<0,001	<0,001
MELD ≤ 9 [Anzahl, (%)]	23 (27,4)	31 (32,3)	58 (69)	0,399	<0,001	<0,001
MELD ≤ 12 [Anzahl, (%)]	27 (23,1)	25 (26)	11 (13,1)	0,430	0,005	0,035
MELD ≤ 15 [Anzahl, (%)]	17 (20,2)	23 (24)	2 (2,4)	0,484	<0,001	<0,001
MELD ≥ 16 [Anzahl, (%)]	13 (15,5)	10 (10,4)	4 (4,8)	0,350	0,028	0,168

Tabelle 9 zeigt die erhobenen postoperativen MELD-Score-Werte. Der Median war bei Patienten mit einem hepatisch metastasierten kolorektalem Karzinom signifikant niedriger als bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom. Statistisch gesehen machte es keinen Unterschied, ob es sich um ein hepatozelluläres Karzinom in Zirrhose oder in einer nicht-zirrhotisch veränderten Leber handelte. Die MELD-Score-Werte wurden ebenso wie präoperativ aufsteigend in vier Subgruppen unterteilt. Die Unterschiede zwischen kolorektalen Lebermetastasen und hepatozellulären Karzinomen waren bis zu einem MELD-Score von 15 nachweisbar. Bei einem hepatozellulären Karzinom in Zirrhose waren die MELD-Score-Werte auch über 16 signifikant höher, als bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen.

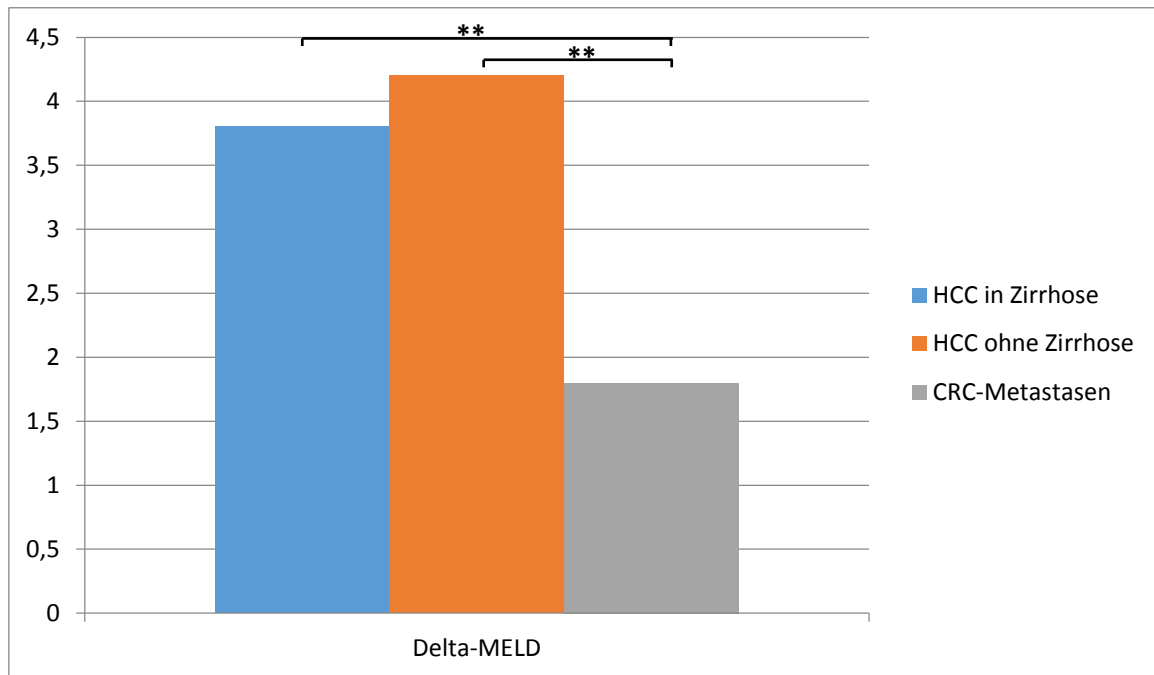


Abbildung 7: Delta-MELD-Score
(** p-Wert < 0,001)

Abbildung 7 zeigt den berechneten Delta-MELD-Score der drei Gruppen. Hierzu wurde der präoperative MELD-Score-Wert vom postoperativen MELD-Score-Wert subtrahiert. Der Delta-MELD-Score ist bei den Patienten mit einer kolorektalen Lebermetastase am geringsten. Patienten, die an einem hepatozellulären Karzinom in Zirrhose reseziert wurden, hatten einen vergleichsweise höheren Wert.

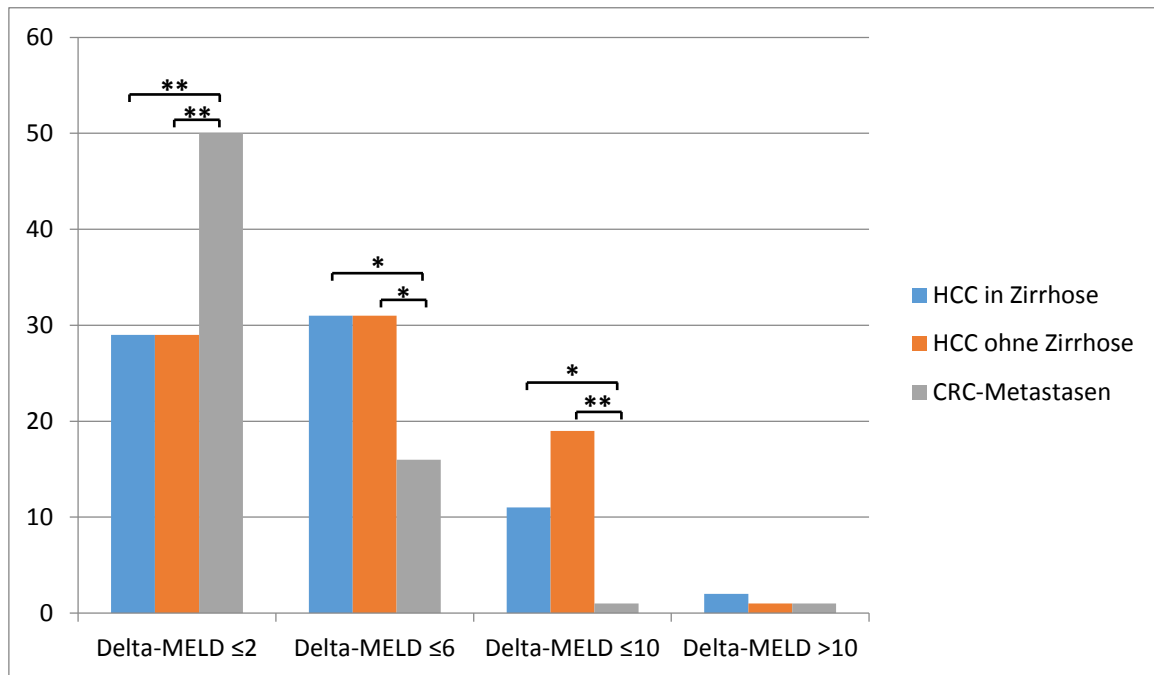


Abbildung 8: Delta-MELD-Score – Subgruppen

(* p-Wert < 0,05; ** p-Wert < 0,001)

Abbildung 8 veranschaulicht die weitere Unterteilung des Delta-MELD-Scores in aufsteigende Gruppen. Hier zeigt sich erwartungsgemäß, dass Patienten mit einer kolorektalen Lebermetastase in der niedrigsten Gruppe überwiegen und in den beiden höchsten Gruppen kaum vertreten sind. Bei Patienten, die an einem hepatozellulären Karzinom ohne begleitende Zirrhose reseziert wurden, waren die Delta-MELD-Score-Werte breiter verteilt. Neben einer äquivalenten Repräsentanz in den beiden niedrigen Gruppen, waren auch Werte bis zu 10 Punkten häufig vertreten. Bei Patienten, die aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms in einer Leberzirrhose operiert wurden, waren Werte bis zu 6 Punkten am häufigsten vertreten.

Tabelle 10: Delta MELD-Score

	HCC in Zirrhose (n=84)	HCC ohne Zirrhose (n=96)	CRC- Metastasen (n=84)	P 1vs2	P 1vs3	P 2vs 3
Delta Meld-Score Median (Range)	3,8 (0 – 13)	4,2 (0 – 18)	1,8 (0 – 11)	0,456	<0,001	<0,001
Delta Meld-Score ≤2 [Anzahl, (%)]	29 (39,7)	29 (36,3)	50 (73,5)	0,661	<0,001	<0,001
Delta Meld-Score ≤6 [Anzahl, (%)]	31 (42,5)	31 (38,8)	16 (23,5)	0,643	0,017	0,048
Delta Meld-Score ≤10 [Anzahl, (%)]	11 (15,1)	19 (23,8)	1 (1,5)	0,179	0,004	<0,001
Delta Meld-Score >10 [Anzahl, (%)]	2 (2,7)	1 (1,3)	1 (1,5)	0,510	0,605	0,909

Tabelle 10 zeigt sowohl den Gesamtwert des Delta-MELD-Scores, als auch die jeweilige Unterteilung in die aufsteigenden Subgruppen.

Bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom macht das Vorliegen oder das Fehlen einer Leberzirrhose keinen Unterschied. Statistisch auffällige Unterschiede zeigen sich jedoch zu den Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen. Diese haben durchgehend einen geringeren Anstieg des MELD-Scores. Lediglich in der letzten Gruppe nivelliert sich dieser Unterschied in allen Gruppen.

4.5) Spezielle postoperative Komplikationen

Tabelle 11: Postoperative Leberfunktionsstörung Tag 5*

	HCC Zirrhose (n=84)	in HCC Zirrhose (n=96)	ohne HCC Zirrhose (n=84)	P 1vs2	P 1vs3	P 2vs 3
Bilirubin (mg/dl)						
Mittelwert +/- SD	1,1 (\pm 0,7)	1,1 (\pm 1,2)	0,73 (\pm 0,5)	0,920	<0,001	0,003
Quick (%)						
Mittelwert +/- SD	82,2 (\pm 20,6)	83,2 (\pm 17,2)	90,9 (\pm 16,6)	0,726	0,004	0,004
Bilirubin >2 mg/dl						
[Anzahl, (%)]	4 (4,8)	11 (11,5)	2 (2,4)	0,103	0,401	0,015
Bilirubin >5 mg/dl						
[Anzahl, (%)]	0	2 (2,1)	0	0,158		0,158
Quick <50 %						
[Anzahl, (%)]	5 (6,0)	2 (2,1)	1 (1,2)	0,197	0,100	0,642
50/50-Regel						
[Anzahl, (%)]	0	1 (1,0)	0	0,320		0,320
Drainage						
[Anzahl, (%)]	59 (70,2)	75 (78,1)	39 (46,4)	0,002	0,029	<0,001
Drainagenfördermenge						
Anzahl (%)	27 (32,1)	19 (19,8)	2 (2,4)	0,111	<0,001	<0,001

*Wenn Werte vom fünften postoperativen Tag nicht verfügbar waren, wurden die Werte zwischen dem ersten und dem fünfzehnten Tag nach der Operation herangezogen. Der Median der erfassten Tage der Bilirubinwerte lag bei 5 (Range 1 bis 15), der Median der Tage der Quickwerte bei 4 (Range 1 bis 15). Des Weiteren wurde eine Drainagenfördermenge über 500 ml bereits ab dem vierten postoperativen Tag erfasst. Bei der sogenannten 50/50-Regel wurden Bilirubin- und Quickwerte zwischen dem dritten und fünften Tag gewertet. In einer Ausweitung der Kriterien wurden Bilirubinwerte >3,5 mg/dl und Quickwerte < 60% erfasst.

In Tabelle 11 sind die Leberfunktionsstörungen am fünften postoperativen Tag dargestellt. Im Mittel war das Bilirubin bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom gegenüber Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen signifikant erhöht. Der Quickwert war im Mittel bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom erniedrigt. Wurde gesondert ein Quickwert kleiner 50% betrachtet, ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Ein Bilirubin größer 2 mg/dl lag bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in nicht-zirrhosisch veränderter Leber häufiger vor, als bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen. Bei einem Bilirubinwert über 5 mg/dl ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die 50/50-Regel traf lediglich

bei einem Patienten des gesamten Kollektivs zu. Hier konnte daher kein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden.

Die Häufigkeit einer postoperativ einliegenden Drainage war in allen Gruppen signifikant unterschiedlich. Die meisten Drainagen fanden sich bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in nicht-zirrhatisch veränderter Leber. Am seltensten wurden Drainagen bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen eingelegt. Die Drainagenfördermenge betrug bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen ab dem vierten postoperativen Tag signifikant seltener mehr als 500ml pro Tag, als bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom. Zwischen Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in zirrhatisch und nicht-zirrhatisch veränderter Leber war kein statistisch relevanter Unterschied nachweisbar.

