

Aus der Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie und viszerale Transplantationen
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor Prof. Dr. med. Dr. h.c. X. Rogiers

D i s s e r t a t i o n

Einfluss verschiedener OP-Techniken auf die Hämodynamik der Leberperfusion.
Eine Untersuchung am Small-For-Size-Mini-Pig-Modell

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Kai Hans Hammerich

aus Kiel

Hamburg, 2006

Inhaltsverzeichnis

Kapitel		Seite
I.	Einleitung	6
1.1	Arbeitshypothese, Problem- und Fragestellung	6
II.	Einführung	6
2.1	Therapeutische Optionen bei Malignomen der Leber	6
2.2	Stellenwert der Leberchirurgie	6
2.3	Grundlagen des Hyperperfusionssyndromes	8
2.4	Therapeutische Ansätze und Optionen bei portaler Hyperperfusion nach erweiterter Leberresektion	9
2.5	Stellenwert des Doppler- Duplex- Ultraschalls in der Beurteilung der Leberperfusion	11
	Abb. 2.5.1 Prinzip des Hyperperfusionssyndromes am Beispiel einer erweiterten humanen Hemihepatektomie links	12
	Abb. 2.5.2 Anatomie der Leber	12
	Abb. 2.5.3 Anatomie der Schweineleber	12
	Abb. 2.5.4 Erweiterte Hemihepatektomie links am Schwein	12
III	Material und Methoden	13
3.1	Übersicht Studiendesign, Gruppeneinteilungen und OP-Verfahren	13
	Tabelle 3.1.1: Gruppeneinteilung und –Bezeichnung	13
	Abb. 3.1.1 Pfortaderligatur n=11	14
	Abb. 3.1.2 Erweiterte Resektion n=13	14
	Abb. 3.1.3 Erweiterte Resektion + TIPSS n=19	15
	Abb. 3.1.4 Scheinoperation n=9	15
3.3	Versuchstiere	16
3.4	Studienprotokoll	16

3.5	Versuchsablauf	17
3.5.1	Vorbereitungen, Anästhesie und Aufzeichnung der Vitalparameter	17
3.5.2	Messprocedere und Gruppenspezifische Operationstechniken	19
	Abb. 3.5.2.1, Abb. 3.5.2.2 Darstellung des Operationssitus	19
	Abb. 3.5.2.3 Darstellung der Messlinien des Leberseg. 6/7	20
3.5.3	Operation der einzelnen Gruppen	21
3.5.4	Postoperativer Verlauf	23
3.5.5	Zweite operative Sitzung und Euthanasie der Tiere	23
3.5.6	Sonographische Untersuchung der Leber und Milz	24
	Abb. 3.5.6.1 Messpunkte der sonographischen Untersuchung der Leber, schematisch dargestellt	25
	Abb. 3.5.6.2 Messpunkte Milz, schematisch dargestellt	26
	Abb. 3.5.6.3 Sonographisches Messprotokoll	26
3.6	Statistische Auswertungen	26
IV.	Ergebnisse	27
4.1:	Überleben nach Operationstechnik	27
	Tabelle 4.1.1: Wahrscheinlichkeit, mindestens 72 Stunden nach Operation zu überleben, in Abhängigkeit von der OP-Technik	27
4.2	Korrelation der hämodynamischen Parameter der Gesamtpopulation	28
	Tabelle 4.2.1: Korrelationsmatrix für maximale Parameter 72h nach und vor dem Eingriff	30
	Zusammenhang zwischen der Veränderung des maximalen Pfortaderflusses (Hauptstamm) und der Veränderung des Pfortaderdurchmessers	31
	Grafik 1	31
	Zusammenhang zwischen dem maximalen Pfortaderfluss zentral im Lebersegment 6/7 und dem maximalen venösen Fluss zentral in der Milz	32

Grafik 2	32
Zusammenhang zwischen dem maximalen venösen Fluss zentral in der Milz und dem maximalen venösen Fluss peripher im Lebersegment 6/7	33
Grafik 3	33
Zusammenhang zwischen dem maximalen venösen und dem maximalen arteriellen Fluss zentral in der Milz	34
Grafik 4	34
Zusammenhang zwischen dem maximalen venösen Fluss peripher im Lebersegment 6/7 und dem maximalen arteriellen Fluss zentral in der Milz	35
Grafik 5	35
Zusammenhang zwischen dem maximalen arteriellen Fluss zentral in der Milz und der Densitometrie des Lebersegmentes 6	36
Grafik 6	36
Zusammenhang zwischen dem maximalen venösen Fluss zentral im Lebersegment 6/7 und der Densitometrie des Lebersegmentes 2	37
Grafik 7	37
Zusammenhang zwischen dem maximalen Pfortaderfluss peripher im Lebersegment 6/7 und der Densitometrie der Milz über Lebersegment 2	38
Grafik 8	38
Zusammenhang zwischen dem maximalen arteriellen Fluss peripher im Lebersegment 6/7 und der Densitometrie des Lebersegmentes 6	39
Grafik 9	39
Zusammenhang zwischen dem maximalen arteriellen Fluss peripher im Lebersegment 6/7 und der Densitometrie der Milz über Lebersegment 2	40
Grafik 10	40
Zusammenhang zwischen dem maximalen arteriellen Fluss peripher im Lebersegment 6/7 und der Densitometrie der	

	Milz über Lebersegment 6	41
	Grafik 11	41
4.2	Unterschiede zwischen den Operationstechniken für Veränderungen innerhalb der 72h nach und vor dem Eingriff für ausgewählte Parameter	42
4.2.1	Veränderung des maximalen Pfortader-Flusses (Hauptstamm) [cm/s] innerhalb der Gruppen im Studienverlauf	42
4.2.2	Veränderung des Pfortader-Durchmessers (Hauptstamm) [cm] innerhalb der Gruppen im Studienverlauf	43
4.2.3	Veränderung des maximalen venösen Flusses zentral in der Milz [cm/s] innerhalb der Gruppen im Studienverlauf	43
4.2.4	Veränderung des maximalen venösen Flusses peripher im Segment 6/7 [cm/s] innerhalb der Gruppen im Studienverlauf	44
4.2.5	Veränderung der Densitometrie des Lebersegmentes 6 innerhalb der Gruppen im Studienverlauf	44
4.2.6	Veränderung des maximalen venösen Flusses zentral im Segment 6/7 [cm/s] innerhalb der Gruppen im Studienverlauf	45
4.2.7	Veränderung der Densitometrie des Lebersegmentes 2 innerhalb der Gruppen im Studienverlauf	45
4.2.8	Veränderung des maximalen Pfortaderflusses peripher im Segment 6/7 [cm/s] innerhalb der Gruppen im Studienverlauf	46
4.2.9	Veränderung der Densitometrie der Milz über Segment 2 innerhalb der Gruppen im Studienverlauf	46
4.2.10	Veränderung des maximalen arteriellen Flusses in der Peripherie Segment 6/7 [cm/s] innerhalb der Gruppen im Beobachtungsintervall	47
4.2.11	Veränderung der Parenchymdichte der Milz über Segment 6/7 innerhalb der Gruppen im Studienverlauf	47
4.2.12	Veränderung der maximalen arteriellen Flussgeschwindigkeit zentral in der Milz [cm/s] innerhalb der Gruppen im Beobachtungsintervall	48
4.2.13.1	Veränderung der maximalen Pfortaderflussgeschwindigkeit	

	zentral im Segment 6/7 [cm/s] innerhalb der Gruppen im Studienverlauf	48
4.2.13.2	Wilcoxon-Test für die im Vergleich signifikante Veränderung der maximalen Pfortaderflussgeschwindigkeit zentral im Segment 6/7 [cm/s]	49
V. Diskussion		50
VI. Zusammenfassung		72
VII. Literatur		74
VIII. Abkürzungen		83
IX. Danksagung		84
X. Lebenslauf		85
XI. Eidesstattliche Versicherung		86

I. Einleitung

1.1 Arbeitshypothese, Problem- und Fragestellung

In der von uns durchgeführten Studie sollte untersucht werden, in welcher Weise hämodynamische Veränderungen nach Entfernung von 75 % des Lebergewebes auftreten und welchen Einfluss die prophylaktische Anlage eines TIPSS auf die Hämodynamik hat.

Die aus diesem Versuch erhaltenen Informationen könnten in bezug auf die Pathophysiologie und Hämodynamik des Small-for-Size Syndroms sowie die Erkenntnisse über die Wirkungsweise einer portalen Dekompression helfen, die portale Dekompression zur Prävention des portalen Hyperperfusionssyndroms zu etablieren und die postoperativen Ergebnisse zu verbessern.

Als grundsätzliche Untersuchungstechnik in der Studie diene als etablierte Standarduntersuchungsverfahren der Ultraschall, welcher relativ einfach zu bedienen, kostengünstig und sensitiv ist.

II. Einführung

2.1 Therapeutische Optionen bei Malignomen der Leber

2.2 Stellenwert der Leberchirurgie

Die Leberresektion stellt neben der Lebertransplantation (bei kleinen Lebertumoren, Hepatozelluläres Karzinom) das einzige Verfahren zur kurativen Therapie fortgeschrittener primärer und sekundärer Lebertumoren dar [1-3]. Ein oftmals limitierender Faktor für die Operabilität des Patienten ist der grosse Parenchymverlust, der mit einer erweiterten Leberresektion einhergeht. Ist das verbleibende Restvolumen der Leber zu gering, besteht die Gefahr eines postoperativen Leberversagens.

Die Indikation zur Resektion des primären bzw. sekundären Malignoms besteht, solange extrahepatische Metastasen bzw. Lokal-Rezidive ausgeschlossen werden können [1-4].

Eine retrospektive Studie von J. Boerma, die den Krankheitsverlauf von 581 Patienten mit hilärem Gallengangskarzinom von 1980-89 untersucht hat, kommt zu

dem Ergebnis, dass nur eine radikale Resektion des Tumors Chancen auf eine Heilung für den Patienten bietet. Ein grosses Risiko dieses Eingriffes sei jedoch die hohe postoperative Mortalität aufgrund des Leberversagens bei zu geringem Restvolumen. Daher sind entscheidende Kriterien für die Durchführbarkeit einer erweiterten Leberteilresektion neben den tumorbiologischen Faktoren auch die Grösse und Funktionsfähigkeit des prospektiven Leberrestvolumens. Ebenso hat die Grösse des Restlebervolumens unmittelbaren Einfluss auf das Überleben [3].

Es konnte gezeigt werden, dass ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen der Auftretenshäufigkeit eines postoperativen Leberversagens und dem Volumen des resezierten Leberanteils besteht und die perioperative Mortalität nach Leberteilresektion bei Patienten mit Leberzirrhose deutlich höher war als bei Patienten mit gesundem Leberrestparenchym [5-8].

Die Ausweitungen der Indikationen und die Zunahme der wartenden Patienten bewirkten bei der LTX gemeinsam eine Verlängerung der Wartezeit. Nur durch stetig fortschreitendes Verbessern der chirurgischen Technik und Einführung des Organ-Splittens und der einer Leber-Lebendspende konnte die Wartezeit verkürzt werden. Hierdurch kam es zu einem starken Anstieg von Small-for-Size-Transplantationen.

In der Situation der Small-for-Size-Lebertransplantation oder der erweiterten Leberresektion bei Tumoren sollte bei guter Leberqualität das Restlebergewebe bei einer Resektion 0,5% und bei einer Transplantation 0,8% des Körpergewichtes in KG betragen [9]. Bei der Small-for-Size-Transplantation, der Splitt-Leber-Transplantation oder der erweiterten Leberresektion muss aufgrund der gegebenen anatomischen Missverhältnisse zwischen Restlebervolumen und portalem und arteriellem Overflow temporär eine Hyperperfusion in Kauf genommen werden. Aufgrund des gleich bleibenden portalen Flussvolumens und vergleichsweise geringen Leberparenchymrestes durch eine portale Hypertension kommt es zu einer extremen Volumenbelastung.

In Abhängigkeit der prä- und intraoperativ teilweise schwer einschätzbaren Qualität der Restleber ist das Abschätzen des notwendigen prospektiven Restlebergewebes nicht immer leicht. Das regenerative Potential der Leber ist allerdings in der Lage, innerhalb der ersten 4 Wochen eine Hypertrophie des Restparenchyms zu erreichen, so dass eine ausreichende Organfunktion langfristig gewährleistet ist. Mit zunehmender Annäherung an die kritische Grenze von 25% Restleberparenchym zeigen sich jedoch innerhalb der ersten postoperativen Tage Zeichen der

Organfunktionsstörung mit verminderter Syntheseleistung und Entgiftung. Bisher wurden diese Symptome in erster Linie der verminderten funktionellen Parenchymreserve zugeschrieben und symptomatisch behandelt.

Es gibt jedoch auch Zeichen, dass die einsetzende Regeneration und die portale Blutvolumenbelastung einen zusätzlichen schädigenden Einfluss haben:

2.3 Grundlagen des Hyperperfusionssyndromes

Es existieren Hinweise, dass nach erweiterter Leberteilresektion oder Teillebertransplantation zusätzliche zelluläre und endotheliale Schäden durch eine starke und unmittelbare Verringerung der portalen Strombahn und konsekutiven Veränderung der Hämodynamik auftreten [1,2]. Diese Veränderungen der Perfusion umfassen im Wesentlichen mechanische Reize im Sinne von Druck- und Scherkräften, die entsprechend auf das verstärkt durchblutete Restleberareal wirken. Dies könnte ein möglicher Stimulus für die Initiierung von Regenerationsprozessen sein [9].

Gerade bei der erweiterten Leberresektion und Small-for-Size Lebertransplantation, bei denen jeweils ein im Verhältnis zum Körpergewicht zu kleines Organ zur Verfügung steht, wurde im postoperativen Verlauf gehäuft ein inkonstanter Pfortaderfluss bis hin zur Flussumkehr beobachtet [10]. Begleitet von Zeichen der eingeschränkten Leberfunktion wurde als Ursache zunächst das reduzierte funktionelle Parenchym mit konsekutivem Ödem gesehen. Dopplersonographische und experimentelle Untersuchungen lassen jedoch einen Zusammenhang mit dem deutlich reduzierten portalen Stromgebiet bei hohem portalen Flussvolumen und daraus resultierendem erhöhten Gefäßwiderstand sowie portaler Hypertension mit parenchymatöser und endovaskulärer Schädigung vermuten [12,13].

Die Schädigung der Restleber im Sinne eines Barotraumas auf parenchymatöser und vaskulärer Ebene in Verbindung mit dem stark reduzierten Leberparenchym kann eine unumkehrbare Leberfunktionsstörung mit konsekutivem Multiorganversagen nach sich ziehen und wird mittlerweile als portales Hyperperfusions- oder Small-for-Size-Syndrom bezeichnet [11].

Das Prinzip hierbei ist die Verringerung der portalen Strombahn bei gleichzeitig identisch verbleibenden hepatischen Flussvolumen. Dieses Missverhältnis zwischen Gefäßbett und Flussvolumen führt zu einer portalen Hyperperfusion und

Hypertension. Aufgrund des anhaltenden Blutflusses kommt es konsekutiv zu einer sinusoidalen Stauung mit einer Abnahme der Mikrozirkulation und Schädigung der Hepatozyten. Charakteristische morphologische Veränderungen eines relativ hyperperfundierten Leberareals umfassten ödematös veränderte Hepatozyten und eine Erweiterung des sinusoidalen Gefäßbettes des Areals. Sie wurden nach 70% Hepatektomie bereits von anderen Forschungsgruppen als morphologisches Korrelat für die portale Hypertension angesehen [14,15]. Somit erreichen die einzelnen Faktoren einen kausalen Zusammenhang und tragen gemeinsam additiv zu einer Störung der Leberfunktion bei.

2.4 Therapeutische Ansätze und Optionen bei portaler Hyperperfusion nach erweiterter Leberresektion

Unter Annahme einer zumindest partiellen Beteiligung der portalen Hyperperfusion an den postoperativ auftretenden Komplikationen ist das rechtzeitige kompensatorische Eingreifen zur Verhinderung der portalen Hyperperfusion von elementarer Bedeutung. Die Strategie der Kompensation beinhaltet diverse Ansätze sowohl seitens der Prävention als auch der Therapie.

Hinsichtlich der Prävention ist ein richtiges Einschätzen der Leberqualität wichtig. Zudem spielen eine gute präoperative Volumetrie, die Induktion einer Hypertrophie mit einer partiellen Pfortaderembolisation und das Verhindern von perioperativen Komplikationen eine entscheidende Rolle.

Bei der Pfortaderembolisation geht es weniger um das rasche Vergrößern des Gefäßbettes, sondern vielmehr um das Vergrößern des funktionellen Leberparenchyms.

Makuuchi et al. Berichten darüber, dass eine präoperative Pfortaderembolisation des zu entfernenden Leberlappens das hohe postoperative Mortalitätsrisiko der erweiterten Leberresektion senkt. Dieses wird auf die Volumenzunahme des Leberparenchyms im nicht embolisierten Anteil der Leber zurückgeführt [2].

Sowohl Studien am Rattenmodell [3,4,15], am Schweinmodell [21] als auch am Menschen [5] bestätigen, dass nach Ausschaltung von 70% des Pfortaderstromgebietes mittels Ligatur der nicht ligierte Anteil der Leber hypertrophiert, wohingegen der ligierte Anteil der Leber atrophiert. Ein Mass für die erfolgte Hypertrophie war hierbei unter anderem der Anteil der Mitoserate sowie ein

Anstieg der DNA-Syntheseleistung.

Wenn die Prävention versagt hat, ist ein erster therapeutischer Ansatz die portale Dekompression, die sowohl im intraoperativen als auch im postoperativen Verlauf der portalen Hyperperfusion und Hypertension und deren Folgen entgegenwirkt. Hierbei wird versucht, das Missverhältnis zwischen Gefäßbett und Perfusionsvolumen durch Druckentlastung auszugleichen und somit die Folgen und Auswirkungen einzudämmen. Die portale Dekompression hat zwei verschiedene Ansatzpunkte, einerseits Reduzierung des portalen Inflows und andererseits die Sicherstellung des entsprechenden Outflows.

Eine Sicherstellung des Outflows umschreibt die Gewährleistung des venösen Abflusses aus der Leber, wodurch ein venöser Rückstau mit konsekutivem Anstieg des portalen Druckes umgangen wird. Zur Not kann eine Rekonstruktion von den hepatischen Venen erfolgen [22].

Im Falle einer geplanten Small-for-Size-Lebertransplantation liegen die Schwerpunkte vor allem auf einer strengen Selektion der jeweiligen Patienten im Sinne der Operabilität und Co-Morbidität.

Der portale Inflow kann auf verschiedene Weisen reguliert werden. Chirurgisch wurde bisher ein portokavaler Shunt angelegt [18-21]. Ein Nachteil dieses Operationsverfahrens ist, dass die Technik schwer reversibel ist.

Auch die Möglichkeit eines Mesenterikoportalen Shunts ist bereits klinisch angewendet worden. Prinzip dieser Intervention ist es, einen Shunt zwischen der V. mesenterica superior und der Pfortader zu schaffen [23]. Daneben kann ebenso eine Ligatur der Arteria lienalis eine Verringerung des portalen Zuflusses zur Leber schaffen, und ebenso ist es seit Jahrzehnten etabliert, bei Leberzirrhotikern mit portaler Hypertension den Pfortaderdruck und damit die bestehende portale Hypertension medikamentös zu senken, ohne operativ eingreifen zu müssen [24].

