

Aus der Chirurgischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Reissfelder)

Analyse der neuen ISGLS-Definition der postoperativen Leberblutung
(PHH) – Relevanz und Anwendung in der Klinik

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Winta Tesfazgi

aus
Wolfenbüttel
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Felix Rückert

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
1 EINLEITUNG	5
1.1 Thematik.....	5
1.2 Historische Entwicklung der Leberchirurgie.....	6
1.3 Klinische Leberanatomie	7
1.4 Erkrankungen der Leber.....	10
1.4.1 Primäre benigne Lebertumoren.....	10
1.4.2 Primäre maligne Lebertumoren	13
1.4.3 Sekundäre maligne Lebertumoren	16
1.5 Die Chirurgische Therapie.....	16
1.5.1 Präoperative Diagnostik	16
1.5.2 Operatives Vorgehen	18
1.6 Postoperative Komplikationen in der Leberchirurgie	20
1.6.1 ISGLS Definition für PHLF.....	22
1.6.2 ISGLS Definition für Galleleckage	22
1.6.3 ISGLS Definition für Hämorrhagien nach Leberresektion.....	23
1.7 Problematik der postoperativen Hämorrhagien	26
1.8 Fragestellung.....	27
2 PATIENTEN UND METHODEN	28
2.1 Datenerfassung	28
2.2 Patienten und Daten.....	28
2.3 Definition der Parameter.....	30
2.3.1 Präoperativ erhobene Parameter	30
2.3.2 Komplikationen und Mortalität	33
2.3.3 ISGLS-Definitionen der leberchirurgischen Komplikationen.....	34
2.4 Operative Standards.....	34
2.5 Statistische Auswertung und Datenanalyse	35

3	ERGEBNISSE	36
3.1	Klinisch-pathologische Patientencharakteristik.....	36
3.1.1	Patientencharakteristika	36
3.1.2	Präoperative Laborwerte	36
3.2	Chirurgische Verfahren.....	38
3.3	Postoperative Ergebnisse.....	39
3.3.1	Chirurgische Morbidität.....	39
3.3.2	Chirurgische Mortalität.....	40
3.3.3	Analyse der Korrelation von PHH mit LOS und Mortalität	40
3.4	Univariate Analyse der Prädiktoren von PHH.....	42
4	DISKUSSION	43
4.1	Diskussion der Studienkohorte.....	43
4.2	Diskussion präoperative Laborwerte	44
4.3	Diskussion perioperative Daten	44
4.4	Diskussion chirurgische Verfahren	45
4.5	Diskussion der postoperativen Ergebnisse.....	45
4.5.1	Leber-spezifische Komplikationen.....	45
4.5.2	Krankenhausverweildauer (LOS)	46
4.5.3	Mortalität.....	46
4.6	Diskussion der ISGLS Klassifikation für PHH.....	47
4.7	Ausblick und Einordnung der Studie.....	48
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	49
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	50
7	LEBENS LAUF	57
8	DANKSAGUNG.....	58

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.:	Arteria
AFP:	Alpha-Fetoprotein
ALT:	Alanin-Aminotransferase
AP:	Alkalische Phosphatase
ASH:	Alkoholbedingte Steatohepatitis
AST:	Aspartat-Aminotransferase
AT III:	Antithrombin III
BMI:	Body Mass Index
BCLC:	Barcelona-Clinic-Liver-Cancer
CCC:	Cholangiozelluläres Karzinom
CEUS:	Contrast-enhanced ultrasound
CT:	Computertomografie
CTP:	Child-Turcotte-Pugh
COPD:	Chronic Obstructive Pulmonary disease
EK:	Erythrozyten-Konzentrat
ESC:	European Society of Cardiology
FFP:	Fresh frozen Plasma
FNH:	Fokal noduläres Hyperplasie
GEK:	Galaktose-Eliminationskapazität
HCA:	Hepatozelluläres Adenom
HCC:	Hepatozelluläres Karzinom
HBV:	Hepatitis-B-Virus
ICG:	Indocyaningrün
ISGLS:	International Study Group of Liver Surgery
ISGPS:	International Study Group of Pancreatic Surgery
KHK:	Koronare Herzkrankheit
Lig.:	Ligamentum
LCSGJ:	Liver Cancer Study Group of Japan
LOS:	Length of stay (Krankenhausaufenthaltsdauer)
M:	Mittelwert
Max:	Maximum
Md:	Median
MELD:	Model for End-stage Liver Disease
Min:	Minimum
MRCP:	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT:	Magnetresonanztomographie
N:	Grundgesamtheit
NASH:	Nichtalkoholbedingte Steatohepatitis
NET:	Neuroendokrine Tumoren
PBC:	Primär biliäre Cholangitis
PTC:	Perkutanen transhepatischen Cholangiografie
PEI:	Perkutane Ethanol Injektion
PHH:	Posthepatectomy Hemorrhage

PHLF:	Posthepatectomy Liver Failure
PPH:	Postpancreatectomy Hemorrhage
PPSB:	Prothrombin-Konzentraten
PVE:	Pfortaderembolisation
Rev:	Revision
RFA:	Radiofrequenzablation
SCOUT:	Surgical Complication Outcome
SD:	Standardabweichung
TACE:	Transarterielle Chemoembolisation
WHO:	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
5-JÜR:	Fünfjahresüberlebensrate
γ -GT:	Gamma-Glutamat-Transferase
ZVD:	Zentral venöser Druck

1 EINLEITUNG

1.1 Thematik

Die operative Entfernung von Lebergewebe, die sogenannte Leberresektion, stellt die Therapie der Wahl für eine Vielzahl benigner und maligner Lebererkrankungen dar. Obwohl die Leber des erwachsenen Menschen nur 2-3% des Gesamtkörpergewichts ausmacht, erhält sie etwa 25% des Herzzeitvolumens. Dementsprechend sind Leberresektionen mit einer signifikanten Blutungswahrscheinlichkeit vergesellschaftet (1). In den 1970er Jahren waren Leberresektionen mit einer sehr hohen postoperativen Mortalität von 13% assoziiert und sogar 20% bei Major-Hepatektomien, darunter repräsentierten Nachblutungen 20% der Todesursachen. Fortschritte im perioperativen Management, chirurgische Techniken und bildgebende Verfahren haben grundlegend das Risiko für intraoperative Blutungen verringert und somit auch die Zahl der benötigten intraoperativen Bluttransfusionen über die letzten drei Jahrzehnte (2-4). Diese Neuerungen haben maßgeblich zu den signifikant besseren postoperativen Ergebnissen der Patienten, die einer Leberresektion unterzogen wurden, geführt. High-Volume Center Studien berichten heutzutage von einer Gesamtmortalität unter 5% (4-6), wobei abhängig von der Indikation für die Operation, Fortschreiten der zugrundeliegenden Erkrankung, Ausmaß der Resektion, Krankenhaus und Operateur die Morbidität mit 23% bis 56% weiterhin relativ hoch ist (3, 7, 8). Gleichzeitig haben diese Fortschritte eine Ausweitung der Indikationen umfangreicherer und komplexer Leberresektionen bei Patienten mit Vorerkrankung der Leber wie z.B. einer Leberfibrose, einer Steatosis hepatis und nach potentiell hepatotoxischen Chemotherapien ermöglicht. Die vermehrte Durchführung von Leberresektionen bei den genannten Risikopatienten geht mit einer erhöhten Komplikationsrate einher. Damit lässt sich erklären, weshalb trotz des Fortschritts der operativen und perioperativen Therapie, konstant hohe Morbiditätsraten beschrieben werden (1, 2). Zu den bedeutendsten Leberchirurgie spezifischen postoperativen Komplikationen zählen die postoperative Galleleckage, die postoperative Leberinsuffizienz, Leberarterienthrombose oder Venenthrombose, sowie die postoperative Nachblutung (8). Obgleich das Auftreten von Nachblutungen bzw. Hämorrhagien nach Leberresektionen je nach Literatur mit einer Inzidenz von 1% bis 8% (4, 8-10) relativ selten ist, sollte dennoch aufgrund der damit assoziierten hohen Mortalität von 17% bis 50% ein besonderes Augenmerk auf diese Komplikation gelegt werden (4). Das Management dieser Komplikation richtet sich nach Lokalisation der Blutungsquelle und dem Zeitpunkt des Auftretens. Eine frühe Detektion der Blutung und sofortige Behandlung erscheinen wichtig für Minimierung der Mortalität. Möglichkeiten zur Kontrolle der Nachblutung reichen von der Relaparotomie bis hin zu weniger invasiven Möglichkeiten wie der endoskopischen Blutungsstillung oder interventionell radiologischer Verfahren und Gabe von Erythrozytentransfusionen (4, 11). Die Inzidenz für Relaparotomien nach PHH liegt je nach Literatur bei ca. 0.2% bis 0.9% und ist mit einer sehr hohen Mortalität von 16.7% bis 25% vergesellschaftet (9, 12, 13). Die inhomogenen Daten zur Inzidenz innerhalb der wissenschaftlichen Publikationen basieren auf Unterschieden in den untersuchten Patientenpopulationen, unterschiedlichem chirurgischen und perioperativen Management und dem Fehlen standardisierter Definitionen und Schweregradeinteilungen dieser Komplikation. Eine international anerkannte, allgemeingültige Definition der postoperativen Nachblutung und seiner Risikofaktoren scheint die Voraussetzung für einen validen Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien. Unlängst organisierte sich die internationale Studiengruppe der Leberchirurgie (International Study Group on Liver Surgery; ISGLS), eine Gruppe internationaler Chirurgen aus anerkannten Zentren mit hoher

klinischer Expertise in dem Feld der hepatobiliären Chirurgie, mit dem Ziel uniforme Definitionen für die Hauptkomplikationen nach Leberresektionen zu entwickeln. Konsensus-Definitionen für Leberversagen nach Leberresektionen (PHLF) und für das Auftreten von Gallecks nach Leberresektionen (Bile Leakage) wurden bereits im Jahr 2011 veröffentlicht (4, 14-16). Als weitere ISGLS-Konsensusdefinition wurde nun die Definition der Nachblutungen bzw. Hämorrhagien nach Leberresektion (PHH) publiziert (4). Das Ziel dieser Arbeit ist es, die klinische Wertigkeit der ISGLS-Konsensusdefinition für PHH als früher postoperative Prädiktor für die Mortalität und Verweildauer im Krankenhaus zu evaluieren.



Abbildung 1 CT-Abbildung: Hyperdensität Lebersegment 4 des linken Leberlappens, vereinbar mit aktiver Blutung nach Leberresektion.

1.2 Historische Entwicklung der Leberchirurgie

Die Rolle der Leber als überlebenswichtiges Organ des Menschen reicht bis weit in die Antike. Die ersten anatomischen Überlieferungen stammen aus der Assyrisch-Babylonischen Epoche 2000-3000 v. Chr., diese sahen in der Leber den „Sitz des Lebens“ und übten die Kunst der Hepatologie aus, um in die Zukunft zu blicken. Später nannte Platon (427-347 v. Chr.) die Leber den „Sitz der Organseele“. Zudem wurde in jener Zeit erstmals die Regenerationsfähigkeit der Leber in der Prometheussage (Προμηθεΐς) benannt, in welcher der Titan Prometheus in die Ungunst der Götter geriet und zur Strafe durch Zeus an einen Felsen gefesselt wurde. Dort musste er ausharren. Jeden Tag kam ein Adler und fraß von seiner Leber, die sich zu seiner Qual immer wieder erneuerte, da er ein Unsterblicher war. Galenus (129-199 v. Chr.) beschrieb die Leber als Ort der Blutbildung und war Begründer der Humoralpathologie, dem sogenannten „Galenismus“, welches das medizinische Denken und Handeln bis ins

15. Jahrhundert beeinflusste. In den folgenden Jahrhunderten nahm das Wissen um die Physiologie und Anatomie der Leber zu. Zu den wesentlichen Erkenntnissen funktioneller hepatischer Anatomie zählt die Beschreibung des gemeinsamen Verlaufs von Pfortaderästen, Leberarterienästen und Gallengängen. Diese Formation wurde später nach ihrem Entdecker Francis Glisson (1596-1677), die „Glisson Trias“ genannt. Berichte über Leberresektionen infolge von Stichverletzungen existieren zwar bereits seit dem 17. Jahrhundert, darunter die um von Fabricius Hildanus durchgeführte Leberresektion nach einem Lebertrauma.

Es dauerte bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts, bis Fortschritte in der Leberchirurgie möglich waren. Die Urväter der Anästhesiologie und Antisepsis William Thomas Green Morton (1846) und Sir Joseph Lister (1865) ermöglichten neue Meilensteine in der Chirurgie (17, 18). Zusätzlich findet in der die Zeit ein Umbruch in dem Wissen um die chirurgische Anatomie der Leber statt. Der Anatom Hugo Rex (1888) und Sir James Cantlie (1889) benennen die Aufteilung Leber in Leberlappen und deren Blutversorgung (19). Diese wichtigen Schlüsselinformationen über die Gefäßanatomie der Leber ermöglichten der neuen Generation an Chirurgen die sogenannte anatomische Leberresektion, entlang avaskulärer Leberflächen, sodass der intraoperative Blutverlust besser kontrolliert werden konnte (17, 20). Die erste erfolgreiche elektive Leberresektion fand im Jahr 1888 in Berlin statt. Carl von Langenbuch (1848-1901) führte eine Linksresektion bei einer 30 Jahre alten Patientin durch. Es kam zu postoperativen Nachblutungen, die Langenbuch erfolgreich in einer Relaparotomie mithilfe einer Umstechung behandelte (6, 18). 1908 stellte James Hogarth Pringle aus Glasgow, Schottland, die erfolgreich temporäre Blutungskontrolle durch Okklusion des Ligamentum Hepatoduodenale vor (21). Bis heute findet jenes auch unter dem Namen „Pringle-Manöver“ bekannte Verfahren in der Leberchirurgie Anwendung. Im Jahr 1911 führte Walter Wendel die erste erfolgreiche Hemihepatektomie durch. Neben der bisher eher morphologischen Beschreibung der Leberanatomie unterteilte Claude Couinaud in seinem 1957 veröffentlichten Buch „Le Foie“ die Leber in acht funktionelle Segmente. Dabei wird die Leber durch ihre Zuflüsse der Vena portae in acht Lebersegmente (I-VIII) gegliedert (19). Basierend auf Couinauds Feststellungen veröffentlichte Henri Bismuth 1982 den wegweisenden Artikel „Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver“ und begründete die Leberchirurgie auf den Prinzipien der segmentorientierten Leberresektion (22, 23). Die größte Herausforderung der Leberchirurgie stellt die Lebertransplantation dar, die 1968 erstmal von Thomas E. Starzl erfolgreich durchgeführt wurde (24). Technische Fortschritte sind auch bezüglich der minimal invasiven Chirurgie zu verzeichnen, welche erstmals 1992 durchgeführt wurde. Die laparoskopische Leberresektion konnte den offenen Resektionen vergleichbare Resultate zeigen und hat sich bei benignen und malignen Lebertumoren etabliert (17).

1.3 Klinische Leberanatomie

Die Leber ist das größte parenchymatöse Organ und das zentrale Stoffwechselorgan des Menschen. Sie wiegt zwischen 1400g und 1800g, bei der Frau zwischen 1200g und 1400g. Sie fungiert als exokrine Drüse sowie als Synthese-, Speicher-, Ausscheidungs- und Abwehrorgan (25). Sie befindet sich intraperitoneal im rechten Oberbauch. Infolge embryonaler Magendrehung und Drehung des ventralen Mesogastriums liegt die Leber direkt an der Unterfläche des Zwerchfells verschoben und ist dort teilweise angewachsen. An dieser Stelle fehlt der Peritonealüberzug, die sogenannte Area nuda (26). Auch an dem Verwachsungsfeld der Leber mit der Gallenblase liegt kein Peritoneum vor. Die weiche Konsistenz des dunkel-rotbraunen Parenchyms ermöglicht es benachbarten Organen, charakteristische Impressionen

auf der glatten Oberfläche der Facies visceralis zu hinterlassen. Zu diesen Organen zählen der Magen, der Ösophagus, die Pars superior duodeni, die Flexura coli dextra, die rechte Niere und die rechte Nebenniere (25). Die Leber ist von einer bindegewebigen Kapsel umzogen, welche durch ihre Septen die Leber morphologisch in vier Teile unterteilt; In den größeren Lobus dexter und kleineren Lobus sinister und an der Rückseite in Lobus caudatus und quadratus. Diese anatomische Aufteilung erfolgt entlang des Ligamentum falciforme und der Insertion des Ligamentum teres hepatis sowie der Fissura sagittalis. An der Unterfläche der Leber verlaufen im Leberstiel die Leitungsbahnen V. portae, A. hepatica propria und Ductus choledochus. Diese „portale Trias“ oder auch „Glisson-Trias“ genannte Struktur setzt sich intrahepatisch fort. Der zentrale Ast der portalen Trias verzweigt sich zunächst in zwei größere Äste und unterteilt die Leber in zwei funktionell unabhängige Teile, die Pars hepatis sinistra und Pars hepatis dextra. Die Grenze zwischen beiden Leberlappen liegt auf einer gedachten Linie, die in etwa das Bett der Gallenblase mit dem der V. cava inferior verbindet. Sie ist somit nicht identisch mit der äußerlich sichtbaren Grenze, welche durch das Lig. Falciforme gebildet wird. Für die Leberchirurgie ist diese Einteilung nach funktionellen Gesichtspunkten von größerer Relevanz. Nach Claude Couinaud wird die Leber funktionell und klinisch anhand dieser Leitungsbahnen in acht Segmente unterteilt, wobei ein Segment dem Versorgungsbereich eines Segmentastes der afferenten A. hepatica propria und V. portae und efferent der Lebervenen und des Ductus hepaticus entspricht (20). Die einzelnen Segmente sind durch ihre Versorgung weitestgehend unabhängig voneinander, was die operative Entfernung einzelner Segmente ermöglicht (17, 22, 23, 25). Dem linken Leberlappen werden die Segmente 2-4 zugeordnet, dem rechten Leberlappen die Segmente 5-8. Das Segment 1 entspricht dem Lobus caudatus, welches funktionell autonom ist, da es durch einen eigenen Ast der A. hepatica dextra versorgt wird. Die A. hepatica propria geht aus der A. hepatica communis hervor, die dem Truncus coeliacus entspringt und die Leber mit arteriellem Blut versorgt. Die Pfortader transportiert dagegen venöses Blut aus den unpaaren Bauchorganen, das reich an Nährstoffen und Stoffwechselmetaboliten ist. Die Oxygenierung der Leber erfolgt im gleichen Maße von beiden Gefäßen, wobei hinsichtlich der Blutversorgung drei Viertel von der Pfortader und ein Viertel von der A. hepatica stammen. Diese außergewöhnliche Anatomie der Leber dient ihrer Funktion, die über den Darm resorbierten Stoffwechselprodukte, aber auch Medikamente und Giftstoffe, noch vor Eintritt in den weiteren Blutkreislauf zu metabolisieren. Die kleinste anatomische Einheit der Leber bilden die etwa 1 000 000 polygonalen Leberläppchen (lobulus hepaticus). Interlobulär verlaufen Hepatozyten zusammen mit den terminalen Endästen der A. hepatica und V. portae, den Sinusoiden, radiär um das Zentrum angeordnet. Im Zentrum befindet sich die abführende Sammelvene (V. centralis). Jeder Lobulus hepaticus grenzt an mehreren Stellen seiner polygonalen Begrenzung an verschiedene Portalkanäle (Glissonsche Trias mit Endstrecke der V. portae, A. hepatica sowie Anfangsteil der Gallengänge). Diese Begrenzung der Lobuli durch Portalkanäle wird auch als Portalläppchen bezeichnet. Neben dieser Einteilungsweise in Portalläppchen ist auch eine eher funktionelle Einteilungsweise in Leberazini möglich. Diese fokussiert sich eher auf den Aspekt der Durchblutung. Zwischen zwei Periportalfeldern befindet sich ein kreisförmiger Azinus, dessen mittlere Achse von den Gefäßen eines Portalkanals und zwei Zentralvenen in der Peripherie gebildet wird (25).



Abbildung 2 Ansicht der *Facies diaphragmatica* von ventral (adaptiert nach Tillmann, 2010).