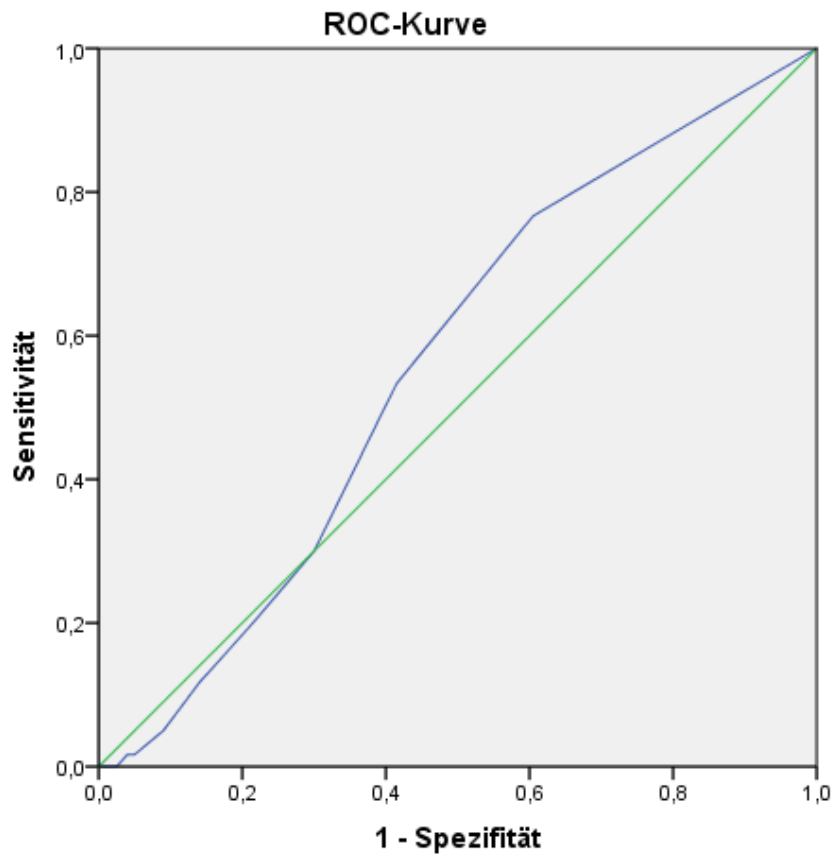
4.6) Das Resektionsausmaß

Tabelle 12: Resektionsausmaß

	Segmentresektion	(Erweiterte) Hemihepatektomie
HCC in Zirrhose [Anzahl, (%)]	78 (93)	6 (7)
HCC ohne Zirrhose [Anzahl, (%)]	50 (62)	36 (38)
CRC-Metastasen [Anzahl, (%)]	78 (93)	6 (7)
P 1vs2	<0,001	<0,001
P 1vs3	1	1
P 2vs3	<0,001	<0,001

Tabelle 12 beschreibt das Ausmaß der Leberresektion. Für den Vergleich wurden die Resektion eines einzelnen Segments und die Mehrsegmentresektion zu der Segmentresektion zusammengefasst. Ebenso wurden die Hemihepatektomien und die erweiterten Hemihepatektomien in einer Gruppe subsummiert. Hier zeigt sich, dass bei einem hepatozellulären Karzinom in nicht-zirrhotoser Leber Resektionen größeren Ausmaßes durchgeführt wurden, als in den anderen beiden Gruppen.

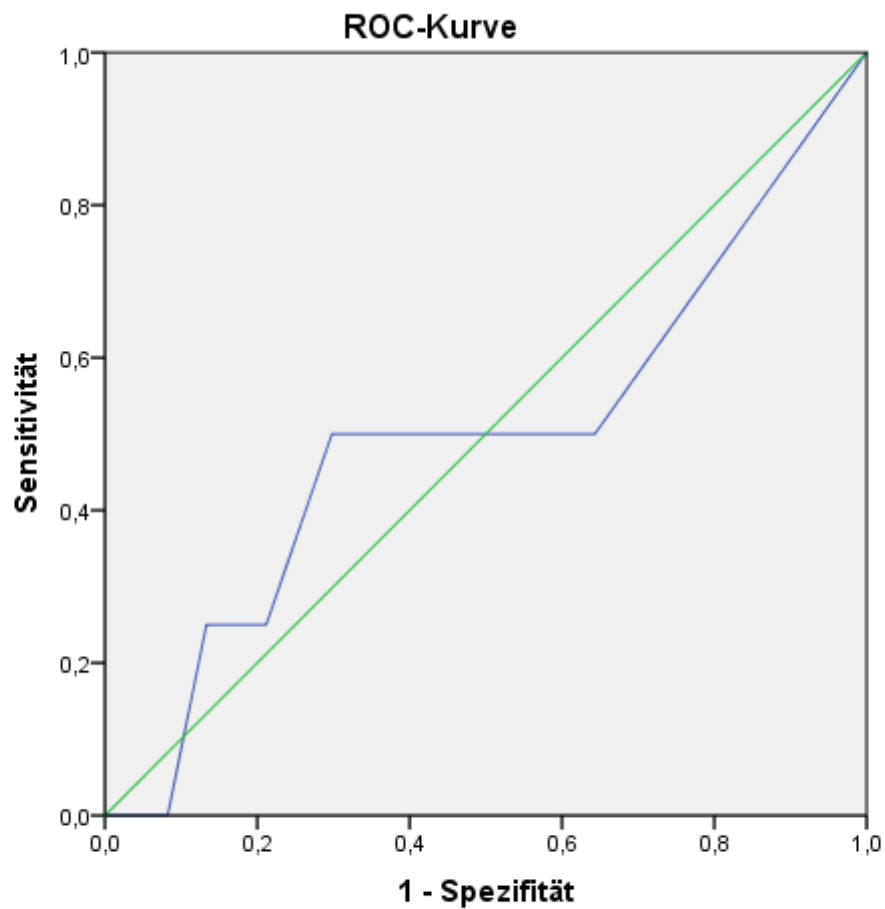
4.7) Präoperative Prädiktoren



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 9: Präoperativer MELD-Score für postoperative Morbidität

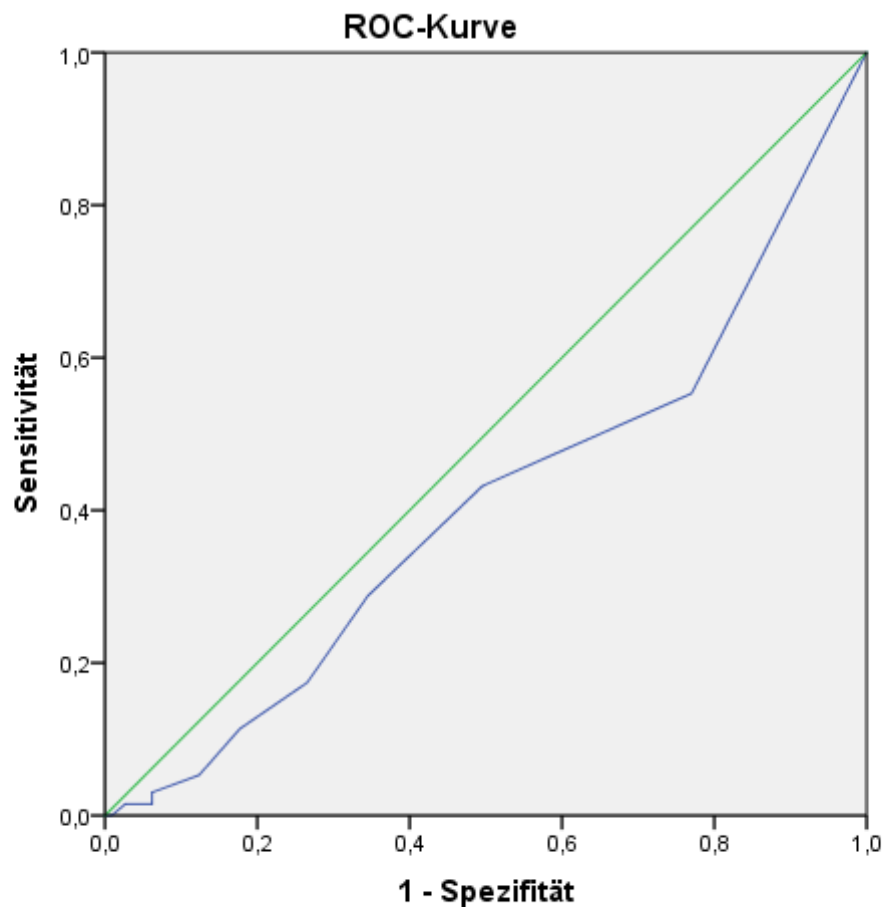
Abbildung 9 beschreibt die Aussagekraft des präoperativen MELD-Scores als Prädiktor für die postoperative Morbidität. Hier zeigt sich der präoperative MELD-Score mit einer AUC von 0,56 als unzureichender Prädiktor für die postoperative Morbidität. Bei einem Cut-Off-Wert von 6,5 Punkten entsprach die Sensitivität 77% bei einer 1-Spezifität von 61%.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 10: Präoperativer MELD-Score für postoperative Mortalität

Abbildung 10 beschreibt die Aussagekraft des präoperativen MELD-Scores als Prädiktor für die postoperative Mortalität. Hier zeigt sich der präoperative MELD-Score mit einer AUC von 0,50 ebenfalls als unzureichender Prädiktor. Bei einem Cut-Off-Wert von 6,5 Punkten entsprach die Sensitivität 50% bei einer 1-Spezifität von 64%.

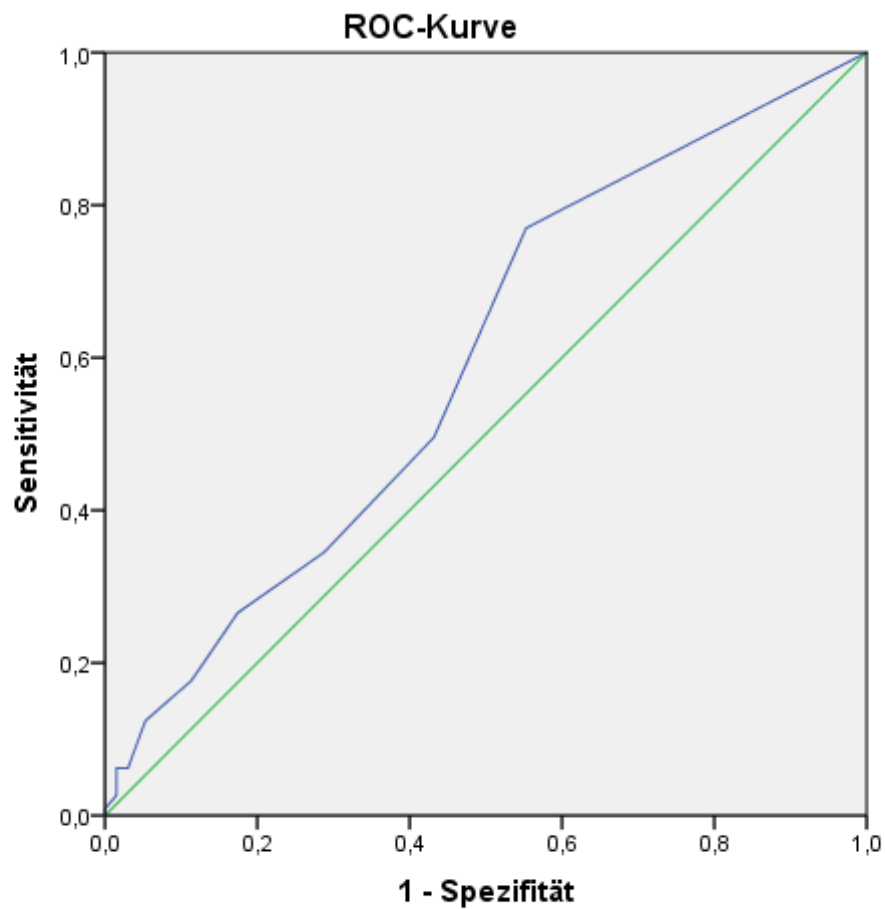


Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 11: Präoperativer MELD-Score für Delta-MELD-Score \leq des Medians

Die Abbildungen 11 und 12 beschreiben die Aussagekraft des präoperativen MELD-Scores als Prädiktor für die postoperative Leberfunktion. Hierzu wurde das Gesamtkollektiv durch die Berechnung des Medians des Delta-MELD-Scores in zwei Gruppen aufgeteilt.

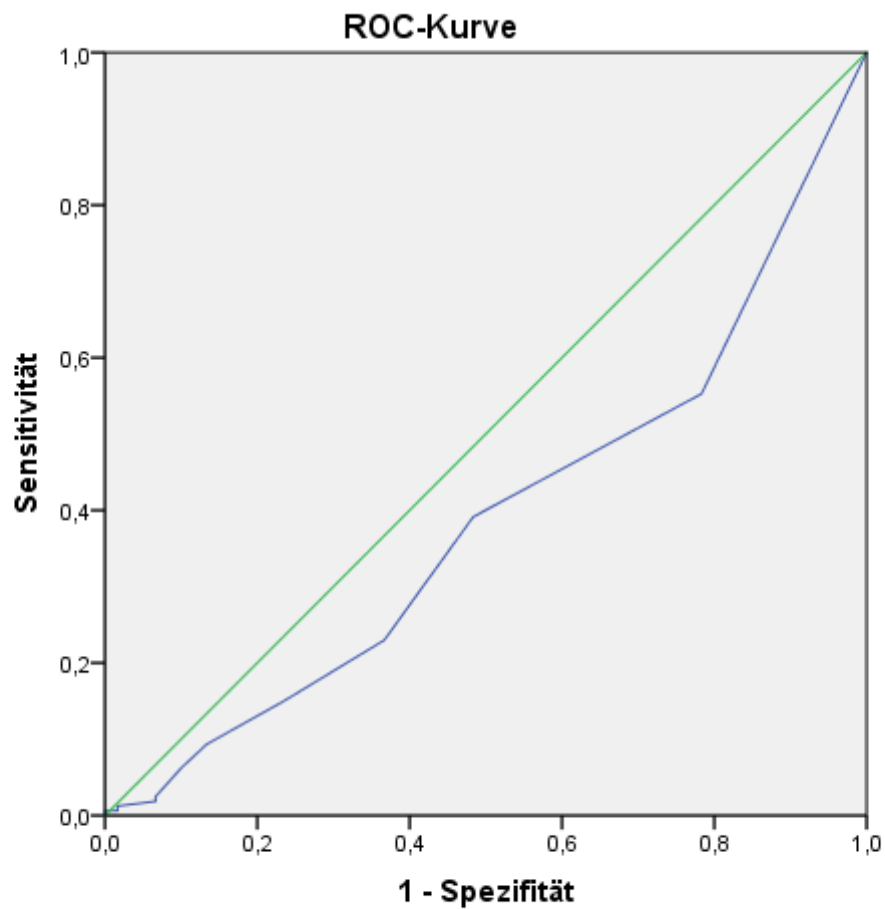
Abbildung 11 zeigt zunächst die Aussagekraft des präoperativen MELD-Scores als Prädiktor für einen Delta-MELD-Score kleiner oder gleich des Medians des Kollektivs. Hierbei zeigt sich der MELD-Score mit einer AUC von 0,41 als unzureichender Prädiktor für die postoperative Leberfunktion. Bei einem Cut-Off-Wert von 6,5 Punkten entsprach die Sensitivität 55% bei einer 1-Spezifität von 77%.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 12: Präoperativer MELD-Score für Delta-MELD-Score > des Medians