Ein weiteres, in der Therapie von Komplikationen der portalen Hypertension aufgrund z.B. einer Zirrhose (Ösophagusvarizenblutung, therapierefraktärer Aszites) etabliertes Verfahren ist die Anlage eines Transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunt (TIPSS).

Durch seine Bypassfunktion wird ein Teil des portalen Blutvolumens an der Leber vorbei direkt dem systemischen Kreislauf um den Preis einer fehlenden Entgiftung dieses Anteils zugeführt. Ziel hierbei ist eine portale Dekompression mit einer

konsekutiv folgenden geringeren portalen und besseren arteriellen Durchblutung sowie einer signifikanten Verbesserung von zirrrose-bedingten Komplikationen wie Ösophagusvarizenblutung und Aszites.

Erste experimentelle Erfolge bei der Anwendung eines portocavalen Shunts nach erweiterter Resektion [25] lassen vermuten, dass der TIPSS als schonendes und variables Verfahren auch in dieser Kombination die Therapie der Wahl zur portalen Dekompression darstellen könnte.

Die interventionelle Möglichkeit der Reduzierung oder Vergrößerung des Durchmessers und somit gezielte Beeinflussung des Pfortaderflusses stellt einen wesentlichen Vorteil in der postoperativen Versorgung dieser Patienten dar und kann das Auftreten einer konsekutiven hepatogenen Hepatopathie verhindern.

Weitere Vorteile dieser Technik der portalen Dekompression liegen darin, dass die TIPSS-Implantation schnell und interventionell erfolgen kann. Zudem ist nach Implantation der TIPSS nicht nur individuell steuerbar, sondern auch jederzeit interventionell durch Okklusion reversibel, so dass der Shunt geschlossen werden kann.

2.5 Stellenwert des Doppler- Duplex- Ultraschalls in der Leber-sonographie

Doppler- und duplexsonographische Untersuchungsverfahren haben in den letzten Jahren im klinischen Gebrauch an Bedeutung immer mehr gewonnen. In den frühen 80´er Jahren erstmals zur Untersuchung der Hämodynamik des portalvenösen Systems angewendet, liefern Sie mittlerweile sowohl quantitative als auch qualitative Informationen über die untersuchten Gefäßsysteme [26].

Jedoch wurden seitens der quantitativen Informationen, die absolute Kalkulation des Flussvolumens des gemessenen Gefäßes mit einbeziehend, Grenzen aufgezeigt. Hinsichtlich der Flussgeschwindigkeit und des Flussmusters sind die Untersuchungsergebnisse abhängig von variablen Untersuchungsbedingungen, dem in der Untersuchung gewählten Winkel des Ultraschallkopfes und dem die Untersuchung durchführenden Untersuchers [27].

Trotzdem hat sich die Untersuchungsmethode als Standard z.B. in bezug auf die Flussrichtung im portalvenösen System etabliert. Darüber hinaus erfolgt die Untersuchung noninvasiv und manipuliert daher auch nicht die entsprechend zu messende Hämodynamik [28].

Abb. 2.5.1 Prinzip des Hyperperfusionssyndromes am Beispiel einer erweiterten humanen Hemihepatektomie links

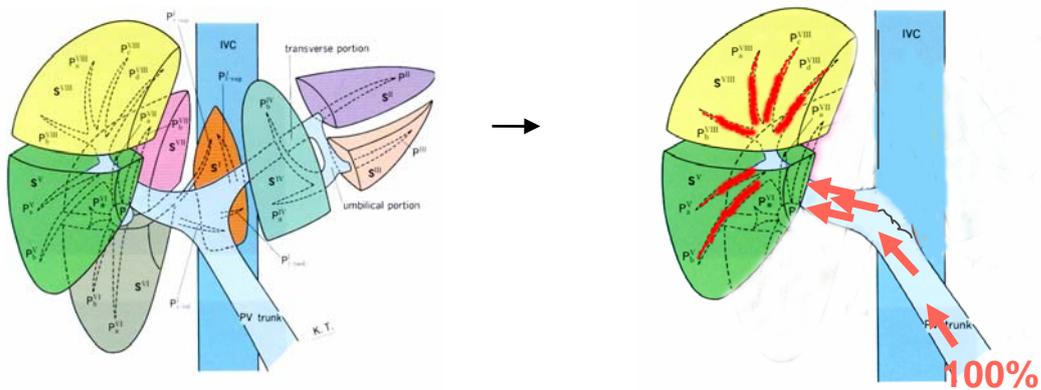


Abb. 2.5.2 Anatomie der Leber

Abb. 2.5.3 Anatomie der Schweineleber

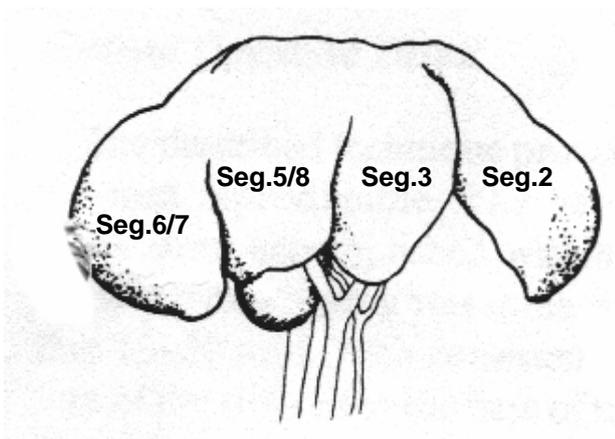
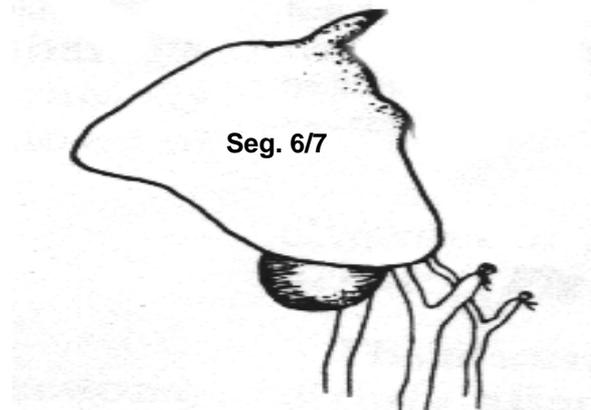


Abb. 2.5.4 Erweiterte Hemihepatektomie links am Schwein



III Material und Methoden

3.1 Übersicht Studiendesign, Gruppeneinteilungen und OP-Verfahren

In der aktuellen Studie wurden in vier verschiedenen Gruppen insgesamt 52 Tiere (n = 52) der Rasse Minipig Göttinger Hausschwein operiert.

Tabelle 3.1.1: Gruppeneinteilung und -bezeichnung

Bezeichnung	Eingriff	Anzahl (n)
A-Gruppe	Portale Ligatur	n = 11
B-Gruppe	Resektion	n = 13
C-Gruppe	Resektion und TIPSS-Implantation	n = 19
D-Gruppe	Kontrolle	n = 9

Die Versuche wurden in zwei Abschnitte gegliedert. Im ersten Abschnitt wurde in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit der jeweilige Eingriff (Ligatur, Resektion, Resektion + TIPSS, Kontrolle) durchgeführt und die damit verbundenen hämodynamischen Auswirkungen auf die jeweiligen Lebersegmente direkt vor (t=0) und eine Stunde nach (t=1) der Intervention sonographisch untersucht. Nach drei Tagen (t=72) Verweildauer wurde an demselben Tier im zweiten Abschnitt des Versuches dieselben Parameter im Rahmen einer operativen Exploration nach demselben Messprocedere von demselben Untersucher ermittelt. Anschliessend erfolgte die Euthanasie des Versuchstieres. Die Ergebnisse der drei Messungen wurden bezüglich des zeitlichen Verlaufes des einzelnen Tieres, innerhalb der Gruppen und gruppenübergreifend verglichen. Zusätzlich wurden noch zwei weitere Begleitprotokolle ausgeführt, die die technische Machbarkeit des TIPSS und die Auswirkungen auf die Leberfunktion und histologischen Veränderungen untersuchten.

Abb. 3.1.1 Pfortaderligatur n=11

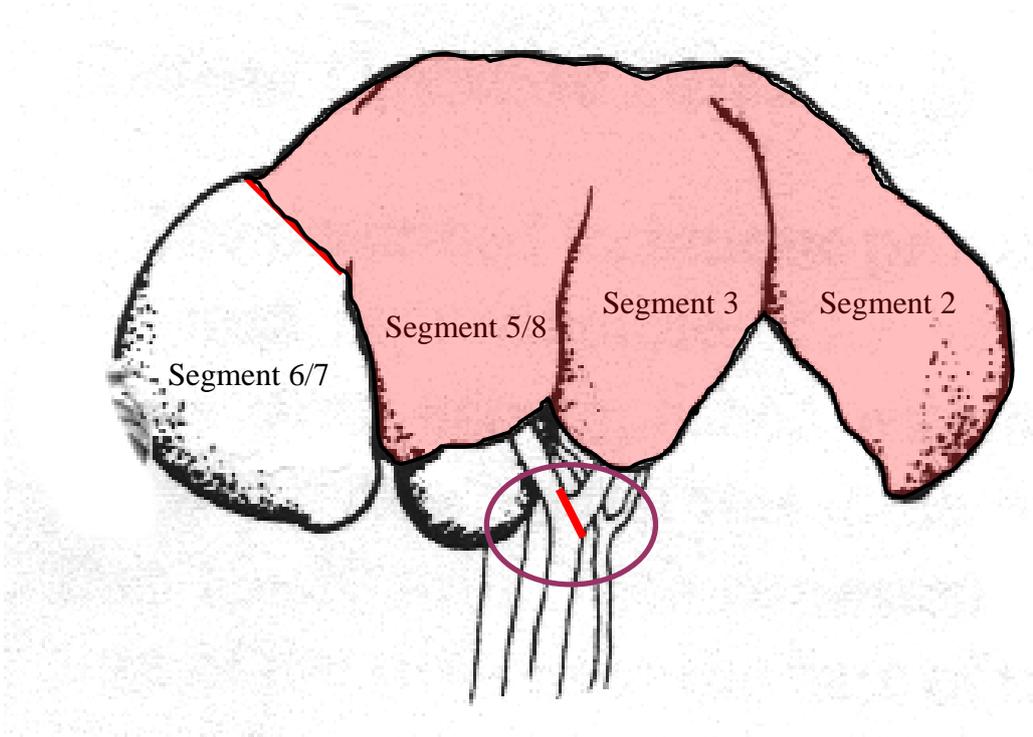


Abb. 3.1.2 Erweiterte Resektion n=13

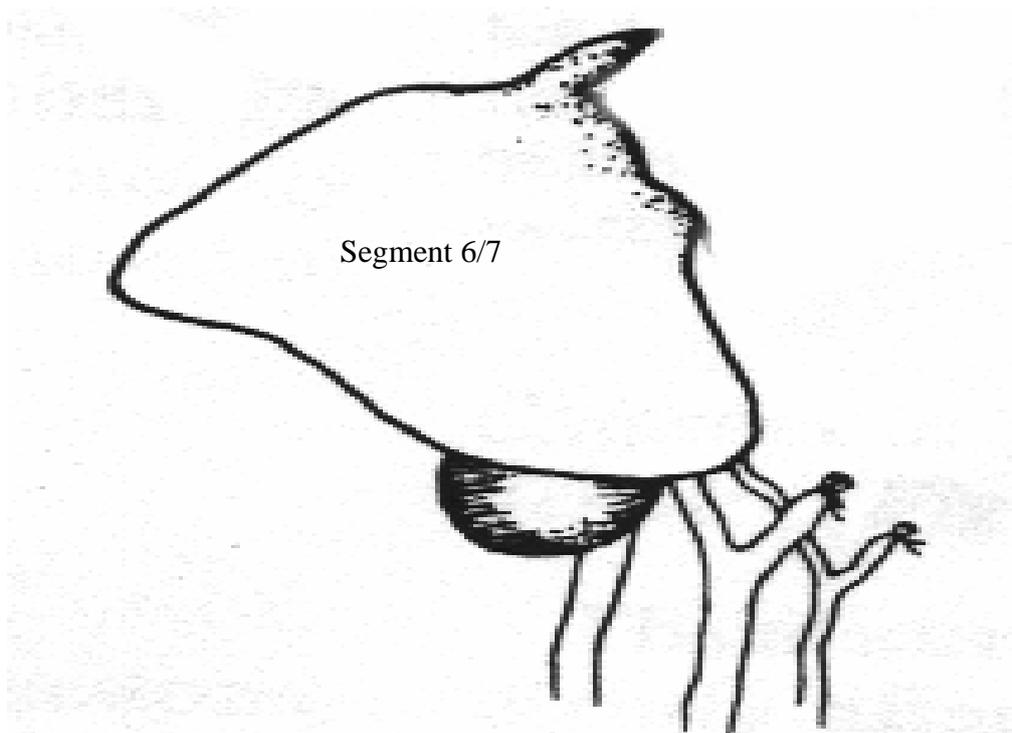


Abb. 3.1.3 Erweiterte Resektion + TIPSS n=19

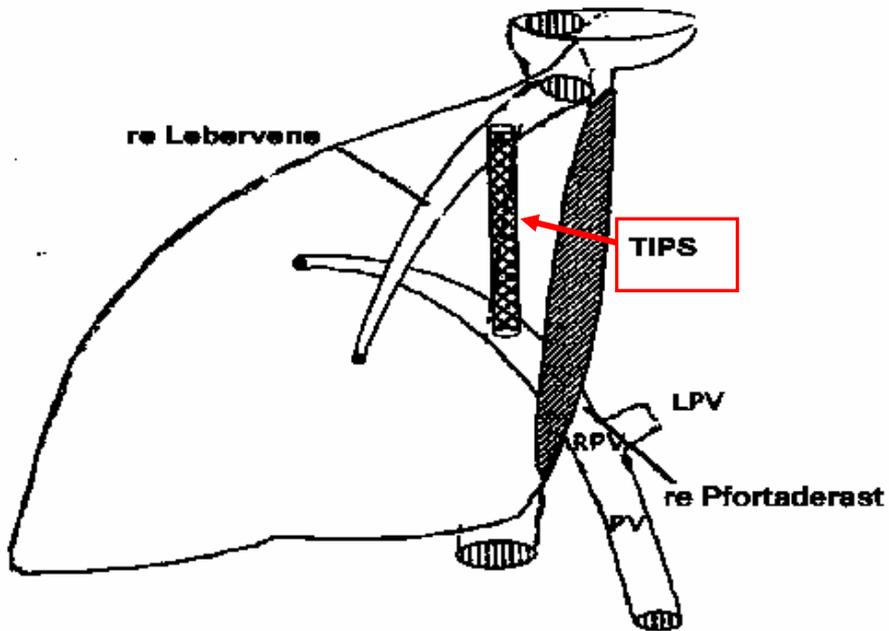
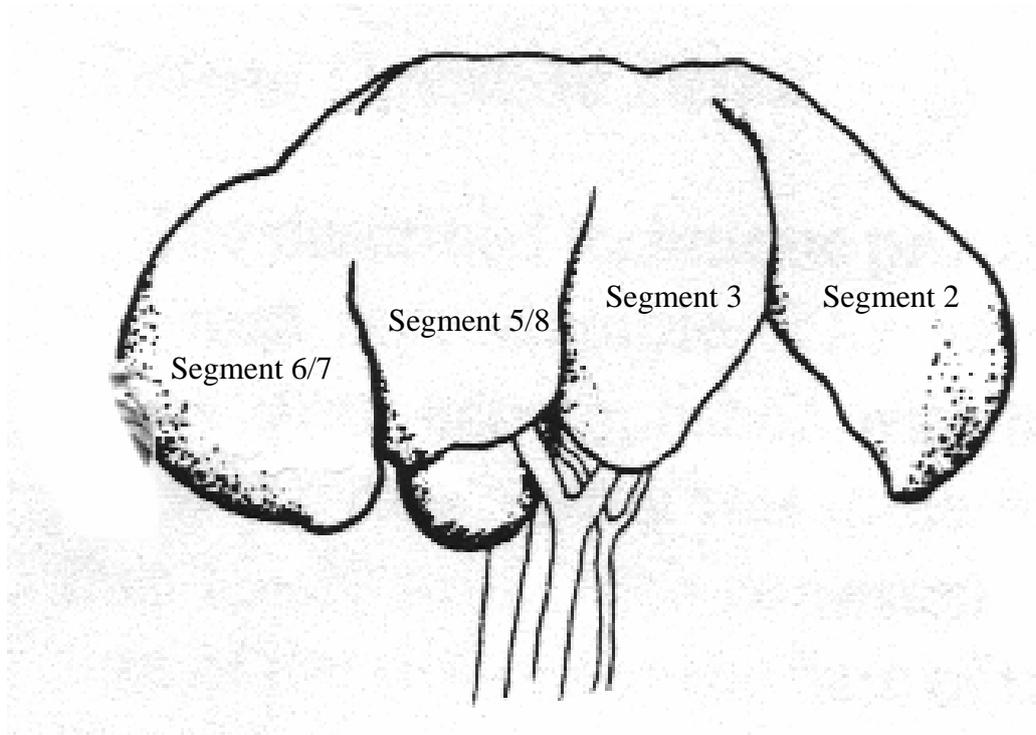


Abb. 3.1.4 Scheinoperation n=9



3.3 Versuchstiere

Die Versuche für diese experimentellen Untersuchungen waren vom Amt für Gesundheit und Veterinärwesen der Freien und Hansestadt Hamburg genehmigt worden (Genehmigungsnummer 31/01 der Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales der Hansestadt Hamburg).

Die Tiere wurden über die Tierversuchshaltung des UKE von einem auswärtigen Züchter übernommen. Von diesem wurden die Tiere ausschließlich für Tierversuche gezüchtet. Die Tiere wurden in den Ställen der Tierversuchshaltung des UKE untergebracht. Die Haltung der Tiere erfolgte unter Einhaltung des Tag/Nachtrhythmus in Kleingruppen. Die Fütterungen wurden zu festgelegten Fütterungszeiten mit handelsüblichem Schweinemastfutter durchgeführt. Die Zuteilung der Versuchstiere in die jeweiligen Gruppen erfolgte randomisiert.

Um einem Alphafehler von 5% und einem Betafehler von 10% einem hypothetisch angenommenen Unterschied von 50 % bei den Regenerationsvolumina zwischen den einzelnen Gruppen statistisch nachweisen zu können, ist ein Stichprobenumfang von mindestens $n = 8$ Tieren pro Gruppe erforderlich. Durch die Aussicht, 10% des Gesamtbestandes nachbestellen zu können, bestand die Möglichkeit, die einzelnen Gruppen individuell aufzustocken.

Das Alter der Tiere betrug 12-18 Monate. Die Tiere wurden vor der jeweiligen Operation gewogen. Das Körpergewicht der verwendeten Tiere lag zwischen 23 und 45,5 kg. Die Varianz des Gewichtes der Versuchstiere ergab sich aufgrund des Altersunterschiedes und der unterschiedlichen Verweildauer in der Versuchstierhaltung des UKE, von der die Versuchstiere bezogen wurden. Die Tiere wurden maximal zu fünf in Drahtgitterkäfigen so gehalten, dass für jedes Tier eine Mindestgrundfläche von 4 qm zur Verfügung stand.

3.4 Studienprotokoll

Die intraoperativen Messzeitpunkte wurden mit $t=0$, $t=1$ und $t=72$ bezeichnet. $T=0$ definiert den Zeitpunkt der 1. operativen Sitzung unmittelbar vor Durchführung der Ligatur, Resektion bzw. den Zeitpunkt nach Hiluspräparation bei der Kontrollgruppe. $T=1$ definiert den Zeitpunkt der 1. operativen Sitzung 1 h nach Durchführung der jeweiligen Intervention. $T=72$ definiert den Zeitpunkt der 2. operativen Sitzung 72

Stunden nach Durchführung der ersten OP.