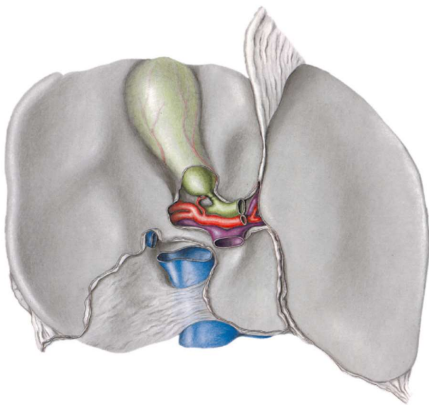


Abbildung 3 Ansicht der *Facies visceralis* von kaudal (adaptiert nach Tillmann, 2010).



Abbildung 4 Aufteilung der Lebersegmente nach Claude Couinaud (adaptiert nach Tesch N. (2016))
Die Segmente werden nach den Ziffern I-VIII benannt.

1.4 Erkrankungen der Leber

1.4.1 Primäre benigne Lebertumoren

Gutartige Tumoren der Leber sind selten symptomatisch. Sehr häufig sind es Zufallsbefunde infolge der Zunahme bildgebender diagnostischer Verfahren (27, 28). Die Prävalenz dieser meist benignen hepatischen Inzidentalome wird auf bis zu 15% in der Bevölkerung geschätzt (29). Dazu zählen Hämangiome, fokale noduläre Hyperplasien, Adenome, Zysten und Abszesse. Bei bis zu 5% bis 10% der Patienten kann die Läsion anhand der Bildgebung nicht genauer eingegrenzt werden (28-31).

1.4.1.1 Leberhämangiom

Häufigster benigner Lebertumor mit einer Prävalenz bis zu 7% und sogar einer postmortalen Prävalenz von bis zu 20% ist das Leberhämangiom. Am häufigsten sind Frauen mit einem Altersgipfel von 30 bis 50 Jahren betroffen. Es wird eine Assoziation mit dem Östrogeneinfluss vermutet. Histologisch zeigen sich multiple Blutgefäße anhand aufgereihter Endothelzellverbände (32). Die Diagnose wird in den meisten Fällen im Rahmen einer abdominalen Sonografie gestellt. Die Hämangiome sind meist kleiner als 3cm. Im Ultraschall stellen sie sich oft als echoreiche, scharf begrenzte, solitäre Läsionen ohne Raumforderungscharakter dar. Im kontrastmittelverstärkten Spiral-CT findet sich ein typisches Irisblendenphänomen. Eine Herausforderung ist es zu unterscheiden, welche Tumoren das Risiko einer Ruptur oder Blutung tragen, wie beispielsweise subkapsulär gelegene Hämangiome (31). Sehr große (>5cm), stark größenprogrediente und symptomatische Hämangiome sollten reseziert werden. Zudem stellen Hämangiome mit akuter Blutung oder mit Blutungen, die sich mithilfe radiologischer Intervention nicht beheben lassen eine dringende Indikation zur raschen chirurgischen Intervention dar (29). Siebzig bis 100% der Patienten berichten von einem postoperativen Symptomrückgang, bei gleichzeitig niedriger postoperativer Morbidität und Mortalität (32).

1.4.1.2 Fokale noduläre Hyperplasie (FNH)

Die FNH beruht auf einer polyklonal unspezifischen und hochdifferenzierten Hyperplasie von Hepatozyten. Diese entspricht etwa 8% aller hepatischen Neoplasien und tritt als zweithäufigster aller benignen Lebertumoren auf. In der Gesamtbevölkerung schätzt man die Inzidenz auf 0.3% bis 3%. Es tritt in einem Verhältnis von 1:10 häufiger bei Frauen im Alter von 20 bis 50 Jahren auf. Eine Assoziation mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva wird beobachtet und diskutiert (33, 34). Histopathologisch zeigt sich entweder ein Hamartom mit allen Zellen des normalen Lebergewebes oder eine kongenitale vaskuläre Malformation (35). Die FNH prädisponiert nicht zu Malignomen. Sonographisch besitzt die FNH die gleiche Echogenität wie das umgebende Lebergewebe, in der Doppler-Sonographie lässt sich jedoch oftmals eine zentrale, versorgende Arterie darstellen. Im MRT zeigt sich eine FNH-Läsion meist isointens oder leicht hypointens in der T1-Wichtung und iso- oder leicht hyperintens in der T2-Wichtung, ebenso verhält sich, wenn vorhanden, eine zentrale Narbe. Aufgrund der morphologischen Konformität der FNH mit dem umgebenden Leberparenchym, empfiehlt sich ein MRT mit Gadolinium-haltigem Kontrastmittel zur Diagnosesicherung. Dabei dient es vor allem der Abgrenzung der FNH von anderen hypervaskularisierten Läsionen wie dem hepatozellulären Adenom (33).

1.4.1.3 Hepatozelluläres Adenom (HCA)

Das Hepatozelluläre Adenom (HCA), auch Leberzelladenom (LZA) genannt, ist ein seltener Tumor des Leberparenchyms mit einer Prävalenz in der Gesamtbevölkerung von unter 0,05%. Überwiegend sind Frauen im Verhältnis 9:1 betroffen (28, 35). Dieser kann lokalisiert, aber auch multilokulär im Sinne einer Adenomatose bei etwa 10% bis 24% der HCA-Patienten auftreten (33). Die solitäre Herdgröße liegt bei durchschnittlich 8-15cm. Patienten unter hochdosierter Östrogentherapie, auch in Form oraler Kontrazeptiva haben im Vergleich zur Gesamtpopulation ein erhöhtes Risiko ein HCA zu entwickeln (28, 36). Histopathologisch können drei verschiedene genetische Subtypen des HCA unterschieden werden. HCAs mit mutiertem Hepatozyten Nuklear Faktor (HNF-HCA), HCA durch eine B-Catenin-Mutation und das inflammatorische HCA (I-HCA) (28). Das am häufigsten vorliegende inflammatorische HCA ist mit Adipositas vergesellschaftet und mit einem niedrigen Risiko für maligne Transformation, jedoch erhöhtem Risiko für Blutungen assoziiert. HNF-HCAs repräsentieren 30% bis 45% der HCA und bergen ebenso ein erhöhtes Blutungsrisiko, jedoch kaum eines für Malignität. Diese beiden zuletzt genannten Gruppen treten vermehrt bei Frauen unter Einnahme oraler Kontrazeptiva auf. Die dritte Gruppe, welche mit einer Mutation des für B-Catenin kodierenden Gens zusammenhängt, tritt in 10% bis 17% der HCAs auf. Diese FNH sind mit Glykogenspeicherkrankheiten und Androgentherapien vergesellschaftet und haben ein erhöhtes Risiko für eine maligne Entartung (33). Insgesamt beträgt das Risiko für eine maligne Entartung zum hepatozellulären Karzinom (HCC) 4% bis 5%. Bezüglich des Rupturrisikos werden Zahlen von 20% bis 40% für das HCA genannt (35). Dies scheint in Relation zur Tumorgöße und kurzem zeitlichen Abstand zur Einnahme von oralen Kontrazeptiva zu stehen (37). Die Abgrenzung von der FNH oder dem HCC erweist sich als schwierig und lässt sich mithilfe unterschiedlicher Darstellung im kontrastmittelverstärkten Ultraschall (CEUS) feststellen. Die Unterscheidung der Subtypen des HCA ist in der MRT Darstellung besser als mit dem CEUS. Eine abschließende Feststellung der HCA-Subtypen ist jedoch am sichersten mit einer perkutanen Leberbiopsie möglich. Histologisch finden sich keine Portalfelder und kleine Gallengänge, es handelt sich um

eine monoklonale Neoplasie, die lediglich aus Hepatozyten besteht (28, 33). Abhängig von den jeweiligen Risikofaktoren, wie Tumorgröße, Subtyp und Geschlecht des Patienten wird die Indikation zu Leberresektion gestellt. Bei Männern werden HCA unabhängig von der Tumorgröße reseziert, da diese ein deutlich erhöhtes Entartungsrisiko bergen. Bei Frauen mit Läsionen <5cm sollte zunächst die Hormontherapie beendet werden und je nach Subtyp die Frequenz der MRT Kontrolle angepasst werden. Über 5cm große HCA, welche trotz Beenden der Hormonzufuhr bestehen, sollten ebenfalls zur Leberresektion vorgestellt werden. Die transarterielle Embolisation der HCA ist vor allem bei multiplen und hämorrhagischen Läsionen indiziert (28).

1.4.1.4 Leberzysten

Leberzysten sind eine der häufigsten im klinischen Alltag anzutreffenden Leberläsionen. Sie kommen in der Allgemeinbevölkerung mit einer Prävalenz von 2% bis 7% vor. Leberzysten sind scharf und glatt durch eine, häufig nicht sichtbare, fibröse Kapsel begrenzt. Sie lassen sich nach kongenitaler oder erworbener Genese unterteilen (38). Kongenitale einfache Leberzysten kommen in bis zu 2.5% der Allgemeinbevölkerung vor und sind biliären Ursprungs (39). Ebenso treten Leberzysten auch im Rahmen des Polyzystischen Nierensyndroms auf, bei dem in bis zu 40% der Fälle die Leber das sekundär betroffene Organ sein kann (38). Die erworbenen Zysten wiederum lassen sich in parasitäre und nichtparasitäre Zysten unterteilen. Die nichtparasitären, erworbenen Zysten können auch neoplastisch oder traumatisch bedingt sein (39). Unter den parasitären Leberzysten ist die Echinokokkose weltweit die häufigste Ursache für parasitären Leberzysten. In Endemiegebieten wie Teilen Perus, Argentinien, Ostafrika und China kann die Inzidenz größer als 50 pro 100 000 Einwohnern sein, welches einer Prävalenz von 5% bis 10% entspricht (40). Dabei handelt es sich um eine Infektion durch den Hundebandwurm (*E. granulosus*) oder den Fuchsbandwurm (*E. multilocularis*), dessen Finnen die Leberzyste, auch Hydatidenzyste genannt, bildet. Leberzysten jeglicher Genese sind meist asymptomatisch, erst bei Größenprogredienz kann es zu Druck- und Spannungsgefühl oder Übelkeit, Erbrechen sowie Appetitlosigkeit, Ikterus sowie Eosinophilie bei Echinokokkinose kommen. Symptomatische angeborene Zysten, bei denen keine Rupturgefahr besteht, erfordern keine operative Therapie. Bei größeren angeborenen Zysten >5cm, die Gallengänge oder Gefäße komprimieren, aber auch bei Rupturen oder Infektionen, ist eine Intervention indiziert. Therapeutisch besteht die Möglichkeit der perkutanen ultraschallgesteuerten Punktion mit Drainageeinlage und anschließender Sklerosierung. Chirurgisch ist eine Marsupialisation der Zyste oder eine Leberresektion möglich (39). Bei der Echinokokkose ist neben der kompletten Resektion der Zysten eine prä- und postoperative Behandlung mit Antihelminthika wie Albendazol bzw. Mebendazol anzustreben (41).

1.4.1.5 Leberabszesse

Leberabszesse sind abgekapselte, purulente Einschmelzungen des Leberparenchyms. In den USA wird die Inzidenz auf 8-15/100 000 Einwohner geschätzt, davon handelt es sich bei 80% um pyogene Leberabszesse (42). Dabei lassen sich verschiedene Infektionswege unterscheiden: hämatogen, biliär, per continuitatem, postoperativ oder posttraumatisch (43). Häufige Ursachen sind pyogene Abszesse infolge Bakteriämien in der Pfortader z.B. durch eine Appendizitis, ischämische Colitis oder eine postinterventionelle Cholangitis. Häufige Erreger sind *E.*

coli und Klebsiellen (70%). Durch *Entamoeba histolytica* verursachte Amöbenabszesse sind vor allem in den tropischen Regionen der Welt Ursache für Leberabszesse. Auch Morbus Crohn, akute Pankreatitis und Tumoren des Gastrointestinaltraktes können Quelle eines Leberabszesses sein. Patienten mit Diabetes, einer hepatobiliären Vorerkrankung oder Lebertransplantat haben ein erhöhtes Risiko dieses Krankheitsbild zu entwickeln. Die Symptome sind relativ unspezifisch und können von Übelkeit, Gewichtsverlust, Oberbauchschmerzen mit einer vergrößerten druckdolenten Leber mit intermittierenden Fieber, bis hin zu dem Bild der Sepsis reichen (43-45). Sowohl bei dem pyogenen, als auch beim Amöbenabszess ist der rechte Leberlappen in 75% der Fälle häufiger betroffen (43). Die Kontrastmittelverstärkte CT Untersuchung ist mit einer Sensitivität von 93% bis 96% sicherer als die Ultraschalluntersuchung mit 83% Sensitivität (43). Dennoch spielen beide Untersuchungsmethoden eine ähnlich wichtige Rolle in der Diagnostik der Leberabszesse (44). Das therapeutische Vorgehen ist vorrangig von der Größe, Lokalisation des Abszesses und Allgemeinzustand bzw. Risikofaktoren des Patienten abhängig. Kleine Abszesse <5cm können mittels sonografisch gesteuerter perkutaner Aspiration kostengünstig, sicher und effektiv entfernt werden. Bei größeren Abszessen >5cm eignet sich die CT-gesteuerte perkutane Anlage einer Drainage oder gegebenenfalls eine chirurgische Ausräumung. Rupturierte Leberabszesse stellen stets die Indikation zur chirurgischen Sanierung des Abszesses. Neben der Fokussanierung erfolgt die Therapie mittels empirischer Breitbandantibiotikagabe (45).

1.4.2 Primäre maligne Lebertumoren

1.4.2.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Bis zu 70% bis 85% der primären Leberkarzinome entsprechen dem histologischen Typ des HCC. Weltweit gibt es ca. 750.000 geschätzten Neuerkrankungen im Jahr (46, 47).

Damit ist das HCC die fünfthäufigste Tumorerkrankung weltweit. Die globale Verbreitung des HCC variiert je nach geographischer Lage und der Prävalenz der vor Ort jeweils dominierenden Risikofaktoren. Bedingt durch endemisch hohe Hepatitis B und Hepatitis C Infektionen sind bis zu 83% der globalen HCC Erkrankungen in Südamerika, Asien oder auf dem afrikanischen Kontinent gelegen (48). In Europa, Nordamerika und Japan liegt die Inzidenz deutlich niedriger (47, 49). In Deutschland lag die von der WHO geschätzte altersstandardisierte Inzidenz des HCC im Jahre 2012 bei 7.2/100.000 Einwohner für Männer und bei 2.3/100.000 Einwohner für Frauen. Als Todesursache infolge einer Krebserkrankung rangiert das HCC weltweit an zweiter Stelle und wird für nahezu 746.000 Todesfälle im Jahr 2012 (9.1% aller Krebs Todesfälle) verantwortlich gemacht. In den letzten 20 Jahren hat die Inzidenz des HCCs aufgrund der steigenden Zahl der Patienten mit Leberzirrhose als Folge einer chronischen Virushepatitis B oder C kontinuierlich zugenommen. Alle Erkrankungen, die zu einer Leberzirrhose führen, stellen auch Ursachen für die Entwicklung HCC dar. Nahezu 90% aller HCC in der westlichen Welt treten in einer zirrhotisch veränderten Leber auf (bis zu 4% der Zirrhosepatienten pro Jahr). Die Leberzirrhose zählt daher als Präkanzerose (46). Das größte HCC-Risiko haben Zirrhosepatienten auf Boden einer chronischen Hepatitis B, dies entspricht weltweit 53% aller HCCs. Das geschätzte Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines HCC bei chronisch HBsAg-positiven Patienten liegt bei 20–25%. In einer Fall-Kontrollstudie von Zhang *et al.* aus China wurde eine die Assoziation einer HBV-Infektion mit dem Auftreten eines HCC mit einer Odds-Ratio von 31.22 ermittelt (50). Die Hepatitis C assoziierte Leberzirrhose

ist weltweit für etwa 25% der HCC Entstehung verantwortlich und insbesondere in Europa, Nordamerika und Japan mit 50% bis 70% (47) führende Ursache (46, 49). Weitere wichtige Ätiologien für Leberzirrhosen sind die alkoholtoxische Steatohepatitis (ASH) und mit steigender Inzidenz die meist im Rahmen des metabolischen Syndroms auftretende nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH). In Deutschland liegen 52% der Leberzirrhosen eine ASH zugrunde und 6% eine NASH (51). Darüber hinaus können Leberzirrhosen bedingt durch angeborene Stoffwechselerkrankungen wie die hereditäre Hämochromatose mit einem 200-fach erhöhten HCC Risiko einhergehen. Auch Autoimmunhepatitiden und die primär biliäre Zirrhose (PBC) sind bedeutende Risikofaktoren. Symptome sind unspezifisch und treten meist erst in fortgeschrittenen Stadien auf. Zu ihnen zählen rechtsseitige Oberbauchschmerzen, Völlegefühl, Fieber und Gewichtsverlust. Als Tumormarker und labordiagnostischer Verlaufsparemeter wird standardmäßig das AFP (Alpha-Fetoprotein) bestimmt (52). Mittel der Wahl zu Früherkennung von HCC Herden ist der Ultraschall mit einer Spezifität von über 90% eine Sensitivität von 58% bis 89%. Entscheidend für die Charakterisierung eines HCCs in der Bildgebung ist der Nachweis eines typischen Perfusionsverhaltens mithilfe dynamischer und kontrastmittelverstärkte bildgebender Verfahren, wie der Farbduplex- und KM-Sonografie, MRT- und triphasischen Kontrastmittel-CT. Ziel ist der Nachweis arterieller Hypervaskularisation mit raschem Auswaschen des Kontrastmittels und relativer Kontrastumkehr zum umgebenden Leberparenchym (52). Als mögliche Behandlungsmethoden mit kurativem Ansatz bieten sich die Leberresektion und die Lebertransplantation an. Entscheidend bei Zirrhose ist die funktionelle Leberreserve. Dabei spielt die Tumorausbreitung sowie der Grad der Leberschädigung eine entscheidende Rolle. Tumoren ohne begleitende Schädigungen des tumorfreien Parenchyms sollten durch Leberresektion behandelt werden. Bei Tumoren mit einhergehender Zirrhose sollte eine stadiengerechte Therapie nach Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC)-System angestrebt werden. Die beste Behandlungsoption für ein HCC im sehr frühen Frühstadium (0) ist die Leberresektion. Für das frühe Stadium (A) ist am besten eine perkutane Ethanol Injektion (PEI) und die Transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder die Lebertransplantation in Anbetracht der MILAN Kriterien geeignet. Im mittleren Stadium (B) werden lokale ablativ Therapieverfahren wie Radiofrequenzablation (RFA) empfohlen. Liegt das fortgeschrittene Stadium (C) vor, werden systemische Therapieansätze mit Sorafenib empfohlen. Im Stadium (D) kommen nur noch supportive Therapiemaßnahmen in Frage (53).

Kommentiert [RF1]: n

1.4.2.2 Cholangiozelluläres Karzinom (CCC)

Cholangiozelluläre Karzinome (CCC) stellen die zweithäufigsten Lebertumoren nach dem HCC dar und ca. 3% aller gastrointestinalen Tumoren (54). Die Inzidenzen für das CCC variieren weltweit stark in Abhängigkeit von den vor Ort vorherrschenden Umweltfaktoren, Genetik und anderen Risikofaktoren (55). Man unterteilt CCCs in intrahepatische (ICC) und durch die Gallengänge zweiter Ordnung getrennte extrahepatische CCC (ECC). Die Extrahepatischen wiederum können in Klatskin-Tumore und distale CCC unterteilt werden. Die Ausbreitung der Klatskin-Tumore wird nach der Bismuth-Corlette Klassifikation in Typ I bis IV eingeteilt. (56). Über 90% der CCC sind Adenokarzinome. Es existieren unterschiedliche histologische Klassifikationen für intra- und extrahepatische CCC von der WHO (54). Darüber hinaus existieren kombinierte HCC und CCC, die etwa 1% bis 15% aller CCC ausmachen (54). Aufgrund der unterschiedlichen Häufigkeit, Pathobiologie und Therapie sollten intrahepatische, perihiliäre und extrahepatische CCC als separate Entitäten betrachtet

werden (54). In Europa ist die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) häufigster Risikofaktor für die Entwicklung des CCC (57). Ein weiterer für die CCC prädisponierender Risikofaktor sind Choledochuszysten. Diese kongenitalen Fehlbildungen der Gallengänge gehen mit einem 20 bis 30-fach erhöhten Risiko ein CCC zu entwickeln einher (58). Des Weiteren häufen sich Hinweise auf eine Assoziation der Leberzirrhose auf Boden einer Hepatitis B Virus- und Hepatitis C Virusinfektion mit einem höheren CCC Risiko (59, 60). Weitere Risikofaktoren sind verschiedene genetische Polymorphismen, Alkoholabusus, Adipositas und Diabetes Mellitus Typ 2 (59). Verantwortlich für viele Fälle von CCC ist das ehemals zwischen 1930 und 1950 verwendete Röntgenkontrastmittel Thorotrast. Es wurde v.a. für die Arteriographie verwendet und bestand aus einer kolloidalen Lösung von Thoriumdioxid. Das radioaktive ^{232}Th , wurde in den Organen des retikuloendothelialen Systems, wie der Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark gespeichert und weist dort eine erhebliche Kanzerogenität auf. Insbesondere CCCs und Gallenblasenkarzinome traten deutlich häufiger auf (61).