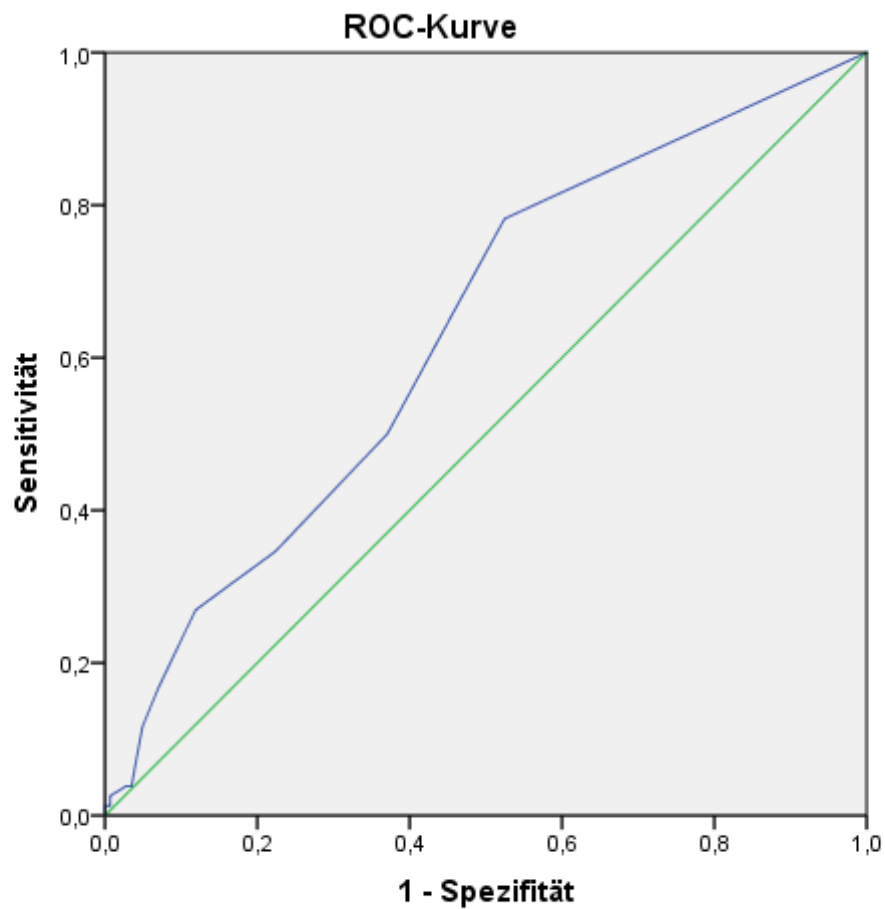
Abbildung 12 beschreibt die Aussagekraft des präoperativen MELD-Scores als Prädiktor für einen Delta-MELD-Score größer als der Median des Kollektivs. Hierbei zeigt sich der MELD-Score mit einer AUC von 0.59 als unzureichender bis schwacher Prädiktor für die postoperative Leberfunktion. Bei einem Cut-Off-Wert von 6,5 Punkten entsprach die Sensitivität 77% bei einer 1-Spezifität von 55%.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 13: Präoperativer MELD-Score für Delta-MELD-Score ≤ 4

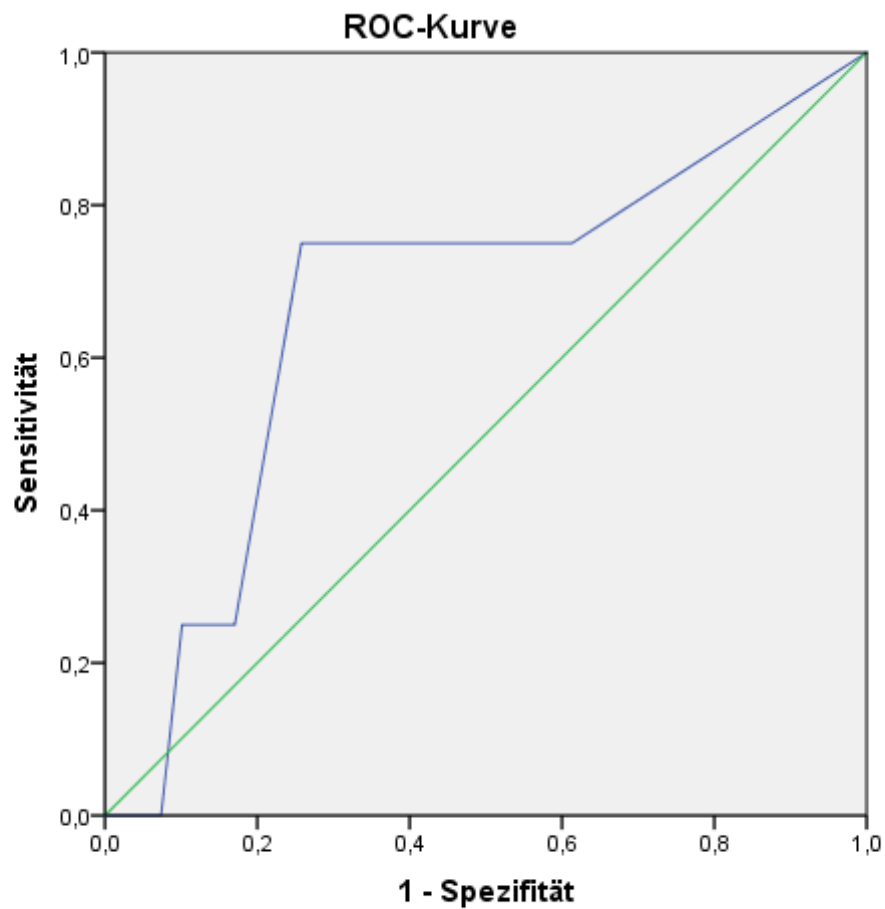
Abbildung 13 beschreibt die Aussagekraft des präoperativen MELD-Scores als Prädiktor für einen Delta-MELD-Score kleiner oder gleich 4. Hierbei zeigt sich der MELD-Score mit einer AUC von 0,39 als unzureichender Prädiktor für die postoperative Leberfunktion. Bei einem Cut-Off-Wert von 6,5 Punkten entsprach die Sensitivität 55% bei einer 1-Spezifität von 78%.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 14: Präoperativer MELD-Score für Delta-MELD-Score ≤ 6

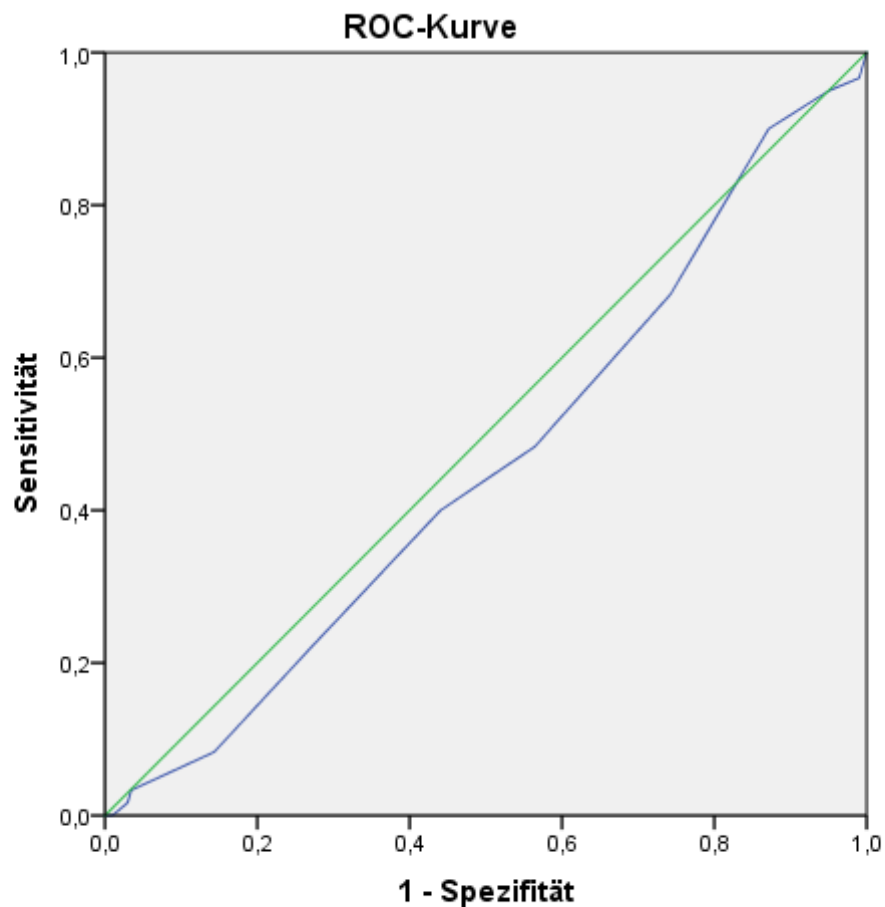
Abbildung 14 beschreibt die Aussagekraft des präoperativen MELD-Scores als Prädiktor für einen Delta-MELD-Score kleiner oder gleich 6. Hierbei zeigt sich der MELD-Score mit einer AUC von 0,63 als schwacher Prädiktor für die postoperative Leberfunktion. Bei einem Cut-Off-Wert von 6,5 Punkten entsprach die Sensitivität 78% bei einer 1-Spezifität von 52%.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 15: Präoperativer MELD-Score für Delta-MELD-Score ≥ 11

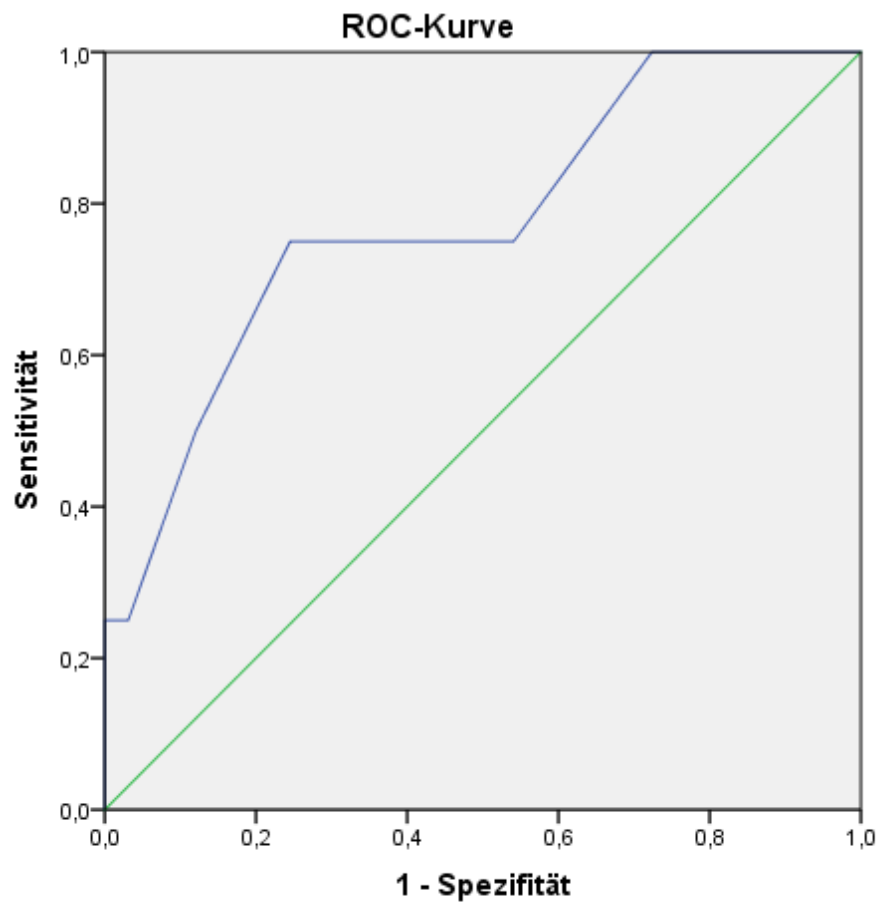
Abbildung 15 beschreibt die Aussagekraft des präoperativen MELD-Scores als Prädiktor für einen Delta-MELD-Score größer oder gleich 11. Hierbei zeigt sich der MELD-Score mit einer AUC von 0,67 als schwacher Prädiktor für die postoperative Leberfunktion. Bei einem Cut-Off-Wert von 6,5 Punkten entsprach die Sensitivität 75% bei einer 1-Spezifität von 61%.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 16: Präoperativer Charlson-Comorbidity-Index für postoperative Morbidität

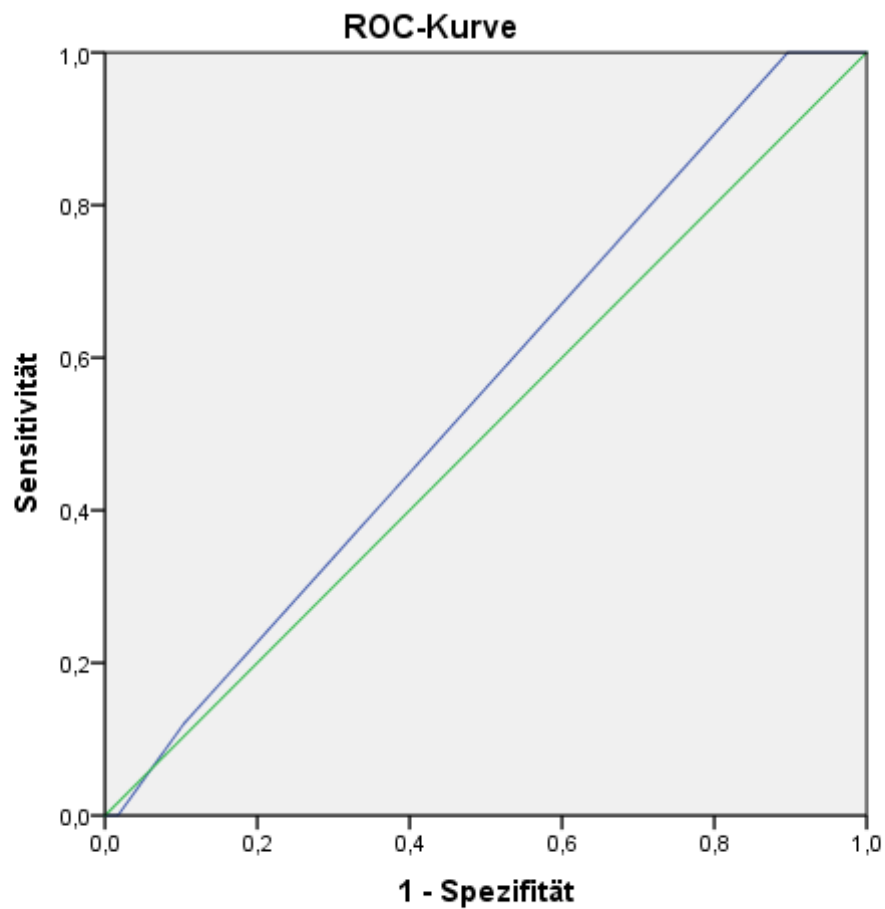
Abbildung 16 beschreibt die Aussagekraft des präoperativen Charlson-Comorbidity-Index als Prädiktor für die postoperative Morbidität. Hier zeigt sich der Charlson-Comorbidity-Index mit einer AUC von 0.46 als unzureichender Prädiktor für die postoperative Morbidität. Bei einem Cut-Off-Wert von 6,5 Punkten entsprach die Sensitivität 48% bei einer 1-Spezifität von 56%.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 17: Präoperativer Charlson-Comorbidity-Index für postoperative Mortalität