Intra- und postoperative Komplikationen sowie das Körpergewicht wurden für jedes Versuchstier jeweils vor und nach einer Operation dokumentiert. Zur Beurteilung regenerativer bzw. atrophischer Prozesse der Leber nach dem gruppenspezifischen Eingriff wurde das Feuchtgewicht der Leber sowie das der einzelnen Leberlappen zum Zeitpunkt $t=72$ bestimmt und der größte kraniokaudale und laterolaterale Abstand des rechtslateralen Leberlappens des in Situ verbliebenen Restparenchyms in den Resektionsgruppen gemessen. Anschliessend wurden die jeweiligen Veränderungen der portalen, venösen und arteriellen Perfusionsverhältnisse der Leber untersucht.

Die Doppler- Duplexsonographische Untersuchung der Leber erfolgte standardisiert von einem Untersucher zu den Zeitpunkten $t=0$, $t=1$ und $t=72$. Zum Zeitpunkt des jeweiligen Messvorganges waren die Tiere cardiopulmonal stabil.

Zur intraoperativen Überwachung der Vitalparameter wurden der mittlere arterielle Druck (MAP), der zentral-venöse Druck (ZVD) und die Herzfrequenz (HF) aufgezeichnet. Die Aufzeichnung der Vitalparameter wurde mit Einleitung der Narkose begonnen und endete mit dem Zeitpunkt der Extubation.

3.5 Versuchsablauf

3.5.1 Vorbereitungen, Anästhesie und Aufzeichnung der Vitalparameter

Während der mindestens zehntägigen Eingewöhnung und präoperativen Erhebung des Befindens der Tiere über diesen Zeitraum erhielten diese bis 16-24 Stunden vor der OP ein Standardkraftfutter (Versuchstierhaltung, UKE, Hamburg). Anschliessend wurde das zu operierende Schwein nüchtern gestellt, wobei ihm Trinkwasser frei zur Verfügung stand.

Vor der Narkose wurde das Tier mit Stresnil 0,1 ml/kg KG i.m. (Jansen-Cilag GmbH, Neuss), Ketanest (5%) 0,5 ml/kg KG i.m. (Atarost GmbH, Twistringen), Dormicum 0,1 ml/kg KG prämediziert. Nach erfolgreicher Sedation wurde das Tier zunächst gewogen. Anschliessend wurde eine Venenverweilkanüle in die Ohrvene gelegt, über die die für die Operation nötigen Anästhetika liefen. Nach Injektion von 5 ml Disoprivan 1% (30-50 mg Bolusdosis, 15 mg/kg KG/ h Erhaltungsdosis) (Zeneca GmbH, Plankstadt) erfolgte die orale Intubation (Endotrachealtuben der Größe 5,5

(Mallinckrodt Medical, Cornamaddy Athlone, Co. Westmeath, Ireland)) und maschinelle Beatmung unter standardisierten Bedingungen (Atemzugvolumen 400 ml, Atemfrequenz 12-15/min., FiO₂ 30 %, Volumengesteuertes Beatmungsgerät, Modell „Bennett“ (MA-1B, Hoyer Bremen)). Als Muskelrelaxans wurden repetitiv Pancuronium (CuraMed Pharma GmbH, Karlsruhe) 0,1 mg/kg KG verabreicht.

Nachdem die Analgesie mit Fentanyl (0,3- 0,5mg Bolusdosis, Erhaltungsdosis 0,010 mg/kg KG/ h) (Janssen-Cilag GmbH, Neuss) durchgeführt wurde, erfolgte die Lagerung des Tieres in die Rückenlage.

Zur Überwachung der pulmonalen Ventilation und regelrechten Oxygenierung der Versuchstiere wurde die kapilläre O₂- Sättigung pulsoximetrisch bestimmt und das expiratorische CO₂- gemessen (AS (Datex-Ohmeda GmbH, Helsinki, Finnland)). Zur Überwachung der Herzfunktion wurde die Herztätigkeit elektrokardiographisch (V.I.-III.) kontrolliert. (AS (Datex-Ohmeda GmbH, Helsinki, Finnland)). Die Überwachung der genannten Messgrößen erfolgte per continuitatem mit einem Narkosemonitor (AS (Datex-Ohmeda GmbH, Helsinki, Finnland)). Zur Aufzeichnung und Speicherung der Vitalparameter wurden standardisierte Narkoseprotokolle verwendet.

Zur Narkoseführung und -überwachung wurde nach Vena sectio ein zentralvenöser Zugang in die rechte Vena jugularis interna implantiert, welcher für den gesamten Ablauf genutzt werden konnte. Hierdurch stand ein dauerhafter Zugang zum Venensystem des Tieres zur Verfügung, der intraoperativ für die wiederholten Blutentnahmen, ZVD-Messungen und das intraoperative Monitoring unerlässlich war. Ebenso wurde der systolische, diastolische und mittlere arterielle Druck (MAP, mmHg) mit Hilfe eines mit Kochsalzlösung gespülten Druckmess-Systems (Monitoring-Set, Medex Medical GmbH, Ratingen) invasiv in der A. femoralis superficialis gemessen.

Für die ZVK-Anlage und ggf. TIPSS-Implantation musste die Vena jugularis interna mittels eines 10 cm langen Hautschnittes zwischen dem Sternum und Buggelenk freigelegt werden. Daraufhin erfolgte die ZVK-Anlage durch eine Vena sectio der V. jugularis interna. Ausgehend von dem Hautschnitt wurde subkutan ein Trokar vom Hals über das Buggelenk gelegt, welcher den ZVK für die später zu erfolgenden Blutabnahmen in den Nacken ausleitete. Die standardisierten postoperativen Blutentnahmen (6, 12, 24, 48, 72h postoperativ) erfolgten über diesen ZVK.

Die Punktion der A. femoralis superficialis erfolgte mit Hilfe eines Seldinger-

Arterienpunktions-Sets (18G-10cm, Vygon, Ecoen, Frankreich) nach Freipräparation. Der Katheter wurde mit eine 3/0 Miralene-Naht (3/0 DRT 26,75cm, B.Braun Melsungen AG, Melsungen) fixiert. Der Verschluss der Hautinzision erfolgte mit eine 3/0 Miralene-Naht (3\0 DRT 26,75cm, B.Braun Melsungen AG, Melsungen). Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte per Propofolanästhesie (10-20 ml/h als Dauermedikation über ein Perfusorsystem). Bei Bedarf, in der Regel alle 30 Minuten, erfolgte die erneute Injektion von 5 mg Pancuroniumbromid über die Venenverweilkanüle zur Gewährleistung der Relaxation. Über die Ohrvene lief während der Operation 0,9%ige NaCl-Infusion (Volumensubstitution: 500 ml/h Grundsubstitution plus Blutverlust).

3.5.2 Messprocedere und Gruppenspezifische Operationstechniken

Alle Operationen wurden unter aseptischen Operationsbedingungen durchgeführt. Nach gründlicher Hautdesinfektion im Operationsfeld mit einem Hautdesinfektionsmittel (Cutasept gefärbt, Bode Chemie, Hamburg) wurde das Operationsfeld von caudal mit einem U-Tuch (228x260cm, 3M, Borken) und nach kranial mit einem großen Klebetuch (175x240cm, Sengewald GmbH, Rohrdorf) steril abgedeckt. Die Lagerung der Versuchstiere erfolgte in Rückenlage.

Für die Darstellung des operativen Situs wurde der Oberbauch mittels Oberbauchquerschnitt und medianer Erweiterung nach kranial eröffnet, die Exploration erfolgte mittels eines Rochard-Haken-Systems (Abb. 3.5.2.1 und 3.5.2.2).

Abb. 3.5.2.1



Abb. 3.5.2.2

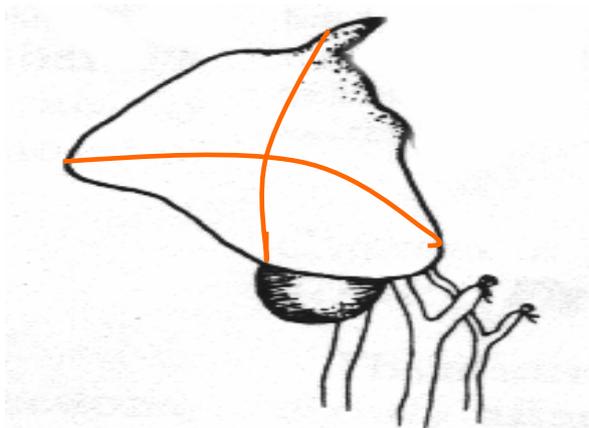


Vor jeder gruppenspezifischen Operation erfolgte standardisiert das Mobilisieren der

Leber durch Lösen des Lig. Falciforme hepatis und das Aufsuchen des Leberhilus. Die anschließende Blutentnahme und portale Druckmessung erfolgten über eine Venenverweilkanüle, die hepatoportal in der Pfortader lag. Aus dem Leber-Venen-Konfluenz und dem zentralvenösem System über den ZVK erfolgte ebenfalls eine Blutentnahme. Daraufhin wurde aus der Gallenblase 5 ml Gallenflüssigkeit entnommen.

Eine Bestimmung der Grösse (Länge x Breite) des Lebersegmentes VI/VII folgte. Orientierungspunkte waren hierbei an der Vorderfläche des Segmentes VI/VII die Segment-spitze und das Lig. coronarium/Venenkonfluenz (Länge) und der laterale Rand des Segmentes VI/VII/Lig. triangulare dextrum und die Ligg. falciforme/teres hepatis (Breite). In der Abbildung 3.5.2.3 sind die Messlinien graphisch dargestellt.

Abb. 3.5.2.3 Messlinien Segment 6/7



Anschließend erfolgte unter kontinuierlicher Aufzeichnung der Vitalparameter eine offene Duplex-Sonographie aller Lebersegmente und der Milz (siehe unten, Abschnitt 3.5.3). Danach wurde aus den Lebersegmenten II und VI/VII eine ca. 2x2 cm große Parenchymprobe entnommen. Die entstandene offene Parenchymfläche wurde mittels Diathermie oder durch selektive Umstechung geschlossen. Die Proben wurden sofort fixiert und für einen der Parallelversuche ausgewertet.

Es folgte die standardisierte Operation entsprechend der Gruppeneinteilung. Nach Beendigung der Operation sowie des dazugehörigen Messprocedures erfolgte der standardisierte Bauchdeckenverschluss mit CT-1 Vicryl-Nähten (Ethicon GmbH,

Norderstedt) (dreischichtig) sowie der Hautwundverschluss mit fortlaufender 3/0 SH-Miralene-Naht (3/0 DRT 26,75cm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen).

3.5.3 Operation der einzelnen Gruppen

Die Zuteilung der Tiere zu einer der vier Gruppen erfolgte randomisiert. Abhängig von der jeweiligen Gruppe wurde anschließend die jeweilige Operation durchgeführt. Bei den Gruppen A bis C erfolgte zunächst die Dissektion des Lig. hepatoduodenale. Hierzu wurde das Lig. hepatoduodenale aufgesucht, Pfortader, Gallengang und A. hepatica wurden dargestellt, Gallengang und A. hepatica wurden sorgfältig geschont, während die Pfortader bis zu ihren einzelnen Abgängen freipräpariert wurde. Anschliessend wurde die Vena portae mit einer Venenverweilkanüle (blau) punktiert. Über diesen Zugang erfolgte die Blutentnahme und die anschließende invasive Pfortaderdruckmessung (durch Verbinden mittels einer, mit NaCl 0,9% gespülten, Perfusorleitung (Original-Perfusorleitung-PE, Braun) zum Monitoring Set) unter Atemstillstand. Danach erfolgte das Freilegen der Pfortaderäste zum Segment II, III und V/VIII (Respektive links laterales Segment, links mediales Segment und rechts mediales Segment).

In der ersten Gruppe (**Gruppe A, Ligatur**) wurde zentral eine Ligatur des linken Pfortaderhauptastes (Segmente II/III) und des rechten medialen Astes (Segmente V/VIII) unter sicherer Schonung des rechten lateralen Astes durchgeführt.

Nach 30 Minuten erfolgte die standardisierte Blutentnahme zentral, portal und aus der V. hepatica sowie eine zweite Pfortader-Druckmessung.

Nach insgesamt 60 Minuten wurde eine zweite ausgiebige Duplex-Sonographie der Leber und Milz durchgeführt. Ein zweites Mal wurde die Länge und Breite des Lebersegmentes VI/VII gemessen. Aus den Segmenten II und VI/VII wurde eine zweite Parenchymprobe entnommen, die entstandene Parenchymfläche wie vorbeschrieben geschlossen.

In der zweiten Gruppe (**Gruppe B, Resektion**) wurde nach den ersten Messungen eine Resektion der Lebersegmente 2,3 und 5/8 im Sinne einer erweiterten Resektion durchgeführt:

Nach sorgfältiger Präparation des Leberhilus und der Dissektion des Lig. hepatoduodenale wurde der darin verlaufende Gallengang, die Pfortader und die Leberarterie zu den Lebersegmenten II/III und V/VIII nach Präparation und anschließender Ligatur selektiv durchtrennt und ggf. selektiv umstochen. Die

Gallenblase wurde infundibulumnah abgetrennt, um den Gallengang für das verbleibende rechtslaterale Segment sicher zu schonen.

Nach Mobilisation der Leber wurde auf der Leberoberfläche die Dissektionsebene markiert. Entlang dieser Markierung wurde die Parenchymbrücke durch 10-12 Cysticusklappen im Sinne einer Klemmen-Fracture-Technik disseziert und so ca. 75% des Leberparenchyms entfernt [Abb. 2.5.4]. Dabei wurden die Cysticusklappen unter sicherer Schonung des venösen Ausflusses umstochen, größere Blutungen somit umgangen. Kleinere Blutungen wurden mit der Diathermie koaguliert, danach bestehende Blutungsquellen ebenfalls umstochen. Gallengang und A. hepatica wurden auf Unversehrtheit kontrolliert, nachdem das Resektat entnommen und gewogen wurde. Zur Bestimmung der hämodynamischen Verhältnisse erfolgte die systematische sonographische Untersuchung eine Stunde (t=1) nach der jeweiligen Intervention. Anschließend wurden die standardisierte Blutentnahme, Pfortaderdruckmessung, Größenbestimmung des restlichen Lebersegmentes und die Entnahme der zweiten Parenchymprobe aus diesem durchgeführt.

In der dritten Gruppe (**Gruppe C, Resektion+TIPSS**) wurde nach der Resektion über den zentralvenösen Zugang zunächst eine 9F-Schleuse eingelegt.

Unter Bildwandlerkontrolle (HBV 25, Philips, Germany) wurde anschließend der Führungsdraht in die verbliebene rechtslaterale Lebervene und unter radiologischer, sonographischer und palpatorischer Kontrolle platziert. Über diesen erfolgte die selektive Implantation eines TIPSS (Easy Wall Stent, Titan, Länge 43mm, Durchmesser 6mm). Nach erfolgreicher Platzierung erfolgte das gleiche weitere Vorgehen wie in der Gruppe B. Nach Bestimmung der Durchgängigkeit und der Flussgeschwindigkeit innerhalb des TIPSS mittels Doppler-Duplex-Sonographie wurde die Schleuse gegen einen ZVK ausgetauscht.

Der Eingriff der vierten Gruppe (**Gruppe D, Kontrollgruppe**) beinhaltete Laparotomie und einmalige Messungen, standardisierte Blutentnahmen und Probeentnahmen, das zweite Messprocedere und Biopsieentnahme entfielen.

Nach Überprüfung auf Bluttrockenheit erfolgte bei allen Tieren der oben bereits beschriebene Verschluss des Abdomens und unter hochdosierter Analgesie das Einleiten der zum Teil über sechs Stunden gehenden Aufwachphase mit Nachbeatmung unter kontinuierlicher Monitorüberwachung. Die Hautnähte wurden mit einem antiseptischen Sprühverband (Nobecutan Spray, Astra GmbH) versorgt,

der ZVK an der Austrittsstelle über dem Buggelenk im Nacken des Tieres mit 3-0 Vicryl fixiert. Anschließend wurde diese Stelle durch einen Bauchgurt bedeckt, um die einwandfreie Lage des ZVK zu gewährleisten.

3.5.4 Postoperativer Verlauf

Die Tiere verblieben bis zum vollständigen Erwachen aus der Narkose unter Aufsicht und Überwachung der Vitalparameter (Monitoring). Über Infusionen erhielten die Tiere zur Analgesie Novalgin. Erst nachdem die Tiere eine suffiziente Eigenatmung zeigten (keine maschinelle Beatmung, Sauerstoffsättigung > 95 Prozent), wurden sie vom Monitoring genommen und in die auf ca. 26° Celsius erwärmte Aufwachbox gebracht. Die ersten 24 Stunden wurden die Tiere in dieser gesonderten Stallung unter kontinuierlicher Wärmeapplikation und Infusionstherapie überwacht, danach erfolgte die normale Stallung. Die Vor- und Nachbereitungszeit zur Operation betrug pro Eingriff ca. 6 Stunden, die eigentliche Operationsdauer variierte zwischen 2 und 7 Stunden je nach Operation.

Blutentnahmen über den ZVK und standardisierte Dokumentation des Befindens des jeweiligen Tieres samt individueller Medikation und/oder Volumensubstitution erfolgten 6h, 12h, 24h, 48h, 72h postoperativ.

In den ersten drei Tagen wurde durch regelmäßige Infusionen und i.m.-Gabe von Novalgin alle 6-12 Stunden eine adäquate Analgesie gewährleistet. Postoperativ wurde über drei Tage eine Antibiotikaprophylaxe mit Penicillin und Streptomycin durchgeführt. Ab dem 1. postoperativen Tag erhielten die Tiere freien Zugang zu Trinkwasser und Futter. Die letzten 16-24h vor der zweiten Operation wurden die Tiere wieder nüchtern gestellt.

3.5.5 Zweite operative Sitzung und Euthanasie der Tiere

Nach drei Tagen (t=72) erfolgte unter identischen Bedingungen wie bei der Erstoperation die Re-Laparotomie. Dazu wurde das zu operierende Tier durch 2 ml Dormicum über den ZVK sediert, elektive Intubation, arterieller Zugang, kontinuierliches Monitoring und Überwachung der Vitalparameter etc. erfolgten wie in der ersten Operation. Die Laparotomie wurde durch Nahtentfernung und die dadurch schichtweise Eröffnung des Abdomens durchgeführt.

Es folgte die Inspektion auf mögliche Komplikationen, Adhäsionolyse sowie die Entnahme von Blutproben aus der Pfortader und der Lebervenen, Entnahme von Gallenflüssigkeit, Messung des Lebersegmentes VI/VII und des Pfortaderdruckes auf die gleiche Weise wie bei der ersten Operation. Eine intraoperative Doppler-Duplex-Sonographie des Lebersegmentes VI/VII und der Milz an den identischen Stellen folgte ebenso wie die Entnahme von Leberbiopsien.