Klinisch stellen sich Patienten mit perihilärer oder extrahepatischer CCC mit typischen Symptomen der biliären Obstruktion vor. Sehr häufig befinden sich Patienten mit eher proximalen intrahepatischen oder perihiliären Tumoren, die bloß einen Gallengang verschließen, bereits in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung bei der Diagnosestellung (54). CA19-9 ist der am häufigsten verwendete Serumtumormarker. CA19-9 ist bei bis zu 85% der Patienten mit CCC erhöht und besitzt abhängig vom cut-off Wert eine Sensitivität von 40-70% und eine Spezifität von 50% bis 80%. Neben dieser niedrigen Spezifität und Sensitivität ist CA19-9 auch bei allen nicht-malignen Ursachen einer Cholestase erhöht. Die apparative Bildgebung ist die Hauptmodalität zur Diagnosestellung des CCC (54). Eine Gallengangsdilatation im Ultraschall, insbesondere im Zusammenhang mit einer Läsion und passende klinische Anamnese ist suspekt für ein CCC (54). Die Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ) schlägt eine Klassifikation des ICC nach radiomorphologischen Wachstumsmustern vor. Dabei wird zwischen dem mit 79% bis 86% der Fälle prädominanten „masse-bildenden-Typ“, dem „periduktal infiltrierenden Typ“ und „intraduktalen Typ“ unterschieden (62). Für die Beurteilung der lokalen Ausbreitung des Tumors in den Gallengängen und des damit verbundenen Resektionsausmaßes ist das MRCP sehr wichtig. Die Vorteile der MRCP gegenüber der endoskopischen retrograden Cholangiopancreatografie (ERCP) und der perkutanen transhepatischen Cholangiografie (PTC) sind die fehlende Invasivität und Überlegenheit im Differenzieren zwischen CCCs und benignen Strikturen. Vorteile der ERCP und PTC sind, dass sie eine zytologische Probenentnahme und das Einsetzen von Stents zur Entlastung von biliären Obstruktionen erlauben (54). Die Resektabilität von ICCs ist definiert als die Möglichkeit den gesamten Tumor, in kurativer Intention, im Gesunden (R0) zu entfernen und dabei eine ausreichende funktionelle Restleber zu hinterlassen (63). Sie ist die einzige kurative Therapieoption, wobei weniger als ein Drittel der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung resektabel sind (54). Die 5-Jahres Überlebensrate nach einer Leberresektion beträgt bei dem ICC 30% bis 40%. Bei etwa 50% bis 60% der Patienten treten Rezidive in der Leber auf (63). Bisher liegt keine Evidenz über den Nutzen einer adjuvanten Chemo- oder Radiotherapie für primär resektable CCC vor. Fortgeschrittene Stadien werden mittels systemischer Chemotherapie palliativ behandelt (54).

1.4.3 Sekundäre maligne Lebertumoren

Lebermetastasen sind die häufigste maligne Leberläsion und die Leber nach Lymphknoten die zweithäufigste Lokalisation für Metastasen. Aufgrund der Drainage über die Pfortader, stehen dabei Metastasen aus dem Gastrointestinaltrakt an erster Stelle. Dazu gehört mit 40 % das kolorektale Karzinom, sowie das Magen- (>20%) und Pankreaskarzinom (20%). Andere Tumoren, die ebenfalls in die Leber metastasieren sind Mamma- (10%) und Bronchialkarzinom (10%), sowie seltene neuroendokrine Tumoren (NET) oder Nierenzellkarzinome. Das Vorliegen von Lebermetastasen beeinflusst die Überlebenswahrscheinlichkeit eines Patienten signifikant, daher ist eine frühzeitige Detektion der Metastasen wegweisend für eine weitere Therapieplanung. Die Ultraschalluntersuchung ist die für das Screening am häufigsten verwendete Modalität und weist eine Sensitivität von 43–65% auf, kontrastmittelverstärkt („contrast-enhanced ultrasound“, CEUS) liegt sie bei 80% bis 90% für die Detektion von Lebermetastasen. Metastasen kommen echoarm, echo-reich, echofrei (zystisch), iso-echogen zum Leberparenchym oder auch inhomogen zur Darstellung. Größere Läsionen sind oft von einem echoarmen Randsaum umgeben, dem sogenannten Halozeichen. Für die primäre Diagnostik, das Staging und die Verlaufskontrolle der onkologischen Patienten stellt die CT eine unentbehrliche Modalität dar. Die Sensitivität des CTs liegt bei bis zu 85%, sinkt jedoch bei Läsionen, deren Durchmesser weniger als 10 mm beträgt. Der hohe Weichteilkontrast der MRT bei kleinen Leberläsionen unter 10mm Durchmesser ermöglicht eine signifikant bessere Detektionsrate im Vergleich zur CT (64). Die Therapie der Metastasen ist multimodal ausgerichtet und hängt stark von dem Primarius, dem zeitlichen Verhältnis des Auftretens zum Primarius und Anzahl der Metastasen ab. Bei einigen Tumorentitäten gilt die chirurgische Resektion derzeit als Goldstandard für die Therapie in kurativer Absicht und sollte auch immer in kurativer Intention als R0-Resektion angestrebt werden. In manchen Situationen kann jedoch auch eine palliative Resektion gerechtfertigt sein. Dies kann beispielsweise der Fall sein bei ausgeprägten klinischen Beschwerden wie Schmerzen oder einer unteren Einflusstauung bedingt durch eine große Metastase. Ein zweizeitiges chirurgisches Vorgehen, bei dem zunächst ein Downstaging zur Erlangung sekundärer Resektabilität vorgenommen wird, ist auch möglich (65). Insbesondere Patienten mit kolorektalen Metastasen profitieren von einer Resektion. Nach Resektion beträgt die krankheitsspezifische 5-Jahresüberlebensrate 37% bzw. 42% (66). Bei solitären Metastasen ist das 5-JÜR bis zu 71%. Allerdings sind die Metastasen nur bei 20% der Patienten primär resektabel (67). Eine Zunahme der Resektabilität durch neoadjuvante Chemotherapie, zweizeitige Resektionen und ischämische Präkonditionierung mittels Pfortaderembolisation (PVE) ist daher anzustreben (68). In Fällen, bei denen eine operative Leberbehandlung aus medizinischen oder technischen Gründen nicht mehr möglich ist, haben sich interventionell-radiologische Verfahren wie die Chemo-, Thermo- oder Radioablation mit oder ohne vor- oder nachgeschalteter Chemotherapie als palliative Verfahren etabliert (69).

1.5 Die Chirurgische Therapie

1.5.1 Präoperative Diagnostik

Entscheidend für die Planung einer Leberresektion ist die Einschätzung der hepatischen Grunderkrankung, des postoperativ verbleibenden funktionellen Restleberparenchyms, sowie die Beurteilung der onkologischen und technischen Resektabilität eines Tumors (70). Bei Patienten mit normaler Leberfunktion ist eine

Resektion von bis zu 75% bzw. 6 Lebersegmenten möglich. Das Resektionsvolumen sollte jedoch bei Patienten mit vorgeschädigtem Leberparenchym aufgrund von beispielsweise Steatosis hepatis, Leberfibrose oder Leberzirrhose kleiner ausfallen, da hier ein größeres Risiko für eine hepatische Dysfunktion postoperativ besteht (71, 72). Wichtig ist daher eine objektive Einschätzung der für eine Leberresektion geeigneten Patienten und Identifikation derer mit erhöhter Wahrscheinlichkeit für das Auftreten postoperativer Komplikationen.

1.5.1.1 Funktionsdiagnostik

Verschiedene biochemische Laborparameter dienen sowohl der präoperativen Funktionsüberprüfung der Leber, als auch der postoperativen Verlaufskontrolle. Routinemäßig wird die Aspartat-Aminotransferase (AST) und die Alanin-Aminotransferase (ALT) bestimmt, die Auskunft über die hepatozelluläre Integrität geben. Die Synthesefunktion der Leber wird über die Messung der Prothrombinzeit (Quick, INR), Albumin und Thrombozytenzahl bestimmt. Der Bilirubingesamtwert, die alkalische Phosphatase (AP) und das Gamma-Glutamat-Transferase (γ -GT) dienen als Cholestaseparameter, die bei hochgradigen Obstruktionen der Gallengänge ansteigen. Allerdings ist zu beachten, dass die Leber eine hohe funktionelle Reserve besitzt und daher bei beginnender Zirrhose bestimmte Parameter noch normal bzw. geringfügig verändert sein können (70, 73). Das postoperative Risiko für Komplikationen, Morbidität und Mortalität für Patienten mit Lebererkrankungen kann mithilfe des Child-Turcotte-Pugh Scores (allgemein als Child-Score bezeichnet; CTP) und dem „Model for End-stage Liver Disease“ (MELD) Score evaluiert werden. Der CTP wird anhand fünf Kriterien bestehend aus drei Laborwerten und zwei klinischen Parametern erhoben; Serum-Bilirubin gesamt, Serum-Albumin gesamt, INR sowie klinische Parameter wie hepatische Enzephalopathie und Aszites im Ultraschall (**Tabelle 1**). Es werden je Parameter 1-3 Punkte vergeben, so dass ein Gesamtpunktzahl Score von 5 bis 15 erreicht werden kann. Anhand der Punktzahl erfolgt die Einteilung in die CTP-Stadien A bis C (74). Die MELD Klassifizierung basiert rein auf laborchemische Parameter. Serum-Bilirubin, Kreatinin und INR werden dafür bestimmt. Der Score liegt zwischen sechs und 40 Punkten. Je höher der Wert, desto höher die Wahrscheinlichkeit, binnen drei Monaten ohne Transplantation zu sterben, dabei gilt: MELD < 10 geringes Risiko, MELD 10 – 15 mittleres Risiko, MELD > 15 großes Risiko (75, 76). Darüber hinaus kann mithilfe verschiedener dynamischer Funktionstests, die an unterschiedlichen Punkten der hepatischen Physiologie ansetzen, die funktionelle Reserve, d.h. das funktionstüchtige Leberparenchym, quantifiziert werden. Ziel ist es, dass maximal mögliche Resektionsvolumen mit geringstem Risiko einer postoperativen Leberinsuffizienz zu errechnen (77). Der Indocyaningrün (ICG) Clearance Test ist einer der am häufigsten verwendeten Funktionstests. ICG bindet sich an im Blut an Albumin und Lipoproteine und wird weder metabolisiert, noch weist es eine enterohepatische Zirkulation auf. Die Übergangsgeschwindigkeit des ICG vom Plasma in die Galle reflektiert den energetischen Zustand der Hepatozyten und ist ein Maß für die Leberdurchblutung (78). Weitere Test sind die Galaktose-Eliminationskapazität (GEK), ^{13}C -Methacetin-Atemtest (auch maximum Liver function capacity LiMAX-Test genannt) und die Serum-Hyaluronsäurekonzentration. (77, 79).

Kriterien	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit
Serum-Bilirubin gesamt	< 2.0	2.0-3.0	>3.0	mg/dl
Serum-Albumin	>3.5	2.8-3.5	<2.8	g/dl
INR-Wert	<1,7	1,71 - 2,20	>2,20	-
Aszites im Ultraschall	Keiner	Leicht	Mittelgradig	-
Hepatische Enzephalopathie	Keine	Stadium I-II	Stadium I-V	-

Tabelle 1 Child-Turcotte-Pugh Score, es werden jeweils 1-3 Punkte vergeben werden, so dass ein Score von 5 bis 15 Punkten erreicht werden kann. Interpretation: Grad A=5-6 Punkte; Grad B=7-9 Punkte; Grad C=10-15 Punkte (74).

1.5.1.2 Bildgebung

Bildgebende diagnostische Verfahren sind unentbehrlich für die Diagnosestellung, die Operationsplanung, sowie Evaluation des Lebervolumens bzw. des geplanten postoperativen Residualvolumens der Leber. Gängige verwendete Verfahren sind die Abdomensonografie oder die Kontrastmittel-Sonografie und Schnittbildverfahren wie die CT oder MRT. Vorteile der Sonografie sind, dass sie kostengünstig ist und deren sehr hohe Verfügbarkeit (80). Die Abdomensonografie eignet sich insbesondere zur Untersuchung hinsichtlich der Beschaffenheit des Leberparenchyms wie beispielsweise das Vorhandensein einer Leberzirrhose oder Fettleber. Es besitzt eine geringe Sensitivität und Spezifität für die Beurteilung fokaler Leberläsionen, jedoch sind Sensitivität und Spezifität des Kontrastmittel-Ultraschalls (CEUS) vergleichbar mit der CT und MRT (81). Zur Beurteilung der Ausbreitung der hepatischen Läsion und Lagebeziehung zu anderen anatomischen Strukturen, z.B. im Rahmen einer Staginguntersuchung oder der Operationsplanung ist die CT das Verfahren der Wahl (80). Zudem wird es für die Lebervolumetrie, d.h. Berechnung des Lebervolumens und des relativen funktionellen Residualvolumens der Leber verwendet (72). Das Kontrastmittel (KM)-CT dient der Charakterisierung der hepatischen Läsionen anhand des KM-Enhancement (Anfluten) in unterschiedlichen Zirkulationsphasen des KM in der Leber. Zur genaueren Charakterisierung eignet sich die MRT. Diese zeichnet sich durch den hohen Weichteilkontrast aus und ermöglicht so die Detektion sehr kleiner Läsionen und eine bessere Abgrenzung zu pseudotumoröse Läsionen wie fokale Fetteinlagerungen. Darüber hinaus werden mithilfe dieser Schnittbildverfahren 3D-Darstellungen der Leber erzeugt, die einer besseren Operationsplanung dienen (80, 82).

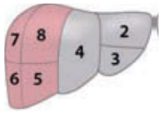
1.5.2 Operatives Vorgehen

Mit Abschluss der präoperativen Diagnostik und Feststellung der Resektabilität eines Lebertumors tritt die chirurgische Therapie in den Vordergrund. Ziel einer Therapie in kurativer Intention ist eine radikale Tumorresektion *in sano*.

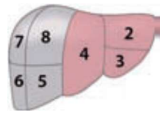
1.5.2.1 Anatomische Voraussetzungen

Leberresektionen werden nach Möglichkeit entlang der anatomischen Grenzen durchgeführt. Dies setzt eine genaue Kenntnis funktionell-anatomischer Gliederung der Leber voraus. Allgemein werden anatomische oder typische Resektionen von atypischen Resektionen unterschieden. Anatomische Resektionen orientieren sich an der intrahepatischen Segmentaufteilung, die anhand der Versorgung jedes Segments durch je einen Ast der V. portae, Lebervenen und der zusammen mit ihnen verlaufenden Äste der A. hepatica und des Ductus choledochus definiert sind. Die Resektionsgrenzen verlaufen folglich entlang der Segmentgrenzen. Im Gegensatz dazu findet die Differenzierung funktioneller Lebersegmente bei den atypischen oder Keilresektionen keine Berücksichtigung. Sie orientieren sich lediglich an meist leberkapselnah gelegenen pathologischen Befunden und können Segmentgrenzen überschreiten. Mit dem Ziel die unterschiedliche Nomenklatur der hepatischen Anatomie und Resektionen zu vereinheitlichen, wurde von einem wissenschaftlichen Komitee der International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBH) „Die Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections“ veröffentlicht. Diese basiert auf der von Couinaud beschriebenen Anatomie und ändert lediglich die Terminologie der Leberresektion und ist international anerkannt. Differenziert werden hierbei Leberresektionen erster, zweiter und dritter Ordnung. Resektionen erster Ordnung sind die linke und rechte Hemihepatektomie, bei denen die Segmente 2-4, bzw. 5-8 entfernt werden. Rechts anteriore (Segmente 5, 8) und posteriore (Segmente 6, 7), links mediale (Segment 4) und laterale (Segmente 2, 3) Sektorektomie, sowie die erweiterten Hemihepatektomien rechts (Segmente 4-8) und links (Segmente 2-5, 8) werden als Resektionen zweiter Ordnung bezeichnet. Segmentektomien und Bisegmentektomien, also die Resektion von einem oder zwei Segmenten, gelten als Resektionen dritter Ordnung (83).

Resektion erster Ordnung

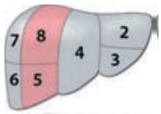


Hemihepatektomie
rechts

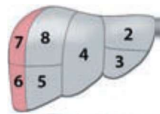


Hemihepatektomie
links

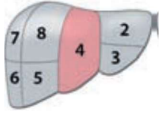
Resektion zweiter Ordnung



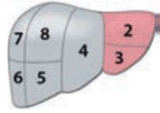
Rechts anteriore
Sektorektomie



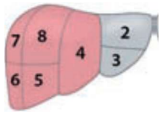
Rechts posteriore
Sektorektomie



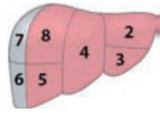
Links mediale
Sektorektomie



Links laterale
Sektorektomie

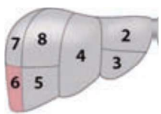


Erweiterete
Hemihepatektomie
rechts

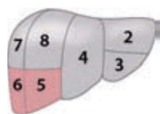


Erweiterte
Hemihepatektomie
links

Resektionen dritter Ordnung



Segmentektomie



Bisegmentektomie

Abbildung 5 Brisbane-Klassifikation der Leberresektion (83). Die zu resezierenden Segmente sind schattiert dargestellt.

1.6 Postoperative Komplikationen in der Leberchirurgie

Wie bei allen chirurgischen Eingriffen wird der Erfolg von leberchirurgischen Operationen einerseits abhängig gemacht von der kompletten und erfolgreichen Resektion des erkrankten Organteiles, andererseits vom Auftreten von postoperativen Komplikationen. Die Komplikation nach chirurgischen Eingriffen wurde von Dindo *et al.* als "jegliche Abweichung von dem idealen postoperativen Verlauf, welches weder direkte Folge des Eingriffs ist noch das Ausbleiben der Heilung" (84) definiert. Um einen Erfolg oder auch Misserfolg objektiv darstellen zu können ist es notwendig Komplikationen klar zu definieren und dadurch auf standardisierte und reproduzierbare Weise auswertbar zu machen. Eine objektive Definition von Komplikationen ermöglicht neben der Beurteilung des individuellen Verlaufes auch eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen verschiedenen Kliniken, verschiedenen Therapieformen und innerhalb einer Klinik im zeitlichen Verlauf (85). Neben der genauen Definition einer Komplikation ist es auch wichtig die klinische Beeinträchtigung des Patienten in Schweregrade einzuteilen. Die Schweregradeinteilung der Komplikationen lässt

anhand ihrer therapeutischen Konsequenz objektiveren, meist sind diese Informationen im Klinikalltag schnell verfügbar

Betrachtet man den Begriff „Komplikation“ näher, lässt dieser sich in allgemeine Komplikationen und spezielle Komplikationen bezüglich einer bestimmten Operationsart, unterscheiden. Allgemeine Komplikationen einer Operation sind Komplikationen, die nach jedwedem Eingriff auftreten können und sind definitionsgemäß nicht spezifische Folge des Eingriffes. Als Beispiel dient der Harnwegsinfekt, Myokardinfarkt und Pneumonien, Darmatonie, Pleuraerguss, Aszites, Thromboembolien und Luftembolien (8). Spezielle Komplikationen im Rahmen von Leberresektionen sind Komplikationen, die aus der Verletzung der Gallenwege resultieren: Galleleckagen (Bile Leakage), Biliom, Hämobilie, Bilioperitoneum. Störungen der Leberfunktion mit Ausbildung einer akuten Leberinsuffizienz (PHLF) führen zum hepatorenenalen Syndrom und Multiorganversagen. Des Weiteren kommt es durch Störung der Syntheseleistung der Leber zu Gerinnungsstörungen und Hämorrhagien. Schließlich ist die postoperative Hämatombildung und Nachblutung (PHH) eine spezifische Komplikation der Leberchirurgie (5, 8).