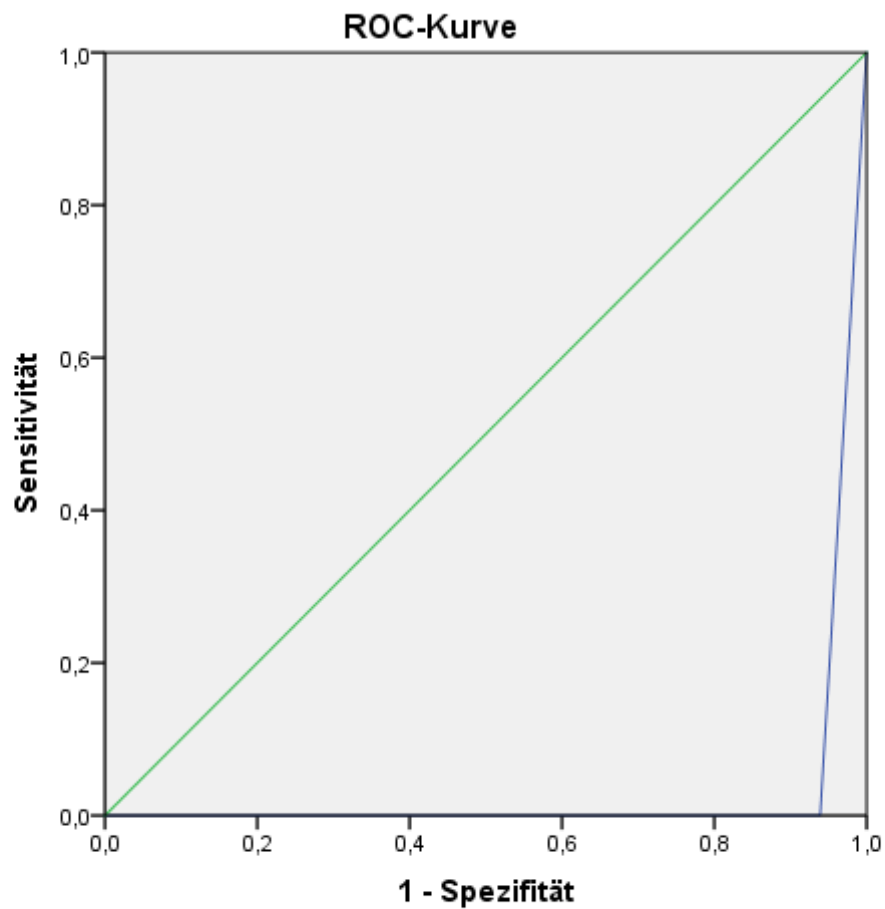
Abbildung 17 beschreibt die Aussagekraft des präoperativen Charlson-Comorbidity-Index als Prädiktor für die postoperative Mortalität. Hier zeigt sich der Charlson-Comorbidity-Index mit einer AUC von 0,78 als ausreichender Prädiktor für die postoperative Mortalität. Bei einem Cut-Off-Wert von 6,5 Punkten entsprach die Sensitivität 75% bei einer 1-Spezifität von 54%.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 18: Präoperativer Child-Score für postoperative Morbidität

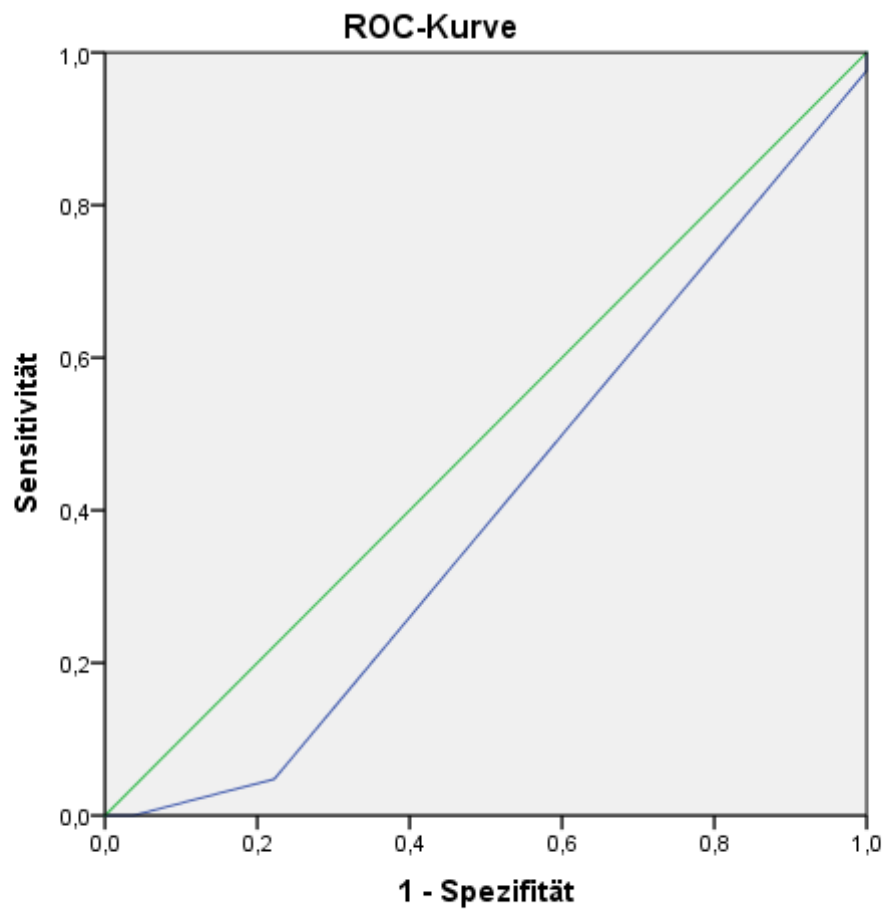
Abbildung 18 beschreibt die Aussagekraft des präoperativen Child-Scores als Prädiktor für die postoperative Morbidität. Hier zeigt sich der präoperative Child-Score mit einer AUC von 0.55 als unzureichender Prädiktor für die postoperative Morbidität.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 19: Präoperativer Child-Score für postoperative Mortalität

Abbildung 19 beschreibt die Aussagekraft des präoperativen Child-Scores als Prädiktor für die postoperative Mortalität. Hier zeigt sich der präoperative Child-Score mit einer AUC von 0,03 ebenfalls als unzureichender Prädiktor.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 20: Präoperativer Child-Score für postoperativen Delta-Child-Score

Abbildung 20 beschreibt die Aussagekraft des präoperativen Child-Scores als Prädiktor für die postoperative Leberfunktion. Zunächst wurde dazu der Delta-Child-Score berechnet. Hier zeigt sich der präoperative Child-Score mit einer AUC von 0.40 ebenfalls als unzureichender Prädiktor für die postoperative Leberfunktion.

V) Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Sicherheit von Leberresektionen in einer zirrhotisch veränderten Leber zu untersuchen. Zudem sollten mögliche Prädiktoren für eine erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität herausgearbeitet und hinsichtlich ihres Vorhersagewertes evaluiert werden.

5.1) Patientenkollektiv

Da hepatozelluläre Karzinome in den meisten Fällen in zirrhotischem Lebergewebe auftreten, wurde das Vorliegen solch eines Tumors in einer histopathologisch verifizierten Leberzirrhose als Einschlusskriterium in die Studiengruppe definiert.

Als Kontrollgruppe dienten Patienten, die sich einer Leberresektion aufgrund eines Tumorleidens in einer nicht-zirrhotisch veränderten Leber unterzogen hatten. Hierbei wurde nochmals nach der Entität des Tumors unterschieden. Die erste Kontrollgruppe bestand aus Patienten, die ebenfalls bei einem hepatozellulären Karzinom operiert wurden. Eine zweite Kontrollgruppe setzte sich aus Patienten zusammen, die sich einer Leberresektion aufgrund einer kolorektalen Lebermetastase unterzogen hatten.

5.1.1) Alter und Geschlecht

Hinsichtlich des Alters bei der Operation waren alle drei Gruppen miteinander vergleichbar. Ein Unterschied ließ sich bei der Geschlechterverteilung der Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom nachweisen. Patienten, die sich einer Resektion in Zirrhose unterzogen, waren signifikant häufiger männlichen Geschlechts. Dies lässt sich durch die Geschlechterverteilung bezüglich der Risikofaktoren einer Leberzirrhose erklären. Der Hauptgrund für das Vorliegen einer Leberzirrhose in den westlichen Ländern ist ein Alkoholmissbrauch. Männer konsumieren nicht nur insgesamt häufiger Alkohol, auch der schwere Alkoholmissbrauch und das sogenannte Binge Drinking treten häufiger auf. In der Kohorte der Patienten über 65 Jahre ist dieser Unterschied am größten. (75) Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Alterskohorte unserer Population. Im Schnitt waren die Patienten, die an einem hepatozellulären Karzinom in Zirrhose operiert wurden 69,5 Jahre alt.

Tendenziell war eine Häufung des männlichen Geschlechts ebenfalls im Vergleich mit den Patienten nachweisbar, die an einem kolorektalen Karzinom litten. Hier war der Unterschied allerdings nicht statistisch relevant, was wahrscheinlich in der geringen Fallzahl unserer

Studie begründet liegt. Studien zeigen, dass Frauen häufiger an einem rechtsseitigen kolorektalen Tumor leiden. Diese gehen mit einer höheren Aggressivität und Mortalität, sowie häufig einer späteren Diagnosestellung einher. (76) Eine aufgrund dessen seltenere Operabilität bei zu weit fortgeschrittener Metastasierung könnte ein weiterer Grund für das verminderte Auftreten von Frauen in dieser Gruppe sein.

5.1.2) Größe und Gewicht

Bezogen auf die Körpergröße war bei den Patienten über alle drei Gruppen kein Unterschied nachweisbar. Das Gewicht und der BMI wiederum waren bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in einer Leberzirrhose signifikant höher, als bei Patienten, bei denen keine Leberzirrhose als ursächliche Erkrankung zugrunde lag. Dies ist durch einen weiteren Risikofaktor für eine Leberzirrhose zu erklären – die nicht-alkoholische Fettleber-Erkrankung. Diese ist als eine histopathologisch nachgewiesene Vermehrung des Fettgehaltes der Leber nach Ausschluss anderer Ursachen, wie beispielsweise ein Alkoholmissbrauch, definiert. (77) Als solche ist sie eng mit dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms und dadurch mit einem erhöhten Körpergewicht verknüpft. Über eine Steatohepatitis kann der Verlauf der Erkrankung zu einer Leberzirrhose mit der konsekutiven Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms fortschreiten. (78)

Zwischen den Patienten mit einer Leberzirrhose und den Patienten mit einem kolorektalen Karzinom ließ sich kein Unterschied hinsichtlich des Körpergewichts feststellen. Dies wird nachvollziehbar, wenn man in Betrachtung zieht, dass eine ungesunde Ernährung mit der Bevorzugung von fetthaltigen Nahrungsmitteln und rotem Fleisch ebenfalls ein Risikofaktor für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms ist. (79)

5.2) Komorbiditäten

Die Komorbiditäten der Patienten wurden zunächst anhand des Charlson Comorbidity Index bestimmt. Unterschiede ließen sich hier bezüglich der Häufigkeit der meisten erfassten Begleiterkrankungen nicht nachweisen.

5.2.1) Diabetes mellitus

Das Auftreten eines Diabetes mellitus war jedoch in der Gruppe der Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom vermehrt zu beobachten. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen einer Studie von El-Serag et al. Sie konnten zeigen, dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus das Risiko für das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms verdoppelt. Dieses Risiko ist unabhängig von einer alkoholischen oder virusbedingten Hepatitis, sowie von demographischen Faktoren. (80)

Der Charlson Comorbidity Index unterscheidet nochmals zwischen einem Diabetes mellitus ohne, bzw. mit dem Vorliegen von Endorganschäden. Patienten mit einer Leberzirrhose hatten vergleichsweise häufiger einen Diabetes ohne Endorganschäden, wohingegen Patienten ohne das Vorliegen einer Leberzirrhose häufiger bereits Endorganschäden, wie eine begleitende Retinopathie oder eine Nephropathie aufwiesen. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass der Hauptrisikofaktor für das Entstehen eines hepatozellulären Karzinoms ohne eine zugrundeliegende Leberzirrhose das Vorliegen einer nicht alkoholischen Fettlebererkrankung ist. Diese geht mit einem metabolischen Syndrom und einem Diabetes mellitus einher. Dem widerspricht auf der einen Seite das in unserer Studie vergleichsweise niedrigere Körpergewicht der Patienten ohne eine Leberzirrhose. Zudem geht auf der anderen Seite auch ein Alkoholmissbrauch, welcher wie oben erwähnt die häufigste Ursache einer Leberzirrhose in unserer Population ist, mit einem erhöhten Risiko für einen Diabetes mellitus einher. (81) Eine denkbare Erklärung wäre hier eine aufgrund des Alkoholkonsums kürzere Latenz bis zur Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms, verglichen mit der Latenz des Auftretens von Endorganschäden durch einen Diabetes mellitus.

Eine vergleichsweise höhere Rate an Niereninsuffizienzen bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom ohne eine Leberzirrhose ist mit dem vermehrten Auftreten eines Diabetes mellitus mit Endorganschäden zu vereinbaren.