Nach Abschluß der kompletten Messungen erfolgt die Tötung des Tieres mittels intravenöser Gabe von 20 ml T61. Nach der Sicherstellung des Todes anhand der Vitalparameter und des Monitorings wurde die Restleber standardisiert entnommen und die Größe und das Gewicht dieser bestimmt. Ca. 2x2 cm große Biopsien wurden aus Milz, Niere, Pankreas, Herz, Lunge, Duodenum entnommen, entsprechend präpariert und fachgerecht in Tissuetack und Stickstoffkonservierung zur weiterführenden molekularbiologischen oder histologischen Aufarbeitung asserviert. Die Proben für die Dünnschichtmikroskopie wurden in einer Speziallösung aufbereitet.

3.5.6 Sonographische Untersuchung der Leber und Milz

Alle sonographisch erfassten hämodynamischen Parameter wurden zu definierten Messzeitpunkten ($t=0$, $t=1$, $t=72$) an definierten Orten (s.u.) des jeweiligen Organs intraoperativ gemessen. Dabei stand der kausale Zusammenhang zwischen portaler Hyperperfusion und Hypertension mit den möglichen hämodynamischen Auswirkungen, Veränderungen und Korrelationen im Vordergrund. Mit den Messungen wurden Veränderungen der Hämodynamik im postoperativen Verlauf (72h nach dem jeweiligen Eingriff) erfasst und mit den Vorwerten der präoperativen Messungen verglichen.

Zu Beginn der Messungen wurden die Flussgeschwindigkeit der Pfortader und der A. hepatica zentral im Hilusbereich sowie im Hauptast des rechten lateralen Lebersegmentes (Lebersegment VI/VII), die Flussgeschwindigkeit der konfluenznahen V. hepatica des Segmentes sowie die Flussgeschwindigkeit und der Gefäßwiderstand (Resistenzindex (RI)) der A. hepatica, V. hepatica und V. porta 1 cm unter der Leberkapsel in der Peripherie gemessen. „Zentral“ beschreibt in diesem Fall einen Gefäßast 1. Ordnung, „peripher“ einen Gefäßast 2. Ordnung der Hauptfortader bzw. Arteria hepatica propria.

Als Messgrößen wurden separat für jeden Messpunkt die systolische und enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit der zentralen Pfortader- und Leberarteriengefäße unter Adaptation des Messwinkels erhoben. Aus der systolischen und enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeit der Leberarterie wurde der Resistance -Index (RI) bestimmt:

$$\text{RI} = \frac{A - B}{A}$$

A: Maximale Systolische Strömungsgeschwindigkeit

B: Maximale Diastolische Strömungsgeschwindigkeit

Zum Abschluss der Sonographie erfolgte das Ausmessen der zentralen und peripheren venösen und arteriellen Gefäße der Milz. „Zentral“ beschreibt in diesem Fall einen Gefäßast 1. Ordnung, „peripher“ einen Gefäßast 2. Ordnung der A. bzw. V. splenica.

Zur Erfassung der sonographischen Daten wurde ein kommerzielles Ultraschallgerät der Firma ATL (Advanced Technology Laboratories, Solingen), Fabrikat HDI 5000, mit einem 12 Mhz.-Linearschallkopf verwendet. Die Dokumentation der Messdaten erfolgte mittels Videoaufzeichnung (S VHS, VCR MD 830, Sony, Germany) und Videoprinter (Color Videoprinter UP 1850, Sony, Germany). Die Untersuchungen wurden immer vom gleichen Untersucher durchgeführt.

Abb. 3.5.6.1 Messpunkte der sonographischen Untersuchung der Leber, schematisch dargestellt

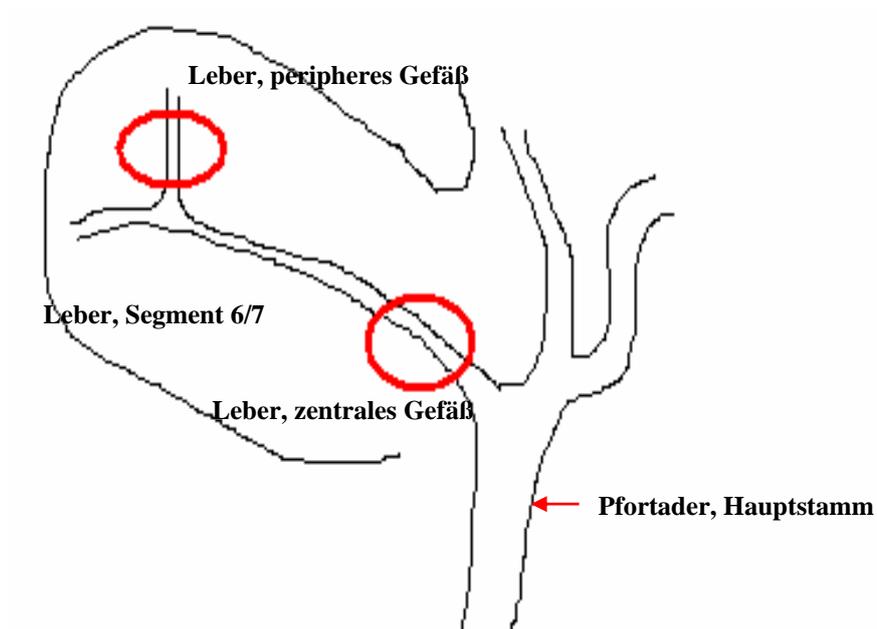


Abb. 3.5.6.2 Messpunkte Milz, schematisch dargestellt

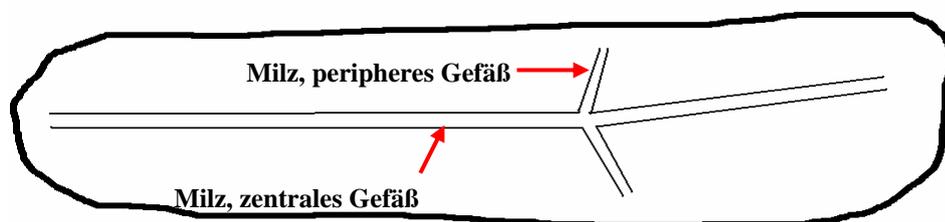


Abb. 3.5.3.3 Sonographisches Messprotokoll

Gefäß	Gefäßabschnitt	Parameter
Pfortader	Hauptstamm	Durchmesser, Geschwindigkeit
	Segment VI/VII	Flußgeschwindigkeit zentral/peripher
Arterie	Segment VI/VII	Flußgeschwindigkeit zentral/peripher
	Milz	Flußgeschwindigkeit zentral/peripher
Vene	Segment VI/VII	Flußgeschwindigkeit zentral/peripher
	Milz	Flußgeschwindigkeit zentral/peripher

Densitometrie	Leber über Segment II	Milz über Segment II
	Leber über Segment VI	Milz über Segment VI

3.6 Statistische Auswertungen

In der statistischen Auswertung wurden ausschließlich die maximal sonographisch gemessenen hämodynamischen Werte verwendet. Diese lassen sich präziser bestimmen als die minimalen Werte. Zur Beurteilung des Verlaufes bzw. der Entwicklung der Messparameter über die Zeit wurden ausschliesslich Parameter einbezogen, die jeweils vor und 72 Stunden nach den Eingriffen gemessen wurden.

Bei der Untersuchung der Korrelationen zwischen den gemessenen Parametern soll der Median des 1. und 3. Quartils der jeweiligen Veränderungen unter den Gruppen verglichen werden. Dadurch soll festgestellt werden, in welcher Gruppe die stärksten bzw. schwächsten Veränderungen zu verzeichnen sind. Diese Quartile wurden in Anlehnung an die empirische Verteilungsfunktion bestimmt, d.h. das erste Quartil ist der kleinste Wert, unter dem mindestens 1 Viertel aller Werte liegen [29].

Der statistische Vergleich zur Überprüfung der Abhängigkeit der Veränderungen der Messparameter von einer der vier durchgeführten OP-Verfahren wird anhand des Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt. Zur statischen Absicherung des Unterschieds zwischen jeweils zwei OP-Techniken wird der Test von Wilcoxon für unverbundene Stichproben benutzt. Um für diesen Parameter die Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 einzuhalten, werden die resultierenden p-Werte nach dem Verfahren von Holm adjustiert. Bei Vorgabe einer globalen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% für diesen Parameter lassen sich zwar generell Unterschiede zwischen den OP-Techniken nachweisen, jedoch fehlt bei diesem Testverfahren die genaue Sicherheit, zwischen welchen OP-Techniken Unterschiede bestehen. Um sicherzugehen, zwischen welchen OP-Techniken ein Unterschied besteht, werden die OP-Techniken paarweise verglichen.

Auffällig sind die z.T. sehr hohen Amplituden der einzelnen Messwerte. Jedoch ist Kendalls τ_b robust gegenüber Messfehlern, da zu seiner Berechnung nicht der metrische Wert der Messungen, sondern nur die jeweiligen Ränge benutzt werden

IV. Ergebnisse

4.1: Überleben nach Operationstechnik

Tabelle 4.1.1: Wahrscheinlichkeit, mindestens 72 Stunden nach der Operation zu überleben, in Abhängigkeit von der OP-Technik

OP-Technik	Insgesamt operiert	Innerhalb von 72h verstorben	Überlebenswahrscheinlichkeit
Kontrolle	9	0	1,00
Ligatur	11	0	1,00
Resektion	13	7	0,46
Resektion +TIPSS	19	13	0,32
Gesamt	52	20	0,62

Insgesamt überlebten aus der Gesamtpopulation 38% der Tiere den Eingriff nicht (Tab. 4.1.1). In der Gruppe der Ligaturtiere überlebten alle Tiere den Eingriff, in der Gruppe der Resektion verstarben 7 Tiere. Vier Tiere davon verstarben aufgrund von hohem intraoperativen Blutverlust (750 – 1700 ml) innerhalb von 24h postoperativ an hypotonem Kreislaufversagen, eines zeigte postoperativ keine Spontanatmung und zwei Tiere verstarben aus ungeklärter Ursache.

In der Gruppe der Resektion + TIPSS-Implantation verstarben 13 Tiere. Vier TIPSS-Implantationen verliefen mit intraoperativen Komplikationen (Thrombose, Blutverlust), drei Tiere starben innerhalb von 24h an Lungenembolien (durch Eröffnung der Lunge nachgewiesen), drei Tiere verstarben durch postoperatives Kreislaufversagen innerhalb von 24h, ein Tier verstarb aus ungeklärter Ursache. Eine vorzeitige Euthanasie mit T61 aufgrund des Versagens des implantierten TIPSS wurde bei zwei Tieren durchgeführt.

Im weiteren Verlauf der Ergebnisbeschreibung werden nur die in die Wertung aufgenommenen Tiere berücksichtigt. Ausschlusskriterien diesbezüglich waren ungenügende Datenerhebungen aufgrund von z.B. Tod, Organversagen, Gefäßverschluss bzw. Thrombose von Gefäßen oder TIPSS.

Daraus ergeben sich als bereinigte Gruppengrößen:

- 9 Tiere mit Pfortaderastligatur
- 9 Tiere mit erweiterter Hemihepatektomie links
- 9 Tiere mit erweiterter Hemihepatektomie links + TIPSS-Implantation
- 8 Tiere mit Scheinoperation

4.2 Korrelation der hämodynamischen Parameter der Gesamtpopulation

Die statistische Auswertung der hämodynamischen Parameter in der Gesamtpopulation und der einzelnen Gruppen zeigte in den einzelnen Gruppen und im gruppenübergreifenden Vergleich **keine** signifikanten Unterschiede der Werte (prä-OP und 72h postoperativ).

Aus diesem Grunde wurden diese Parameter in Bezug zueinander gesetzt und auf evtl. bestehende Zusammenhänge untersucht. Zur Beschreibung der Korrelation bzw. der Beziehung der Werte zueinander wurde für die Korrelationsmatrix (Tab. 4.2.1) der Unabhängigkeitstest nach Kendall-Tau-b gewählt. Wir betrachten im Folgenden einen Zusammenhang zwischen zwei Parametern als signifikant, wenn der zum Unabhängigkeitstest gehörende p-Wert kleiner als 0,05 ist.

Die in dieser Matrix erarbeiteten Werte (farbig unterlegt in Tab. 4.2.1) werden im Folgenden herausgestellt, beschrieben und auf Signifikanz mittels Kendall-Tau-b geprüft. Wichtig ist, dass es sich hierbei um relative, nicht um absolute Werte, handelt, die die **Gesamtpopulation (gruppen-unspezifisch)** beschreiben. Falls **signifikante Zusammenhänge** aufgezeigt werden, wird mit dem Test nach Kruskall-Wallis ermittelt, ob eine signifikante Veränderung des betroffenen Parameters in der **Gesamtpopulation (gruppen-unspezifisch)** existiert. Falls eine signifikante Veränderung eines gemessenen Parameters existiert, wird mit dem Test nach Wilcoxon ermittelt, nach welchem spezifischen operativen Eingriff diese signifikante Veränderung besteht (**gruppenspezifisch**).

Tabelle 4.2.1: Korrelationsmatrix für maximale Parameter 72h nach und vor dem Eingriff

Kendall-Tau-b	max. VP-Fluss (Hauptst.) [cm/s]	VP-Durchm (Hauptst.) [cm]	max. art. Fluß zentr. Segm. 6/7 [cm/s]	max. art. Fluß per. Milz [cm/s]	max. ven. Fluß per. Milz [cm/s]	max. VP-Fluss zentr. Segm. 6/7 [cm/s]	max. ven. Fluß zentr. Milz [cm/s]	max. ven. Fluß per. Segm. 6/7 [cm/s]	max. art. Fluß zentr. Milz [cm/s]	max. ven. Fluß zentr. Segm. 6/7 [cm/s]	max. VP-Fluss per. Segm. 6/7 [cm/s]	max. art. Fluß per. Segm. 6/7 [cm/s]	Densit o-metrie Leber-Segm. 2	Densit o-metrie Leber-Segm. 6	Densit o-metrie Milz über Segm. 2	Densit o-metrie Milz über Segm. 6
max. VP-Fluss (Hauptstamm) [cm/s]	1,000															
VP-Durchm. (Hauptstamm) [cm]	-0,293	1,000														
max. art. Fluß zentr. Segm. 6/7 [cm/s]	-0,082	0,022	1,000													
max. art. Fluß per. Milz [cm/s]	-0,079	0,002	0,052	1,000												
max. ven. Fluß per. Milz [cm/s]	-0,049	-0,035	0,012	0,104	1,000											
max. VP-Fluß zentr. Segm. 6/7 [cm/s]	0,241	-0,213	0,042	0,123	0,215	1,000										
max. ven. Fluß zentr. Milz [cm/s]	0,119	0,100	0,170	-0,131	0,205	0,382	1,000									
max. ven. Fluß per. Segm. 6/7 [cm/s]	0,020	0,141	0,190	0,154	0,048	0,170	0,306	1,000								
max. art. Fluß zentr. Milz [cm/s]	-0,027	0,005	0,217	0,157	0,157	0,246	0,336	0,276	1,000							
max. ven. Fluß zentr. Segm. 6/7 [cm/s]	-0,042	-0,046	-0,163	-0,046	-0,115	0,113	0,110	-0,143	0,057	1,000						
max. VP-Fluß per. Segm. 6/7 [cm/s]	-0,059	0,039	0,141	0,058	0,067	0,032	0,113	0,173	0,152	0,166	1,000					
max. art. Fluß per. Segm. 6/7 [cm/s]	0,101	-0,037	-0,094	-0,101	-0,032	-0,094	-0,097	0,051	-0,140	0,011	0,170	1,000				
Densitom. des Lebersegm. 2	0,087	-0,115	0,134	0,057	0,134	-0,038	0,038	-0,038	0,345	-0,459	-0,249	-0,153	1,000			
Densitom. des Lebersegm. 6	-0,094	0,049	0,195	0,196	0,072	-0,027	0,104	0,021	0,258	-0,088	-0,145	-0,318	0,529	1,000		
Densitom. der Milz ü. Segm. 2	0,249	0,124	-0,056	-0,034	0,011	0,124	-0,034	-0,011	0,011	-0,214	-0,618	-0,528	0,407	0,416	1,000	
Densitom. der Milz ü. Segm. 6	0,017	-0,009	0,198	0,005	0,088	0,160	0,129	0,032	0,154	-0,182	-0,046	-0,449	0,317	0,319	0,655	1,000

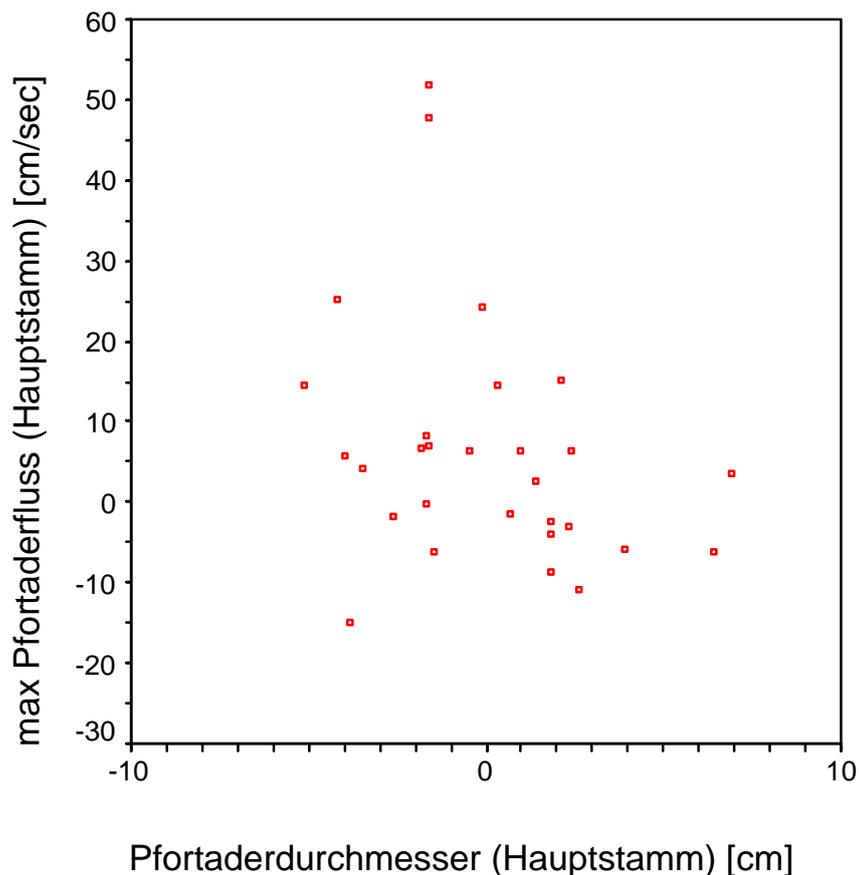
Die Korrelation zwischen zwei Parametern ist bedeutsam, wenn der zum Unabhängigkeitstest gehörende p-Wert kleiner als 0,05 ist (farbig unterlegt).

Zusammenhang zwischen der Veränderung des maximalen Pfortaderflusses (Hauptstamm) und der Veränderung des Pfortaderdurchmessers.

Tabelle 2 weist auf einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen dem Durchmesser und der maximalen Flussgeschwindigkeit hin. Die Verteilung der Streuungspunkte zeigt, dass die maximale portale Flussgeschwindigkeit umso größer ist, je geringer der Durchmesser ist (Kendalls $\tau_b = -0,29$) (Grafik 1).

Grafik 1:

Zusammenhang zwischen der Veränderung des maximalen Pfortaderflusses (Hauptstamm) [cm/s] und der Veränderung des Pfortaderdurchmessers (Hauptstamm) [cm] (Zu den Messzeiten vor und 72h nach dem Eingriff).