In Anbetracht der erhöhten Mortalität und Morbidität der Patienten mit Komplikationen nach Leberresektionen sind einheitliche und leicht anwendbare Definitionen dieser Komplikationen der Schlüssel zu einem angemessenen postoperativen Management. Denn diese ermöglichen durch zielgerichtete Diagnostik eine frühe Identifikation der betroffenen Patienten, sowie deren effektivere Behandlung (8, 86). Aus diesem Grund etablierte die internationale Studiengruppe für Leberchirurgie (ISGLS) für die spezifischen Komplikationen „postoperative Leberinsuffizienz“ (PHLF), „Galleleckage“ (Bile Leakage) und „postoperativer Hämorrhagien“ (posthepatectomy haemorrhage, PHH) neue Definitionen. Im Folgenden wird ein Überblick über diese neuen Definitionen gegeben.

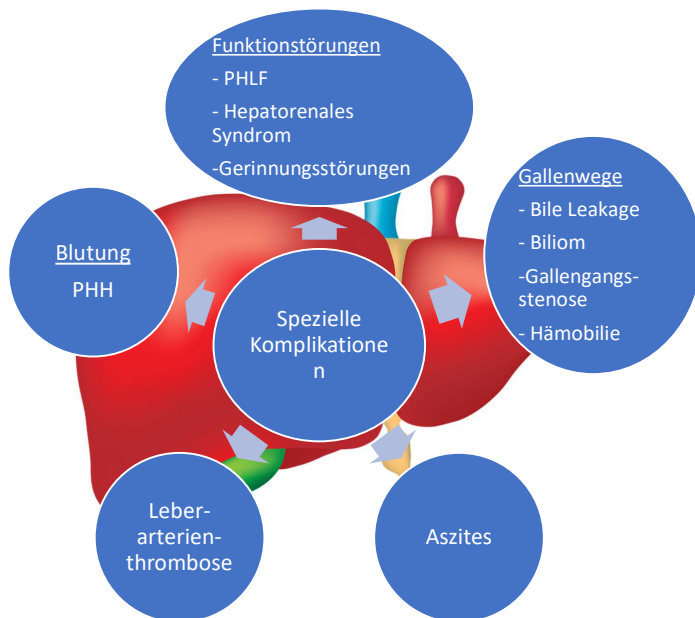


Abbildung 6 Spezielle Komplikationen der Leberresektion

1.6.1 ISGLS Definition für PHLF

Die postoperative Leberinsuffizienz wird von der ISGLS definiert als eine eingeschränkte Syntheseleistung sowie Exkretions- und Detoxifikationsfunktion der Leber, die durch einen erhöhten INR Wert mit begleitender Hyperbilirubinämie an oder nach dem fünften Postoperativen Tag charakterisiert. Es gelten die für das jeweilige Labor gültigen Referenzwerte, einen festgelegten Cut-off gibt es nicht. Eine Gallenwegsobstruktion als Ursache für die Hyperbilirubinämie sollte ausgeschlossen werden. Es werden drei Schweregrade A, B und C unterschieden, abhängig von der notwendigen Therapieweise. Bei Grad A liegen ausschließlich veränderte Laborparameter vor, jedoch ist keine Veränderung des perioperativen Managements notwendig. Liegt eine PHLF Grad B vor, kann eine Verlegung auf die Wach- oder Intensivstation erwogen werden. Nichtinvasive zusätzliche therapeutische Maßnahmen sind die Verabreichung von gefrorenem Frischplasma (FFP), Prothrombin-Konzentraten (PPSB), Antithrombin III (AT III), Albumin, Diuretika oder die nichtinvasive Beatmung. Eine PHLF Grad C beinhaltet zusätzlich invasive Therapiemaßnahmen sowie die Verlegung auf die Intensivstation mit invasiver Ventilation, Dialyse oder die Notwendigkeit der Lebertransplantation (14). Wichtigster patientenbezogener Risikofaktor für die Entwicklung einer PHLF ist eine vorbestehende Leberparenchymschädigung beispielsweise durch Steatose, Zirrhose und Cholestase. Eine Cholangitis und chronische Infektionen gelten ebenfalls als Risikofaktoren, genau wie die portale Hypertension (87). Auch ein geringes postoperatives Residualvolumen der Leber ist ein Risikofaktor, dabei kann bei gesundem Lebergewebe maximal 80% reseziert werden, um die Entwicklung eines PHLF zu vermeiden, bei vorgeschädigtes Parenchym sollte zu maximal 60%-70% reseziert werden (88).

Schweregrad	Diagnostik ab 5. Tag	Therapie
A	INR↑ Bilirubin↑	regulär
B	INR↑ Bilirubin↑	intensiviert, nicht-invasiv
C	INR↑ Bilirubin↑	invasiv

Tabelle 2 Konsensus-Definition und Einteilung des PHLF.

1.6.2 ISGLS Definition für Galleleckage

Die ISGLS vereinheitlichte die Definition für das Galleleck (Bile Leakage) als einen Bilirubinwert in der Drainagenflüssigkeit, der dreimal höher als die Serumkonzentration an oder nach dem dritten postoperativen Tag ist, oder die Notwendigkeit einer radiologischen oder operativen Intervention wegen einer Galleansammlung oder Galleperitonitis. Der Schweregrad wird unterteilt in Grad A, welche keine Änderung in der Patientenführung erforderlich macht. Weiterhin werden unterschieden Grad B, bei dem zusätzliche Therapien wie endoskopische oder radiologische Interventionen angewendet werden. Ein Grad A Galleleck, das eine Drainage länger als eine Woche benötigt, sollte als Grad B eingestuft werden. Grad C erfordert eine Relaparotomie (15). Eine gute Möglichkeit die Entstehung eines Gallecks zu verhindern ist es, dieses schon intraoperativ zu detektieren und zu beheben, denn die Behandlung eines

persistierenden Gallecks ist erfahrungsgemäß schwierig (89, 90). Galleckagen treten häufig nach Leberresektionen auf und sind eine wesentliche Ursache für postoperative Morbidität, Mortalität und mit einer verlängerten Hospitalisation assoziiert (8, 91, 92). Die Inzidenz für Galleckagen nach Leberresektionen ohne Bilio-enterische Anastomosen reicht von 3.6% bis 12% und nach Hepatojejunostomien 0,4% bis 8% (15). Austrittsort der Galle sind die hepatische Resektionsoberfläche, Verletzungen der Gallengänge oder Insuffizienz bilio-enterische Anastomosen (15). Hat das Gallensekret keinen Abfluss über eine intraabdominelle Drainage kann ein Biliom oder eine diffuse gallige Peritonitis entstehen (93).

Schweregrad	Diagnostik ab 3. Tag	Therapie
A	↑Bilirubin in Drainage/intra-abdominelle Gallenflüssigkeit	nicht-invasiv
B	↑Bilirubin in Drainage/intra-abdominelle Gallenflüssigkeit	intensiviert, invasiv (ohne Relaparotomie)
C	↑Bilirubin in Drainage/intra-abdominelle Gallenflüssigkeit	Relaparotomie

Tabelle 3 Konsensus-Definition und Einteilung des Gallecks (Bile Leakage).

1.6.3 ISGLS Definition für Hämorrhagien nach Leberresektion

Nachblutungen zählen zu den allgemeinen Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen. Betrachtet man jedoch Nachblutungen speziell nach Leberresektionen, fehlten bislang einheitliche Definitionen und Schweregradeinteilungen. Mit der Veröffentlichung der Konsensus-Definition für post-hepatectomy hemorrhage im Jahr 2011 ermöglichte die ISGLS eine standardisierte Dokumentation dieser Komplikation. So wurden zunächst die bisher verwendeten Begriffe „Nachblutung“, „Blutung“ und „Hämorrhagie“ durch den Terminus Postoperative Hämorrhagie (post-hepatectomy hemorrhage- PHH) ersetzt.

Zu den Kriterien einer PHH zählt die postoperative Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) bei sinkendem Hämoglobinwert (Hb) und, oder die Notwendigkeit einer invasiven Intervention.

Diese intra-abdominal gelegenen Blutungen können bedingt sein durch arterielle Läsion, venöse Blutungen, oder aus dem Parenchym der Restleber ausgehen und treten meist innerhalb von 48 Stunden nach dem Eingriff auf. Obgleich solche PHH selten sind, ist die PHH eine der denkbar schwerwiegendsten Komplikationen der Leberchirurgie mit hoher Mortalität (4, 8-10).

Die Konsensus-Definition für PHH der ISGLS aus dem Jahr 2011 orientiert sich an dem postoperativen Hb-Abfall um >3 g/dL von der unmittelbar nach der Operation vorliegenden Ausgangswert und/oder der therapeutischen Konsequenz eines Hb-Abfalls wie die Transfusion von EKs und/oder die Notwendigkeit einer invasiven Intervention der Blutungsquelle mittels radiologischer Embolisation oder Relaparotomie. Voraussetzung für die Diagnosestellung einer PHH ist der Nachweis einer intraabdominellen Blutung, die sich entweder als Blutverlust über eine intraabdominelle Drainage, den Nachweis eines intraabdominellen Hämatoms oder den radiologischen Nachweis (Sonografie, CT und Angiografie) einer aktiven Blutung darstellt. Andere Blutungsquellen sollten ausgeschlossen werden. Patienten, die

keinen den Nachweis einer aktiven Blutung besitzen (fallender Hb-Wert, Blutverlust über Drainage oder in der Bildgebung) oder direkt nach der Operation maximal zwei EKs wegen des intraoperativen Blutverlustes erhalten haben, entsprechen *nicht* der Definition für PHH.

Abhängig von der Form der Intervention werden drei Schweregrade PHH Grad A, PHH Grad B und PHH Grad C unterschieden:

PHH Grad A Bedarf nach Definition der Transfusion von maximal zwei EKs. Diese Patienten sind meist durch einen asymptomatischen und geringfügigen Hämoglobin-Abfall gekennzeichnet. Sie können außerdem erfolgreich mit dem temporären Absetzen ihrer Antikoagulation und einer intravenösen Flüssigkeitstherapie begegnet werden. Im Allgemeinen entwickeln Patienten mit Grad A PHH keine klinischen Symptome und können auf einer chirurgischen Normalstation behandelt werden.

Die Grad B PHH ist definiert als eine Blutung, die eine Transfusion von mehr als zwei EKs benötigt. Außerdem werden zur Beendigung einer medikamentösen Antikoagulation gegebenenfalls die Gabe von Gerinnungssubstitution (Fresh Frozen Plasma (FFP), Gerinnungsfaktoren, Prothrombinkomplex (PPSB) Thrombozytenkonzentrat) nötig. Das Management beinhaltet jedoch keine invasive Behandlung. Dies bedeutet, dass Patienten, die einer diagnostischen Angiografie unterzogen werden, ohne therapeutische Embolisation, als PHH Grad B eingestuft werden. Der Hämoglobinabfall im Vergleich zum initialen postoperativen Wert überschreitet bei Patienten mit PHH Grad B mehr als 3mg/dl. Häufig liegt eine intra-abdominelle Flüssigkeitsansammlungen oder ein Hämatom in der radiologischen Bildgebung vor, sowie ein Blutverlust über abdominelle Drainagen. Diese Patienten präsentieren sich mit Symptomen einer Hypovolämie wie Hypotension, Tachykardie und erniedrigtem zentral venösen Druck (ZVD) bis hin zum prärenalem akuten Nierenversagen. Patienten mit einem PHH Grad B werden für gewöhnlich auf einer Intermediate Care Unit oder Intensivstation überwacht und behandelt.

Patienten, die ein PHH Grad C entwickeln befinden sich in einer lebensbedrohlichen Situation und bedürfen einer invasiven Therapie in Form von einer radiologischen Embolisation oder Relaparotomie zur Kontrolle der Blutung. Die klinische Präsentation dieser Patienten beinhaltet einen Blutverlust über die abdominalen Drainagen sowie einen Hämoglobinabfall >3mg/dL im Vergleich zum postoperativen Ausgangswert. Durch den hohen Blutverlust kann eine hämodynamische Instabilität vorliegen, bei der neben einer Volumensubstitution auch Vasopressoren benötigt werden. Bei einer PHH Grad C kann die Situation der Patienten sich bis hin zum hämorrhagischen Schock mit Multiorganversagen entwickeln, daher sind diese intensivmedizinpflichtig (4, 9, 13). Aufgrund des raschen und potentiell fulminanten Verlaufs der PHH nach Leberresektionen handelt es sich hierbei um eine besonders gravierende Komplikation, die – sobald sie auftritt- nur schwer therapierbar ist. Daher werden die Ursachen, Risikofaktoren und präventive Maßnahmen in dem folgenden Teil näher beleuchtet werden.

	Grad A	Grad B	Grad C
Klinischer Zustand	Nicht eingeschränkt	Eingeschränkt	Lebensbedrohlich eingeschränkt
Klinische Symptome	Nein	Evtl. Hypotension und Tachykardie	Evtl. hämodynamische Instabilität (schwere Hypotension, und Tachykardie) Potentiell hypovolämischer Schock mit Organdysfunktion-/Versagen
Ansprechen auf Transfusion von EKs	Ja	Ja/Nein	Nein
Bedarf diagnostischer Bewertung	Nein	Ja	Ja
Radiologische Beurteilung	Evtl. freie intra-abdominelle Flüssigkeit/Hämatom	Freie intra-abdominelle Flüssigkeit/Hämatom Evtl. aktive Blutung in Angiografie	Freie intra-abdominelle Flüssigkeit/Hämatom Aktive Blutung in Angiografie
Hospitalisation	Meistens nicht verlängert	Meistens verlängert	Verlängert
Spezifische Behandlung	Beenden der Antikoagulation Intravenöse Flüssigkeitsgabe Transfusion von ≤ 2 Einheiten EKs	Beenden der Antikoagulation Intravenöse Flüssigkeitsgabe Transfusion von >2 Einheiten EKs	Beenden der Antikoagulation Intravenöse Flüssigkeitsgabe Transfusion von Einheiten EKs Therapie mit Vasopressoren Embolisation und/oder Relaparotomie

Tabelle 4 Typische klinische Charakteristik von Patienten und Schweregradeinteilung von posthepatectomy hemorrhage (PHH).

Autoren	Jahr	N	Definition	Mortalität
Rahbari et al. (4)	2011	28	Abfall des postoperativen Hb-Levels >3g/dL im Vergleich zum Ausgangswert und/oder EK-Transfusion und/oder invasive Intervention.	PHH Grad B 17% PHH Grad C 50%
Yang et al. (13)	2013	258	Hb-Abfall >3mg/dL in einer Stunde trotz Bluttransfusionen. Relaparotomie bei hypovolämischen Schock trotz Volumengabe, >200ml Blutverlust in 10 min. aus abdomineller Drainage	16,7%
Li et al. (12)	2014	77	Postoperative Nachblutung bei Blutungsgeschwindigkeit in der abdominellen Drainage >100ml/h. Relaparotomie wenn der Quotient zwischen Hb-Wert in Drainage: Blut-Hb >0,5 ist	9,1%
Lim et al. (9)	2014	12	Relaparotomie bei Blutverlust über abdominelle Drainage und/oder radiologische Bildgebung assoziiert mit Hb-Abfall \geq 3mg/dL vom Ausgangswert mit Bedarf an EKs oder hämodynamische Instabilität mit fortlaufendem Transfusionsbedarf.	25%
Balakrishan et al. (10)	2015	9	Abfall des postoperativen Hb-Levels >3g/dL im Vergleich zum Ausgangswert und/oder EK-Transfusion und/oder invasive Intervention	11,1%

Tabelle 5 Angewendete Definitionen für post-hepatectomy haemorrhage (PHH) in der Leberchirurgie Literatur

1.7 Problematik der postoperativen Hämorrhagien

Wichtige Punkte bei der Bewertung einer postoperativen Hämorrhagie (PHH) sind die Lokalisation der Blutung, zugrundeliegende Störungen der Hämostase und Zeitpunkt der Blutung. Die Mehrzahl der Fälle von PHH treten innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Leberresektion auf und sind venöse Blutungen aus der Resektionsfläche der Residualleber (5, 8). In vorhergehenden Studien zeigte sich, dass 29% der Blutungen von Lebervenenästen, 14% von Leberarterienästen und 13% aus Portalvenenästen stammen, zudem 18% von der Zwerchfelloberfläche (13). Blutungen sind auch an anderer Stelle beschrieben unter anderem im Bereich des perihepatischen Ligaments, die Fossa splenica, des Retroperitoneums, der rechten Nebenniere und das Gallenblasenbett (12). Neben einer insuffizienten intraoperativen Hämostase und führt eine eingeschränkte postoperative Hämostase zu Nachblutungen. Gerinnungsstörungen müssen nicht angeboren oder iatrogen verursacht sein. Sie können auch bedingt sein durch eine eingeschränkte Funktion der Restleber, Verbrauchskoagulopathie oder bei Infektionen. Damit zeigt sich schon eine mögliche Verbindung zu den beiden anderen spezifischen Komplikationen PHLF und Bile Leckage. Veränderungen der typischen Gerinnungsparameter wie der Prothrombinzeit bzw. INR oder Thrombozytenzahl treten sehr häufig nach Leberresektionen auf und korrelieren mit dem Ausmaß der Leberresektion. Die postoperative Koagulopathie erreicht ihren Höhepunkt am zweiten bis fünften postoperativen Tag. Die Verlängerung der Prothrombinzeit bzw. des INR ist häufig selbstlimitierend und normalisiert sich in der Regel von selbst bei Patienten ohne Leberzirrhose (5).

Zur Prophylaxe des Auftretens von Blutungen wird eine adäquate chirurgische Dissektionstechnik bei der Parenchymdurchtrennung empfohlen. Der Einsatz von Hämostyptika kann unter Umständen prophylaktisch wirken. Dabei handelt es sich um topisch wirksame Arzneimittel biologischer oder synthetischer Herkunft, deren drei wesentlichen Substanzklassen Fibrin, Kollagene und Cyanoacrylate sind (1). Bei Bedarf müssen postoperativ Gerinnungsfaktoren substituiert werden beziehungsweise Ursachen für eine Gerinnungsstörung therapiert werden. Die Einordnung des klinischen Schweregrades ist komplex und hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie der Erfahrung der Chirurgen, Lokalisation der Blutung, Zeitpunkt, Schwere der und Komorbiditäten des Patienten (9).

Maßnahmen sollten zeitnah ergriffen werden, da sich gezeigt hat, dass die Zeitspanne zwischen Erkennen einer aktiven Blutung und Therapiemaßnahmen ein unabhängiger Risikofaktor für Krankenhausmortalität ist (13).

1.8 Fragestellung

Bislang existieren wenige Studien zu der relativ neuen ISGLS Definition für postoperative Hämorrhagie (PHH) nach Leberresektionen, welche die Wertigkeit der Konsensus-Definition im klinischen Alltag bestätigen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation des Nutzens der neuen ISGLS-Definition für PHH im klinischen Alltag in einem auf Leberchirurgie spezialisierten Zentrum. Die Relevanz und Anwendbarkeit der PHH Definition werden mithilfe einer univariaten Analyse in Hinblick auf die Korrelation der objektiven Parametern Mortalität und Krankenhausverweildauer untersucht.