5.2.2) Lebererkrankung

Bei vorliegenden Lebererkrankungen wird anhand des Charlson Comorbidity Index zwischen einer milden und einer moderaten bis schweren Ausprägung unterschieden. Eine milde Lebererkrankung ist durch eine chronische Hepatitis oder eine Zirrhose, jedoch ohne eine portale Hypertension definiert. Demgegenüber steht eine moderate Lebererkrankung, welche mit einem Pfortaderhochdruck einhergeht. Eine schwere Lebererkrankung ist darüber hinaus durch eine oder mehrere Episoden einer Varizenblutung in der Vorgeschichte gekennzeichnet. Von den Patienten mit einem kolorektalen Karzinom hatte niemand eine begleitende Lebererkrankung. Ein hepatozelluläres Karzinom in einer Leberzirrhose ging erwartungsgemäß signifikant häufiger mit einer milden oder moderaten bis schweren Lebererkrankung einher. Bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom ohne eine Leberzirrhose traten ebenfalls vermehrt milde Lebererkrankungen auf, jedoch signifikant seltener als in einer Leberzirrhose. Die Rate an moderaten bis schweren Lebererkrankungen war hingegen nicht erhöht. Dieses Ergebnis ist durch die Leberzirrhose mit ihren einhergehenden Begleitsymptomen, wie eine portale Hypertension und ihren Komplikationen leicht zu erklären.

5.2.3) Charlson Comorbidity Index – Gesamtpunktwert

Durch die Berechnung des Charlson Comorbidity Index wird eine Aussage über die Zehn-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit getroffen. Einem an sich gesunden Patienten ohne Vorerkrankungen, also einem kumulativen Wert von null Punkten, wird eine Wahrscheinlichkeit von 98% zugeschrieben.

Patienten mit einem kolorektalen Karzinom hatten einen signifikant höheren Wert und somit eine niedrigere Lebenserwartung, als Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom. Dies ist jedoch darauf zurückzuführen, dass ein metastasiertes Tumorleiden bereits einem Wert von sechs Punkten entspricht und die Lebenserwartung auf zehn Jahre gesehen hierdurch auf 2% sinkt. Der Charlson Comorbidity Index bietet daher in der einzelnen Betrachtung der Komorbiditäten einen guten Vergleich, da er einen detaillierten Überblick über die einzelnen Vorerkrankungen liefert. Eine vergleichende Aussage über den Gesundheitszustand der Patienten mit einem kolorektalen Tumor gegenüber den Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom aufgrund eines berechneten Gesamtpunktwerts ist allerdings nicht verwertbar. Betrachtet man isoliert die Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom zeigt sich, dass Patienten mit einer begleitenden Leberzirrhose einen signifikant höheren Gesamtpunktwert

erreichen. Auch wenn die einzelnen Vorerkrankungen für sich betrachtet hier meist gleich verteilt sind, liegt bei einer Leberzirrhose eine Häufung an Komorbiditäten vor.

Zusätzlich wurde eine weitere Unterteilung des Gesamtpunktwerts in insgesamt vier Subgruppen getroffen. Hier zeigte sich erwartungsgemäß kein Patient mit einem kolorektalen Karzinom in einer Gruppe mit einem Punktwert kleiner sechs. Patienten mit einer Leberzirrhose wiesen konsekutiv in den meisten Subgruppen ebenfalls einen höheren Punktwert auf als Patienten ohne das Vorliegen einer Leberzirrhose. Der Unterschied nivellierte sich bei einem Wert von größer acht Punkten, da einige der Patienten ohne eine Leberzirrhose zusätzlich an einem weiteren, bereits metastasierten, Tumor erkrankt waren. Dies war bei keinem der Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in einer Leberzirrhose in unserer Studie der Fall. In einer größer angelegten Untersuchung mit einer höheren Fallzahl könnte der Effekt eines höheren Gesamtpunktwerts bei einer begleitenden Leberzirrhose eventuell über alle Gruppen nachweisbar sein.

5.3) Die präoperative Leberfunktion

5.3.1) Leberdekompensation

Ein statistisch relevanter Unterschied der präoperativen Leberfunktion ließ sich zwischen den Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom und einer Lebermetastasierung bei einem kolorektalen Karzinom nachweisen. Letztere hatten präoperativ nahezu nie Einbußen der Leberfunktion, lediglich in zwei Fällen lag eine Aszitesproduktion vor.

Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom zeigten insgesamt häufiger präoperative Leberfunktionsstörungen. Hier machte es statistisch gesehen keinen Unterschied, ob eine begleitende Leberzirrhose vorlag oder nicht. Schwerwiegende Dekompensationszeichen, wie eine hepatische Enzephalopathie oder eine stattgehabte Varizenblutung traten hingegen insgesamt sehr selten und nur in der Gruppe der Patienten mit einer Leberzirrhose auf.

Kritisch zu sehen ist, dass die Nierenfunktion selektiv über die Messung des Kreatininwertes erhoben wurde. Hier konnte nicht unterschieden werden, ob ein Funktionsverlust aufgrund einer Leberdekompensation zustande gekommen war, oder ob eine begleitende Nephropathie anderweitiger Ursache vorlag. Auffällig war, dass eine Nierenfunktionsstörung gehäuft in der Gruppe der Patienten ohne eine begleitende Leberzirrhose vorlag. Hier hatten jedoch statistisch gesehen ebenfalls mehr Patienten einen schwerwiegenden Diabetes mellitus mit begleitenden Endorganschäden, so dass die erhobene Nierenfunktionsstörung wahrscheinlich als eine diabetische Nephropathie zu werten ist und nicht auf eine Störung der Leberfunktion im Sinne eines hepatorenalen Syndroms zurückzuführen ist. Dies könnte das Fehlen des eigentlich zu erwartenden Unterschieds erklären. Zudem wurde unter dem Punkt ‚Sonstiges‘ unter anderem rechtsseitige Oberbauchbeschwerden subsummiert. Diese traten ebenfalls bei Patienten ohne eine Leberzirrhose vermehrt auf. Erklärbar ist dies durch das Auftreten nachweislich größerer hepatozellulärer Karzinome, da ohne eine begleitende Leberzirrhose der Tumor aufgrund fehlender Dekompensationszeichen oder fehlenden Vorsorgeuntersuchungen später auffällt.

Andere Dekompensationszeichen, die spezifisch auf eine Störung der Leberfunktion zurückzuführen sind, wie ein erhöhter Bilirubinwert mit einem begleitenden Ikterus der Skleren und der Haut oder eine Aszitesproduktion traten in einer Leberzirrhose statistisch gesehen vermehrt auf.

Insgesamt scheint die Tendenz zu einer vermehrten präoperativen Leberfunktionsstörung in einer Leberzirrhose nachvollziehbar. Sie wird jedoch zumindest in unserer Studie durch die rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden und die erhobene Nierenfunktionsstörung maskiert.

Eine Möglichkeit dies zu vermeiden wäre die Erfassung einer Nierenfunktionsstörung nicht selektiv über den Kreatininwert. Zudem müsste die zeitliche Dynamik im Sinne einer akuten präoperativen Verschlechterung der Niere mit einbezogen werden und eine bereits bestehende Funktionseinbuße gesondert erfasst werden.

5.3.2) Präoperativer MELD-Score

Bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in einer Leberzirrhose war auch anhand des signifikant höheren MELD-Scores eine schlechtere präoperative Leberfunktion als bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nachweisbar. Gegenüber Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom ohne eine Leberzirrhose war diese Tendenz ebenfalls nachweisbar, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Da die Nierenfunktion ebenfalls in den MELD-Score mit einfließt, wird die bereits oben angeführte diabetische Nephropathie der Grund für diese Verzerrung sein.

Zur besseren Differenzierung wurde der MELD-Score aufsteigend in vier Subgruppen unterteilt. Hier zeigte sich, dass die signifikanten Unterschiede lediglich innerhalb der niedrigen Gruppen nachweisbar waren. MELD-Score-Werte größer als 12 waren in allen Gruppen gleich häufig vertreten, bzw. kamen insgesamt nur sehr selten vor. Nachvollziehbar wird dies, wenn man bedenkt, dass eine bereits präoperativ bestehende Leberfunktionsstörung mit einem erhöhten postoperativen Risiko einhergeht. Von daher wurden Patienten mit einer klinisch relevanten Leberzirrhose und dementsprechenden hohen MELD-Werten von vornherein nicht für operabel befunden und fanden keinen Eingang in unsere Studie. Dies spiegelt sich insgesamt in einer Häufung der erhobenen Werte in den beiden niedrigeren Subgruppen wider.

5.4) Postoperative Komplikationen

5.4.1) Allgemeine postoperative Komplikationen

Die Dauer des stationären Aufenthaltes zeigte in allen drei Gruppen eine große Spannweite. Im Mittel war jedoch kein Unterschied feststellbar. Dies entspricht den Ergebnissen von Dokmak et al. In ihrer Untersuchung zeigte sich ebenfalls eine große Streuung der Aufenthaltsdauer. Die mittlere Verweildauer für eine Leberresektion aufgrund einer malignen Ursache lag hier bei 14,6 Tagen. Ein Unterschied in der Verweildauer zwischen einer Resektion aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms und einer kolorektalen Lebermetastase konnte hier ebenso wenig festgestellt werden. (82)

Der Aufenthalt auf der Intensivstation war bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in einer Leberzirrhose signifikant kürzer, als bei Patienten ohne eine begleitende Leberzirrhose. Dieses Ergebnis lässt sich im Zusammenhang mit der oben dargestellten, präoperativen Leberfunktion in der Gruppe der Zirrhotiker sehen. Da diese gut erhalten war, waren in den meisten Fällen keine längeren Intensivaufenthalten nötig. Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom ohne eine Leberzirrhose hatten demgegenüber zwar eine insgesamt bessere Leberfunktion. Hier waren jedoch deshalb Resektionen größeren Ausmaßes möglich. Dies kann den kurzfristig schlechteren klinischen Verlauf erklären. Nosokomiale Pneumonien traten in hier häufiger als in den beiden anderen Gruppen auf. Eine potentielle Erklärung wäre der schlechtere postoperative Zustand der Patienten mit einer erhöhten Anfälligkeit für nosokomiale Infektionen. Auch der durchschnittlich längere Verbleib auf der Intensivstation und der hierdurch bedingten vermehrten Exposition gegenüber einem aggressiveren Keimspektrum kann hierzu beitragen. (83)

5.4.2) Postoperative Leberfunktionsstörungen

Bezüglich der postoperativ erhobenen laborchemischen Parameter ließ sich in den beiden Gruppen der Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom kein Unterschied nachweisen. Eine eventuelle Tendenz könnte jedoch durch das unterschiedliche Resektionsausmaß maskiert worden sein. Im Vergleich mit den Patienten, die bei kolorektalen Lebermetastasen reseziert wurden, war das Bilirubin jedoch signifikant erhöht, sowie der Quickwert erniedrigt. Damit einhergehend unterschied sich auch der Delta-MELD-Score innerhalb der Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom nicht. Statistisch signifikante Unterschiede ließen sich jedoch sowohl zwischen Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in Zirrhose und Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, als auch zwischen Patienten mit einem

hepatozellulären Karzinom in einer nicht-zirrhosisch veränderten Leber und Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen nachweisen. Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen hatten im Vergleich niedriger Delta-MELD-Werte, als Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom. Hieraus lässt sich ablesen, dass es in diesem Patientenkollektiv nach einer Leberresektion seltener zu einer Leberdekomensation kam, als bei Patienten, die aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms reseziert wurden. Bei Patienten, die in einer Leberzirrhose reseziert wurden, ist die höhere Dekompensationsrate auf die bereits präoperativ eingeschränkte Leberfunktion und eine damit einhergehende geringere Kompensationsreserve der Leber zurückzuführen. Bei Patienten, die aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms in einer nicht-zirrhosischen Leber operiert wurden, ist der vergleichsweise höhere Delta-MELD-Wert in dem signifikant größeren Resektionsausmaß zu begründen.

Intraoperativ wurden bei Patienten, die an einem hepatozellulären Karzinom in einer nicht-zirrhosischen Leber reseziert wurden, häufiger Drainagen eingelegt. Dies ist wahrscheinlich durch die insgesamt ausgedehnteren Resektion bedingt. Interessanterweise war jedoch die Fördermenge der Drainagen, trotz des geringeren Resektionsausmaßes, bei Patienten mit einer Leberzirrhose signifikant höher, als bei Patienten ohne eine begleitende Leberzirrhose. Vermutlich ist dieser Effekt auf eine erhöhte Aszitesproduktion nach der Leberresektion zurückzuführen. Bereits vergleichsweise kleinere Resektionen scheinen bei Patienten mit einer zugrundeliegenden Leberzirrhose durch die geringere Reserve der Leberfunktion eine postoperative Dekompensation zu bewirken.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie von Hackl et al. Im Vergleich zu einer Resektion in einer gesunden Leber, kam es nach einer Resektion in einer Leberzirrhose zu einer vermehrten Aszitesproduktion. Auch eine Superinfektion des Aszites trat häufiger auf. (84) Ebenso fand sich bei Beard et al. mit dem Anstieg des Child-Pugh-Turcotte-Stadiums eine signifikante Erhöhung des postoperativen Bilirubins als Ausdruck der Leberdekomensation. (85) Bei Procopet et al. war eine portalvenöse Hypertonie aufgrund einer Leberzirrhose ein unabhängiger Faktor für eine postoperative Leberdekomensation und ging ebenso mit einer vermehrten Aszitesproduktion einher. (86)

Insgesamt lässt sich sagen, dass in unserer Arbeit die Bestimmung der postoperativen Aszitesproduktion über die Erhebung der Drainagenfördermenge das sensibelste Anzeichen für eine beginnende Leberfunktionsstörung war. Weder über die Bestimmung des Bilirubins und des Quickwertes, noch durch die Berechnung des MELD-Scores war jedoch innerhalb des Kollektivs mit einem hepatozellulären Karzinom eine genauere Diskrimination nach Vorliegen oder Abwesenheit einer Leberzirrhose möglich.

5.5 Morbidität und Mortalität nach der Clavien-Dindo-Klassifikation

Dokmak et al werteten in ihrer retrospektiven Studie 1453 elektive Leberresektionen bei malignen Tumoren aus. (82) Der Anteil der Resektionen aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms betrug hier 30,9%. Kolorektale Lebermetastasen waren mit 37,6% der häufigste Grund. Die Verhältnisse sind daher mit denen unserer Studie vergleichbar.

Die Komplikationen wurden ebenso anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation erhoben. Schwere Komplikationen entsprachen dabei unserer Definition der Gesamtkomplikationen. In der Gruppe der Resektionen aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms kam es in 26,8% der Fälle zu einer schweren Komplikation. Unsere Komplikationsrate liegt mit 29,8% in einem vergleichbaren Bereich. Deutliche Unterschiede ergaben sich in der Gruppe der Patienten mit einer kolorektalen Lebermetastasierung. Dokmak et al. geben in 22,7% der Fälle eine schwere Komplikation an. Unser Wert lag mit 16,7% deutlich niedriger, weshalb hier in unserer Studie ein signifikanter Unterschied nachweisbar war. Allerdings ist auch das Resektionsausmaß in beiden Untersuchungen unterschiedlich. Dokmak et al. kommen in 45,8%, bzw. in 52,1% auf eine ‚major resection‘, was definitionsgemäß einer Resektion von vier oder mehr Lebersegmenten entspricht. Demgegenüber waren die Resektionen in unserer Studie deutlich weniger umfangreich. Der Anteil an Hemihepatektomien und erweiterten Hemihepatektomien lag in beiden Gruppen bei 7%.