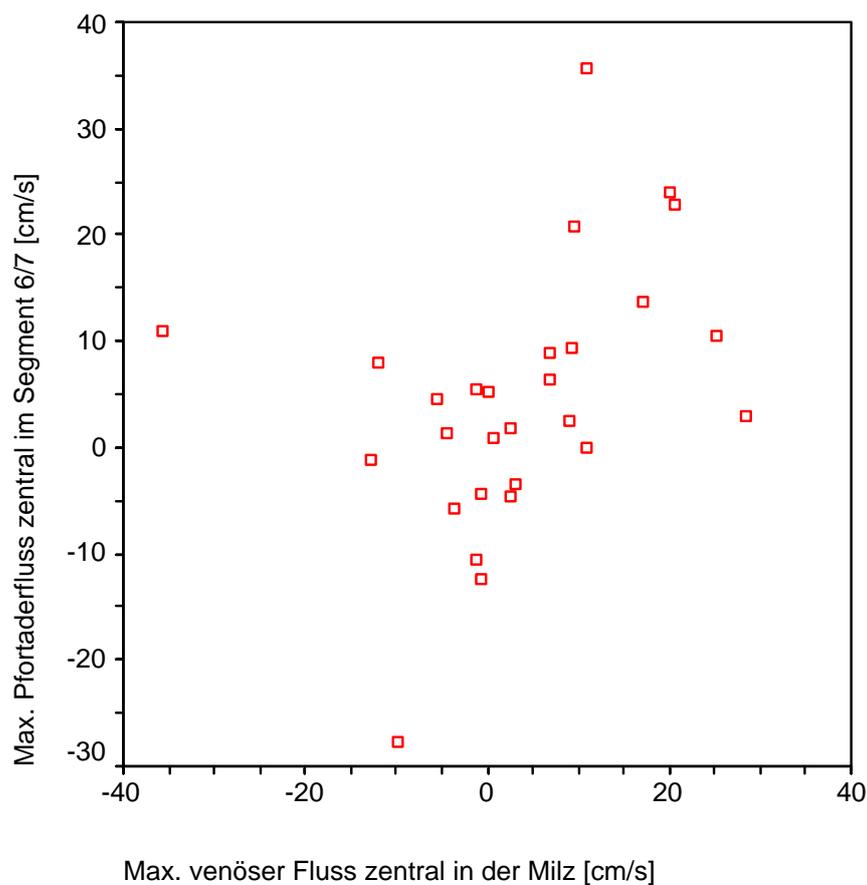
Kendalls $\tau_b = -0,29$ ($p < 0,05$)

Zusammenhang zwischen dem maximalen Pfortaderfluss zentral im Lebersegment 6/7 und dem maximalen venösen Fluss zentral in der Milz.

Tabelle 2 zeigt einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen dem maximalen Pfortaderfluss zentral im Lebersegment 6/7 und dem maximalen venösen Fluss zentral in der Milz. In der Graphik erkennt man, dass die Geschwindigkeit des maximalen Pfortaderflusses im Lebersegment 6/7 umso größer ist, je grösser auch der maximale venöse Fluss in der Milz ist (Kendalls $\tau_b = -0,382$) (Grafik 2).

Grafik 2:

Zusammenhang zwischen der Veränderung des maximalen Pfortaderflusses zentral im Lebersegment 6/7 [cm/s] und der Veränderung des maximalen venösen Flusses zentral in der Milz [cm/s] (Zu den Messpunkten vor und 72h nach dem Eingriff).



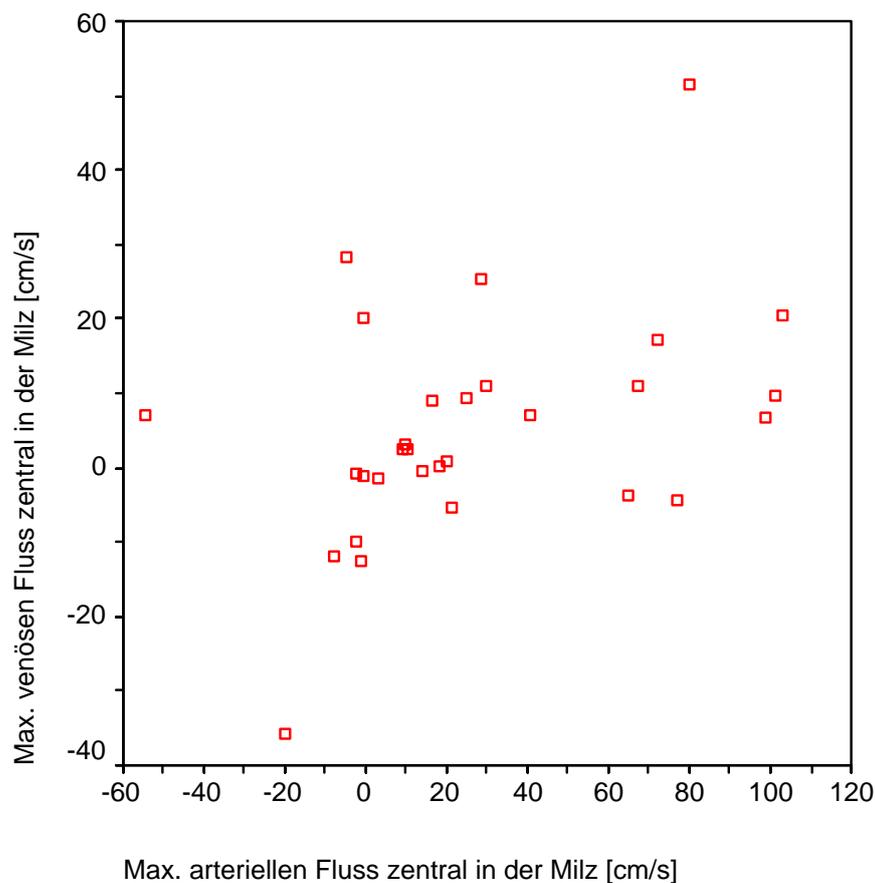
Kendalls $\tau_b = -0,382$

Zusammenhang zwischen dem maximalen venösen und dem maximalen arteriellen Fluss zentral in der Milz.

Die Auswertung nach Kendall zeigt einen Zusammenhang zwischen dem maximalen venösen und arteriellen Fluss zentral in der Milz an (Tab. 2). Anhand der Verteilung der Streuungspunkte sieht man, dass die Geschwindigkeit des maximalen venösen Flusses zentral in der Milz umso größer ist, je grösser auch die arterielle Geschwindigkeit in der Milz ist (Kendalls $\tau_b = -0,336$) (Grafik 4).

Grafik 4:

Zusammenhang zwischen der Veränderung des maximalen venösen Flusses zentral in der Milz [cm/s] und der Veränderung des maximalen arteriellen Flusses zentral in der Milz [cm/s] (Zu den Messpunkten vor und 72h nach dem Eingriff).



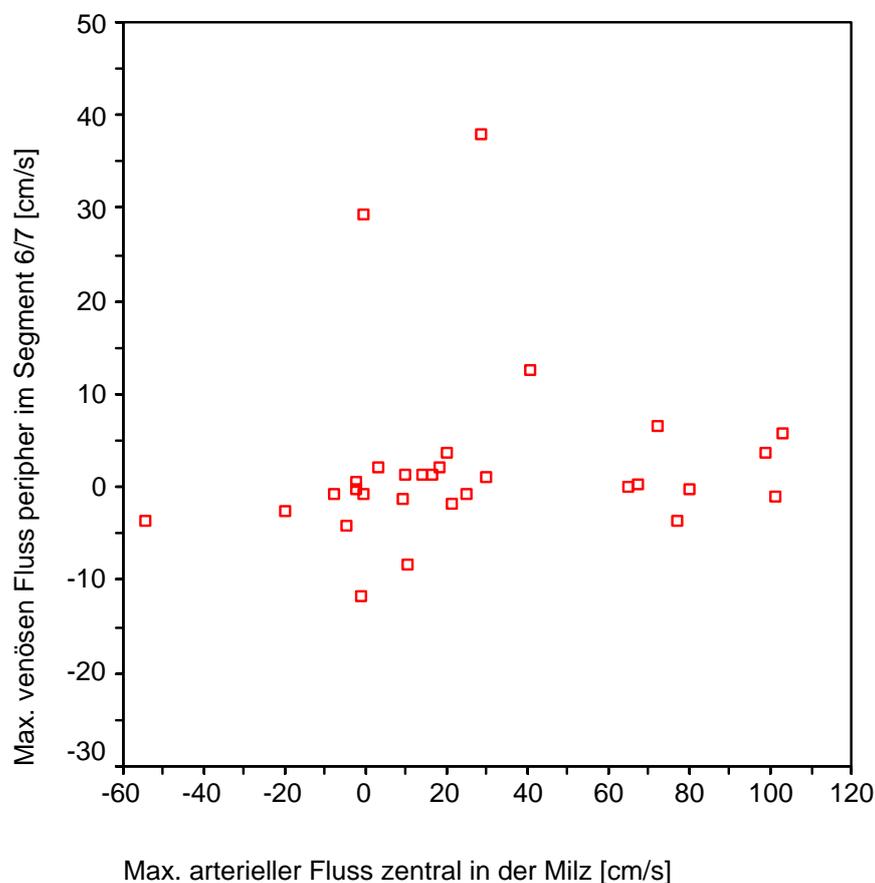
Kendalls $\tau_b = -0,336$

Zusammenhang zwischen dem maximalen venösen Fluss peripher im Lebersegment 6/7 und dem maximalen arteriellen Fluss zentral in der Milz.

In Tabelle 2 sieht man einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen dem maximalen venösen Fluss peripher im Lebersegment 6/7 und dem maximalen arteriellen Fluss zentral in der Milz. Die Verteilung der Streuungspunkte zeigt, dass die Geschwindigkeit des maximalen venösen Flusses peripher im Lebersegment 6/7 umso größer ist, je grösser auch die Geschwindigkeit des maximalen arteriellen Flusses zentral in der Milz ist (Kendalls $\tau_b = -0,276$) (Grafik 5).

Grafik 5:

Zusammenhang zwischen der Veränderung des maximalen venösen Flusses peripher im Lebersegment 6/7 [cm/s] und der Veränderung des maximalen art. Flusses zentral in der Milz [cm/s] (Zu den Messpunkten vor und 72h nach dem Eingriff).



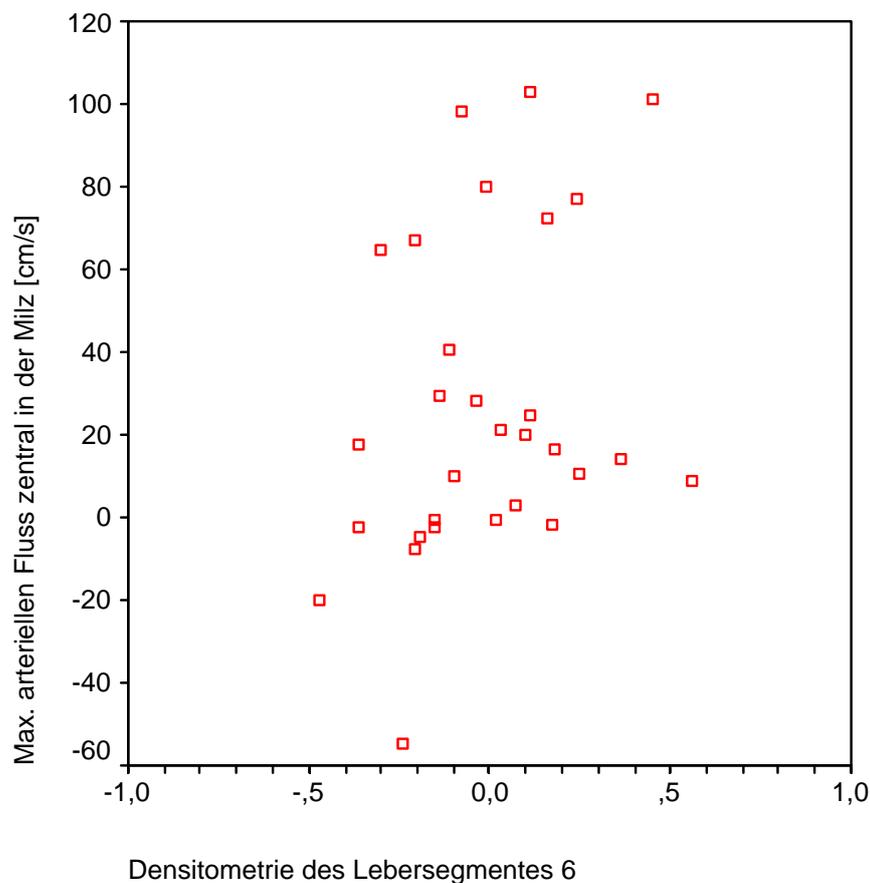
Kendalls $\tau_b = -0,276$

Zusammenhang zwischen dem maximalen arteriellen Fluss zentral in der Milz und der Densitometrie des Lebersegmentes 6/7.

Tabelle 2 beschreibt einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen dem maximalen arteriellen Fluss zentral in der Milz und der sonographisch erfassten Parenchymdichte des Lebersegmentes 6/7 hin. Die Anordnung der Streuungspunkte zeigt, dass die Densitometrie des Lebersegmentes 6/7 umso mehr zunimmt, je grösser auch die Geschwindigkeit des maximalen arteriellen Flusses zentral in der Milz ist (Kendalls $\tau_b = -0,258$) (Grafik 6).

Grafik 6:

Zusammenhang zwischen der Veränderung des maximalen arteriellen Flusses zentral in der Milz [cm/s] und der Veränderung der Densitometrie des Lebersegmentes 6/7 (Zu den Messpunkten vor und 72h nach dem Eingriff).



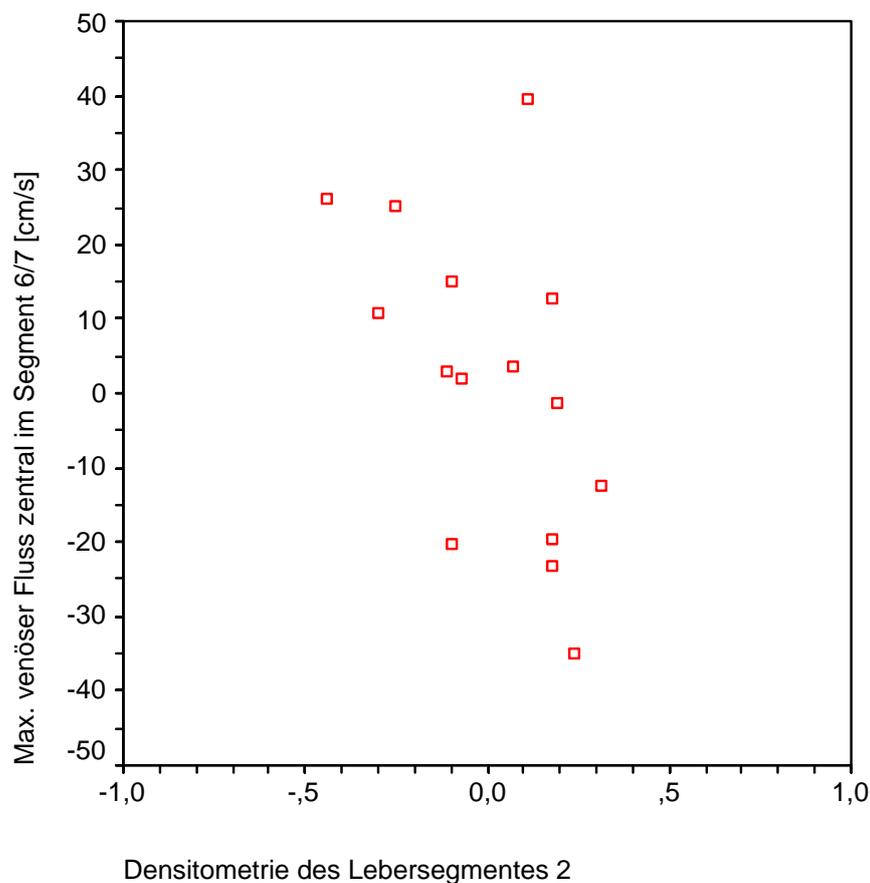
Kendalls $\tau_b = -0,258$

Zusammenhang zwischen dem maximalen venösen Fluss zentral im Lebersegment 6/7 und der Densitometrie des Lebersegmentes 2.

Auf einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen dem maximalen venösen Fluss zentral im Lebersegment 6/7 und der Densitometrie des Lebersegmentes 2 weist Tabelle 2 hin. Die Verteilung der Streuungspunkte zeigt, dass die Zunahme der Dichte des Lebersegmentes 2 umso geringer ist, je grösser die Geschwindigkeit des maximalen venösen Flusses zentral im Lebersegment 6/7 ist (Kendalls $\tau_b = -0,459$) (Grafik 7).

Grafik 7:

Zusammenhang zwischen der Veränderung des maximalen venösen Flusses zentral im Lebersegment 6/7 [cm/s] und der Veränderung der Densitometrie des Lebersegmentes 2 (Zu den Messpunkten vor und 72h nach dem Eingriff).



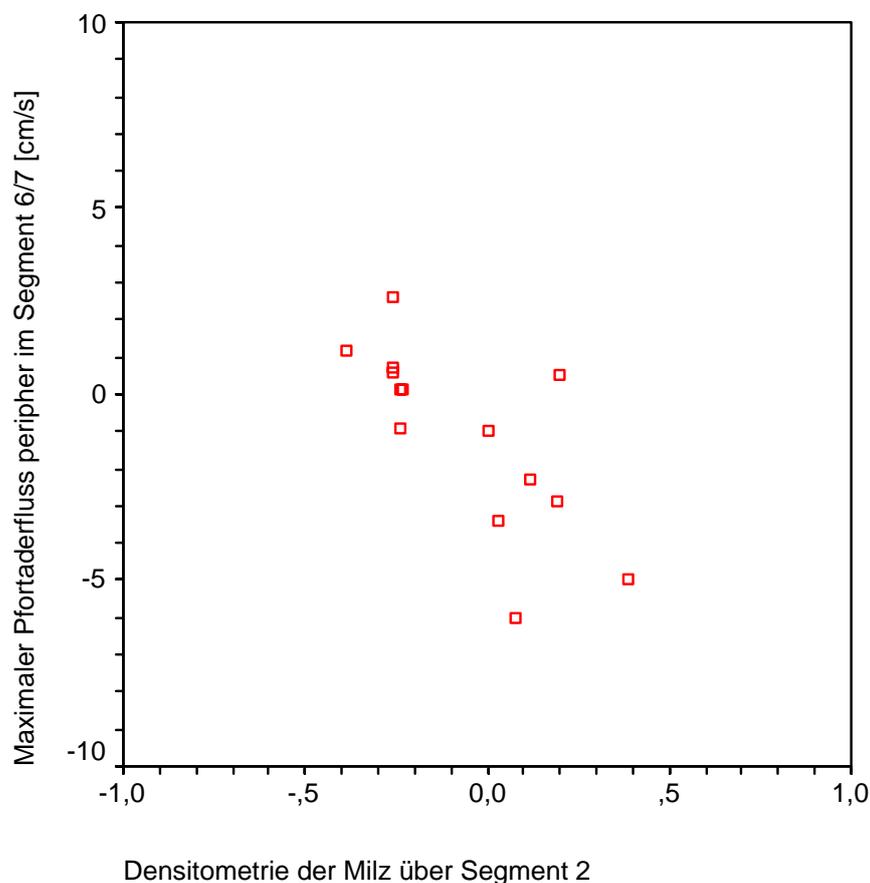
Kendalls $\tau_b = -0,459$

Zusammenhang zwischen dem maximalen Pfortaderfluss peripher im Lebersegment 6/7 und der Densitometrie der Milz über Lebersegment 2.