Das sekundäre Ziel ist die Detektion und Analyse möglicher prädiktiver Faktoren, um besonders gefährdete Patienten und das Auftreten postoperative Hämorrhagien frühzeitig erkennen zu können.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Datenerfassung

Datengrundlage für diese Arbeit war die Leberdatenbank der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim. Die zur Qualitätssicherung konzipierte Datenbank erfasst fortlaufend Patienten, die seit 2004 bis zum heutigen Tage einer chirurgischen Behandlung der Leber aufgrund unterschiedlicher Lebererkrankungen unterzogen wurden. Jeder Patient erhielt eine ihm eindeutig zugeordnete Identifikationsnummer. Für die vorliegende Analyse wurden die Patienten in dem Zeitraum zwischen 2004 und 2014 einbezogen. Für die Auswertung der Daten wurde ein positives Votum des lokalen Ethik-Komitees gemäß **2014-843R-MA**. Die Auswertung erfolgte in dieser Arbeit in retrospektiver Form aus den archivierten Krankenakten. Die Daten der Patienten, wurden zur wissenschaftlichen Dokumentation und vereinfachten Weiterverarbeitung auf Klinikenebene in die Leberdatenbank, basierend auf Microsoft ACCESS® 7.0 eingepflegt.

2.2 Patienten und Daten

In diese Auswertung wurden alle Patienten einbezogen, die den Jahren von 2004 bis 2014 in der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Mannheim aufgrund verschiedener Lebererkrankungen einer Leberresektion unterzogen wurden. Aus den Patientenakten, Wachstationsbriefen und dem patientenbezogenen Befunddokumentationssystem des Klinikums (SAP) wurden soziodemographische Daten, klinische und paraklinische Befunde, Operationsberichte, Anästhesiedokumentationen, Befunde der Pathologie und Daten zum Verlauf des stationären Aufenthaltes ermittelt. Patienten, welche die PHH Kriterien erfüllten, wurden gesondert mittels Aktenstudiums aus dem chirurgischen Zentralarchiv des Universitätsklinikums Mannheim evaluiert. Dabei wurden für die vorliegende Analyse ausschließlich Patienten berücksichtigt, bei denen eine Major- oder Minor-Leberresektion durchgeführt wurde. Dies beinhaltet Standardoperationsverfahren wie die Hemihepatektomie rechts, Hemihepatektomie links, erweiterte Hemihepatektomie links, erweiterte Hemihepatektomie rechts, Zentrale Leberresektion, Linkslaterale Segmentektomie und andere anatomische Resektionen. Leberresektionen im Rahmen von multiviszeralen Operationen und atypische Leberresektionen (z.B. Keilexzisionen und Leberbiopsien) wurden in der Studie nicht einbezogen. Dies führt zu einer Homogenisierung der Kohorte und ermöglicht eine statistisch aussagekräftige Analyse.

Dokumentierte Variablen der Patientencharakteristika beinhalteten Stammdaten wie das Patientenalter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI). Nebendiagnosen wie pulmonale Vorerkrankungen, kardiale Vorerkrankungen, arterielle Hypertonie, renale Vorerkrankungen und das Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ 2 wurden ermittelt. Die präoperative Laboruntersuchung beinhaltet Lebersynthese- und Leberfunktionsparameter wie die Albuminkonzentration, INR, Quick, Cholinesterase (CHE), Aspart-Aminotransferase (ASAT), Alaninaminotransferase (ALAT), Bilirubin gesamt, sowie die Thrombozytenzahl, Erythrozytenzahl, Hämoglobin-Konzentration, Kreatininkonzentration und Elektrolyte (Na^+ , Cl^+ , K^+). Die Beurteilung des perioperativen Risikos der Anästhesie wurde anhand der Kriterien der ASA-Klassifikation dokumentiert. Eine vorbestehende Leberzirrhose wurde nach den CTP-Kriterien in Grad A, Grad B und Grad C eingeteilt sowie nach dem MELD-Score.

Außerdem erhielten alle Patienten präoperativ eine radiologische Untersuchung mittels Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT). Durch die radiologische Einschätzung des Resektionsvolumens wurde eine Leberresektion nur dann durchgeführt, wenn ein Leberrestvolumen von mindestens 25% bis 30% des normalen Lebervolumens gesichert werden konnte. Aufgrund der besseren Übersicht und einer aussagekräftigeren statistischen Auswertung berücksichtigt diese Arbeit allein die Aufteilung der Kohorte in benigne und maligne Erkrankungen. Die in der Datenbank beschriebenen benignen Lebertumoren umfassen Hämangiome, FNH, LCA, Leberzysten und Leberabszesse. Maligne Tumoren der Leber stellten HCC, CCC und Metastasen in der Leber dar.

In Bezug auf die Operation wurden das Ausmaß der Resektion (Major und Minor), das durchgeführte Operationsverfahren (laparoskopisch oder offen), intraoperativer Blutverlust, Anzahl der perioperativ verabreichten Erythrozyten- oder Frischplasmagaben und Durchführung des Pringle-Manövers erfasst. Dabei wurde eine genaue Angabe der resezierten Lebersegmente gemacht, wonach sich die spätere Gruppeneinteilung anhand der Brisbane-Terminologie richtete. Darüber hinaus bestand die Möglichkeit in einem Freitextfeld besondere Operationsereignisse zu vermerken. Im postoperativen Verlauf wurden der Hämoglobinabfall, sowie INR und Bilirubin dokumentiert. Im Hinblick auf Komplikationen wurden folgende allgemeine Operationskomplikationen, die innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage auftraten registriert: Pneumonie, Embolie, Wundinfektionen, kardiovaskuläre Komplikationen, Darmatonie, Venenthrombose und spezielle Komplikationen der Leberresektion wie Hämatome und Abszesse. Biliom/Gallelecks (Bile Leakage), Leberinsuffizienzen (PHLF) und postoperative Hämorrhagien (PHH) wurden nach den ISGLS Konsensusdefinitionen analysiert und klassifiziert. Schließlich wurden Daten zu Mortalität und Morbidität, die Notwendigkeit einer Relaparotomie und die Krankenhausverweildauer ermittelt (siehe Tabelle 6).

Patientenanamnese		
Alter Geschlecht BMI ASA-Klassifikation	Diabetes mellitus Steatosis hepatis Kardiale Vorerkrankung Arterielle Hypertonie	Renale Vorerkrankung Dialysepflicht Pulmonale Vorerkrankung
Onkologische Daten		
Dignität Leberkarzinom: (HCC, CCC, Klatskin-Tumor) R-Status	Lebermetastase Zeitpunkt des Primarius	Benigne Lebererkrankung: (FNH, Hämangiom, Leberzelladenom, Leberzyste)
Präoperative Laborbefunde		
Hb-Konzentration Elektrolyte Kreatinin CRP Gesamtweiß	Bilirubin Albuminkonzentration INR Thrombozytenzahl Cholinesterase	ASAT ALAT MELD-Score Child-Pugh-Score
Operationsdaten		
OP-Verfahren Operationsdauer	Blutverlust Bluttransfusion	Resezierte Lebersegmente RITA/RFA

Operateur Laparotomie Laparoskopie	Pringle-Manöver Pringle-Zeit Pfortaderembolisation	Intraoperative Komplikationen
Postoperativer Verlauf		
LOS Normalstation Anschlusskostaufbau	Transfusion (EK, TK, FFP)	Krankenhausmortalität
Postoperative Komplikationen		
Hämatom Wundinfekt Intraabdomineller Abszess Sepsis Thrombose	Insuffizienz biliodigestive Anastomose Intraabdominelle Blutung Abdominelle Atonie Renale Komplikation Pulmonale Komplikation Kardiale Komplikation	PHH PHLF Bile Leakage Revision Andere Komplikationen

Tabelle 6 Dokumentierte Variablen der Leberdatenbank

2.3 Definition der Parameter

Im Folgenden werden die Definitionen der verwendeten Parameter aufgeführt.

2.3.1 Präoperativ erhobene Parameter

Definition Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index (BMI) ist ein Quotient, welcher das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße abbildet und nach der folgenden Formel berechnet wird: $BMI = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$.

Definition Nebendiagnosen

Pulmonale und kardiale Nebendiagnosen, werden definiert als Diagnosen, die eine regelmäßige medizinische oder therapeutische Intervention, inklusive Dauermedikation benötigen. Pulmonale Diagnosen umfassen z.B. Asthma, Lungenemphysem und COPD. Im Falle der kardialen Erkrankungen umfasst dies z.B. eine koronare Herzkrankheit (KHK), eine signifikant reduzierte Herzfunktion, das Vorliegen eines Defibrillators, eines Herzschrittmachers und künstlicher Herzklappen. Zu den renalen Erkrankungen zählen z.B. eine signifikant reduzierte Nierenfunktion oder eine terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit.

Definition Diabetes mellitus

Nach den aktuellen Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft wurden die folgenden vier Kriterien für die Diagnosestellung eines Diabetes mellitus Typ 2 verwendet:

- HbA1c $\geq 6,5$ % (≥ 48 mmol/mol)
- Gelegenheits-Plasmaglukosewert von ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l)
- Nüchtern-Plasmaglukose von ≥ 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l)
- OGTT-2-h-Wert im venösen Plasma ≥ 200 mg/dl (≥ 11.1 mmol/l)

In dieser Studie wurde von einem präoperativ bestehenden Diabetes Mellitus ausgegangen, falls der Patient anamnestisch mit oralen Antidiabetika oder mit Insulin therapiert wurde.

Definition Arterielle Hypertonie

Nach aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) besteht eine arterielle Hypertonie ab einem systolischen Blutdruckwert zwischen 140-159 mmHg und/oder einem diastolischen Blutdruckwert im Bereich von 90-99 mmHg. In dieser Studie wurden vorbestehende Diagnosen der arteriellen Hypertonie übernommen und der Parameter als positiv gewertet, falls eine arterielle Hypertonie mittels antihypertensiver Medikation behandelt wurde und in den Arztbriefen als Diagnose gelistet war.

Definition MELD Score

Der MELD-Score (Model of end-stage liver disease) dient der Einstufung der Schwere von Lebererkrankungen und wird verwendet, um Patienten mit schweren Leberschäden bevorzugt ein Lebertransplantat zukommen zu lassen. Die Laborparameter für das Gesamtbilirubin (in mg/dl), Serumkreatinin (in mg/dl) und INR werden in der Formel für den MELD-Score einberechnet (94).

$$MELD-Score = 10 * (0,957 * \log(Kreatinin) + 0,378 \log(Bilirubin) + 1,12 \log(INR) + 0,643)$$

Definition Child-Turcotte-Pugh Scores (CTP)

Der CTP-Score wurde zur Stadieneinteilung der Leberzirrhose herangezogen. Ein bis drei Punkte wurden für die Parameter Gesamtbilirubin (in mg/dl), Serum-Albumin (g/dl), INR, Aszites im Ultraschall sowie das Vorhandensein der hepatischen Enzephalopathie vergeben (74).

- Child A: 5-6 Punkte
- Child B: 7-9 Punkte
- Child C: 10-15 Punkte

Definition Dignität

Aufgrund der besseren Übersicht und einer aussagekräftigeren statistischen Auswertung berücksichtigt diese Arbeit allein die Aufteilung der Kohorte in benigne und maligne Erkrankungen. Die in der Datenbank beschriebenen benignen Läsionen umfassen FNH, Hämangiom, Leberzelladenom und die Leberzyste. Maligne Raumforderungen wurden unterteilt in das HCC, CCC, Klatskin-Tumor und sekundäre maligne Neubildungen.

Resektionsstatus

Für maligne Erkrankungen wurde der Resektionsstatus im Falle R2 durch die Operateurin oder den Operateur makroskopisch, in allen anderen Fällen am Institut für Pathologie der Universitätsmedizin Mannheim histologisch gesichert.

R - Resektionsstatus	
RX	Residualtumor nicht bestimmbar
R0	kein Residualtumor
R1	mikroskopisch nachgewiesener Residualtumor
R2	sichtbarer Residualtumor

Definition Operationsdauer

Als Operationszeit gilt die während der Operation aufgezeichnete Schnitt-Naht-Zeit und ist OP-Protokoll zu entnehmen.

Definition Blutverlust

Als Blutverlust wird das Blutvolumen definiert, welches am Ende der Operation im Einvernehmen des Chirurgen und Anästhesisten verloren und im Operationsprotokoll und Anästhesieprotokollen festgehalten wurde. Das Volumen des während der Operation verlorenen Blutes wurde den Protokollen der Klinik für Anästhesiologie (ANDOK®) entnommen.

Definition der Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EKs) (intraoperativ)

Die Anzahl der während der Operation transfundierten Erythrozyten-Konzentraten (EK) wurde den Protokollen der Klinik für Anästhesiologie (ANDOK®) entnommen. Dabei ist davon auszugehen, dass ein EK in etwa 280 ml entspricht (95).

Pringle Manöver

Der Operateur klemmt zwischen zwei Fingern das Lig. Hepatoduodenale ab und legt anschließend ein Tourniquet an. Dadurch wird die arterielle und portalvenöse Durchblutung der Leber unterbrochen.

Definition des Operationsverfahrens

Die Leberresektionen wurden anhand der Brisbane Terminologie 2000 klassifiziert (**Tabelle 7**). Abhängig von der Anzahl der resezierten Lebersegmente werden *Major-Resektionen*, bei denen zwei und mehr Segmente entfernt werden, von *Minor-Resektionen*, weniger als zwei Segmente, unterschieden (96).

Resezierte Couinaud Segmente	Leberresektion
Segment V-VIII (+/- Segment I)	Hemihepatektomie rechts
Segment II-IV (+/- Segment I)	Hemihepatektomie links
Segment IV-VIII (+/- Segment I)	Erweiterte Hemihepatektomie rechts
Segment II, III, IV, V, VIII (+/- Segment I)	Erweiterte Hemihepatektomie links
Ein Segment von Segment I-VIII	Segmentektomie
Zwei zusammenhängende Segmente	Bisegmentektomie
Segment IVa/b, V, VII (+/- Segment I)	Zentrale Resektion
Segment II, III	Links laterale Resektion
Segment VI, VII	Rechts posteriore Resektion

Table 7 Brisbane Terminologie der Leberresektion (bei der erweiterten Hemihepatektomie werden Segment IVa und IVb als einzelne Segmente betrachtet) (83).

Chirurgische Komplikationen

Die chirurgische Morbidität wurde als Komplikation im chirurgischen Wundgebiet definiert. Erfasst wurden hier Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose, Biliom, Galleleck, intraabdominelle Blutung, perihepatischer Abzess und Hämatom.

Revision

Als Revision wurde ein erneuter, chirurgischer Eingriff im Operationsgebiet während des Krankenhausaufenthaltes nach Primärintervention gewertet, welcher aufgrund von postoperativen Komplikationen erfolgte. Die Anzahl der stattgefundenen Revisionen wurde dem abschließenden Arztbrief entnommen.

Gabe von Erythrozytenkonzentraten

Die Anzahl der während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes transfundierten EKs wurde den Berichten der chirurgischen Wachstation entnommen

2.3.2 Komplikationen und Mortalität

Definition Mortalität

Mortalität wurde definiert als Tod während des Krankenhausaufenthaltes oder als Versterben 30 Tage nach der Operation.

Definition Krankenhausverweildauer, Length of stay (LOS)

Zeitspanne zwischen dem Aufnahme- und dem Entlassungstag in stationärer Behandlung im Krankenhaus. Diese wurde aus dem Operationsdatum und dem Entlassungsdatum automatisch berechnet.

2.3.3 ISGLS-Definitionen der leberchirurgischen Komplikationen

Definition PHH

Nach Konsensus-Definition der ISGLS aus dem Jahr 2011 ist die PHH definiert als ein postoperativer Hb-Abfall um >3 g/dL von dem unmittelbar postoperativ vorliegenden Ausgangswert und /oder als die therapeutische Konsequenz eines Hämoglobinabfalls wie die Transfusion von EKs und/oder die Notwendigkeit einer invasiven Intervention der Blutungsquelle (radiologische Embolisation oder Relaparotomie). Daraus ergeben sich die drei Grade A, B und C der PHH. Die Einteilung der PHH erfolgte nach der Definition der ISGLS.

Definition PHLF

Nach der ISGLS Konsensusdefinition aus dem Jahr 2011 ist die PHLF durch einen erhöhten INR Wert mit begleitender Hyperbilirubinämie an oder nach dem fünften postoperativen Tag charakterisiert. Es gelten die für das jeweilige Labor gültigen Referenzwerte. Abhängig von der notwendigen Therapieweise werden drei Schweregrade A, B und C unterschieden. Die Einteilung der PHLF erfolgte nach der Definition der ISGLS.

Bile Leakage

Die ISGLS Konsensusdefinition aus dem Jahr 2011 definiert das Bile Leakage als einen Bilirubinwert in der Drainageflüssigkeit, der dreimal höher als die Serumkonzentration an oder nach dem dritten postoperativen Tag ist, oder die Notwendigkeit einer radiologischen oder operativen Intervention wegen einer Galleansammlung oder Galleperitonitis. Die drei Schweregrade werden unterteilt in Grad A, welche keine Änderung in der Patientenführung erfordert, sowie Grad B und Grad C, abhängig von der notwendigen Therapieweise. Die Einteilung der Bile Leakage erfolgte nach der Definition der ISGLS.

2.4 Operative Standards

Die perioperative Betreuung der Patienten in unserer chirurgischen Abteilung wird seitens der Chirurgie und Anästhesie in einer standardisierten Form durchgeführt. Nach der Durchführung der Laparotomie erfolgte die intra-abdominelle Exploration, welche immer eine intraoperative Ultraschalluntersuchung der Leber beinhaltet. Der zentrale Venendruck wurde während der Resektionsphase unter 5 mmHg gehalten, welches durch entweder durch anästhesiologische Maßnahmen oder durch das Abklemmen der Vena cava inferior erreicht wurde. Das Abklemmen der hiliären Gefäße (sog. Pringle-Manöver) kam nur bei Eingriffen mit annehmbar starken Blutungen zum Einsatz. Die meisten Leberresektionen erfolgten mithilfe einer adaptierten Crush-Clamp Technik mittels MarClamps® (Firma KLS Martin) oder mittels Ultracision® (Ethicon). Eine Drainageanlage erfolgt nach Massgabe des Operateurs, nicht standardmäßig. Das postoperative Procedere ist mittels klinikinterner Pfade für Major- und Minor-Operationen standardisiert.

Die Patienten wurden nach der Operation auf der internen Wachstation überwacht. Bei stabilem klinischen Zustand erfolgte die Verlegung auf die chirurgische Normalstation. Ein standardisiertes Schema wurde ebenfalls zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EKs) und Frischplasmakonzentraten (FFP) verwendet. In der initialen postoperativen Phase wurden FFPs bei einem INR >2.5 gegeben, wenn kein Nachweis einer Nachblutung vorlag oder eine weitere invasive Therapie vorgesehen war. EKs wurden bei Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren und ohne Organdysfunktionen ab einem Hb <6 g/dl verabreicht. Bei Patienten mit bekannten vaskulären Vorerkrankungen wurden EKs bereits ab einem Hb <8 g/dl gegeben. Bei einem Blut-Harnstoff-Stickstoff >180-200 mg/dl wurde eine kontinuierliche venöse Hämodialyse eingeleitet und bei Vorhandensein einer hämorrhagischen Diathese und einem Blut-Harnstoff-Stickstoff von 150 mg/dl wurde mit der Dialyse begonnen.

2.5 Statistische Auswertung und Datenanalyse

Die primäre Erfassung und Ordnung der Daten erfolgte mittels des Programms Microsoft Excel® Vers. 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Herrn Prof. Dr. med. Felix Rückert.

Die statistischen Analysen wurden unter Verwendung des „Statistical Package for the Social Science“ für Windows, Version 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Sowohl die klinischen als auch die pathologischen Merkmale wurden so unterteilt, dass sich entweder kategorische oder nominelle Variablen zusammenfassen lassen. Die für die Kategorisierung verwendeten Richtwerte wurden basierend auf den in der Literatur beschriebenen Richtwerten ausgewählt. Des Weiteren wurde die Auswahl dieser Grenzwerte zurückgehend bzw. aufbauend auf bereits vorbeschriebene Aufteilungen getroffen (97). Die Laborparameter wurden als erhöht definiert, wenn sie den normalen „Cut-Off“- Wert des Labors überschritten. Zur quantitativen charakteristischen Beschreibung der Daten wurden der Mittelwert sowie die Standardabweichung herangezogen. Der Vergleich zwischen den Gruppen erfolgte für kategoriale Variablen mittels Pearson's Chi-Quadrat Test, für rationale Skalen mittels Mann-Whitney U Test. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Zwecks Durchführung der univariaten Analyse gruppierten wir alle Komplikationen in milde (keine oder Grad A) und schwere Komplikation (Grad B und C). Aufgrund der geringen Fallzahl von PHH konnte keine multivariate Analyse durchgeführt werden. Fehlende Daten betragen nicht mehr als 10%.