Die Gesamtmortalität bei Dokmak et al. betrug 4,5%. Mit 6,4% war dabei die Mortalität bei den Resektionen aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms signifikant höher, als bei Patienten mit einer kolorektalen Lebermetastase mit lediglich 1,7%. In unserer Studie war hier kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisbar, da die Mortalitätsrate mit jeweils 1,2% identisch war. Hinsichtlich der deutlich niedrigeren Mortalität der Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in unserer Untersuchung muss ebenso wieder das geringere Resektionsausmaß als Ursache in Betracht gezogen werden.

Cheung et al. untersuchten in ihrer Studie aus dem Jahr 2012 das Langzeitüberleben bei offenen und laparoskopischen Leberresektion. (87) In der Gruppe des offenen Verfahrens wurden 64 Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom eingeschlossen. Die präoperative Leberfunktion wurde anhand des Child-Pugh-Turcotte-Scores erhoben. Mit 93,8% hatte der überwiegende Anteil der Patienten mit Child A eine gute Leberfunktion. In diesem Punkt entsprachen die Patienten denen in unserer Studie. Kritisch zu sehen ist, dass nicht nochmals zwischen dem Vorliegen oder der Abwesenheit einer Leberzirrhose unterschieden wurde. Bei 79,7% der Patienten wurde jedoch im endgültigen pathologischen Untersuchungsergebnis

eine Zirrhose nachgewiesen. Daher ist eine Vergleichbarkeit eher bezüglich der Gruppe unserer Patienten mit einer Leberzirrhose zu sehen.

Die postoperativen Komplikationen wurden nach der Clavien-Dindo-Klassifikation erfasst. Komplikationen der Gruppen IIIa bis IVb traten in 18,7% der Fälle auf. Verglichen mit unseren Zirrhotikern lag die Komplikationsrate somit deutlich niedriger. Auffällig ist, dass auch in der Gruppe der Nicht-Zirrhotiker unsere Komplikationen höher waren.

Das Resektionsausmaß entsprach weitgehend dem unserer Studie. Mit 3,1% lag die Rate an Hemihepatektomien jedoch etwas niedriger als in unserem Fall mit 7%. Noch deutlich wird dieser Unterschied, wenn man bedenkt, dass etwa 20% der Patienten bei Cheung et al. nicht an einer Leberzirrhose litten. In dieser Patientengruppe war unsere Rate an Hemihepatektomien mit 38% weitaus höher.

Die Mortalität lag bei Cheung et al. bei 1,6%. Dies entspricht der Mortalitätsrate der Patienten mit einer Resektion aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms in unserer Studie.

Eguchi et al. verglichen in ihrer Untersuchung das Resektionsverfahren bei singulären hepatozellulären Karzinomen. Hierzu stellten sie anatomische Segmentresektionen atypischen Resektionen gegenüber. (88)

Das Kollektiv bestand aus insgesamt 5781 Patienten. Die präoperative Leberfunktion wurde nach den Kriterien der ‚Liver Cancer Study Group of Japan‘ anhand des Bilirubinwertes, des Serumalbumins, der Prothrombinzeit, der Aszitesmenge und der Indocyaningrün-Clearance bestimmt. Das Vorliegen einer Zirrhose wurde nicht gesondert erhoben. Im Mittel hatten 68,6% der Patienten nach dieser Definition eine präoperative Leberfunktion im Stadium A, 29,9% im Stadium B und 1,5% im Stadium C.

In unserem Kollektiv hatte in der Gruppe der Patienten mit einer Leberzirrhose mit 89% der Großteil Patienten eine Leberfunktion entsprechend dem Stadium Child A. Dem Stadium Child B entsprachen 9,5% und lediglich 1,2% waren dem Stadium Child C zuzuordnen. Die Kriterien der ‚Liver Cancer Study Group of Japan‘ und der Child-Pugh-Turcotte-Score sind in jeweils vier der fünf erhobenen Parameter identisch. Somit liegt hier trotz unterschiedlicher verwendeter Definitionen eine gute Vergleichbarkeit der präoperativen Leberfunktion vor. Es fällt auf, dass in unserer Studie die Resektionen bei einer besseren Leberfunktion durchgeführt wurden.

Die erhobene Mortalität lag mit 0,79% niedriger als in unserer Studie. Zu beachten ist, dass von Eguchi et al. lediglich die intraoperative Mortalität angeführt wird. In die Mortalitätsrate unseres Kollektivs ist jedoch auch das Versterben während des gesamten

Krankenhausaufenthaltes miteinbezogen. Führt man nur das intraoperative Versterben innerhalb unserer Patienten an, die an einem hepatozellulären Karzinom reseziert wurden, liegt dies mit 0,56% vergleichbar niedrig.

Rahbari et al. untersuchten in ihrer Studie den Vorhersagewert unter anderem des postoperativen MELD-Scores und der ‚50-50-Kriterien‘ für die Morbidität und Mortalität nach Leberresektionen. (89)

In die Untersuchung wurden 807 Patienten eingeschlossen, die in den Jahren von 2002 bis 2010 am Universitätsklinikum Heidelberg behandelt wurden. 12% der Patienten wurde bei einem hepatozellulären Karzinom operiert, 38% aufgrund kolorektaler Lebermetastasen. Das Vorliegen einer Leberfibrose, bzw. einer Leberzirrhose wurde miterfasst. Hier waren 79% der Patienten den histologischen Gruppen F0 und F1 nach Desmet et al. zuzuordnen, was einer leichtgradigen Leberfibrose entspricht. 9% der Resektionen wurden in einer Leberzirrhose durchgeführt.

Die perioperative Mortalität lag mit 6% deutlich höher, als in unserer Studie. Das Resektionsausmaß war jedoch bei Rahbari et al. größer. Bei 48% der Operationen wurde eine ‚major resection‘ durchgeführt, was einer Resektion von vier oder mehr Segmenten entsprach. Zudem war in 22% der Fälle eine zusätzliche extrahepatische Resektion im gleichen Eingriff notwendig. Allerdings darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die Mortalitätsrate das gesamte Kollektiv betrifft und Resektionen bei einer benignen Ursache daher mit inbegriffen sind. Diese machten einen Anteil von 18% aus.

Die Gesamtmorbidität wurde mit 43% angegeben, wobei nochmals zwischen einer chirurgischen und medizinischen Morbidität unterschieden wurden. Zu letzterem zählen beispielsweise eine respiratorische Insuffizienz und ein postoperatives Nierenversagen. Da in unserer Studie nach der Clavien-Dindo-Klassifikation diese Komplikationen zusammen erfasst wurden, muss deshalb ein Vergleich mit der Gesamtmorbidität erfolgen. Diese lag für unser gesamtes Kollektiv mit 22,7% wesentlich niedriger. Zu beachten ist, dass in unserer Studie Komplikationen der Klassen I und II nicht aufgeführt wurden. Diese flossen jedoch bei Rahbari et al in die Gesamtmorbidität mit ein.

Insgesamt lässt sich daher sagen, dass in unserer Untersuchung Resektionen in einer zirrhotischen Leber bei gleichem Resektionsausmaß mit einer höheren Komplikationsrate einhergingen. Neben einer höheren Gesamtkomplikationsrate trat bei Patienten mit einer Resektion in einer zirrhotischen Leber insbesondere häufiger eine hepatische Dekompensation

auf. Die Komplikationsrate der Resektionen in Zirrhose entsprachen der ausgedehnter Resektionen in einer nicht-zirrhosisch veränderten Leber.

Die postoperative Mortalität in unserer Studie war insgesamt mit den Ergebnissen der anderen ausgewerteten Arbeiten vergleichbar. Kleine Unterschiede waren auf ein größeres Resektionsmaß in manchen Arbeiten zurückzuführen.

Auch die Gesamtmorbidität nach der Clavien-Dindo-Klassifikation unterschied sich in den betrachteten Studien größtenteils nicht wesentlich von der unserer Arbeit. Eine in unserer Arbeit teilweise vergleichsweise niedrigere Morbiditätsrate liegt in der enger gefassten Definition der Gesamtmorbidität begründet. Auch das kleinere Resektionsmaß, vor allem bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen, trägt hierzu bei.

5.6) Präoperative Vorhersage der Morbidität und Mortalität

In der vorliegenden Arbeit sollten potentielle Prädiktoren für die Morbidität und Mortalität nach Leberresektionen auf ihren Vorhersagewert hin untersucht werden, um gegebenenfalls als Entscheidungsgrundlage bei der Indikationsstellung dienen zu können.

Hierzu wurden der präoperative MELD-Score als Maß der Leberfunktion und die Komorbiditäten nach dem Charlson Comorbidity Index als mögliche Faktoren evaluiert. Zudem wurde in der Gruppe der Patienten mit einer Leberzirrhose auch der Child-Score bezüglich seines Vorhersagewertes untersucht. Die Auswertung erfolgte mittels ‚Receiver Operator Characteristic‘ Analysen. Es zeigte sich, dass in unserer Studie keiner der drei Parameter einen guten Vorhersagewert bezüglich des postoperativen Outcome besaß. Lediglich für die Mortalität ließ sich über den präoperativ erhobenen Charlson Comorbidity Index eine verwertbare Aussage treffen.

5.6.1) MELD-Score und Charlson Comorbidity-Index

Dies entspricht den Ergebnissen von Schroeder et al. (90) Diese werteten in ihrer Studie die Vorhersagekraft des präoperativen MELD-Score, des Charlson Comorbidity Index, sowie der ASA-Klassifikation und des Alters bei Operation für die 30-Tages-Morbidität und -Mortalität aus. Hierzu wurden die Daten von 587 Patienten herangezogen, die sich einer elektiven Leberresektion unterzogen hatten. Mit einbezogen waren neben malignen Tumoren auch benigne und nicht klassifizierbare Ursachen. Die Mortalität lag mit 8,5% deutlich höher als in unserer Studie, die Gesamtmorbidität war mit 32% lediglich etwas größer. In Betracht zu ziehen ist jedoch die Auswertung über 30 Tage, wohingegen in unserem Kollektiv die Morbidität und Mortalität nur während des Krankenhausaufenthaltes erfasst wurden.

Schroeder et al. führen die fehlende Vorhersagekraft des MELD-Scores auf die Auswahl ihres Patientenkollektivs zurück. 91% der Patienten hatten keine oder lediglich minimale Anzeichen einer zugrunde liegenden Lebererkrankung. Dies entspricht der erhobenen präoperativen Leberfunktion unseres Patientengutes. Der fehlende Vorhersagewert des MELD-Scores ist wahrscheinlich in der bereits stattgehabten Selektion der Patienten vor der Operation zu begründen. Reseziert wurden in beiden Studien ausschließlich Patienten mit noch gut erhaltener Leberfunktion, respektive einem niedrigen MELD-Score. Patienten mit hohen MELD-Score-Werten und einer dementsprechend schlechten Leberfunktion, wurden bereits im Vorfeld als zu kritisch für eine Operation eingestuft. Durch diese Einschränkung des MELD-Scores auf niedrige Werte wird die Vorhersagekraft wahrscheinlich gemindert.

Der Charlson Comorbidity Index lag im Mittel bei 5,95 Punkten und somit niedriger als bei unseren Patienten mit einer Leberzirrhose. In der Gruppe der Patienten ohne eine Leberzirrhose lag der Gesamtindex mit 5,57 Punkten jedoch niedriger. Dies ist bemerkenswert, da bei Schroeder et al. auch benigne Ursachen einer Leberresektion mit eingeschlossen wurden, weshalb ein primär besserer Gesundheitszustand als bei einem Patientenkollektiv mit einer malignen Tumorerkrankung zu erwarten wäre. Kritisch anzumerken ist jedoch die fehlende Angabe der Autoren zu einer Verteilung der jeweiligen Gründe einer Resektion. Auch in den nachfolgenden Berechnungen erfolgt keine Unterscheidung bezüglich benignen und malignen Ursachen, so dass eine weitere Differenzierung der Ergebnisse hier nicht möglich ist.

Teh et al. untersuchten in ihrer Studie 46 Patienten, die an einem hepatozellulären Karzinom reseziert wurden. (91) Ebenso wie in unserer Studie wurde eine Einteilung in zwei Gruppen anhand des Vorliegens oder der Abwesenheit einer Leberzirrhose getroffen. Die Rate an ‚Major resections‘ betrug bei Fehlen einer Leberzirrhose 86%. Damit ist das Resektionsausmaß größer, als in unserem Patientenkollektiv.

Untersucht wurde die Vorhersagekraft des MELD-Scores für die postoperative Morbidität und Mortalität bei Patienten ohne eine zugrunde liegende Leberzirrhose. Sowohl prä- als auch postoperativ waren die MELD-Werte der Patienten mit einer Leberzirrhose signifikant höher. In unserer Studie ließ sich hier weder vor noch nach der Resektion ein statistisch relevanter Unterschied nachweisen. Zudem waren die Werte der Patienten mit einer begleitenden Leberzirrhose in unserer Untersuchung insgesamt niedriger. Die perioperative Mortalität war in dieser Gruppe jedoch mit 20% bei Teh et al. auch deutlich höher.

Ein prädiktiver Wert des MELD-Scores konnte in der Gruppe der Patienten ohne eine Leberzirrhose weder für die Morbidität, noch für die Mortalität nachgewiesen werden. Auch die einzelnen Laborparameter, die in den Score miteinfließen, erreichten einzeln für sich gesehen keine statistische Relevanz. Anders verhielt es sich bei Patienten mit einer Leberzirrhose. Hier war ab einem präoperativen Wert größer 8 die Morbidität signifikant erhöht. Bei einem postoperativen Wert größer 14 war zudem die Mortalitätsrate erhöht.