In Tabelle 2 wird ein bedeutsamer Zusammenhang zwischen dem maximalen Pfortaderfluss peripher im Lebersegment 6/7 und der Densitometrie der Milz über dem Lebersegment 2 angedeutet. Anhand der Verteilung der Streuungspunkte sieht man, dass die Zunahme der Dichte der Milz über dem Lebersegment 2 umso geringer ist, je grösser die Geschwindigkeit des maximalen Pfortaderflusses peripher im Lebersegment 6/7 ist (Kendalls $\tau_b = -0,681$) (Grafik 8).

Grafik 8:

Zusammenhang zwischen der Veränderung des maximalen Pfortaderflusses peripher im Lebersegment 6/7 [cm/s] und der Veränderung der Densitometrie der Milz über dem Lebersegment 2 (Zu den Messpunkten vor und 72h nach dem Eingriff).



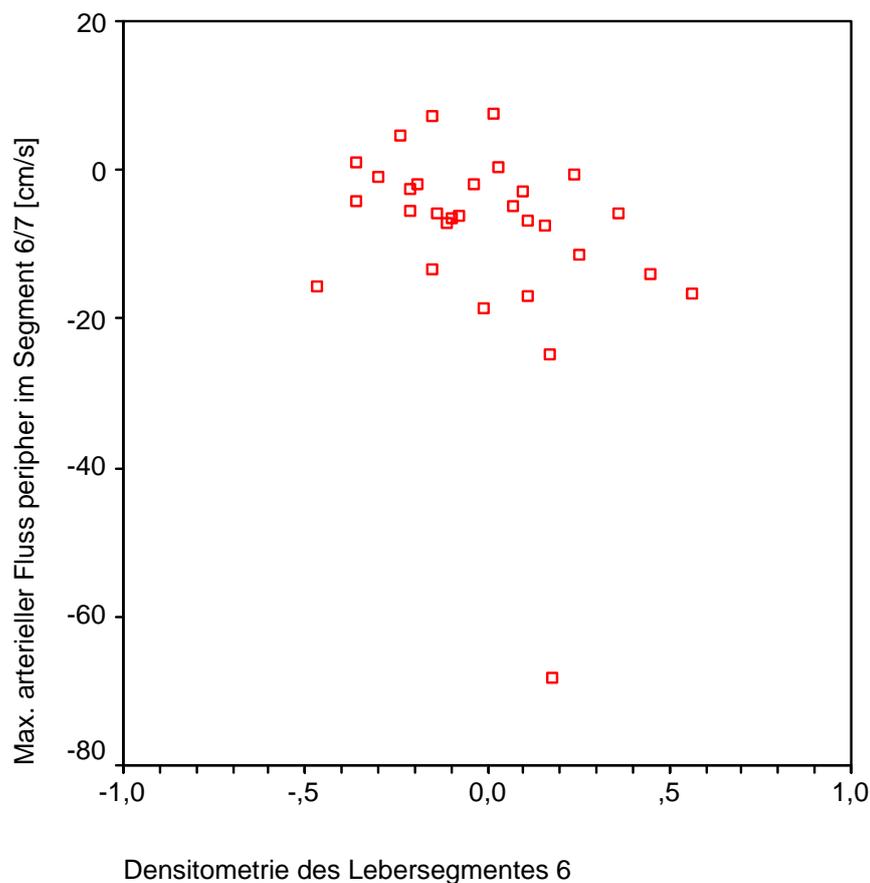
Kendalls $\tau_b = -0,618$

Zusammenhang zwischen dem maximalen arteriellen Fluss peripher im Lebersegment 6/7 und der Densitometrie des Lebersegmentes 6.

Tabelle 2 weist auf einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen dem maximalen arteriellen Fluss peripher im Lebersegment 6/7 und der Densitometrie des Lebersegmentes 6 hin. Die Verteilung der Streuungspunkte zeigt, dass die Zunahme der Parenchymdichte des Lebersegmentes 6 umso geringer ist, je grösser die Geschwindigkeit des maximalen arteriellen Flusses peripher im Lebersegment 6/7 ist (Kendalls $\tau_b = -0,318$) (Grafik 9).

Grafik 9:

Zusammenhang zwischen der Veränderung des maximalen arteriellen Flusses peripher im Lebersegment 6/7 [cm/s] und der Veränderung der Densitometrie des Lebersegmentes 6 (Zu den Messpunkten vor und 72h nach dem Eingriff).



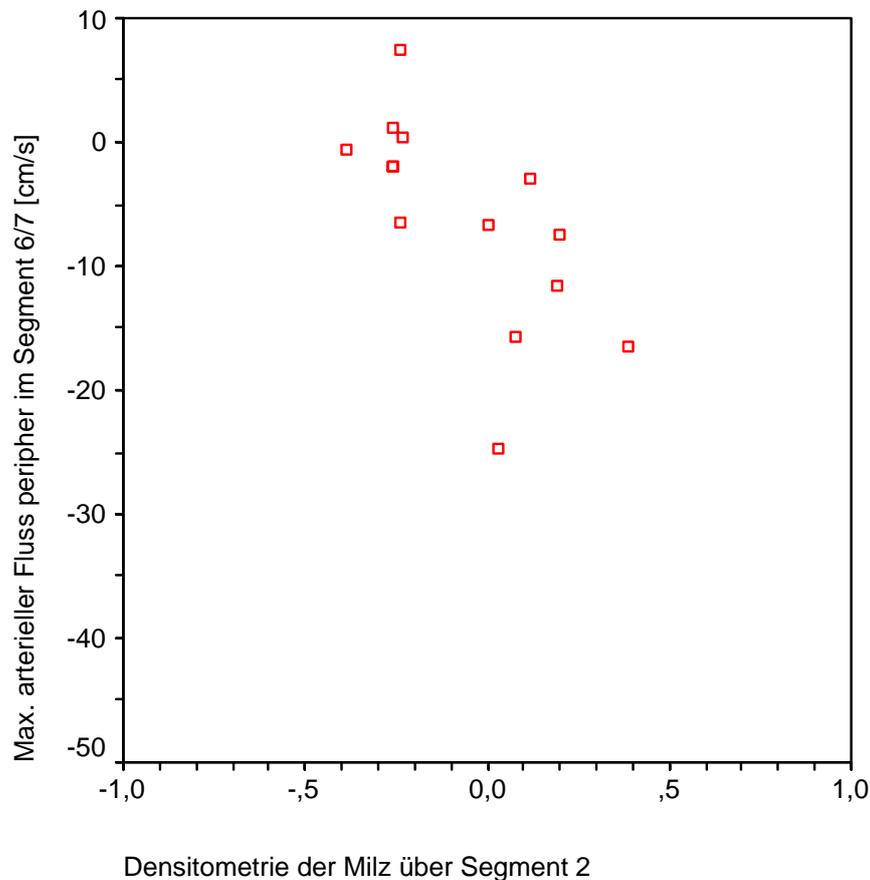
Kendalls $\tau_b = -0,318$

Zusammenhang zwischen dem maximalen arteriellen Fluss peripher im Lebersegment 6/7 und der Densitometrie der Milz über Lebersegment 2.

Tabelle 2 beschreibt einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen dem maximalen arteriellen Fluss peripher im Lebersegment 6/7 und der Dichte der Milz über dem Lebersegment 2. Aufgrund der Verteilung der Streuungspunkte sieht man, dass die Zunahme der Dichte der Milz über dem Lebersegment 2 umso geringer ist, je grösser die Geschwindigkeit des maximalen arteriellen Flusses peripher im Lebersegment 6/7 ist (Kendalls $\tau_b = -0,528$) (Grafik 10).

Grafik 10:

Zusammenhang zwischen der Veränderung des maximalen arteriellen Flusses peripher im Lebersegment 6/7 [cm/s] und der Veränderung der Dichte der Milz über dem Lebersegment 2 (Zu den Messpunkten vor und 72h nach dem Eingriff).



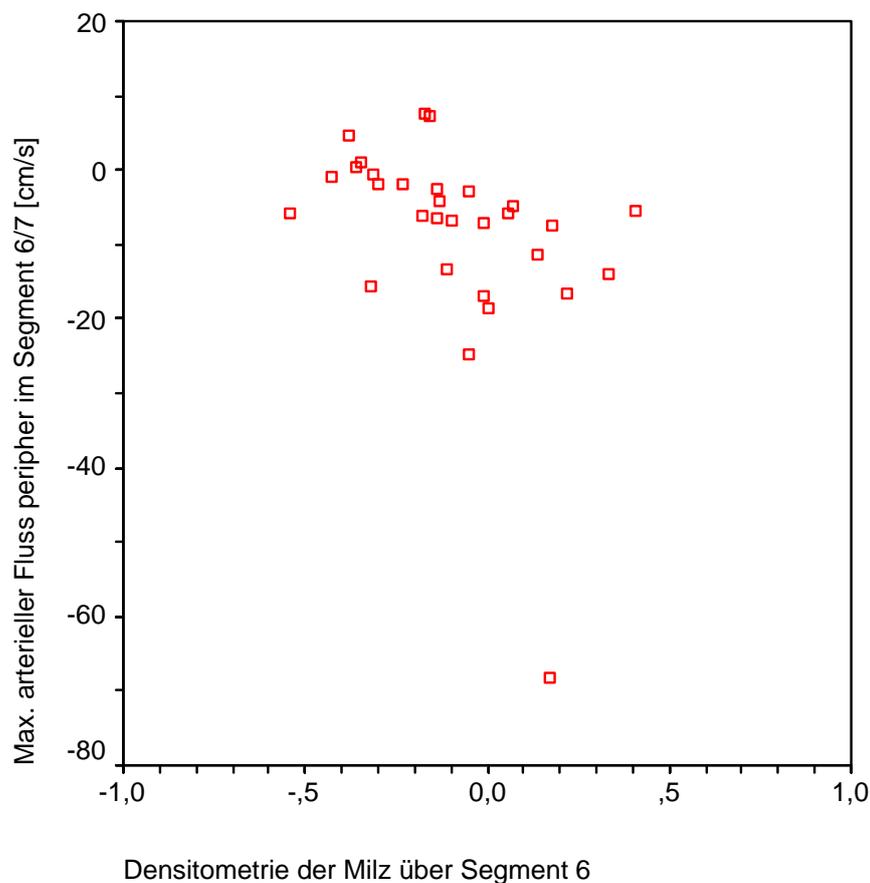
Kendalls $\tau_b = -0,528$

Zusammenhang zwischen dem maximalen arteriellen Fluss peripher im Lebersegment 6/7 und der Densitometrie der Milz über Lebersegment 6.

In der Tabelle 2 ist ein bedeutsamer Zusammenhang zwischen dem maximalen arteriellen Fluss peripher im Lebersegment 6/7 und der Dichte der Milz über dem Lebersegment 6 beschrieben. Das Streuungsdiagramm zeigt, dass die Zunahme der Parenchymdichte der Milz über dem Lebersegment 6 umso geringer ist, je grösser die Geschwindigkeit des maximalen arteriellen Flusses peripher im Lebersegment 6/7 ist (Kendalls $\tau_b = -0,449$) (Grafik 11).

Grafik 11:

Zusammenhang zwischen der Veränderung des maximalen arteriellen Flusses peripher im Lebersegment 6/7 [cm/s] und der Veränderung der Dichte der Milz über dem Lebersegment 6 (Zum Zeitpunkt vor und 72h nach dem Eingriff).



Kendalls $\tau_b = -0,449$

4.2 Unterschiede zwischen den Operationstechniken für Veränderungen innerhalb der 72h nach und vor dem Eingriff für ausgewählte Parameter

Bisher wurden bedeutsame Veränderungen bei bestimmten, in den vorangehenden Tabellen und Diagrammen dargestellten Messparametern festgestellt. Diese Veränderungen bezogen sich auf die **Gesamtpopulation**.

Um nähere Informationen zu bekommen, in welchem Ausmaß und in welcher Gruppe sich die entsprechenden Parameter verändern, wurde der Median der 1. und 3. Quartile des jeweiligen Messwertes in jeder Gruppe bestimmt.

Um eine Signifikanz der Veränderungen zu ermitteln, wurde der Kruskal-Wallis-Test hinzugezogen. Im Falle einer Signifikanz konnte zu diesem Zeitpunkt jedoch nur gesagt werden, dass diese bestand, jedoch nicht zwischen welchen Gruppen. Daher wurde im Falle einer ermittelten Signifikanz der Wilcoxon-Test benutzt, um zu bestimmen, zwischen welchen OP-Techniken im direkten Vergleich signifikante Unterschiede bestehen (**gruppen-spezifisch**).

4.2.1 Veränderung des maximalen Pfortader-Flusses (Hauptstamm) [cm/s] innerhalb der Gruppen im Studienverlauf

Technik	Anzahl überlebender Tiere	1.Quartil der Veränderung	Median der Veränderung	3.Quartil der Veränderung
Ligatur	9	-6,10	1,30	6,60
Resektion	9	-0,30	6,30	6,40
Resektion+TIPSS	9	-1,70	14,90	25,30
Kontrolle	8	-6,10	3,00	6,50

Der Vergleich der Veränderung des Pfortader-Flussgeschwindigkeit zwischen den vier Gruppen zeigt, dass die im Median grössten Veränderungen mit 14,9 in der Resektion+TIPSS-Gruppe und die niedrigsten in der Ligaturgruppe mit 1,3 vorliegt (Tabelle 4.2.1).

Die statistische Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test ergab mit $p=0,287$ jedoch keinen signifikanten Unterschied der Veränderungen (KW-Test $p=0,287$).

4.2.2 Veränderung des Pfortader-Durchmessers (Hauptstamm) [cm] innerhalb der Gruppen im Studienverlauf

Technik	Anzahl überlebender Tiere	1.Quartil der Veränderung	Median der Veränderung	3.Quartil der Veränderung
Ligatur	9	-3,80	-0,95	1,80
Resektion	9	-1,60	1,00	2,40
Resektion+TIPSS	9	-2,60	-0,65	1,80
Kontrolle	8	-1,60	0,45	1,80

Die größte Veränderung des Pfortader-Durchmessers zeigt mit 1,0 im Median die Resektions-Gruppe und die niedrigsten die Kontrollgruppe mit 0,45 (Tabelle 4.2.2).

Die statistische Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test ergab mit $p= 0,519$ jedoch keinen signifikanten Unterschied der Veränderungen (KW-Test $p= 0,519$).

4.2.3 Veränderung des maximalen venösen Flusses zentral in der Milz [cm/s] innerhalb der Gruppen im Studienverlauf

Technik	Anzahl überlebender Tiere	1.Quartil der Veränderung	Median der Veränderung	3.Quartil der Veränderung
Ligatur	9	-5,40	1,10	17,20
Resektion	9	-0,60	6,85	20,60
Resektion+TIPSS	9	7,00	9,25	11,00
Kontrolle	8	-9,90	0,45	2,50

Der Vergleich der Veränderung des maximalen venösen Flusses zentral in der Milz zwischen den vier Gruppen zeigt, dass die im Median grössten Veränderungen in der Resektion+TIPSS-Gruppe mit 9,25 und die niedrigsten in der Kontroll-Gruppe mit 0,45 auftreten (Tabelle 4.2.3).

Die statistische Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test ergab mit $p= 0,29$

jedoch keinen signifikanten Unterschied der Veränderungen (KW-Test $p=0,29$).

4.2.4 Veränderung des maximalen venösen Flusses peripher im Segment 6/7 [cm/s] innerhalb der Gruppen im Studienverlauf

Technik	Anzahl überlebender Tiere	1.Quartil der Veränderung	Median der Veränderung	3.Quartil der Veränderung
Ligatur	9	-2,60	-0,75	1,30
Resektion	9	1,40	2,90	5,70
Resektion+TIPSS	9	-1,10	0,20	1,40
Kontrolle	8	-8,20	-0,10	1,00

Bezüglich der Veränderung des maximalen venösen Flusses peripher im Lebersegment 6/7 sind mit 2,9 die im Median grössten Veränderungen in der Resektions-Gruppe und die niedrigsten in der Kontroll-Gruppe mit -0,10 (Tabelle 4.2.4).

Die statistische Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test ergab mit $p=0,174$ jedoch keinen signifikanten Unterschied der Veränderungen (KW-Test $p=0,174$).

4.2.5 Veränderung der Densitometrie des Lebersegmentes 6/7 innerhalb der Gruppen im Studienverlauf

Technik	Anzahl überlebender Tiere	1.Quartil der Veränderung	Median der Veränderung	3.Quartil der Veränderung
Ligatur	9	-4,80	-0,07	28,50
Resektion	9	14,10	0,03	98,50
Resektion+TIPSS	9	-0,60	-0,10	67,00
Kontrolle	8	-1,15	-0,02	18,90

Der Vergleich zwischen den vier Gruppen bezüglich der Veränderung der Densitometrie des Lebersegmentes 6 zeigt, dass die im Median grössten

Veränderungen in der Resektion+TIPSS-Gruppe mit -0,10 und die niedrigsten in der Kontrollgruppe mit -0,02 vorliegen (Tabelle 4.2.5).

Die statistische Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test ergab mit $p= 0,697$ keinen signifikanten Unterschied der Veränderungen (KW-Test $p= 0,697$).

4.2.6 Veränderung des maximalen venösen Flusses zentral im Segment 6/7 [cm/s] innerhalb der Gruppen im Studienverlauf

Technik	Anzahl überlebender Tiere	1.Quartil der Veränderung	Median der Veränderung	3.Quartil der Veränderung
Ligatur	9	-19,50	0,85	25,10
Resektion	9	-6,20	-1,35	15,90
Resektion+TIPSS	9	-2,80	5,90	22,20
Kontrolle	8	-34,90	-0,75	3,60

Bezüglich der Veränderung des maximalen venösen Flusses zentral im Lebersegment 6/7 zeigt mit 5,90 die im Median grössten Veränderungen in der Resektion+TIPSS-Gruppe und die niedrigsten in der Kontrollgruppe mit -0,75 (Tabelle 4.2.6).

Die statistische Auswertung im Kruskal-Wallis-Test ergab mit $p= 0,682$ jedoch keinen signifikanten Unterschied der Veränderungen (KW-Test $p= 0,682$).

4.2.7 Veränderung der Densitometrie des Lebersegmentes 2 innerhalb der Gruppen im Studienverlauf

Technik	Anzahl überlebender Tiere	1.Quartil der Veränderung	Median der Veränderung	3.Quartil der Veränderung
Ligatur	9	-0,11	-0,10	0,18
Kontrolle	8	-0,07	0,13	0,18

Für die Operationstechniken Resektion und Resektion+TIPSS gibt es aufgrund des resezierten Lebersegmentes 2 keine gültigen Fälle für eine Densitometrie des Lebersegmentes 2, 72h und vor dem Eingriff.

Der Vergleich der Veränderung der Dichte des Lebersegmentes 2 zeigt, dass die im Median grössten Veränderungen in der Kontrollgruppe mit 0,13 und die niedrigsten in der Ligatur-Gruppe mit -0,10 sind (Tabelle 4.2.7).

Die statistische Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test ergab mit $p= 0,554$ keinen signifikanten Unterschied der Veränderungen (KW-Test $p= 0,554$).

