

Karolin Dehlke

Dr. med.

Association of cytokines and growth factors with perioperative outcome in patients after major liver resection

Fach/Einrichtung: Chirurgie

Doktormutter: Prof. Dr. med. Katrin Hoffmann

Das postoperative Leberversagen zählt zu den schwerwiegendsten Komplikationen nach ausgedehnten Leberresektionen, sogenannten Major-Resektionen, und geht mit hoher Letalität einher. Seine Entwicklung wird maßgeblich durch den perioperativen Verlust an Lebergewebe und einer unzureichenden Regeneration der Leber bestimmt. Verschiedene Zytokine und Wachstumsfaktoren spielen als Initiatoren und Mediatoren für die embryonale Entwicklung der Leber und ihre Regeneration nach Traumata eine essenzielle Rolle. Sie könnten somit wohlmöglich helfen, Patienten mit eingeschränkter Leberregeneration und somit hohem Risiko für die Entwicklung des postoperativen Leberversagens frühzeitig zu identifizieren. Diese Studie wurde konzipiert, um unter bestimmten Zytokinen und Wachstumsfaktoren mögliche Prädiktoren für die individuelle Regenerationskapazität der Leber zu detektieren und das klinische Outcome für Patienten zu verbessern.

Es wurden Blutproben von 30 Patienten vor und nach elektiven Major-Resektionen gesammelt und mit Hilfe eines Bead-basierten Immunoassays deren Gehalt an acht zirkulierenden Zytokinen und Wachstumsfaktoren bestimmt. Zusätzlich wurden weitere patientenbezogene Daten wie Komorbiditäten und Risikofaktoren, histologische Befunde und perioperative Routinelabordaten erhoben. Die statistische Analyse der Daten umfasste unter anderem eine Präprozessierung, die paarweise Korrelation und das hierarchische Clustern.

Für sich genommen waren weder die patientenbezogenen Daten noch die Routine Blutwerte geeignet, um postoperatives Outcome vorherzusagen. Einzig Serumbilirubin, ein bekannter Marker in der Diagnostik des postoperativen Leberversagens, präsentierte signifikante Korrelationen zu verschiedenen Outcome-Parametern. Bezüglich der zeitabhängigen Zytokin- und Wachstumsfaktorverläufe der einzelnen Patienten ergaben sich zunächst stark individuelle Variationen. Nach weiterer Prozessierung konnten jedoch Ähnlichkeiten in den Zeitverläufen

der jeweiligen Faktoren identifiziert werden. Hierarchisches Clustern ermöglichte es, bestimmte Verläufe des hepatozytären, epidermalen und plazentaren Wachstumsfaktors mit postoperativem Leberversagen, Mortalität und Morbidität zu korrelieren. Auf Basis aller in dieser Studie erhobenen Daten und Werte wurden durch paarweises Assoziieren 109 signifikante Korrelationen ermittelt, welche in einem globalen Assoziations-Netzwerk dargestellt werden konnten.

Somit wurde gezeigt, dass eine herabgesetzte Produktion und Freisetzung bekannter hepato-regenerativer Faktoren (hepatozytärer und epidermaler Wachstumsfaktor) kurz nach Leberresektion das Risiko für Leberversagen und Letalität signifikant erhöht. Der Rolle des plazentaren Wachstumsfaktors wird bezogen auf die physiologische Entwicklung und -regeneration der Leber bisher wenig Bedeutung zugesprochen. Bedeutend ist demzufolge die Beobachtung, dass ein deutlicher Konzentrationsabfall dieses Faktors innerhalb der ersten 24 Stunden nach Major-Resektion sowohl mit der Schwere der postoperativen Komplikationen wie auch der Letalität korreliert. Im Assoziationsnetzwerk ließen sich zahlreiche Assoziationen zwischen den Zytokinen und Wachstumsfaktoren und bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung des postoperativen Leberversagens nachweisen. Die konstante Korrelation zwischen dem plazentaren und epidermalen Wachstumsfaktor weist auf einen bisher unbekanntem Link in der Aktivierung der extrazellulären Matrix hin, welche die umgebenden Hepatozyten mit Wachstumsfaktoren versorgt.

Diese Studie konnte also zeigen, dass Konzentrationsänderungen von zirkulierenden Zytokinen und Wachstumsfaktoren bei Patienten nach ausgedehnten Leberresektionen signifikant mit dem postoperativen Outcome assoziiert sind. Weiterführende Studien sind notwendig, um zu zeigen, ob diese Faktoren in der Lage sind das individuelle Regenerationspotential der Leber und ein potentiell fatales klinisches Outcome nach Resektionen vorherzusagen.