3 ERGEBNISSE

3.1 Klinisch-pathologische Patientencharakteristik

3.1.1 Patientencharakteristika

Unsere Studienkohorte besteht aus 415 Patienten, die in unserer chirurgischen Abteilung zwischen 2004 und 2014 behandelt wurden. Die untersuchten Patienten sind im Durchschnitt 60.06 Jahre alt, davon sind 247 Patienten (59.5%) Männer und 168 Patientinnen (40.5%) Frauen. Der mittlere BMI lag bei 26.4 kg/m². Bei 6 Patienten (1.4%) war der BMI <18 kg/m², bei 110 (26.5%) Patienten lag der BMI 18-25 kg/m², bei 225 (54.2%) Patienten 25-30 kg/m² und bei 61 (14.7 %) Patienten lag der BMI bei >30kg/m² (Fehlende Daten 3.1%). Der durchschnittliche ASA Wert lag bei 2.3 (SD 0.87). Hinsichtlich der vorbestehenden Nebenerkrankungen litten 115 (27.7%) der Patienten an kardiologischen Vorerkrankungen, 72 (17.3%) an pulmonalen Vorerkrankungen und 40 (9.6%) an renalen Vorerkrankungen. Eine vorbestehende arterielle Hypertonie lag bei 171 (41.2%) Patienten und eine vorbestehender Diabetes mellitus lag bei 74 (17.8%) Patienten vor (fehlende Daten 2.9%) (**Tabelle 8**).

Maligne Lebererkrankungen lagen bei 318 (76.6%) und benigne Lebererkrankungen bei 97 (23.4%) der Patienten vor. Führende maligne Diagnose stellten Lebermetastasen dar, die bei 223 (53.7%) der Patienten auftraten. Unter den primären Lebertumoren lag bei 53 (12.8%) Patienten ein HCC, bei 24 (5.8%) der Patienten ein CCC und bei 18 (4.3%) ein Klatskin-Tumor vor (**Tabelle 8**).

3.1.2 Präoperative Laborwerte

Ein Bilirubinlevel im Serum über 2.0 mg/dl lag bei 18 (4.3%) Patienten vor (8.9% der Daten für den Bilirubin-Wert fehlten). 53 (12.8%) der analysierten Patienten hatten einen Albumin-Level unter 32 g/L (fehlende Daten 9.2%). Der durchschnittliche MELD score lag bei 7.54 (SD 2.44). Des Weiteren wurde ein CTP Grad A bei 30 (7.2%) Patienten und Grad B bei 6 (1.4%) festgestellt (**Tabelle 8**). Es lag bei einem Patienten ein CTP Grad C vor. Bei dieser 54-jährigen Frau wurde eine Resektion des Lebersegmentes fünf durchgeführt bei Vorliegen eines CCCs. Aufgrund der geringen Größe des Tumors wurde kaum funktionelles Leberparenchym entfernt. Die Operation wurde nach ausführlicher Aufklärung der Patientin auf deren Wunsch durchgeführt.

	n (%) oder Median (Spannweite)
	415 (100)
Alter	60.06 (SD 14.4)
Geschlecht	
Männlich	247 (59.5)
Weiblich	168 (40.5)
BMI [kg/m²]	
<18	6 (1.4)
18-25	110 (26.5)
25-30	225 (54.2)
>30	61 (14.7)
Fehlt	13 (3.1)
Vorerkrankungen	
Kardial	115 (27.7)
Pulmonal	72 (17.3)
Renal	40 (9.6)
Diabetes mellitus	74 (17.8)
Child-Pugh-Score	
Grad A	30 (7.2)
Grad B	6 (1.4)
Grad C	1 (0.2)
MELD-Score Ø	7.54 (SD 2.44)
Fehlen	14.7
OP-Indikation	
Benigne Lebererkrankung	97 (23.4)
Maligne Lebererkrankung	318 (76.6)
Maligne Tumor Entitäten	
Metastase	223 (53.7)
HCC	53 (12.8)
CCC	24 (5.8)
Klatskin-Tumor	18 (4.3)
Präoperative Hypoalbuminämie	53 (12.8)
Präoperative Hyperbilirubinämie	18 (4.3)

Tabelle 8 Charakteristik der Patientenkohorte

3.2 Chirurgische Verfahren

Von den untersuchten 415 Patienten wurde bei 219 (52.8%) eine Minor-Resektion und bei 196 (47.2%) eine Major-Resektion durchgeführt. 44 (11.0%) Patienten erhielten eine Hemihepatektomie rechts und 29 (7.3%) eine Hemihepatektomie links. Eine erweiterte Hemihepatektomie rechts wurde bei 27 (6.8%) Patienten und eine erweiterte Hemihepatektomie links bei 10 (2.5%) Patienten, eine zentrale Hemihepatektomie bei 14 (3.5%) Patienten, eine links laterale Resektion bei 26 (6.5%) Patienten und bei 99 (24.8%) andere anatomische Resektionen. Insgesamt waren 40 (9.6%) laparoskopische Leberresektionen.

In 154 (37.1%) der Fälle wurde ein Pringle-Manöver durchgeführt. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 218.7 min (SD 102.95) und der durchschnittliche Blutverlust war 729.65 ml (SD 1098.36). Intraoperativ erhielten 383 (92.3%) Patienten Erythrozytenkonzentrate (EK), durchschnittlich 0.9 (SD 2.4) EKs. Insgesamt wurden während der Operationszeit in 310 (74.7 %) Fällen \leq 2 EKs, in 52 (12.5%) 2-4 EKs und in 21 (5.1 %) der Fälle mehr als 4 EKs transfundiert (**Tabelle 9**).

	n (%) oder Median (Spannweite)
Chirurgisches Verfahren	
Hemihepatektomie rechts	44 (11.0)
Erweiterte Hemihepatektomie rechts	27 (6.8)
Hemihepatektomie links	29 (7.3)
Erweiterte Hemihepatektomie links	10 (2.5)
Andere anatomische Resektionen	
Zentrale Leberresektion	14 (3.5)
Linkslaterale Segmentektomie	26 (6.5)
Weitere anatomische Segmentektomien	99 (24.8)
Ausmaß der Resektion	
Minor-Resektion	219 (52.8)
Major-Resektion	196 (47.20)
Laparoskopische Resektion	40 (9.6)
OP-Dauer	218.7 min. (SD 102.95)
Blutverlust	729.65 ml (SD 1098.36)
Pringle Manöver	154 (37.1)
Transfusion von EK¹	
\leq 2 EK	310 (74.7%)
2-4 EK	52 (12.5%)
$>$ 4 EK	21 (5.1%)

Tabelle 9 Chirurgische Verfahren und perioperative Ergebnisse EK (Erythrozytenkonzentrate), FFP (Fresh Frozen Plasma)

3.3 Postoperative Ergebnisse

3.3.1 Chirurgische Morbidität

Die Analyse unserer retrospektiven Daten zeigt, dass bei 146 (35,2 %) Patienten postoperative chirurgische Komplikationen auftraten. Bei 21 (5,1 %) Patienten lag eine Wundinfektion vor. Bei 34 (8,2%) Patienten lag eine postoperative Darmatonie vor. Fünf (1,2%) hatten eine Venenthrombose. Bei 17 (4,1%) Patienten lag eine Sepsis vor. Der Median für die Krankenhausverweildauer (Length of stay (LOS)) betrug 13 Tage, diese variierte zwischen einem Minimum von keinem Tag und einem Maximum von insgesamt 113 Tagen. Von den erlittenen Komplikationen lagen bei 29 (7%) postoperative Hämorrhagien (PHH) vor. Davon waren 25 (6,5%) Patienten eine PHH Grad A, drei (0,8%) Patienten eine PHH Grad B und ein (0,4%) Patienten PHH Grad C. PHLF trat bei 28 (6,8%) auf, davon hatten 23 (5,8%) Patienten eine PHLF Grad A, 24 (6%) PHLF Grad B und ein (1,7%) PHLF Grad C. Gallelecks traten bei 43 (10,4%) Patienten auf. Gallelecks Grad A traten bei 12 (3%) Patienten, Grad B bei 24 (6%) Patienten und Galleleck Grad C bei 7 (1,7%) Patienten auf. Es lagen bei 33 (8,0%) Patienten ein Biliom vor. Intervention wegen eines Gallelecks bei 28 (6,7%). Revision wurde bei 25 (6,0%) Patienten durchgeführt. Eine Insuffizienz der biliodigestiven Anastomose lag bei 10 (2,4%) Patienten vor (**Tabelle 10**) (98).

	n (%)
Gesamtmorbidität	146 (35.2)
PHLF	
Grad A	22 (5.3)
Grad B	24 (6)
Grad C	7 (1.7)
Galleleck	
Grad A	12 (6.4)
Grad B	24 (6)
Grad C	7 (1.7)
Biliom	33 (8.9)
PHH	
Grad A	25 (6.4)
Grad B	3 (0.8)
Grad C	1 (0.4)
IBDA*	10 (2.4)
Wundinfektion	21 (5.1)
Sepsis	17 (4.1)
Darmatonie	34 (8.2)
Venenthrombose	5 (1.2)
Revision	25 (6.0)
Mortalität	21 (5.1)

Tabelle 10 Morbidität nach Leberresektion in der Studiengruppe

*IBDA (Insuffizienz biliodigestive Anastomose)

3.3.2 Chirurgische Mortalität

Die gesamte Krankenhausmortalität lag bei 21 (5.1 %) Patienten. Es starben 13 (3.1%) Patienten an septischem Multiorganversagen, einer (0.2%) an einer Pneumonie, zwei (0.5%) wiesen Thrombosen der V. cava inferior auf. Die weiteren Todesursachen ließen sich nicht eindeutig evaluieren.

PHLF trat bei 53 (12.8 %) auf, darunter lag die Mortalität bei zehn (18.7 %). Es verstarben ein (4.5%) Patient der 22 Patienten mit PHLF Grad A, drei (12.5%) der 24 Patienten mit PHLF B und sechs (85.7%) von sieben Patienten mit PHLF Grad C. Bile Leakage traten bei 43 (10.4%) Patienten auf mit einer Mortalität von vier (9.3%). Bei Bile Leakage Grad A ist kein Patient (0%) gestorben, mit Bile Leakage Grad B ein Patient von 24 (4.2%) und bei Patienten mit Bile Leakage Grad C drei von sieben (42.9%) Patienten.

Unter den 29 (7%) Patienten mit PHH lag die Mortalität bei fünf (17.2%). Bei Patienten mit PHH Grad A sind drei der 25 (10.3%) Patienten gestorben, mit PHH Grad B einer der drei (33.3%) Patienten und der einzige (100%) Patient mit PHH Grad C (98).

Alle diese Patienten mit PHH hatten eine Major-Resektion aufgrund einer malignen Pathologie erhalten. Bei einem der Patienten mit PHH Grad A handelte es sich um einen 84-Jährigen, bei dem eine rechtsseitige Hemihepatektomie mit Teilresektion der Pleura und des Zwerchfells bei HCC durchgeführt wurde. Er erhielt bei Hb-relevanter Blutung postoperativ zwei EKs. Neben der PHH entwickelte der Patient auch eine PHLF Grad A und verstarb nach drei Tagen an einem septischen Multiorganversagen. Auch die anderen Patienten mit PHH Grad A verstarben an Multiorganversagen. Bei dem Patienten mit PHH Grad B war der Tod nicht ursächlich mit der Blutung in Bezug zu bringen. Dieser ist an einem septischem Multiorganversagen bei Mesenterialschämie verstorben. Bei dem Patienten mit PHH Grad C handelte es sich um einen 67-jährigen Patienten bei dem eine Hemihepatektomie rechts mit Cholezystektomie durchgeführt wurde. Die Easyflow-Drainage förderte 600ml blutiges Sekret, sodass der Patient vier FFPs, zwei EKs und 1500 IE ATIII erhielt. Es erfolgte am ersten postoperativen Tag eine operative Revision. Die Blutungsquelle war eine Läsion der Art. hepatica dextra. Schließlich verstarb der Patient am zwölften postoperativen Tag an einem Multiorganversagen im Rahmen einer Sepsis.

3.3.3 Analyse der Korrelation von PHH mit LOS und Mortalität

Um Aussagen über die Anwendung der PHH-Klassifikation in der Leberchirurgie treffen zu können, wurden die Schweregrade mit den Zielgrößen Krankenhausaufenthaltsdauer und Mortalität verglichen. Die Ergebnisse werden im Folgenden genauer erläutert.

Von den untersuchten 415 Patienten entwickelten wie bereits angeführt 29 (7.6%) Patienten eine PHH. Davon lag bei 25 (6.5%) Patienten eine PHH Grad A, drei (0.8%) Patienten eine PHH Grad B und ein (0.4%) Patient PHH Grad C. Die Patienten mit PHH Grad A hatten im Vergleich zu Patienten ohne PHH eine mediane Krankenhausverweildauer (LOS) von (17.20 Tage; SD 10.693 Tage) ($p=0.038$). Bei den drei Patienten mit PHH Grad B lag die LOS bei (46.67 Tage; SD 57.5 Tage) und war somit signifikant verlängert im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne PHH, welche (13.39 Tage; SD 8.7 Tage) hospitalisiert waren ($p<0.001$). Der Patient mit PHH Grad C verbrachte 12 Tage stationär, es konnte keine statistische Analyse durchgeführt werden (98).

Die postoperative Mortalität betrug bei den Patienten mit PHH 17.2% (n=5). Von den 387 Patienten ohne PHH verstarben dagegen 14 (39%) während des stationären Aufenthalts. In der PHH-Kohorte verteilte sich die Mortalität folgendermaßen: Drei von

25 (10.3%) Patienten mit PHH Grad A sind gestorben. Einer der drei (33.3%) Patienten mit PHH Grad B verstarb. Es verstarb ebenfalls der einzige Patient mit PHH Grad C. Der Unterschied der Mortalität bei Patienten mit PHH Grad A (10.3%) und PHH Grad B (33.3 %) vs. Patienten ohne PHH (3.9%) ist statistisch signifikant erhöht ($p < 0.001$) (98).

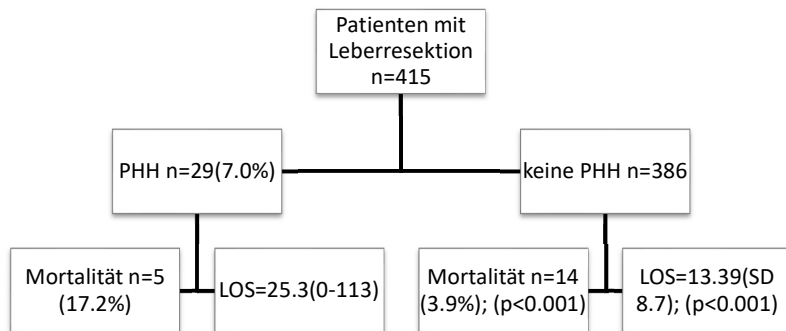


Abbildung 9

	n= (%)	LOS (d) und SD	p-Wert	Mortalität	p-Wert
kein PHH	361	13.39 (8.737)		14 (3.9%)	
Fehlende Daten		22 (5.3%)	-	24 (5.8%)	
PHH Grad A	25 (6.9%)	17.20 (10.693)	0.038*	3 (12%)	
PHH Grad B	3 (0.8%)	46.67 (57.449)	<0.001**	1 (33.3%)	<0.001*
PHH Grad C	1 (0.3%)	12	-	1 (100%)	

Tabelle 11 Korrelation von PHH mit der Mortalität (LOS) (* T-Test vergleicht PHH Grad B mit Kontrollgruppe)
 Korrelation von PHH mit der Krankenhausverweildauer (**T-Test vergleicht PHH Grad A mit Kontrollgruppe, **T-Test vergleicht PHH Grad B mit Kontrollgruppe)

3.4 Univariate Analyse der Prädiktoren von PHH

Nach der univariaten Einzelanalyse 18 potentieller Risikofaktoren (siehe Tabelle 6 in der Einleitung) konnten drei statistisch signifikante Risikofaktoren ermittelt werden, die mit dem Auftreten der PHH korrelierten. Die univariate Analyse zeigt, dass das Ausmaß der Resektion ($p < 0.001$), erhöhte Serumkreatinin ($p = 0.015$) und ein erhöhter präoperativer Bilirubinspiegel ($p = 0.003$) signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von PHH darstellen. Da lediglich vier Patienten schwere Nachblutungen erlitten, ergab sich keine ausreichenden Fallzahlen für die Durchführung einer multivariaten Analyse.

4 DISKUSSION

Komplikationsraten werden für gewöhnlich herangezogen, um sowohl die Performance verschiedener chirurgischer Zentren als auch die Ergebnisse klinischer Studien in der Chirurgie zu vergleichen (106). Unklare Definitionen für Komplikationen erschweren den Vergleich der Leistungsfähigkeit der verschiedenen chirurgischen Zentren, sowie den Vergleich der Ergebnisse verschiedener klinischer Studien. Eine Lösung bildet die Etablierung klarer Definitionen typischer chirurgischer Komplikationen auf der Basis von Konsenskonferenzen. Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Beurteilbarkeit der Ergebnisse ist der Bezug auf objektive Parameter wie Mortalität und Krankenhausverweildauer. Im Jahr 2011 wurde von der ISGLS die Definition für PHH veröffentlicht und dient der Vereinheitlichung der Definition für Nachblutungen nach Leberresektionen. Allerdings findet diese neue Definition für PHH in der leberchirurgischen Literatur bisher kaum Verwendung (4, 8-13, 99, 100).

Das Ziel dieser Studie ist es zusätzliche klinische Evidenz zu der neuen ISGLS Definition für PHH beizutragen durch retrospektive Korrelation dieser Parameter mit objektiven Parametern wie Mortalität und Krankenhausverweildauer. Die Ergebnisse unserer Studie konnten 2019 erfolgreich im Scandinavian Journal of Surgery publiziert werden (98).

4.1 Diskussion der Studienkohorte

Für die Studie wurden Daten im Zeitraum 2004 bis 2014 der chirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim erhoben. Die Studienkohorte umfasst 415 Patienten, die einer Leberresektion unterzogen wurden. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten waren männlich 247 (59.5 %). Das durchschnittliche Alter unserer Studienkohorte betrug 60.06 Jahre (98). Diese Ergebnisse sind mit denen anderer Studien vergleichbar (9, 10, 12). Das durchschnittliche Alter der Patienten in den beiden Kohorten von Li *et al.* und Yang *et al.* ist mit 52 Jahren jünger als in unserer Kohorte. Dieser Umstand lässt sich am ehesten mit der höheren Inzidenz der Hepatitis B Infektionen in Asien und damit einhergehenden höheren Risikofaktor für die Entwicklung eines HCC erklären (101).

Der Anteil der Patienten mit präoperativ bestehendem Diabetes Mellitus liegt bei 74 (17.8 %). 115 (27.7 %) litten an kardiologischen Vorerkrankungen, 72 (17.3%) an pulmonalen Vorerkrankungen und 40 (9.6 %) an renalen Vorerkrankungen. Die Mehrheit der Patienten waren bereits vor der Operation an einem arteriellen Hypertonus erkrankt. Die erhobenen Parameter pulmonaler und kardialer Grunderkrankungen dienen der ergänzenden Beschreibung zur Abschätzung der Morbidität der Patientenkohorte. Der Vergleich unserer Ergebnisse mit den Daten anderer Studien gestaltete sich als schwierig, da viele Autoren nur einzelne Organsystem-spezifische Erkrankungen wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder die koronare Herzkrankheit (KHK) berücksichtigten. Tendenziell ist die Größenordnung an vorbestehenden Erkrankungen aber vergleichbar (13).