4.2.8 Veränderung des maximalen Pfortaderflusses peripher im Segment 6/7 [cm/s] innerhalb der Gruppen im Studienverlauf

Technik	Anzahl überlebender Tiere	1.Quartil der Veränderung	Median der Veränderung	3.Quartil der Veränderung
Ligatur	9	-1,00	0,30	0,70
Resektion	9	-2,40	-0,20	5,70
Resektion+TIPSS	9	-0,70	-0,30	1,20
Kontrolle	8	-3,40	-1,65	0,00

Die Veränderung der maximalen Pfortaderflussgeschwindigkeit peripher im Lebersegment 6/7 ist mit -1,65 im Median am grössten in der Kontroll- und am niedrigsten in der Resektions-Gruppe mit -0,20 (Tabelle 4.2.8). Die statistische Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test ergab mit $p= 0,471$ jedoch keinen signifikanten Unterschied der Veränderungen (KW-Test $p= 0,471$).

4.2.9 Veränderung der Densitometrie der Milz über Segment 2 innerhalb der Gruppen im Studienverlauf

Technik	Anzahl überlebender Tiere	1.Quartil der Veränderung	Median der Veränderung	3.Quartil der Veränderung
Ligatur	9	-0,26	-0,24	0,00
Kontrolle	8	0,03	0,12	0,19

Für die Operationstechniken Resektion und Resektion+TIPSS gibt es aufgrund des resezierten Lebersegmentes 2 keine gültigen Fälle für eine Densitometrie

der Milz über dem Lebersegment 2, 72h und vor dem Eingriff.

Die Veränderung der Dichte der Milz über dem Lebersegment 2 zeigt die im Median grössten in der Ligatur-Gruppe (-0,24) und die niedrigsten in der Kontrollgruppe (0,12) (Tabelle 4.2.9).

Die statistische Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test ergab mit $p= 0,061$ jedoch keinen signifikanten Unterschied der Veränderungen (KW-Test $p= 0,061$).

4.2.10 Veränderung des maximalen arteriellen Flusses in der Peripherie Segment 6/7 [cm/s] innerhalb der Gruppen im Beobachtungsintervall

Technik	Anzahl überlebender Tiere	1.Quartil der Veränderung	Median der Veränderung	3.Quartil der Veränderung
Ligatur	9	-6,70	-3,75	-0,60
Resektion	9	-16,80	-6,60	-5,80
Resektion+TIPSS	9	-14,10	-1,75	4,70
Kontrolle	8	-16,50	-8,60	-4,30

Der Vergleich der Veränderung des maximalen arteriellen Flusses peripher im Lebersegment 6/7 zwischen den vier Gruppen zeigt, dass die im Median grössten Veränderungen in der Kontroll-Gruppe mit -8,60 und die niedrigsten in der Resektions+TIPSS-Gruppe mit -1,75 vorlagen (Tabelle 4.2.10).

Die statistische Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test ergab mit $p= 0,299$ jedoch keinen signifikanten Unterschied der Veränderungen (KW-Test $p= 0,299$).

4.2.11 Veränderung der Parenchymdichte der Milz über Segment 6/7 innerhalb der Gruppen im Studienverlauf

Technik	Anzahl überlebender Tiere	1.Quartil der Veränderung	Median der Veränderung	3.Quartil der Veränderung
Ligatur	9	-0,32	-0,27	-0,10
Resektion	9	-0,18	-0,01	0,00
Resektion+TIPSS	9	-0,38	-0,16	0,17
Kontrolle	8	-0,13	-0,05	0,06

Die Veränderung der Densitometrie der Milz über Segment 6/7 ist mit -0,27 im Median am grössten in der Ligatur-Gruppe und am niedrigsten in der Resektionsgruppe mit -0,01 (Tabelle 4.2.11).

Die statistische Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test ergab mit $p=0,406$ jedoch keinen signifikanten Unterschied der Veränderungen (KW-Test $p=0,406$).

4.2.12 Veränderung der maximalen arteriellen Flussgeschwindigkeit zentral in der Milz [cm/s] innerhalb der Gruppen im Beobachtungsintervall

Technik	Anzahl überlebender Tiere	1.Quartil der Veränderung	Median der Veränderung	3.Quartil der Veränderung
Ligatur	9	-4,80	15,55	28,50
Resektion	9	14,10	60,30	98,50
Resektion+TIPSS	9	-0,60	40,45	67,00
Kontrolle	8	-1,50	9,65	17,90

Der Vergleich der Veränderung des maximalen arteriellen Flusses zentral in der Milz zwischen den vier Gruppen zeigt, dass im Median die grössten Veränderungen in der Resektions-Gruppe mit 60,30 und die niedrigsten in der Kontrollgruppe mit 9,65 sind (Tabelle 4.2.12).

Die statistische Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test ergab mit $p=0,185$

jedoch keinen signifikanten Unterschied der Veränderungen (KW-Test $p=0,185$).

4.2.13.1 Veränderung der maximalen Pfortaderflussgeschwindigkeit zentral im Segment 6/7 [cm/s] innerhalb der Gruppen im Studienverlauf

Technik	Anzahl überlebender Tiere	1.Quartil der Veränderung	Median der Veränderung	3.Quartil der Veränderung
Ligatur	9	1,30	6,25	10,40
Resektion	9	5,40	6,30	15,80
Resektion+TIPSS	9	2,50	14,85	24,10
Kontrolle	8	-10,50	-0,60	0,90

Bezüglich der Veränderung des maximalen Pfortaderflusses zentral im Lebersegment 6/7 sind mit 14,85 die im Median grössten Veränderungen in der Resektion+TIPSS-Gruppe und die niedrigsten in der Kontrollgruppe mit -0,60 (Tabelle 4.2.13.1).

Die statistische Auswertung mittels Kruskal-Wallis-Test ergab mit $p=0,042$ einen signifikanten Unterschied der Veränderungen (KW-Test $p=0,042$).

4.2.13.2 Wilcoxon-Test für die im Vergleich signifikante Veränderung der maximalen Pfortaderflussgeschwindigkeit zentral im Segment 6/7 [cm/s]

Technik	Ligatur	Resektion	Resektion+TIPSS
Resektion	0,540		
Resektion+TIPSS	0,329	0,465	
Kontrolle	0,021	0,057	0,028

Bei Vorgabe einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 sind die Veränderung des maximalen Pfortaderflusses zentral im Segment 6/7 der überlebenden Tiere **abhängig** von der OP-Technik.

Die mit dem Test nach Wilcoxon ermittelten signifikanten Unterschiede bestehen zwischen der Ligatur- und Kontrollgruppe ($p=0,021$) sowie der

Resektion+TIPSS- und Kontrollgruppe ($p=0,028$). Keine signifikanten Unterschiede bestehen hingegen zwischen Resektions- und Kontrollgruppe ($p=0,057$) (Tabelle 4.2.13.2).

Zusammenfassend konnten im gruppeninternen und -übergreifenden Vergleich der absoluten Hämodynamikwerte vor und 72h nach der jeweiligen Operation **keine** signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden. Hingegen konnten bedeutende Zusammenhänge der Flussgeschwindigkeiten und deren Korrelationen zueinander festgestellt werden. Ein Zusammenhang bestand zwischen der Zunahme der venösen Perfusion der Milz und dem Ansteigen der portalvenösen Perfusion im Lebersegment 6/7. Zudem existierte ein enger Zusammenhang zwischen der Abnahme des Durchmessers und dem Ansteigen der Flussgeschwindigkeit der Pfortader, der durch das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz physikalisch beschrieben wird. Daneben kam es nach Anstieg des zentralen arteriellen Flusses der Milz zu einem Anstieg des venösen Stroms im Lebersegment 6/7 und der zentralen venösen Perfusion der Milz, sowie eine Zunahme der sonographischen Echointensität des Lebersegmentes 6/7.

Signifikante Unterschiede in der Veränderung der maximalen Pfortaderflussgeschwindigkeit zentral im Segment 6/7 (=Abh. der Flussveränderungen von der OP-Technik) bestanden zwischen der Ligatur- und Kontrollgruppe ($p=0,021$) sowie der Resektion+TIPSS- und Kontrollgruppe ($p=0,028$).

V. Diskussion

Seit Starzl 1968 die erste Lebertransplantation gelang (von sieben Patienten verstarben 3 innerhalb von 3 Monaten post OP, die anderen überlebten, einer sogar 24 Jahre), hat die Transplantationschirurgie viele Fortschritte auf technischer Ebene sowie im Bereich der Immunsuppression erfahren.

Nicht nur die Qualität der chirurgisch-technischen Machbarkeit und des perioperativen Managements des zu transplantierenden Organs und des zu versorgenden Patienten haben zugenommen. Vor allem die daraus resultierend steigende Anzahl der Indikationen für eine Lebertransplantation und konsekutiv zunehmende Zahl an Patienten auf der Warteliste hat zu einem eklatanten

Organmangel mit langer Wartezeit und hoher Sterblichkeit auf der Warteliste geführt.

Während 1992 im Umkreis von Hamburg 253 Patienten auf der Warteliste standen, waren es im Jahre 2001 bereits 1093. Bundesweit waren 2001 etwa 14000 Patienten gelistet. Die mittlere Wartezeit für eine post mortem Lebertransplantation betrug im Jahre 1994 65 Tage und im Jahre 2001 bereits 236 Tage. 1994 starben im Kreis Hamburg 7 Patienten, 2001 waren es 14 Patienten. Die durchschnittliche Wartezeit bis zum Tode betrug hierbei 62 Tage. Um der wachsenden Zahl an Patienten auf der Warteliste entgegenzuwirken, drang immer mehr die Splittechnik in den Vordergrund. Während 1997 27 Splitlebern transplantiert wurden, waren es 1998 bereits 31 und im Jahre 2000 50 solcher OP-Verfahren [Quelle: Eurotransplant, Jahreszahlen 1997, 1998 und 2000; www.eurotrans-plant.de].

Vor diesem Hintergrund sind in den letzten Jahren zahlreiche Techniken zur Erhöhung des Organangebotes entstanden:

- klassischer Split (für Kinder)
- Full Split (für Erwachsene)
- klassische Leberlebendspende (für Kinder)
- Erwachsenen-Leberlebendspende

Gerade die Teillebertransplantation bei Erwachsenen hat jedoch in Abhängigkeit der Grösse des Organs im Verhältnis zum Empfänger und in Abhängigkeit der vorbestehenden portalen Hypertension Probleme aufgeworfen:

Es existieren Hinweise, dass nach erweiterter Leberteilresektion oder „Small-for-Size-Transplantation“ zusätzliche zelluläre und endotheliale Schäden durch eine starke und unmittelbare Verringerung der portalen Strombahn und konsekutiven Veränderung der Hämodynamik erfolgen [1,2]. Diese Veränderungen umfassen im Wesentlichen mechanische Reize im Sinne von Druck- und Scherkräften, die entsprechend auf das verstärkt perfundierte Restleberareal wirken. Dopplersonographische und experimentelle Untersuchungen [10,11] lassen einen Zusammenhang mit dem deutlich reduzierten portalen Stromgebiet bei hohem portalem Flussvolumen und daraus

resultierendem erhöhten Gefäßwiderstand sowie portaler Hypertension mit parenchymatöser und endovaskulärer Schädigung vermuten [30,31]. Diese Schädigung der Restleber im Sinne eines Barotraumas auf parenchymatöser und vaskulärer Ebene in Verbindung mit dem stark reduzierten Leberparenchym kann eine unumkehrbare Leberfunktionsstörung mit konsekutivem Multiorganversagen nach sich ziehen und wird mittlerweile als portales Hyperperfusions- oder Small-for-Size-Syndrom bezeichnet.

Kahn führte 1988 erstmals eine Studie zur größtmöglichen Resektion mit nachfolgender Regeneration durch [32]. Weitere Studien zu diesem Thema folgten. Hierbei spielte mehr und mehr die Frage der minimal erforderlichen Größe des zu transplantierenden Organs eine Rolle. Das minimale Volumen des zu transplantierenden Organs, so postulierten Kiuchi et al., lag hierbei bei ca. 1% des Körpergewichtes. Lag das Gewicht unter dieser Grenze, war die Leistung des Funktionsgewebes im Sinne der Synthese und des Metabolismus so herabgesetzt, dass es konsekutiv zu einem Transplantatversagen kam. Als mögliche Ursache wurde hierfür eine portale Hyperperfusion gemacht, welche sich in der anschliessend durchgeführten histologischen Untersuchung durch portale und sinusoidale Dilatationen, entzündliche Infiltrate und fokale Parenchymnekrosen zeigte [33]. Neben diesen genannten Folgen ist die postoperative Komplikationsrate deutlich erhöht.

So beschreibt Goldstein et al. einen Zusammenhang zwischen der Inzidenz an arteriellen und Pfortaderthrombosen und dem Volumen des transplantierten Organs sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern. Daneben waren Sepsis und Abszesse die Hauptkomplikationen [34].

In einer weiteren Studie bestätigte Kiuchi et al. einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Lebervolumen und den Komplikationen. Zwar wurde in dieser Studie von einer erfolgreichen Transplantation berichtet, in der das Transplantatvolumen 0,49% des Körpergewichtes betrug, jedoch stellte auch hier das Team fest, dass eine Unterschreitung des Volumens unter 0,8% des Körpergewichtes zu vermeiden sei. Darüber hinaus wurde in Anlehnung an eine Studie von Ito et al. [35] die Grenze des portalvenösen Druckes bei ca. 20 mmHg gesetzt, über der es zu einem relevanten Hyperperfusionssyndrom mit den beschriebenen Folgen käme [36].

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Beantwortung der Frage, ob und wie sich die Hämodynamik nach einer erweiterten Hemihepatektomie bzw. einer Small-for-Size-Transplantation im transplantierten bzw. verbliebenen Leberparenchym ändert. Des Weiteren wurde der Einfluss des TIPSS als mögliche therapeutische Option zur Reduktion des portalen Overflows im Hinblick auf seine hämodynamischen Einflüsse untersucht.

In dieser Studie stehen die mit der Implantation verbundenen hämodynamischen Auswirkungen und Folgen auf entsprechende Organe (Leber, Milz) im Vordergrund. Ziel ist dabei die Senkung des portalen Druckes mit der Minimierung des damit verbundenen postoperativen Leberversagens nach erweiterten Resektionen bzw. Small-for-Size-Transplantationen.

Hinsichtlich der Grössenberechnung des Leberfunktionsgewebes beträgt das Standardlebergewicht (SLG) eines Erwachsenen in der kaukasischen Bevölkerung 1000 bis 1800 g, welches nach der Heinemann-Formel für Kaukasier (Lebervolumen (mL) = $1072.8 \cdot \text{Körperoberfläche (m}^2\text{)} - 345.7$) errechnet werden kann. Bezogen auf das Körpergewicht macht dieses etwa 1.8–2.2% aus. Unter Berücksichtigung der Erfahrungen mit 600 Patienten mit einer Leberlebenspende untersuchten Kiuchi et al. die klinisch-postoperativen Ergebnisse und Folgen in Abhängigkeit von dem Transplantatvolumen. Hierbei wurde ein direkter Zusammenhang zwischen dem Größenverhältnis des Transplantates und dem jeweiligen Operationsergebnis ermittelt. Im Falle eines Transplantatvolumens von 1,0% oder mehr betrug die mittlere Überlebensrate nach sechs Jahren 90%. Lag das Volumen bei 0,8-1,0%, betrug diese nur noch 75%. Unter Berücksichtigung der Heinemann-Formel sollte daher ein Transplantatvolumen von mehr als 0,8% des Körpergewichtes angestrebt werden [37].

In einer Studie, die den Zusammenhang zwischen Regeneration und Funktion der Leber untersucht, bestätigen Troisi et al. 2003 diese Beobachtung. Bei einer Graft-Body-Weight-Ratio (GBWR, Verhältnis des Transplantats zum KG) unter 0,8% drohen intrazelluläre Cholestase, Koagulopathie, Aszites und portalvenöse Hypertension als Ausdruck des Small-for-Size-Syndroms mit einer konsekutiven Schädigung des Transplantats. Sinusoidale Dilatationen, endotheliale Schädigungen durch Scherkräfte, hämorrhagische Infiltrate, zentrolobuläre Nekrosen, Cholestase sowie eine eingeschränkte

Synthesefunktion und Zellregeneration seien im Verlauf zu beobachten, bevor das Organ endgültig versage [38].

In einer aktuellen klinischen Studie mit 40 erwachsenen Patienten untersuchte Man et al. die hämodynamischen Veränderungen nach Lebertransplantation in Abhängigkeit vom Transplantatvolumen. Hierbei konnte gezeigt werden, dass es sehr früh zu einem signifikanten Anstieg des portalen Drucks kommt, wenn das Transplantatvolumen weniger als 40% des normalen Lebergewichtes betrug. Dadurch kam es zu deutlichen Funktionseinschränkungen des Transplantates, die auf sinusoidale Schädigung zurückgeführt werden konnten [39].

Den temporären portalen Druckanstieg wies er bereits zwei Jahre zuvor nach: In einem Studienmodell mit Ratten verglich Man et al. zwei Gruppen: Einer Gruppe wurde 100%, der anderen Gruppe nur 30% des tierspezifischen Lebervolumens transplantiert. Zwar war dieser portale Druckanstieg in der letzteren Gruppe zeitlich begrenzt, jedoch die nachfolgende Leberschädigung tiefgreifend [40].

Kelly et al. wiesen in einer tierexperimentellen Studie mit Schweinen den Zusammenhang des Volumens des Leberfunktionsgewebes und dem Ausmaß der Regeneration nach. Zudem wurde der Grad der Regeneration anhand von sinkenden Leberenzymen bestimmt, abhängig von der Grösse des transplantierten Organs. Das Studiendesign beschrieb eine Teilung der Population in vier Gruppen, abhängig vom zu transplantierenden Volumen der Leber: a) 100%, b) 60%, c) 30% und d) 20%. Die Ergebnisse wiesen eine umso schlechtere Regeneration und einen umso höheren Anstieg der Leberenzyme auf, je kleiner das transplantierte Organ war [41].

Obwohl Organe mit 30% des ursprünglichen Lebervolumens (ca. 0,8% des Körpergewichtes) in einem Casereport von Lo et al. und Nishizaki et al. erfolgreich transplantiert wurden, lag die Rate der postoperativen Komplikationen bei den Empfängern deutlich höher. Nishizaki et al. beschrieben 33 klinischen Fälle von Leberlebendtransplantationen mit einem Transplantatvolumen von 30-40%. Diese wiesen eine signifikant niedrigere Überlebensrate auf als Empfänger mit sogenannten „großen“ Lebertransplantaten (75% versus 95%) [42, 43].

Fan et al. untersuchten in einer Studie mit 96 Ratten die Auswirkungen einer portalvenösen Gefäßunterbindung hinsichtlich der hepatischen Regeneration nach erfolgter Hemihepatektomie. Die Rattenpopulation wurde in vier Gruppen mit je 24 Tieren geteilt. In jeder Gruppe wurde eine Hemihepatektomie durchgeführt, jedoch in Gruppe b) zusätzlich noch eine arterielle und in Gruppe c) eine venöse Unterbindung. In Gruppe d) erfolgte keine portalvenöse Manipulation. Insgesamt wurde beobachtet, dass ein adäquater portalvenöser Fluss die Regeneration der Leber fördern kann. Diese Druck- und Flussverhältnisse wurden in Gruppen b) und c) gesehen (Leberregenerationsrate (LRR) 81% vers. 77%). Zu hohe hämodynamische Auswirkungen können die Regeneration gefährden und gar diesen entgegenwirken (Gruppe d, LRR 32%) [44].