Dies widerspricht den Ergebnissen unserer Studie. Allerdings muss wie oben angeführt beachtet werden, dass in die Studie von Teh et al. Patienten mit einer deutlich schlechteren Leberfunktion eingeschlossen und reseziert wurden. Auch die Rate an ‚major resections‘ war bei Patienten mit einer Leberzirrhose mit 40% vergleichsweise hoch. Hier stellt sich bei einer

signifikant höheren Mortalität von 20% im Vergleich zu 4,8% bei nicht-zirrhatischen Lebern die Frage, ob Resektionen dieses Ausmaßes in einer funktionsgestörten Leber vertretbar sind.

Hsu et al. untersuchten in ihrer Studie ebenfalls den Vorhersagewert des präoperativen MELD-Scores für die Morbidität und Mortalität. (92) Hierzu wurden die Daten von 1017 Patienten ausgewertet, die sich einer Leberresektion aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms unterzogen hatten. Eine begleitende Leberzirrhose lag in 42,4% der Fälle vor, es wurde jedoch keine spezifische Einteilung nach Vorliegen oder Abwesenheit einer Leberzirrhose getroffen. Die Mortalität war mit 1,9% der unseres Kollektivs entsprechend. Die Gesamtmorbidität lag mit 30,7% in einem vergleichbaren Bereich, ebenso die Rate an ‚major resections‘ mit 35,7%.

Hsu et al. kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl die Mortalität, als auch die leberspezifischen postoperativen Komplikationen mit einem Ansteigen des MELD-Scores signifikant erhöht sind. Ein MELD-Score von 9 oder mehr Punkten war hier, ebenso wie bei Teh et al., der Wert, ab dem die Mortalität, sowie die postoperativen Leberfunktionsstörungen signifikant anstiegen. Für die allgemeine Morbidität konnte jedoch kein statistisch relevanter Unterschied nachgewiesen werden. Weiterhin zeigte der MELD-Score mit der Länge des Krankenhausaufenthaltes eine positive, mit dem Resektionsausmaß eine negative Korrelation. Auffällig ist, dass anders als bei Teh et al. trotz einer begleitenden Leberzirrhose in nahezu der Hälfte der Fälle die präoperative Leberfunktion, ebenso wie unserer Studie, sehr gut erhalten war. Der mediane Child-Pugh-Turcotte-Score lag bei 5,2 Punkten; 97,1% der Patienten waren dem Stadium Child A zuzuordnen. Der signifikante Vorhersagewert des MELD-Scores ist somit in dieser Studie nicht durch eine präoperative Leberfunktionsstörung zu erklären. Hervorgehoben werden muss die etwas fünfmal höhere Fallzahl im Vergleich zu unserer Studie. Eine Tendenz in unserer Untersuchung könnte so durch das größere Kollektiv statistische Relevanz erlangt haben.

Cescon et al. werteten in ihrer retrospektiven Studie die Daten von 466 Patienten aus, die aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms in einer Leberzirrhose reseziert wurden. Ziel ihrer Arbeit war die Herausarbeitung eines Scores zur präoperativen Bestimmung des vertretbaren Resektionsausmaßes. Der MELD-Score war am Tag vor der Operation erhoben worden und lag mit im Median 8,9 Punkten etwas höher als in unserem Patientenkollektiv.

Eine ‚major resection‘ war bereits ab einer Resektion von mehr als zwei Segmenten definiert. Mit insgesamt 12,4% war das Resektionsausmaß dem unserer Studie vergleichbar. Die Mortalitätsrate lag mit 4,1% etwas höher als in unserer Studie.

Sowohl der MELD-Score, als auch das Resektionsausmaß waren mit einem postoperativen Leberversagen korreliert. Bei MELD-Werten von 6 bis 8 waren Resektionen bis zu vier Segmenten ohne eine erhöhte Rate an postoperativen Leberfunktionsstörungen möglich. Ab einem MELD-Score größer 10 war jede Art der Resektion mit einem signifikant erhöhten Risiko für ein Leberversagen verbunden. Bei Patienten mit MELD-Werten von 9 oder 10 konnte interessanterweise eine weitere Differenzierung durch die Heranziehung des präoperativen Natriumwerts erreicht werden. Ein Serumnatrium von weniger als 140 mEq/L, war mit einer höheren Rate an Leberfunktionsstörungen korreliert. Eine stattgehabte Varizenblutung oder die präoperative Thrombozytenzahl hatten keinen nachweisbaren Effekt.

Zur Bestimmung der postoperativen Leberfunktion wurde in unserer Studie zudem der Delta-MELD-Score berechnet. Hier zeigte sich der präoperative MELD-Score ebenfalls als unzureichender Prädiktor. Bei einer weiteren Unterteilung des Delta-MELD-Scores in zwei Gruppen jeweils unter- und oberhalb des Medians, war jedoch in der Gruppe mit Werten oberhalb des Medians eine Tendenz zu einem besseren Vorhersagewert des präoperativen MELD-Scores erkennbar. Dass diese Tendenz keine statistische Signifikanz erreichte und kein klar definierbarer Cut-Off-Wert zu bestimmen war, lag an der bereits präoperativ getroffenen Selektion der Patienten. Da lediglich Patienten mit niedrigen MELD-Score-Werten als operabel eingestuft worden waren, lag der Cut-Off-Wert mit der bestmöglichen Sensibilität und 1-Spezifität daher bei einem MELD-Score-Wert von 6,5 Punkten. Dies entspricht einer nahezu unbeeinträchtigten Leberfunktion, weshalb in unserer Studie der präoperative MELD-Score-Wert als Prädiktor für eine postoperative Leberfunktionsstörung nicht verwertbar war.

Konsekutiv erbrachte auch eine weitere Unterteilung des präoperativen MELD-Scores keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Da in den analysierten Subgruppen der Patienten mit hohen präoperativen MELD-Score-Werten die Fallzahlen extrem niedrig waren, konnten hier ebenso wenig verwertbare Cut-off-Werte festgelegt werden.

5.6.2) Child-Pugh-Turcotte-Score

Zheng et al. werteten in ihrer Studie die Daten von 114 Patienten aus, die sich einer Resektion aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms unterzogen hatten. (93) Ziel ihrer Arbeit war der

Vergleich des Child-Pugh-Turcotte-Score mit dem selbst entwickelten Scoring Formula of Liver Injury-Score hinsichtlich des Vorhersagewertes bezüglich der postoperativen Mortalität. Eine Analyse bezüglich der postoperativen Morbidität oder eines postoperativen Leberversagens erfolgte nicht.

Insgesamt waren 75 Patienten dem Stadium Child A zuzuordnen, 35 Patienten dem Stadium Child B und 4 Patienten dem Stadium Child C. In unserer Studie waren 88% der Patienten, und somit ein deutlich größerer Anteil, dem Stadium Child A zuzuteilen.

Die Mortalität betrug bei Zheng et al. bei den Patienten im Stadium Child A 1,3%, im Stadium Child B 17,1% und im Stadium Child C 75%. Ein steigendes Child-Stadium korrelierte somit signifikant mit der ansteigenden Mortalität. Mit einer Area under the curve von 10,2% war der Child-Pugh-Turcotte-Score ebenso wie in unserer Studie ein unzureichender Prädiktor für die postoperative Mortalität.

Zheng et al. führen als Gründe hierfür unter anderem die mangelnde Vergleichbarkeit aufgrund der fehlenden Standardisierung der Messungen von Aszites und einer hepatischen Enzephalopathie an. Ein weiterer Grund sind die nach oben limitierten Skalen der zu erhebenden laborchemischen Parameter. Hierdurch ist eine weitere Differenzierung des Grades der Leberfunktionsstörung nicht möglich. Dies trägt ebenfalls zur mangelnden Vorhersagekraft des Child-Pugh-Turcotte-Scores bei. Eine bessere Vorhersage durch den Scoring Formula of Liver Injury-Scores führten die Autoren daher auf eine detailliertere Betrachtung der präoperativen Leberfunktion zurück. Anhand des neu entwickelten Scores wird eine Einteilung in vier Untergruppen vorgenommen. Das Stadium Child A wird hierdurch im Scoring Formula of Liver Injury-Score nochmals in die beiden Untergruppen I und I+ aufgeteilt. Dies ermöglicht gerade in jenem relevanten Stadium, in dem häufig eine Resektion stattfindet, eine feinere Differenzierung und somit eine bessere Prädiktion der postoperativen Mortalität.

Wang et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie den Vorhersagewert des Child-Pugh-Turcotte-Scores und des Albumin-Bilirubin-Scores bezüglich eines postoperativen Leberversagens, sowie des Langzeitüberlebens der Patienten. Hierzu wurden die Daten von 1242 Patienten ausgewertet, die bei einem hepatozellulären Karzinom reseziert wurden. (94) Ein postoperatives Leberversagen wurde nach den ISGLS-Kriterien in drei Schweregrade unterteilt. Die postoperative Mortalität wurde als ein Versterben des Patienten innerhalb von 90 Tagen nach der Leberresektion definiert. Diese betrug auf das gesamte Kollektiv bezogen 1,0%.

Mit 95,7% war der überwiegende Anteil der Patienten dem Stadium Child A zuzuordnen und hatte dementsprechend eine gute präoperative Leberfunktion. Kein Patient fiel unter das Stadium Child C. Eine Angabe zum Vorliegen oder Fehlen einer Leberzirrhose wurde jedoch nicht getroffen.

Wang et al. berechneten eine AUC von 61% für den Child-Pugh-Turcotte-Score als Prädiktor für ein postoperatives Leberversagen. Dieser erlaubt somit keine gute Vorhersage über postoperative Komplikationen. Dies stimmt mit den Ergebnissen unserer Arbeit überein. Mit einer AUC von 55% war der Child-Pugh-Turcotte-Score ebenfalls ein schlechter Prädiktor für die postoperative Morbidität. Zu beachten ist jedoch, dass in unsere Morbiditätsanalyse neben einem postoperativen Leberversagen alle weiteren Komplikationen ab der Clavien-Dindo-Klassifikation Grad IIIa mit betrachtet wurden.

Insgesamt fanden Wang et al. eine größere Vorhersagekraft des Albumin-Bilirubin-Scores für ein postoperatives Leberversagen. Dies ist auffällig, da anders als beim oben angeführten Scoring Formula of Liver Injury-Score, ebenfalls eine Einteilung in lediglich drei Subgruppen erfolgt. Die Autoren führen dies auf eine bessere Diskriminierung durch den Albumin-Bilirubin-Score bezüglich einer beginnenden Leberfunktionsstörung zurück. Patienten mit einem Albumin-Bilirubin-Score Grad I hatten im Vergleich zu Patienten im Stadium Child A sowohl ein geringeres Risiko eines postoperativen Leberversagens, als auch einen verminderten Schweregrad desselben. Das Stadium Child A weist daher eine größere Heterogenität der Leberfunktion auf, wodurch der Child-Pugh-Turcotte-Score in seinem prädiktiven Wert eingeschränkt wird.

Zou et al. untersuchten in ihrer Studie 473 Patienten, die sich aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms einer Resektion in kurativer Intention unterzogen hatten. (95) Es erfolgte eine Analyse der Vorhersagekraft des Child-Pugh-Turcotte-Scores, des MELD-Scores, der Indocyaningrün-Clearance, sowie des Albumin-Bilirubin-Scores bezüglich der Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Leberversagens.

Mit einer AUC von 66,5% für den Child-Pugh-Turcotte-Score und einer AUC von 64,9% für den MELD-Score zeigen sich die beiden Scores ebenso wie in unserer Arbeit als schlechter Prädiktoren. Zou et al. kommen zu dem gleichen Ergebnis wie Wang et al. Auch sie empfehlen den Albumin-Bilirubin-Score mit einer AUC von 74,5% als besseren Prädiktor für ein postoperatives Leberversagen.

Auch unter der Einbeziehung des Resektionsausmaßes bestätigten sich diese Ergebnisse. Sowohl in der Gruppe der Segmentresektionen, als auch in der Gruppe der

Hemihepatektomien war der Albumin-Bilirubin-Score ein unabhängiger Prädiktor für eine postoperative Leberfunktionsstörung.

VI) Zusammenfassung

Leberresektionen in einer Zirrhose gehen mit einer erhöhten postoperativen Morbiditäts- und Mortalitätsrate einher. Hepatozelluläre Karzinome treten überwiegend in einer zirrhotisch veränderten Leber auf, weshalb diese die Hauptindikation für Leberresektionen in Zirrhose darstellen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Evaluation der Sicherheit einer Leberresektion in einer zirrhotisch veränderten Leber. Es sollten darüber hinaus mögliche präoperative Parameter definiert werden, die eine erhöhte Morbidität und Mortalität vorhersagen können. Hierzu wurden Resektionen in einer Leberzirrhose mit Resektionen ohne eine Zirrhose verglichen. Da Leberresektionen in Zirrhose fast ausschließlich aufgrund hepatozellulärer Karzinome durchgeführt worden sind, wurde zunächst eine Vergleichsgruppe von Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom in nicht-zirrhotischer Leber gebildet. Da diese jedoch deutlich ausgedehntere Leberresektionen hatten, wurde eine weitere Vergleichsgruppe gebildet, die Leberresektionen mit einem ähnlichen Ausmaß in nicht-zirrhotischer Leber hatten. Diese Gruppe setzte sich entsprechend aus Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms zusammen.

Es wurden der präoperative MELD-Score, der Charlson Comorbidity Index, sowie der Child-Pugh-Turcotte-Score auf die Prädiktion der postoperativen Morbidität und Mortalität untersucht.

Insgesamt war die Mortalität in allen Gruppen gering, es ließ sich über die drei Gruppen hinweg kein Unterschied nachweisen. Patienten mit einer Resektion in einer Leberzirrhose hatten gegenüber Patienten mit vergleichbarer Resektatgröße in nicht-zirrhotischer Leber sowohl signifikant mehr Gesamtkomplikationen, als auch eine signifikant erhöhte Rate an Leberdekompensationen. Die Morbidität und Mortalität der Resektionen in einer Leberzirrhose entsprachen derer von ausgedehnten Resektionen in nicht-zirrhotischer Leber.

Über den Charlson Comorbidity Index war eine ausreichende Aussage über die postoperative Mortalität möglich. Zudem ließ sich bei hohen präoperativen MELD-Score-Werten eine Tendenz zu einer erhöhten Rate an postoperativen Leberdekompensationen erkennen, diese Tendenz erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Eigentliche Grenzwerte oberhalb derer eine Resektion in Zirrhose nicht erfolgen sollte, können aus den aktuellen Daten nicht abgeleitet werden. Dies kann sowohl in dem kleinen Patientenkollektiv unserer Studie, wie auch in der bereits präoperativen Selektion der Patienten mit einer gut erhaltenen Leberfunktion begründet sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Leberresektionen in einer zirrhotischen Leber mit einem vertretbaren Risiko möglich sind, was dafür spricht, dass Patienten mit einer Leberzirrhose an der Universitätsmedizin Mainz in der Vergangenheit bereits gut selektioniert wurden. Ausschlaggebend ist neben dem Resektionsausmaß die kritische Selektion der Patienten anhand einer individuellen Beurteilung. Miteinbezogen werden sollten sowohl eine laborchemische Bestimmung der Leberfunktion, als auch vor allem der klinische Zustand des Patienten.