Bezüglich der Indikationen für die Operationen ergab sich ein Anteil benigner Erkrankungen von 76.6% und 23.4% maligner Erkrankungen der Leber. Diese Daten zeigen deutlich weniger Patienten mit malignen Erkrankungen der Leber als Indikation für eine Leberresektion als in vergleichbaren Studien. Bei Li *et al.* wurden ausschließlich Patienten mit einem primären Malignom der Leber berücksichtigt. Yang *et al.* schlossen ausschließlich Patienten in Ihre Studie ein, die an einem HCC erkrankt

waren. Auch in der Studie von Lim *et al.* überwiegt die Anzahl der Patienten mit einem Malignom der Leber mit 91% deutlich. Diese Patientenkohorte besitzt ein höheres Risiko für peri- und postoperative Komplikationen im Vergleich zu Patienten mit benignen Lebererkrankungen, da diese Patienten bereits mit einer chronischen Leberparenchymschädigung, welche im Vorfeld die Entstehung des Malignoms begünstigte, in die Operation gehen. Des Weiteren wurde ein Teil der Patienten mit maligner Lebererkrankung mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt. Diese kann zu vermehrt auftretenden Schädigungen des Leberparenchyms, wie Steatosis hepatis, Steatohepatitis, zentral-lobuläre Nekrosen und sinusoidale Schädigungen führen. Dieses vorgeschädigte und vulnerable Leberparenchym ist folglich anfälliger für intra- und postoperative Blutungen (102). Die Arbeit von Lordan *et al.* betrachte das frühe postoperative outcome von Patienten mit benignen Lebererkrankungen. In der multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass eine benigne Lebererkrankung einen unabhängigen Faktor für eine reduzierte postoperative Morbidität darstellt (31).

4.2 Diskussion präoperative Laborwerte

Präoperativ bestand bereits bei 18 (4.3 %) Patienten eine Hyperbilirubinämie mit einem Bilirubinwert höher 2.0 mg/dl. Der Mittelwert lag bei 0.92 mg/dl. Einen erniedrigten Albuminwert von unter 32 g/l hatten 53 (12.8%) der analysierten Patienten, dies entspricht einem mittleren Albuminwert von 37.8 g/l. Diese präoperativen Laborwerte sind vergleichbar mit den Werten der Studie von Li *et al.*, in welcher der Median des Gesamtbilirubin bei 16.8 $\mu\text{mol/l}$ (6.6–37.6 $\mu\text{mol/l}$) und der Albuminlevel bei 39.7 g/l (29.5–52.8 g/l) lag (12). Ein präoperativ erhöhter Kreatininlevel ($p<0.015$) und präoperativ erhöhter Bilirubinlevel ($p=0.003$) wurden als Risikofaktoren für die Entstehung einer PHH identifiziert (98).

Der mittlere MELD Score lag in unserer Studienkohorte bei 7.54 Punkten. 30 (7.2%) Patienten hatten eine Leberzirrhose, die CTP Grad A entsprach und 6 (1.4%) dem CTP Grad B (98). Der Anteil an Patienten mit Leberzirrhose war in anderen Studien deutlich höher und schwankte für CTP Grad A zwischen 58% bei Lim *et al.*, 62 % bei Li *et al.* und 88% bei Yang *et al.* Der Anteil an Patienten mit CTP Grad B lag bei 12 % bei Yang *et al.* (13) und 37% bei Li *et al.* (9, 12, 13). Dieser höhere Anteil an Patienten mit höhergradiger Leberzirrhose, welche einen entscheidenden Risikofaktor für die Entstehung eines Malignoms darstellt, lässt vermuten, dass die Rate an HCCs entsprechend höher ist als in unserer Studie.

Eine 54-jährige Patientin unserer Kohorte hatte eine Leberzirrhose CTP Grad C. In diesem Fall wurde eine Resektion des Lebersegments fünf wegen eines CCC durchgeführt. Wegen der geringen Größe des Tumors ist kaum funktionelles Leberparenchym entfernt worden. Diese Operation wurde nach ausführlicher Aufklärung und auf Wunsch der Patientin durchgeführt (98).

4.3 Diskussion perioperative Daten

In unserer retrospektiven Untersuchung wurde für das Gesamtkollektiv der Studie ($n=415$) eine mittlere Operationszeit von 218.7 min. festgestellt (98). In anderen Studien zeigten sich zum Teil vergleichbare Operationszeiten. So lag bei Yang *et al.* und Li *et al.* mit 195 min und 190 min. Lim *et al.* berichten von einer mittleren Operationszeit von 355 min (9, 12, 13). Die Operationszeit ist von verschiedenen Faktoren, wie der Erfahrung der Chirurgen oder des Chirurgen, der Komplexität des sich intraoperativ zeigenden Befunds und perioperativ auftretender Komplikationen abhängig. Somit sind diese geringen Schwankungen erklärbar. Der mittlere Blutverlust in unserer

Studie ist mit 729.65 ml ca. 20 % höher als in den beiden anderen genannten Studien (98). Diese verzeichneten einen durchschnittlichen Blutverlust von 500ml (200-1500ml), 646ml (\pm 513ml) und 600ml (50-5600ml) (9, 12, 13). Der höhere intraoperative Blutverlust ist am ehesten mit größeren operativen Eingriffen in unserer Studie zu erklären.

In unserer Studie wurden in 310 (74.7 %) Fällen \leq 2 EKs, in 52 (12.5%) 2-4 EKs und in 21 (5.1 %) Fällen mehr als 5 EKs während der Operationszeit transfundiert. Insgesamt erhielten 92 % der erhobenen Patienten EKs, somit ist der Anteil der Patienten deutlich höher als in den Vergleichsstudien. Bei Lim *et al.* benötigten 50% der Patienten EKs, dabei je Patient 2.6 EKs. In Yang *et al.* Studie benötigten 21% der Patienten EKs, davon durchschnittlich fünf und bei Li *et al.* erhielten 68.8% der Patienten EKs. Es zeigt sich aber eine große Variabilität in Bezug auf den Parameter Bluttransfusion in der Literatur. Bezüglich des Blutverlustes und der Operationsdauer kann die vorliegende Studie in die aktuelle Datenlage eingeordnet werden (9, 12, 13).

4.4 Diskussion chirurgische Verfahren

In der vorliegenden Analyse wurden 415 Patienten berücksichtigt, von denen 219 einer Minor-Resektion und 196 einer Major-Resektion unterzogen wurden (98). Diese Kohortengröße befindet sich in der Größenordnung vorangegangener Studien (4, 9, 10, 12, 13, 103-105). Auch die Verteilung zwischen Major- und Minor-Resektion ist in den verschiedenen Studien vergleichbar zu der vorliegenden Studie (9, 12, 13). Die univariate Analyse unserer Studie ergab, dass Major-Resektionen ($p < 0.001$) einen Risikofaktor für die Entstehung einer PHH darstellen (98).

4.5 Diskussion der postoperativen Ergebnisse

4.5.1 Leber-spezifische Komplikationen

4.5.1.1 Diskussion der Ergebnisse für PHH

Die Ergebnisse aus unserer Studie zeigen eine Inzidenz für PHH von 29/415 (7.7%), wobei vier Patienten (1.2%) schwere Verläufe von PHH erlitten (98). Somit sind diese Zahlen konkordant mit den Ergebnissen vorangegangener Studien mit Inzidenzen für PHH von 1% bis 8% (4, 8-10, 12, 13).

In der vorliegenden Studie lagen bei 25 (6 %) Patienten eine PHH Grad A, bei 3 (0,7 %) Patienten eine PHH Grad B und bei einem (0,2 %) Patienten PHH Grad C vor (98). Diese Ergebnisse für PHH zeigen eine leicht höhere Inzidenz als in der Studie von Rahbari *et al.* Diese Studie umfasste 835 Patienten, somit einer doppelt so großen Studienkohorte unter Verwendung der ISGLS-Definition für PHH. In dessen Studienkohorte lag die Inzidenz für PHH bei 3 %, davon entsprachen 0.5 % der Patienten einer PHH Grad A, 1.4 % einer PHH Grad B und 1.4 % einer PHH Grad C (4).

In den folgenden Studien wurden postoperative Relaparotomien im Rahmen einer Blutungskomplikation nach Leberresektion untersucht. Dies entspricht laut der neuen Klassifikation PHH Grad C. Für das Vorliegen einer Nachblutung verwendeten die Autoren unterschiedliche Definitionen, welche nicht der ISGLS-Definition entsprechen. Die retrospektive Analyse von Li *et al.* untersuchte 32 856 Patienten nach Leberresektion von denen 77 (0.2 %) als PHH klassifiziert wurden (12). In der Studie von Lim *et al.* erfüllten 12 von 2086 Patienten (0.6 %) die Kriterien für eine

Relaparotomie (9). Die Inzidenz für eine PHH der 29102 Patienten großen Studienkohorte von Yang *et al.* lag bei 258 (0.9 %) Patienten (13).

Als Gemeinsamkeit der analysierten Studien lässt sich feststellen, dass die Anzahl an Patienten mit schwerer PHH trotz großer Studienkohorten klein ist. Bei der schweren PHH handelt es sich damit um eine relativ seltene Komplikation. Allerdings ist die Vergleichbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt, da diese Autoren unterschiedliche Definitionen für die PHH verwenden, die nicht auf der Definition der ISGLS beruhen. Leider konnten keine unabhängigen Risikofaktoren für die Entstehung einer PHH ermittelt werden, aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit schwerer PHH.

4.5.2 Krankenhausverweildauer (LOS)

Der Median für die Krankenhausverweildauer für die Patienten in unserer Studie beträgt 13 Tage. Das Auftreten von schweren postoperativen Nachblutungen hatte eine signifikant verlängerte Krankenhausverweildauer zur Folge. Diese betrug durchschnittlich 25.3 Tage. Bei Patienten mit PHH Grad A lag die durchschnittliche Krankenhausverweildauer bei 17.2 Tagen und bei Patienten mit PHH Grad B bei 46.67 Tagen. Diese ist signifikant verlängert im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Nachblutung, die eine durchschnittliche Krankenhausverweildauer von 13.39 Tagen hatten ($p < 0.001$). Der Patient mit PHH Grad C verstarb nach 12 Tagen im Krankenhaus (98). Eine vergleichbare Studie von Balakrishnan *et al.* aus Großbritannien, berichtet von einer mittleren Krankenhausaufenthaltsdauer der Patienten mit PHH von 20 Tagen. Möglicherweise ist insgesamt die Krankenhausverweildauer der Patienten in Großbritannien kürzer als in Deutschland. Das Ergebnis unserer Studie bezüglich der Krankenhausverweildauer lässt sich mit denen der verfügbaren Literatur vergleichen, trotz der teilweise unterschiedlichen berücksichtigten Grunderkrankungen und Operationsverfahren.

4.5.3 Mortalität

Während der postoperativen Hospitalisation verstarben 21 Patienten. Es ergab sich daraus eine Mortalität von 5.1 %. Das Ergebnis dieser Studie lässt sich mit der postoperativen Krankenhausmortalität von 1 % bis 5 % in der verfügbaren Literatur, als vergleichbar beschreiben (3, 7, 8, 13, 31, 100, 106, 107).

Für die 29 Patienten mit PHH konnte in unserer Studie eine Mortalität von 17.2% (n=5) festgestellt werden. Somit lässt sich ein deutlicher Anstieg der Mortalität bei Patienten mit PHH feststellen, gegenüber der Kontrollgruppe ohne PHH mit einer Mortalität von 14 (3.9 %). Die Differenz ist statistisch signifikant (p -Wert < 0.001) (98).

Die Studie von Rahbari *et al.* lässt sich gut zum Vergleich der Mortalität heranziehen, da hier auch die ISGLS Definition für PHH angewandt wurde. In dieser Studie verstarb keiner der Patienten mit PHH Grad A. Die Mortalität für PHH Grad B lag bei 17 % und für PHH Grad C bei 50 %.

In der Studie von Yang *et al.* lag die Mortalität bei 16.7 %, in der Studie von Li *et al.* bei 9.1 % und bei Lim *et al.* bei 25 %. Eine Gemeinsamkeit dieser drei Studien ist, dass die Mortalität im Rahmen von Revisionsoperationen aufgrund einer PHH betrachtet wurde. Laut ISGLS Definition ist eine Nachblutung, die einer invasiven Intervention bedarf als PHH Grad C klassifiziert. Betrachtet man die schweren Verläufe von PHH befindet sich die Mortalität in der Größenordnung anderer Studiengruppen, die eine Mortalität von 9.1 % bis 50% angeben (4, 8, 9, 12, 13). Dennoch ist die Studienlage für PHH wenig umfangreich und die Abweichungen der Studien voneinander größer als für die anderen ISGLS Klassifikationen PHLF und Bile Leakage. Die hohe Mortalität

für PHH Grad C zeigt die hohe Relevanz dieser gefürchteten Komplikation in der Leberchirurgie.

Die Krankenhausmortalität ist ein entscheidender Parameter zur Objektivierung des postoperativen Outcomes von Patienten. Die vorliegende Studie gibt starke Hinweise darauf, dass eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad der ISGLS Klassifikation und der Mortalität für Patienten mit PHH besteht.

4.6 Diskussion der ISGLS Definition für PHH

Intraperitoneale Nachblutungen nach Leberresektionen stellen eine seltene Komplikation nach Leberresektionen dar und treten häufig innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ auf. Unter den Leberchirurgen ist die PHH besonders gefürchtet, da trotz medizinischen Fortschritts die Morbidität und Mortalität bei Auftreten dieser Komplikation noch sehr hoch sind (4, 8-10, 12, 13, 103).

Die Ausprägung einer postoperativen Hämorrhagie können von einer asymptomatischen Blutung bis hin zu einer lebensbedrohlichen Situation reichen. Die vorangegangenen publizierten Definitionen der PHH lieferten bisher klinische Kriterien zur Diagnosestellung einer PHH, jedoch fehlten Definitionen, die den Schweregrad einer PHH widerspiegeln(4).

Die klare Diagnosestellung einer PHH im klinischen Alltag stellt eine Herausforderung dar. Die Autoren der PHH Definition erachten einen Abfall des Hämoglobinlevels um 3 g/dl vom postoperativen Ausgangshämoglobinwert als eine signifikante Blutung. Problematisch ist, dass während der Operation durch die Flüssigkeitsrestriktion (Ziel-ZVD 5mmHg) eine starke Konzentration des Hamatokrits erfolgt. Wird nach der Operation dann zur Stützung des Blutdrucks Volumen geben, kann dies zu einem scheinbaren Hb-Abfall führen. Dieser Hb-Abfall ist tatsächlich nur Zeichen einer Verdünnung durch die postoperative Volumengabe. Auf der anderen Seite kann es durch Gabe von EK während der Operation zu einer Maskierung eines Hämoglobinabfall möglicherweise unter 3 g/dl kommen. Um dieses Szenario einzuschließen werden Patienten, die eine Transfusion für einen postoperativen Hämoglobinabfall erhalten, ebenfalls mit PHH diagnostiziert (4).

Obgleich die Definition der ISGLS für PHH bei postoperativen Blutungen schlüssig scheint, ist es manchmal schwierig anhand der vorgegeben Parameter eine Blutung zu diagnostizieren. Dies gilt insbesondere für PHH Grad A und B. Insbesondere bei Grad A sollte eine bessere Definition erwogen werden. Alternativ kann aufgrund der fehlenden klinischen Relevanz einer Blutung Grad A, erwogen werden diese Gradierung in der aktuellen Definition zu streichen.

Anders als die Definition für post-pancreatectomy haemorrhage (PPH) beinhaltet die Definition für PHH nicht den Zeitpunkt und die Lokalisation der Blutung. Frühes vs. spätes Auftreten oder Lokalisation im Sinne von Resektionsoberfläche vs. Blutung aus Leberhilusgefäß werden lediglich zur Beschreibung und Charakterisierung einer PHH herangezogen. Die Autoren haben sich bewusst gegen die Implementation dieser Variablen in die Definition für PHH entschieden, um eine möglichst simple und praktikable Definition vorzuschlagen (4).

Die signifikanten Korrelationen zwischen den Klassifikationsgraden und den objektiven Parametern Krankenhausaufenthaltsdauer und Mortalität zeigen die klinische Relevanz des Klassifikationssystems für die Leberchirurgie. Seltene und außergewöhnliche Umstände werden aber nicht immer ausreichend in den Graden der PHH-Klassifikation abgebildet. Insgesamt konnte mittels der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden, dass das neue Klassifikationssystem für Nachblutungen nach Leberresektionen von der ISGLS ein valides Werkzeug zur Einstufung postoperativer Komplikationen ist.

4.7 Ausblick und Einordnung der Studie

Interessanterweise lassen sich in der Literatur für Leberchirurgie nur wenige Veröffentlichungen, in denen das 2011 veröffentlichte Grading-System der ISGLS für PHH angewendet wurde, finden. Möglicherweise liegt dies an der geringen Inzidenz der Blutungen (11, 12, 99, 110). Unseres Wissens nach handelt es sich bei dieser Arbeit um die erste Validierung dieser Definition in einem klinischen Rahmen.

Die Kohortengröße der Studie ist vergleichbar mit vorhergehenden Studien und scheint ausreichend, um das Ziel dieser Studie sinnvoll zu evaluieren (4, 9, 10, 12, 13, 103-105). Auch in unserer Patientenkohorte ist die Komplikation einer PHH außerordentlich selten. Lediglich vier Patienten erlitten eine klinisch relevante PHH, diese Zahl entspricht vorherigen Daten anderer Studien (4, 9, 10, 12, 13, 100). Obwohl wenige Patienten eine PHH entwickelten, konnten wir eine signifikante Verlängerung der Krankenhausaufenthaltsdauer und Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen (98).

In Bezug auf die ISGLS Klassifikation für PHH, PHLF und Bile Leakage kann für die Patientenkohorte unserer Studie folgende Aussage getroffen werden: Mit zunehmendem Grad der Klassifikation, verlängert sich die mediane, postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer. Lebensbedrohliche postoperative Komplikationen treten meist in der frühen postoperativen Phase auf. Ist dieser Zeitraum überstanden, benötigt der Genesungsprozess Zeit. Versterben die Patienten, fehlt dieser Zeitraum und die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer verkürzt sich.

Unsere Studie lässt die Schlussfolgerung zu, dass die neuen ISGLS Klassifikationen PHH-, PHLF- und Bile Leakage signifikant mit dem objektiven Parameter LOS zur Beurteilung des postoperativen Verlaufes korrelieren. Aus diesem Grund scheint diese Klassifikation, nützlich für die Anwendung im klinischen Alltag sowie für Forschungszwecke. Leider war die Fallzahl der Patienten mit schwerer PHH in unserer Studie zu klein für die Durchführung statistischer Analysen bezüglich Risikofaktoren.

Die ISGLS-Klassifikation für PHH ist ein wichtiges Hilfsmittel, um Komplikationsdaten verschiedener Operationsverfahren innerhalb der Leberchirurgie oder chirurgischer Zentren einheitlich erfassen und aussagekräftig vergleichen zu können. Mit der neuen Klassifikation steht ein einheitliches System zur Verfügung, welches den postoperativen Verlauf von Patienten in der Leberchirurgie valide abbildet. Die neuen Definitionen scheinen somit für die Qualitätssicherung und für Studien geeignet. Aufgrund ihrer einfachen Anwendbarkeit ist diese auch für die tägliche Anwendung in der Klinik geeignet.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die fortschreitende Entwicklung der Chirurgie und perioperative Patientenführung erlauben eine Ausweitung der leberchirurgischen Eingriffe wie auch deren Indikationsstellung. Ebenfalls lässt sich ein Anstieg von Patienten mit erhöhtem Risiko für postoperative Komplikationen durch vorbestehende Leberparenchymveränderungen, Alter und internistischen Vorerkrankungen verzeichnen. Nachblutungen nach Leberresektionen treten zwar selten auf, sind jedoch mit einer hohen Mortalität assoziiert. Eine frühzeitige Identifikation der betroffenen Patienten ist entscheidend für eine rasche und zielgerichtete Therapieeinleitung.