Literaturverzeichnis

1. Sakamoto Y, Kokudo N, Kawaguchi Y, Akita K. Clinical Anatomy of the Liver: Review of the 19th Meeting of the Japanese Research Society of Clinical Anatomy. *Liver cancer*. 2017;6(2):146-60.
2. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus LernAtlas der Anatomie - Innere Organe. 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2015. 493 p.
3. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
4. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2017;24(3):1073274817729245.
5. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7312-24.
6. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF DKeVuDKeV. Diagnostik und Therapie des hepatozellären Karzinoms - Leitlinie (Langversion) [January 3rd, 2020]. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf.
7. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology*. 2014;272(3):635-54.
8. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut*. 2010;59(5):638-44.
9. Berzigotti A. Advances and challenges in cirrhosis and portal hypertension. *BMC medicine*. 2017;15(1):200.
10. Dionigi E, Garcovich M, Borzio M, Leandro G, Majumdar A, Tsami A, et al. Bacterial Infections Change Natural History of Cirrhosis Irrespective of Liver Disease Severity. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(4):588-96.
11. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, et al. Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care (London, England)*. 2012;16(1):R23.
12. Bucsics T, Krones E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017;5(2):127-37.
13. Gifford FJ, Morling JR, Fallowfield JA. Systematic review with meta-analysis: vasoactive drugs for the treatment of hepatorenal syndrome type 1. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(5):593-603.
14. Kumar AS, Sibia RS. Predictors of in-hospital mortality among patients presenting with variceal gastrointestinal bleeding. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2015;21(1):43-6.
15. Triantos C, Kalafateli M. Endoscopic treatment of esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):13015-26.
16. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Journal of hepatology*. 2014;61(3):642-59.
17. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatology international*. 2018;12(Suppl 1):135-47.

18. Suraweera D, Sundaram V, Saab S. Evaluation and Management of Hepatic Encephalopathy: Current Status and Future Directions. *Gut and liver*. 2016;10(4):509-19.
19. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(9):1458-63.
20. Garcia-Tsao G. Current Management of the Complications of Cirrhosis and Portal Hypertension: Variceal Hemorrhage, Ascites, and Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2016;34(4):382-6.
21. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *Journal of hepatology*. 2015;63(3):743-52.
22. Patidar KR, Sydnor M, Sanyal AJ. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Clinics in liver disease*. 2014;18(4):853-76.
23. Ascione T, Di Flumeri G, Boccia G, De Caro F. Infections in patients affected by liver cirrhosis: an update. *Le infezioni in medicina*. 2017;25(2):91-7.
24. Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis--bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(11):1116-31.
25. Moreau R. [Spontaneous peritonitis: a new indication for intravenous albumin?]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2000;24(3):335-6.
26. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2010;53(3):397-417.
27. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine*. 2016;95(8):e2877.
28. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.
29. Garcia-Tsao G. The Child-Turcotte Classification: From Gestalt to Sophisticated Statistics and Back. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(11):3102-4.
30. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2000;31(4):864-71.
31. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;45(3):797-805.
32. Conn HO. A peek at the Child-Turcotte classification. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1981;1(6):673-6.
33. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(1):7-30.
34. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16018.
35. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2005;7(1):35-41.
36. Schlachterman A, Craft WW, Jr., Hilgenfeldt E, Mitra A, Cabrera R. Current and future treatments for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2015;21(28):8478-91.

37. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine*. 1996;334(11):693-9.
38. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *The Lancet Oncology*. 2009;10(1):35-43.
39. Lin CC, Elsarawy AM, Li WF, Lin TL, Yong CC, Wang SH, et al. Liver Transplantation for High Risk Hepatocellular Carcinoma After Liver Resection: A Sequential or Salvage Approach? *Annals of transplantation*. 2017;22:602-10.
40. Shah SA, Cleary SP, Wei AC, Yang I, Taylor BR, Hemming AW, et al. Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes. *Surgery*. 2007;141(3):330-9.
41. Cha C, Fong Y, Jarnagin WR, Blumgart LH, DeMatteo RP. Predictors and patterns of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;197(5):753-8.
42. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *The oncologist*. 2012;17(10):1225-39.
43. Engstrand J, Nilsson H, Stromberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC cancer*. 2018;18(1):78.
44. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of surgery*. 2006;244(2):254-9.
45. Pathak S, Palkhi E, Dave R, White A, Pandanaboyana S, Prasad KR, et al. Relationship between primary colorectal tumour and location of colorectal liver metastases. *ANZ journal of surgery*. 2016;86(5):408-10.
46. Akgul O, Cetinkaya E, Ersoz S, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6113-22.
47. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
48. Dias-Santos D, Ferrone CR, Zheng H, Lillemoe KD, Fernandez-Del Castillo C. The Charlson age comorbidity index predicts early mortality after surgery for pancreatic cancer. *Surgery*. 2015;157(5):881-7.
49. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL, Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. 1978;49(4):239-43.
50. Young J, Badgery-Parker T, Dobbins T, Jorgensen M, Gibbs P, Faragher I, et al. Comparison of ECOG/WHO performance status and ASA score as a measure of functional status. *Journal of pain and symptom management*. 2015;49(2):258-64.
51. Hackett NJ, De Oliveira GS, Jain UK, Kim JY. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. *International journal of surgery (London, England)*. 2015;18:184-90.
52. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery*. 2004;240(2):205-13.
53. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of surgery*. 2009;250(2):187-96.

54. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Annals of surgery*. 2005;242(6):824-8, discussion 8-9.
55. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011;149(5):713-24.
56. Chin KM, Allen JC, Teo JY, Kam JH, Tan EK, Koh Y, et al. Predictors of post-hepatectomy liver failure in patients undergoing extensive liver resections for hepatocellular carcinoma. *Annals of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2018;22(3):185-96.
57. Asencio JM, Garcia Sabrido JL, Olmedilla L. How to expand the safe limits in hepatic resections? *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2014;21(6):399-404.
58. Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH, et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2003;7(3):325-30.
59. Lim MC, Tan CH, Cai J, Zheng J, Kow AW. CT volumetry of the liver: where does it stand in clinical practice? *Clinical radiology*. 2014;69(9):887-95.
60. Reiner CS, Karlo C, Petrowsky H, Marincek B, Weishaupt D, Frauenfelder T. Preoperative liver volumetry: how does the slice thickness influence the multidetector computed tomography- and magnetic resonance-liver volume measurements? *Journal of computer assisted tomography*. 2009;33(3):390-7.
61. Wibmer A, Nolz R, Trauner M, Ba-Ssalamah A. [Functional MR imaging of the liver]. *Der Radiologe*. 2015;55(12):1057-66.
62. Wibmer A, Prusa AM, Nolz R, Gruenberger T, Schindl M, Ba-Ssalamah A. Liver failure after major liver resection: risk assessment by using preoperative Gadoteric acid-enhanced 3-T MR imaging. *Radiology*. 2013;269(3):777-86.
63. Rassam F, Olthof PB, Bennink RJ, van Gulik TM. Current Modalities for the Assessment of Future Remnant Liver Function. *Visceral medicine*. 2017;33(6):442-8.
64. Jara M, Bednarsch J, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, et al. Reliable assessment of liver function using LiMAX. *The Journal of surgical research*. 2015;193(1):184-9.
65. Cieslak KP, Huisman F, Bais T, Bennink RJ, van Lienden KP, Verheij J, et al. Future remnant liver function as predictive factor for the hypertrophy response after portal vein embolization. *Surgery*. 2017;162(1):37-47.
66. Kaneko K, Shirai Y, Wakai T, Yokoyama N, Akazawa K, Hatakeyama K. Low preoperative platelet counts predict a high mortality after partial hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2005;11(37):5888-92.
67. Kauffmann R, Fong Y. Post-hepatectomy liver failure. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2014;3(5):238-46.
68. Majlesara A, Golriz M, Hafezi M, Saffari A, Stenau E, Maier-Hein L, et al. Indocyanine green fluorescence imaging in hepatobiliary surgery. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*. 2017;17:208-15.
69. Thelwall S, Harrington P, Sheridan E, Lamagni T. Impact of obesity on the risk of wound infection following surgery: results from a nationwide prospective multicentre cohort study in England. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015;21(11):1008.e1-8.
70. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Zhu SN, Yu K, Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2012;28(10):1022-7.

71. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2002;8(3):233-40.
72. Narula N, Aloia TA. Portal vein embolization in extended liver resection. *Langenbeck's archives of surgery*. 2017;402(5):727-35.
73. Truant S, Boleslawski E, Sergent G, Leteurtre E, Duhamel A, Hebbbar M, et al. Liver function following extended hepatectomy can be accurately predicted using remnant liver volume to body weight ratio. *World journal of surgery*. 2015;39(5):1193-201.
74. Lin XJ, Yang J, Chen XB, Zhang M, Xu MQ. The critical value of remnant liver volume-to-body weight ratio to estimate posthepatectomy liver failure in cirrhotic patients. *The Journal of surgical research*. 2014;188(2):489-95.
75. Delker E, Brown Q, Hasin DS. Alcohol Consumption in Demographic Subpopulations: An Epidemiologic Overview. *Alcohol research : current reviews*. 2016;38(1):7-15.
76. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5167-75.
77. Lonardo A, Targher G. NAFLD: Is There Anything New under the Sun? *International journal of molecular sciences*. 2017;18(9).
78. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(3):274-85.
79. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1244-60.e16.
80. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;126(2):460-8.
81. Bertoglia MP, Gormaz JG, Libuy M, Sanhueza D, Gajardo A, Srur A, et al. The population impact of obesity, sedentary lifestyle, and tobacco and alcohol consumption on the prevalence of type 2 diabetes: Analysis of a health population survey in Chile, 2010. *PloS one*. 2017;12(5):e0178092.
82. Dokmak S, Fteriche FS, Borscheid R, Cauchy F, Farges O, Belghiti J. 2012 Liver resections in the 21st century: we are far from zero mortality. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2013;15(11):908-15.
83. Leone M, Bouadma L, Bouhemad B, Brissaud O, Dauterive S, Gibot S, et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*. 2018;37(1):83-98.
84. Hackl C, Schlitt HJ, Renner P, Lang SA. Liver surgery in cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2016;22(9):2725-35.
85. Beard RE, Wang Y, Khan S, Marsh JW, Tsung A, Geller DA. Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma in early and advanced cirrhosis. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2018;20(6):521-9.
86. Procopet B, Fischer P, Horhat A, Mois E, Stefanescu H, Comsa M, et al. Good performance of liver stiffness measurement in the prediction of postoperative hepatic decompensation in patients with cirrhosis complicated with hepatocellular carcinoma. *Medical ultrasonography*. 2018;20(3):272-7.
87. Cheung TT, Poon RT, Yuen WK, Chok KS, Jenkins CR, Chan SC, et al. Long-term survival analysis of pure laparoscopic versus open hepatectomy for hepatocellular

- carcinoma in patients with cirrhosis: a single-center experience. *Annals of surgery*. 2013;257(3):506-11.
88. Eguchi S, Kanematsu T, Arai S, Okazaki M, Okita K, Omata M, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery*. 2008;143(4):469-75.
89. Rahbari NN, Reissfelder C, Koch M, Elbers H, Striebel F, Buchler MW, et al. The predictive value of postoperative clinical risk scores for outcome after hepatic resection: a validation analysis in 807 patients. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(13):3640-9.
90. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Annals of surgery*. 2006;243(3):373-9.
91. Teh SH, Sheppard BC, Schwartz J, Orloff SL. Model for End-stage Liver Disease score fails to predict perioperative outcome after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis. *American journal of surgery*. 2008;195(5):697-701.
92. Hsu KY, Chau GY, Lui WY, Tsay SH, King KL, Wu CW. Predicting morbidity and mortality after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma: the role of Model for End-Stage Liver Disease score. *World journal of surgery*. 2009;33(11):2412-9.
93. Zheng J, Xing RC, Zheng WH, Liu W, Yao RC, Li XS, et al. A comparative study on postoperative mortality prediction of SFLI scoring system and Child-Pugh classification in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2017;22(3):709-13.
94. Wang YY, Zhong JH, Su ZY, Huang JF, Lu SD, Xiang BD, et al. Albumin-bilirubin versus Child-Pugh score as a predictor of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2016;103(6):725-34.
95. Zou H, Yang X, Li QL, Zhou QX, Xiong L, Wen Y. A Comparative Study of Albumin-Bilirubin Score with Child-Pugh Score, Model for End-Stage Liver Disease Score and Indocyanine Green R15 in Predicting Posthepatectomy Liver Failure for Hepatocellular Carcinoma Patients. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2018;36(3):236-43.

Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater, der mir die vorliegende Arbeit erst ermöglicht hat und mich während der gesamten Zeit fachlich und menschlich hervorragend betreut hat.

Besonders möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich immer unterstützt und wieder aufgebaut hat, wenn für mich kein Ende der Arbeit in Sicht war.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner besten Freundin, die mich bereits seit den Anfängen unseres Studiums auf meinem Weg begleitet und die ich in allen Schwierigkeiten stets an meiner Seite weiß.

Curriculum Vitae

Name: Penzkofer
Vorname: Lea Sophie
Geburtstag: 03.12.1990
Geburtsort: Wörth an der Donau

Schulische Ausbildung

2001 – 2010: Goethe Gymnasium, Regensburg
Allgemeine Hochschulreife im Juni 2010

Hochschulstudium

2010 – 2011: Studium der Psychologie
Otto von Guericke Universität, Magdeburg
2012 – 2018: Studium der Humanmedizin
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
03/2014: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
04/2017: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
05/2017 – 04/2018: Praktisches Jahr an der Universitätsmedizin Mainz und dem diakonie
Krankenhaus Bad Kreuznach
Wahlfach Anästhesie und Intensivmedizin
06/2018: Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Ärztliche Tätigkeit

Seit 10/2018: Assistenzärztin an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie, Universitätsmedizin Mainz