Die vorliegende Arbeit erhebt eine Analyse von 415 Patienten, die im Zeitraum von 2004 bis 2014 in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikum Mannheim aufgrund unterschiedlicher Lebererkrankungen einer Leberresektion unterzogen wurden. Bei diesen Patienten wurden Daten zum präoperativen Zustand, sowie zum intra- und postoperativen Verlauf erfasst. Das Ziel der vorliegenden Studie ist eine Analyse der prognostischen Bedeutung der neuen ISGLS Klassifikation für PHH, durch retrospektive Korrelation der PHH Grade mit objektiven Parametern wie Mortalität und Krankenhausverweildauer. Mithilfe dieser Arbeit soll klinische Evidenz zu der neuen ISGLS Definition für PHH beigetragen werden. In der chirurgischen Literatur fand bislang die neue PHH Klassifikation kaum Anwendung, somit handelt es sich bei dieser Arbeit um eine erste Validierung der Klassifikation in einem klinischen Rahmen. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen einen möglichen Nutzen klinischer Klassifikationssysteme zur frühen, postoperativen Risikostratifikation von Patienten nach Leberresektion. Die ISGLS-Klassifikation für PHH stellt ein einfach anwendbares Klassifikationssystem für die postoperative Patientenführung dar. Darüber hinaus erlaubt diese klare und einheitliche Definition der Nachblutung als leberchirurgische Komplikation einen Vergleich mit Studien aus anderen Zentren.

Die PHH-Klassifikation scheint folglich nützlich für den klinischen Alltag sowie für weitere klinische Forschung.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Sucher R, Seehofer D, Pratschke J. [Management of intraoperative and postoperative bleeding in liver surgery]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2015;86(2):114-20.
2. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Annals of surgery*. 2004;240(4):698-708; discussion -10.
3. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Annals of surgery*. 2002;236(4):397-406; discussion -7.
4. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Maddern G, Koch M, Hugh TJ, et al. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011;13(8):528-35.
5. Jin S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(44):7983-91.
6. Stoot JHMB, Coelen RJS, van JLA, Dejong CHC. General Introduction: *Advances in Hepatic Surgery*. 2013.
7. Virani S, Michaelson JS, Hutter MM, Lancaster RT, Warshaw AL, Henderson WG, et al. Morbidity and mortality after liver resection: results of the patient safety in surgery study. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;204(6):1284-92.
8. Russell MC. Complications following hepatectomy. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(1):73-96.
9. Lim C, Dokmak S, Farges O, Aussilhou B, Sauvanet A, Belghiti J. Reoperation for post-hepatectomy hemorrhage: increased risk of mortality. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. 2014;399(6):735-40.
10. Anita Balakrishnan SR, Petra Goldsmith, Simon J F Harper. Diagnosis and Management of Haemorrhagic Complications Following Hepatopancreatobiliary Surgery. *JOP Journal of the Pancreas (Online)*. 2015;16(No.3-May 2015).
11. <diagnosis-and-management-of-haemorrhagic-complications-following-hepatopancreatobiliary-surgery.pdf>.
12. Li A, Wu B, Zhou W, Yu W, Li L, Yuan H, et al. Post-hepatectomy haemorrhage: a single-centre experience. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2014;16(11):965-71.
13. Yang T, Li L, Zhong Q, Lau WY, Zhang H, Huang X, et al. Risk factors of hospital mortality after re-laparotomy for post-hepatectomy hemorrhage. *World journal of surgery*. 2013;37(10):2394-401.
14. 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.
15. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. 2011;149(5):680-8.
16. 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.

17. McClusky DA, 3rd, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE. Hepatic surgery and hepatic surgical anatomy: historical partners in progress. *World journal of surgery*. 1997;21(3):330-42.
18. Stoot JHMB, Coelen RJS, Vugt JLA, Dejong CHC. General Introduction: Advances in Hepatic Surgery 2013 2013-02-13.
19. Vauthey JN, Zimmiti G, Shindoh J. From Couinaud to molecular biology: the seven virtues of hepato-pancreato-biliary surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2012;14(8):493-9.
20. Bismuth H. Revisiting liver anatomy and terminology of hepatectomies. *Annals of surgery*. 2013;257(3):383-6.
21. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Annals of surgery*. 1908;48(4):541-9.
22. Majno P, Mentha G, Toso C, Morel P, Peitgen HO, Fasel JH. Anatomy of the liver: an outline with three levels of complexity--a further step towards tailored territorial liver resections. *Journal of hepatology*. 2014;60(3):654-62.
23. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World journal of surgery*. 1982;6(1):3-9.
24. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Annals of surgery*. 1968;168(3):392-415.
25. Scheuerlein H, Kockerling F. [Anatomy of the liver]. *Zentralblatt fur Chirurgie*. 2000;125(7):578-86.
26. Soffers JH, Hikspoors JP, Mekonen HK, Koehler SE, Lamers WH. The growth pattern of the human intestine and its mesentery. *BMC developmental biology*. 2015;15:31.
27. Kaltenbach TE, Engler P, Kratzer W, Oeztuerk S, Seufferlein T, Haenle MM, et al. Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdominal radiology (New York)*. 2016;41(1):25-32.
28. Belghiti J, Cauchy F, Paradis V, Vilgrain V. Diagnosis and management of solid benign liver lesions. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2014;11(12):737-49.
29. Hoffmann K, Unsinn M, Hinz U, Weiss KH, Waldburger N, Longerich T, et al. Outcome after a liver resection of benign lesions. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2015;17(11):994-1000.
30. Cherqui D. [Benign liver tumors]. *Journal de chirurgie*. 2001;138(1):19-26.
31. Lordan JT, Worthington TR, Quiney N, Fawcett W, Karanjia ND. Early postoperative outcomes following hepatic resection for benign liver disease in 79 consecutive patients. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2009;11(4):321-5.
32. Miura JT, Amini A, Schmocker R, Nichols S, Sukato D, Winslow ER, et al. Surgical management of hepatic hemangiomas: a multi-institutional experience. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2014;16(10):924-8.
33. Cristiano A, Dietrich A, Spina JC, Ardiles V, de Santibanes E. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: current diagnosis and management. *Updates in surgery*. 2014;66(1):9-21.
34. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Human reproduction update*. 2010;16(6):631-50.
35. Margonis GA, Ejaz A, Spolverato G, Rastegar N, Anders R, Kamel IR, et al. Benign solid tumors of the liver: management in the modern era. *Journal of*

gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2015;19(6):1157-68.

36. La Vecchia C, Tavani A. Female hormones and benign liver tumours. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2006;38(8):535-6.

37. Addeo P, Manuela C, Fuchshuber P, Langella S, Simone G, Oussoultzoglou E, et al. Outcomes of liver resection for haemorrhagic hepatocellular adenoma. *International journal of surgery (London, England)*. 2016.

38. Baroud S, Bastati N, Prosch H, Schima W, Ba-Ssalamah A. [Benign focal hepatic lesions]. *Der Radiologe*. 2011;51(8):688-96.

39. Borhani AA, Wiant A, Heller MT. Cystic hepatic lesions: a review and an algorithmic approach. *AJR American journal of roentgenology*. 2014;203(6):1192-204.

40. Agudelo Higueta NI, Brunetti E, McCloskey C. Cystic Echinococcosis. *Journal of clinical microbiology*. 2016;54(3):518-23.

41. Goksoy E, Saklak M, Saribeyoglu K, Schumpelick V. [Surgery for Echinococcus cysts in the liver]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizin*. 2008;79(8):729-37.

42. Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS. Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(11):1654-9.

43. Kurland JE, Brann OS. Pyogenic and amebic liver abscesses. *Current gastroenterology reports*. 2004;6(4):273-9.

44. Lubbert C, Wiegand J, Karlas T. Therapy of Liver Abscesses. *Viszeralmedizin*. 2014;30(5):334-41.

45. Biskup E, Yang XY. Pyogenic Hepatic Abscess--Less is More. *A Review for General Internists. Praxis*. 2015;104(20):1091-5.

46. Guthle M, Dollinger MM. [Epidemiology and risk factors of hepatocellular carcinoma]. *Der Radiologe*. 2014;54(7):654-9.

47. Sukowati CH, El-Khobar KE, Ie SI, Anfuso B, Muljono DH, Tiribelli C. Significance of hepatitis virus infection in the oncogenic initiation of hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(4):1497-512.

48. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2015;136(5):E359-86.

49. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of hepatology*. 2006;45(4):529-38.

50. Zhang JY, Dai M, Wang X, Lu WQ, Li DS, Zhang MX, et al. A case-control study of hepatitis B and C virus infection as risk factors for hepatocellular carcinoma in Henan, China. *International journal of epidemiology*. 1998;27(4):574-8.

51. Sivanathan V, Kittner JM, Sprinzi MF, Weinmann A, Koch S, Wiltink J, et al. Ätiologie und Komplikationen der Leberzirrhose: Daten eines deutschen Zentrums. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2014;139(36):1758-62.

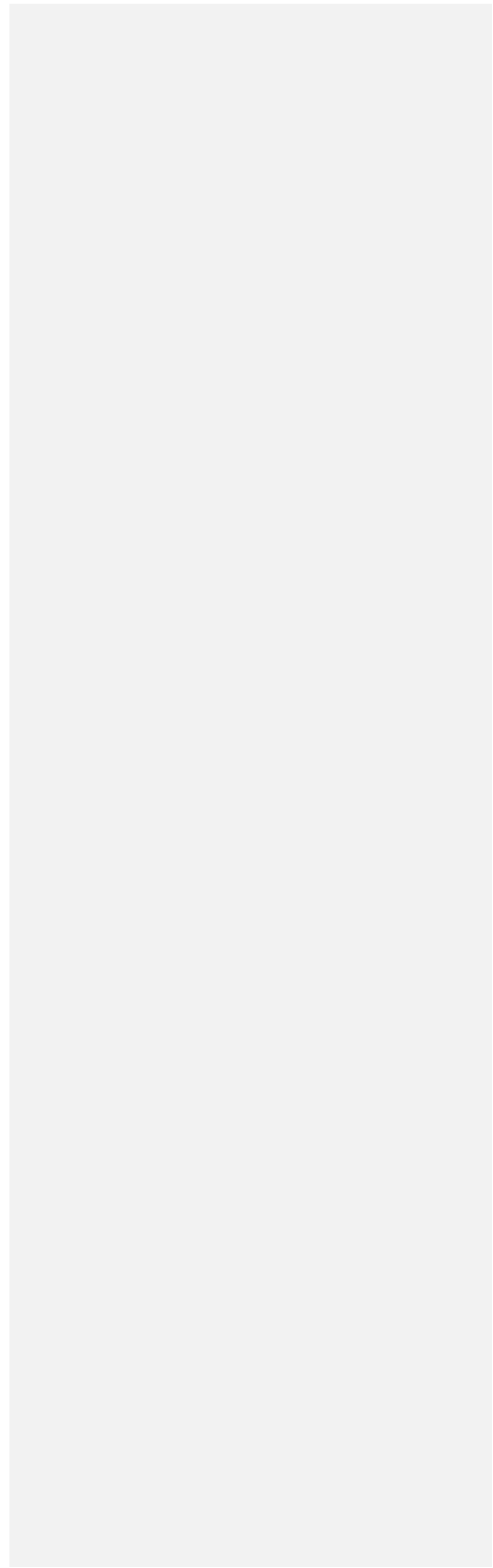
52. Greten TF, Malek NP, Schmidt S, Arends J, Bartenstein P, Bechstein W, et al. [Diagnosis of and therapy for hepatocellular carcinoma]. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2013;51(11):1269-326.

53. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2004;10(2 Suppl 1):S115-20.

54. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut*. 2012;61(12):1657-69.
55. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1215-29.
56. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Annals of surgery*. 2007;245(5):755-62.
57. Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015;29(2):221-32.
58. Soreide K, Korner H, Havnen J, Soreide JA. Bile duct cysts in adults. *The British journal of surgery*. 2004;91(12):1538-48.
59. Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2015;29(2):221-32.
60. Ralphs S, Khan SA. The role of the hepatitis viruses in cholangiocarcinoma. *Journal of viral hepatitis*. 2013;20(5):297-305.
61. van Kaick G, Bahner ML, Liebermann D, Luhrs H, Wesch H. [Thorotrast-induced liver cancer: results of the German thorotrast study]. *Der Radiologe*. 1999;39(8):643-51.
62. Mar WA, Shon AM, Lu Y, Yu JH, Berggruen SM, Guzman G, et al. Imaging spectrum of cholangiocarcinoma: role in diagnosis, staging, and posttreatment evaluation. *Abdominal radiology (New York)*. 2016.
63. Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, Kokudo N, Miyazaki M, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2015;17(8):669-80.
64. Breitenseher J, Pones M, Wengert G, Ba-Ssalamah A. [Modern imaging of liver metastases]. *Der Radiologe*. 2015;55(1):36-42.
65. Loss M, Jung EM, Scherer MN, Farkas SA, Schlitt HJ. [Surgical treatment of liver metastases]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizin*. 2010;81(6):533-41.
66. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Annals of surgery*. 2007;246(2):183-91.
67. Akgul O, Cetinkaya E, Ersoz S, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(20):6113-22.
68. Schlitt HJ, Arnold D, Knoefel WT, Ridwelski K, Moehler M, Tannapfel A, et al. [Surgical and perioperative therapy of liver metastases]. *Onkologie*. 2008;31 Suppl 5:9-13.
69. Helmberger T. [Interventional procedures for hepatic metastases]. *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizin*. 2010;81(6):542-50.
70. Voigtsberger S, Breitenstein S, Beck-Schimmer B. [Preoperative management of patients with liver disease]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique*. 2009;66(7):537-43.
71. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *American journal of surgery*. 2005;190(1):87-97.
72. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*. 2005;54(2):289-96.
73. Renner EL. Liver function tests. *Bailliere's clinical gastroenterology*. 1995;9(4):661-77.

74. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery*. 1973;60(8):646-9.
75. Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Annals of surgery*. 2005;242(2):244-51.
76. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2001;33(2):464-70.
77. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *The New England journal of medicine*. 2007;356(15):1545-59.
78. Okochi O, Kaneko T, Sugimoto H, Inoue S, Takeda S, Nakao A. ICG pulse spectrophotometry for perioperative liver function in hepatectomy. *The Journal of surgical research*. 2002;103(1):109-13.
79. Nanashima A, Abo T, Arai J, Matsumoto H, Kudo T, Nagayasu T. Functional liver reserve parameters predictive for posthepatectomy complications. *The Journal of surgical research*. 2013;185(1):127-35.
80. Sahani DV, Kalva SP. Imaging the liver. *The oncologist*. 2004;9(4):385-97.
81. Nielsen MB, Bang N. Contrast enhanced ultrasound in liver imaging. *European journal of radiology*. 2004;51 Suppl:S3-8.
82. Coenegrachts K. Magnetic resonance imaging of the liver: New imaging strategies for evaluating focal liver lesions. *World journal of radiology*. 2009;1(1):72-85.
83. Belghit J, Clavien P-A, Gadzijev E, Garden J, Lau W-Y. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *HPB 2000*. 2000;2(3):333-9.
84. Dindo D, Clavien PA. What is a surgical complication? *World journal of surgery*. 2008;32(6):939-41.
85. 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.
86. Doussot A, Lim C, Lahat E, Salloum C, Osseis M, Gavara CG, et al. Complications after Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma Independently Shorten Survival: A Western, Single-Center Audit. *Annals of surgical oncology*. 2017.
87. Golsse N, Bucur PO, Adam R, Castaing D, Sa Cunha A, Vibert E. New paradigms in post-hepatectomy liver failure. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2013;17(3):593-605.
88. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Digestive surgery*. 2012;29(1):6-17.
89. Nagano Y, Togo S, Tanaka K, Masui H, Endo I, Sekido H, et al. Risk factors and management of bile leakage after hepatic resection. *World journal of surgery*. 2003;27(6):695-8.
90. Vigano L, Ferrero A, Sgotto E, Tesoriere RL, Calgaro M, Capussotti L. Bile leak after hepatectomy: predictive factors of spontaneous healing. *American journal of surgery*. 2008;196(2):195-200.
91. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Lai EC, Wong J. Biliary complications after hepatic resection: risk factors, management, and outcome. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1998;133(2):156-61.
92. Erdogan D, Busch OR, van Delden OM, Rauws EA, Gouma DJ, van Gulik TM. Incidence and management of bile leakage after partial liver resection. *Digestive surgery*. 2008;25(1):60-6.

93. Arend J, Schutte K, Weigt J, Wolff S, Schittek U, Peglow S, et al. [Biliary leaks after liver resection. Prevention and treatment]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2015;86(2):132-8.
94. 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.
95. DRK-Blutspendedienst West. Was ist eine "Blutkonserve"? o. J. [updated 29.10.2016]. Available from: <https://www.blutspendedienst-west.de/patienten/blutkonserve.php>.
96. Pang YY. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000; 2:333-39. *HPB* : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2002;4(2):99; author reply -100.
97. Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, Borri A, Beneduce AA, Di Carlo V. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Annals of surgical oncology*. 2008;15(4):1161-8.
98. Birgin E, Tesfazgi W, Knoth M, Wilhelm TJ, Post S, Rückert F. Evaluation of the New ISGLS Definitions of Typical Posthepatectomy Complications. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*. 2019;108(2):130-6. (Zur Publikation angenommen)
99. Miura F, Asano T, Amano H, Yoshida M, Toyota N, Wada K, et al. Management of postoperative arterial hemorrhage after pancreato-biliary surgery according to the site of bleeding: re-laparotomy or interventional radiology. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2009;16(1):56-63.
100. Dumitrascu T, Brasoveanu V, Stroescu C, Ionescu M, Popescu I. Major hepatectomies for perihilar cholangiocarcinoma: Predictors for clinically relevant postoperative complications using the International Study Group of Liver Surgery definitions. *Asian J Surg*. 2015.
101. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet (London, England)*. 2015;386(10003):1546-55.
102. Kemeny N. Presurgical Chemotherapy in Patients Being Considered for Liver Resection. *The oncologist*. 2007;12(7):825-39.
103. Allard MA, Adam R, Bucur PO, Termos S, Cunha AS, Bismuth H, et al. Posthepatectomy portal vein pressure predicts liver failure and mortality after major liver resection on noncirrhotic liver. *Annals of surgery*. 2013;258(5):822-9; discussion 9-30.
104. Brooke-Smith M, Figueras J, Ullah S, Rees M, Vauthey JN, Hugh TJ, et al. Prospective evaluation of the International Study Group for Liver Surgery definition of bile leak after a liver resection and the role of routine operative drainage: an international multicentre study. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2015;17(1):46-51.
105. Skrzypczyk C, Truant S, Duhamel A, Langlois C, Boleslawski E, Koriche D, et al. Relevance of the ISGLS definition of posthepatectomy liver failure in early prediction of poor outcome after liver resection: study on 680 hepatectomies. *Ann Surg*. 2014;260(5):865-70; discussion 70.
106. Kneuert PJ, Pitt HA, Bilimoria KY, Smiley JP, Cohen ME, Ko CY, et al. Risk of morbidity and mortality following hepato-pancreato-biliary surgery. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2012;16(9):1727-35.
107. Wrighton LJ, O'Bosky KR, Namm JP, Senthil M. Postoperative management after hepatic resection. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2012;3(1):41-7.



7 LEBENSLAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Tesfazgi, Winta
Geburtsdatum: 24.09.1989
Geburtsort: Wolfenbüttel
Familienstand: ledig
Vater: Woldeab Tesfazgi
Mutter: Freweini Tesfazgi

SCHULISCHER WERDEGANG

(2000) – (2009) Gymnasium Marienschule Hildesheim
(20.06.2009) Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2010/11 Beginn des Studiums (Humanmedizin)
An der Universität medizinische Fakultät Mannheim der
Universität Heidelberg
Erster Abschnitt der
Ärztlichen Prüfung (M1)
(18.09.2012) 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
(2012) – (2015) Hauptstudium, Zweiter Abschnitt der
Ärztlichen Prüfung (M2)
(15.10.2015) 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
(2015) – (2017) Praktisches Jahr (M3)
(07.06.2017) 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
(23.08.2017) Erlangung der Approbation als Ärztin

8 DANKSAGUNG

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Rückert danke vielmals für die Überlassung des Themas dieser Arbeit. Ich durfte von Ihm eine ausgezeichnete Betreuung während der Zeit der Bearbeitung der Doktorarbeit erfahren. Zudem konnte ich während der Zeit viele wichtige Erfahrungen in der klinischen Forschung sammeln, die mir auf meinem weiteren Weg sehr hilfreich waren.

Ebenso danke ich meinen Eltern, Woldeab Tesfazgi und Freweini Tesfazgi, die mich in meiner Ausbildung begleiteten und unterstützten.