In der bekannten Literatur werden allerdings unterschiedliche Aussagen hinsichtlich der Ausprägung und Auswirkung einer mit dem Hyperperfusionssyndrom verbundenen Hyper- oder Atrophie der Leber gemacht. Vogl et al. beobachteten bei 13 Patienten mit einem Klatskintumor nach präoperativer arterieller Embolisation des rechten Leberlappens eine Volumenreduktion des betroffenen Areals zwischen 2% und 33%, während der kontralaterale Lappen eine Volumenzunahme zwischen 11% und 68% nach durchschnittlich 44 Tagen aufwies [45, 46].

Hinsichtlich der Leberresektion und Leberteiltransplantation, deren Folgen und Gefahren sowie deren therapeutischen Optionen sind bereits diverse Studien erfolgt. In einem Review fassen Michalopolous und DeFrances im Jahre 1997 zusammen, dass sich das Potential der Regeneration nach erfolgter Hemihepatektomie proportional zum verbliebenen funktionellen Restgewebe der Leber verhält [47].

In verschiedenen Studien zeigt Ito (2003) hinsichtlich des signifikanten portalen Druckanstieges ähnliche Beobachtungen wie zuvor Man et al. und untermauert die bereits beschriebenen Auswirkungen insofern, als dass ein signifikant erhöhter portaler Druck nach Transplantation eine erhöhte Letalität von 80% innerhalb von 6 Monaten nach sich zieht.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse und der möglichen gravierenden Folgen versuchten verschiedene Forschungsgruppen, diesem grundsätzlichen

Problem mit verschiedenen Lösungsansätzen zu begegnen. Hierbei stand zunächst eine Sicherstellung des Outflows im Vordergrund. Zudem wurde im Sinne der Prävention auf ein ausreichendes Volumen geachtet. Darüber hinaus bestanden verschiedene therapeutische Ansätze zur Reduzierung des Inflows. Neben der Ligatur der A. lienalis sowie der Anlage eines Shunts war eine Alternative eine Darmteilresektion. Ito et al. konnte durch Ligatur der Milzarterie den portalen Druck um 31,25% (von 16 mmHg auf 11 mmHg) senken [48]. Auch Lo zeigte im Jahre 2003, dass bei Small-for-Size Lebertransplantationen ein drohendes Versagen der transplantierten Leber durch die Senkung des portalvenösen Druckes mittels Ligatur der Milzarterie minimiert bzw. sogar abgewendet werden kann [49].

Im selben Jahr bestätigten Troisi und Hemptinne in einer ausgedehnten Studie mit 24 Leberlebenstransplantationen diese Beobachtungen. Sie verglichen bei Transplantierten die Auswirkungen einer Ligatur der A. splenica auf den portalvenösen Druck (Gruppe b) mit einer Gruppe von Patienten, bei denen eine Ligatur unterblieb (Gruppe a)). Ein Small-for-Size-Syndrom war demnach ausschliesslich bei Patienten zu beobachten, bei denen entweder keine Ligatur der A. splenica erfolgte oder bei Patienten, die ein Transplantat mit einem geringeren Volumen von 0,8% des Körpergewichtes erhielten. Patienten mit einem Transplantatvolumen über 0,8% des Körpergewichtes oder weniger als 0,8% des Körpergewichtes mit gleichzeitiger Ligatur der A. splenica entwickelten kein Hyperperfusionssyndrom. Klinisch zeigten sich die Patienten, die ein Hyperperfusionssyndrom entwickelten, mit ausgedehnter postoperativer Hyperbilirubinämie, Aszites und renaler Insuffizienz. Histologisch waren in den Transplantaten zentrolobuläre Cholestase, degenerierte Hepatozyten und fleckige Nekrosen zu verzeichnen. Die Einjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit lag in Gruppe a) bei 62%, in Gruppe b) bei 93%. Aus diesen Ergebnissen schlussfolgerte Troisi, dass es nicht nur einen engen Zusammenhang zwischen Pfortaderfluss und -druck gäbe, sondern darüber hinaus, dass ein Small-for-Size-Syndrom für die beschriebenen Folgen verantwortlich sei [50].

Weitergehende Verfahren zur postoperativen Senkung des portalvenösen Druckes, um ein Small-for-Size-Syndrom vorzubeugen, sind die portosystemischen Shuntoperationen. Hierbei wird zwischen kompletten und inkompletten Shunts unterschieden.

Die inkompletten Shunts werden zwischen einem proximalen splenorenenalen (Lintho-Shunt), einem mesenteriko-kavalen H- und einem distalen splenorenenalen Shunt (Warren-Shunt) unterschieden. Vorteil dieser Anlage ist die niedrige Enzephalopathie-Rate, relative Nachteile sind neben der hohen Thrombose-Rate und dem technischen Aufwand eine geringere Druckentlastung im portalvenösen System sowie die schlechte Umkehrbarkeit.

Boillot et al. beschrieben 2002 in mehreren Casereports, dass nach erfolgter Small-for-Size-Transplantation eine mesokavale Shuntanlage, ausgehend von der A. mesenterica superior, ein Hyperperfusionssyndrom mit anschließendem Transplantatversagen vermeiden kann. Im Rahmen eines Follow-up nach fünf Monaten wurde eine normale Leberfunktion und -Histologie sowie eine deutliche Zunahme des Transplantatvolumens beschrieben. ALT und Bilirubin spiegelten die Leberfunktion wieder. Bilirubin fiel innerhalb von fünf Tagen postoperativ unter den Referenzwert, ALT innerhalb von 20 Tagen. Die histologische Untersuchung einer Leberbiopsie beschrieb 40 Tage nach dem Eingriff eine normale Anatomie des Transplantats. Das Volumen wurde CT-gesteuert ausgemessen. Nachdem das Transplantatgewicht mit 430 g bestimmt wurde, lag das Transplantatvolumen sieben Tage postoperativ bereits bei 800 ml und 20 Tage nach der Operation bei 950 ml. Demnach lautete die Schlussfolgerung der Forschungsgruppe, dass eine Seit-zu-Seit-Anastomose eines mesokavalen Shunts mit einer gleichzeitigen Ligatur der stromabwärts gelegenen A. mesenterica superior einem Hyperperfusionssyndrom erfolgreich entgegenwirke [51, 52].

Eine Forschungsgruppe um Rosemurgy beobachtete nach Anlage eines portokavalen H-Shunts eine selektive Dekompression der Pfortader, ohne dass der arterielle und portalvenöse Blutfluss zur Leber reduziert wurde. Diese selektive Dekompression, schlussfolgerten sie, wäre von entscheidendem Vorteil nach einer Small-for-size-Transplantation [53].

Eine weitere Alternative zum chirurgischen Vorgehen bietet der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt (TIPSS). Hierbei wird perkutan transjugular eine intrahepatische Verbindung zwischen Pfortader und der Vena cava unter Zuhilfenahme einer metallischen Endoprothese (Stent) geschaffen. Therapeutischen Einsatz gewann der TIPSS bisher überwiegend zur Senkung der bestehenden portalen Hypertension bei therapierefraktärem Aszites oder

rezidivierenden Ösophagusvarizenblutungen.

Maedler et al. beschrieben 2003 in einem Casereport die Auswirkungen einer TIPSS-Implantation bei einem Patienten mit einer äthyltoxischen Leberzirrhose und konsekutiver ausgeprägter Aszitesbildung. Es gelang, den portosystemischen Druck innerhalb von zwei Jahren nach Implantation um 13 mmHg auf 11 mmHg zu senken. Durch diese portale Dekompression konnte eine Verbesserung und Stabilisierung der Leberfunktion um durchschnittlich 54% verzeichnet werden. Die vor dem Eingriff bestehende Leberzirrhose Child B wandelte sich innerhalb dieser Zeit in eine Child A. [54].

In der aktuellen Literatur gibt es keine Publikationen, die sich mit der Kombination einer erweiterten Leberresektion von 75% des funktionellen Gewebes und der TIPSS-Implantation mit Langzeitüberleben beim Schwein beschäftigt. Daneben existieren ebenfalls keinerlei Erfahrungen und Erkenntnisse über die TIPSS-Implantation und deren Folge bzw. hämodynamischen Auswirkungen nach erfolgter erweiterter Resektion.

In Bezug auf den segmentalen Aufbau der Leber stellte Court 2003 gewisse anatomische Ähnlichkeiten zwischen Mensch und Schwein fest und wies darauf hin, dass daher ein Schweinmodell durchaus dazu geeignet sei, Versuche mit den daraus gelieferten Ergebnissen entsprechend auf den Menschen zu übertragen [55].

Auf der Suche nach einem Modell, welches Aufschlüsse über Leberfunktion und hämodynamische Folgen nach einer Splitt-Liver-Transplantation gibt, um in Anlehnung an dieses Modell klinischen Bezug auf Transplantationen für Kinder zu nehmen, wurden Rossi et al. bereits 1987 in einer tierexperimentellen Studie mit Schweinen fündig. Nach orthotoper Leberteiltransplantation des rechten Leberlappens zwischen Schweinen wurde in einem Zeitraum von 5 bis 30 Tagen zwischen Implantation und Transplantatentnahme keine signifikante, jedoch deutliche Volumenzunahme des Transplantats gemessen [56].

Filipponi et al. erklärten 1995 im Rahmen einer Studie mit 54 Schweinen eine anatomische Vergleichbarkeit der Leber zwischen Mensch und Schwein. Radiologisch und sonographisch wurden bei den Tieren acht Lebersegmente mit einem ebensolchen intrahepatischen Gefäßsystems wie das des Menschen gefunden [57].

Bezüglich dieser Ergebnisse führten Kelly et al. 2004 eine Studie mit Schweinen durch. Ziel war es, am Schweinemodell das Small-for-Size-Syndrom und die Splitt-Liver-Transplantation weitergehend zu untersuchen. Die Anatomie und Physiologie des Organs und das Verhältnis zwischen Organ- und Körpergröße waren zwischen Mensch und Schwein gut vergleichbar und überzeugte die Forschungsgruppe. 35 Schweine wurden in vier Gruppen geteilt, welche im Rahmen einer orthotopen Lebertransplantation unterschiedlich viel Transplantatvolumen erhielten (a) 100%, b) 60%, c) 30%, d) 20%). Ein Follow-up erfolgte am Tag 5. Hierbei überlebten alle Tiere in den Gruppen a)-c). In Gruppe d) bestand eine Mortalitätsrate von nahezu 50%. Zudem zeigte diese Gruppe signifikant verlängerte Prothrombin-Zeiten, erhöhte Bilirubinwerten und Aszitesbildung. Anhand dieses Modells wurde für diese Gruppe das Small-for-Size-Syndrom gezeigt und mit entsprechender Leberdysfunktion assoziiert [58]. Ku beschreibt im Jahre 1995 zum ersten Mal eine portale Dekompression mittels portalvenöser Shunt-Operation nach erfolgter orthotopen Splitt-Lebertransplantation bei 13 Hunden. Alle sieben Tiere mit einer Shunt-Operation (Gruppe a)) überlebten demnach den Eingriff durchschnittlich bis zum Tag 5. Alle sechs Tiere ohne portalvenösen Shunt (Gruppe b)) verstarben innerhalb von drei Tagen postoperativ. Im Vergleich betrug der portalvenöse Druck direkt im Anschluss an die Reperfusion nach erfolgter Transplantation in Gruppe a) durchschnittlich 8,5 mmHg, in Gruppe b) durchschnittlich 16,9 mmHg. Zusammenfassend wurde die portale Hypertension als ein bedeutender Risikofaktor mit nachfolgender Leberinsuffizienz beschrieben, welche durch eine Shunt-Operation umgangen werden könne [59].

Hayashi publizierte erstmals 1998 eine Studie, die sich mit der Kombination einer Small-for-Size-Transplantation (30-40% des Ursprungsorgans) und der TIPSS-Implantation auseinandersetzt [60].

In unserer Studie untersuchen wir den TIPSS in der Small-For-Size-Situation und richten den Fokus auf die hämodynamischen Veränderungen und deren Auswirkungen. Zudem sollen die verschiedenen hämodynamischen Veränderungen nach alleiniger partieller Pfortader-Ligatur und nach Resektion mit und ohne anschließende TIPSS-Implantation dokumentiert und verglichen werden. Als Basisdaten dienten die hämodynamischen Ergebnisse der Untersuchungen der Kontrollgruppe, in der keine hepatische Manipulation

durchgeführt wurde.

Grund für die Durchführung einer partiellen Pfortader-Ligatur war es, mögliche kompensatorische Mechanismen des portal nicht perfundierten Leberareals zu beurteilen. Nagino et al. fanden in einer klinischen Studie zur präoperativen Pfortaderembolisation (PVE) bei der Behandlung von cholangiozellulären Karzinomen, dass mittels PVE eine Hypertrophierate von 134 % (+/-19,3) im nicht okkludierten und einer Atrophierate von 83,3 % (+/-7,6) im okkludierten Leberlappen binnen 11 und 13 Tage nach partieller Pfortaderembolisation erzielt werden konnte [61]. Weitere klinische Arbeiten konnten die Wirksamkeit der Pfortaderembolisation belegen [62-67]. Hinsichtlich der Potenz der Regenerations- und Atrophieleistungen der Leber waren bei den angewandten partiellen Pfortaderembolisationen die aus der Literatur zu entnehmenden Angaben vergleichbar. Beim Mini-Pig wurde 4 Wochen nach portaler Embolisation im nicht okkludierten Leberanteil eine mittlere Zunahme an Lebergewebe von 106 % (+/-29,6), und im okkludierten Leberanteil eine mittlere Abnahme von -89 % (+/-23,7) festgestellt.

Die nach partieller Pfortaderligatur erzielte Lebergewichtszunahme im nicht okkludierten Leberareal betrug beim Mini-Pig im Mittel 49 % (+/- 23,7). Die Lebergewichtsreduktion im okkludierten Leberareal betrug - 38 % (+/-23,7). Im direkten Vergleich der beiden portalen Okklusionstechniken zeigt die portale Embolisation ein besseres Ergebnis hinsichtlich der Volumenzunahme im nicht-okkludierten Areal. Eine retrospektive Untersuchung der Ergebnisse aus unserer Klinik scheint diese experimentell erhobene Aussage zu bestätigen. Broering et al. beschreibt in einer klinischen Studie zur präoperativen Pfortaderligatur ähnliche Ergebnisse. In einem Zeitraum von 4 Wochen konnte bei 17 Patienten eine signifikant höhere mittlere Lebervolumenzunahme (CT-Scan-Volumetrie) im nicht okkludierten Leberareals von 287 (+/- 60) ml auf 411 (+/- 80) ml festgestellt, dieses entspräche einer relativen Zunahme von 43,2 % [68]. Bei der PVE- Gruppe (n=17) wurde eine Zunahme an Lebervolumen im nicht okkludierten Leberareal von 188 (+/- 81) ml festgestellt, bei der PBL- Gruppe (n=17) betrug die Zunahme von 123 (+/- 58) ml.

Mit der TIPSS-Implantation sollten Schäden am Leberparenchym und Gefäßsystem, wie sie durch portale Hypertension hervorgerufen werden können, vermieden und somit die Leberfunktion gerade in der initial so

wichtigen Regenerationsphase gesichert werden. Dadurch könnte die postoperative Rate an Komplikationen und Leberversagen gesenkt und die Verwendung noch kleinerer Restlebern bei Resektion / LTX ermöglicht werden. Der Vorteil dieser Technik ist eine bessere Steuerbarkeit. Zudem kann ein TIPSS nach erfolgreicher Therapie wieder interventionell verschlossen werden.

Aufgrund der geringen bisher existierenden Informationen über die Hämodynamik und den Einfluss des portalen Overflows auf die Leber wurde die Studie initiiert. Es wurden verschiedene Korrelationen in der Hämodynamik zwischen dem portalen, arteriellen und venösen System gefunden. Diese Korrelationen wurden in einer Unabhängigkeitsprobe beschrieben. Unser Fokus lag überwiegend auf den in der Korrelationsmatrix (Tabelle 4.2) signifikanten und unterlegten Werten, die im Unabhängigkeitstest mit $p < 0,05$ beschrieben wurden. Diese Zusammenhänge der einzelnen Messparameter wurden in einer Korrelationstabelle (Tabelle 4.2) global dargestellt. Auf signifikante Korrelationen wurde in den anschliessend folgenden Streudiagrammen näher eingegangen.

In diversen tierexperimentellen Studien wurde eine Beziehung zwischen dem arteriellen und dem portalvenösen Fluss beschrieben und mehrmals bestätigt [69-72]. Es wird ein reziprokes Wechselspiel zwischen der A. hepatica und der Pfortader beschrieben und auch als „hepatic arterial buffer response“ (HABR) bezeichnet. Rocheleau et al. untersuchten im Rahmen einer klinischen Studie jenes HABR in Abhängigkeit von einer Ligatur des linken portalvenösen Astes. Je ausgeprägter die Ligatur des linken Leberlappens war, desto weniger Flussvolumen wurde im betroffenen Gebiet gemessen. Hingegen stieg der arterielle Fluss im linken Leberlappen um durchschnittlich 210%. Im rechten Leberlappen sank der arterielle Fluss um durchschnittlich 67%. Hierbei wurde eine signifikante, inverse Korrelation zwischen portalvenösen und arteriellen Flussveränderungen beobachtet, welche durch den differenten venösen Fluss im linken und rechten Leberlappen induziert wurde. Eine Normalisierung der hämodynamischen Verhältnisse wurde in der Leber mit Einsetzen der Regeneration beschrieben. Rocheleau et al. vermutet einen direkten Zusammenhang zwischen dem verbliebenen Leberrestvolumen und dem

hämodynamischen Verlauf [72].

Die mögliche Begründung der Interaktion zwischen Pfortader und Leberarterie versuchten Smyrniotis et al. in einer Studie zu finden, in der sie das HABR-Phänomen in Abhängigkeit von der Grösse des Transplantats untersuchten. Die Ergebnisse bestätigen, dass ein HABR umso ausgeprägter schien, je kleiner das Transplantat war. Sie begründen das Phänomen damit, dass das hepatische arterielle System an den sinusoidalen Kapillaren des portalvenösen Systems endet und daher eine Art anatomische Beziehung zwischen den beiden Gefäßsystemen bestünde. Bei erweiterten Resektionen oder Small-for-Size-Transplantationen sei somit der sinusoidale Widerstand im Vergleich zum relativ hohen portalvenösen Fluss erhöht [73].

Die eigenen dopplersonographischen Untersuchungen konnten zu keinem Messzeitpunkt einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen A. hepatica und Pfortader im Sinne einer HABR nachweisen. In keiner Gruppe konnte bei einem Ab- bzw. Zunehmen der portalvenösen Strömungsgeschwindigkeit eine signifikante reziproke Veränderung der Strömungsgeschwindigkeit der A. hepatica nachgewiesen werden. Eine mögliche Begründung hierfür könnte sein, dass entsprechende Veränderungen im Sinne des HABR von unseren Messzeitpunkten nicht erfasst wurden.

Rocheleau et al. z.B. beobachteten ein HABR 4 Stunden nach erfolgtem Eingriff [72]. Unsere Messzeitpunkte lagen bei 1 und 72 Stunden nach erfolgtem Eingriff. Ein Hinweis, dass es dennoch zu einer Art Kompensation der portalvenösen und arteriellen Veränderungen kam, könnte die nach Ligatur der zuführenden Gefässe (Pfortader) bestehende Restperfusion des okkludierten Areals der Leber sein. Hierbei sind intrahepatische Bypässe im Sinne von arterioportalen, transvasalen und transsinusoidalen Kurzschlusswegen, die 30% des arteriellen Blutes führen, bekannt [74].

Allerdings zeigen Garcia-Valdecasas et al. ähnliche divergierende Ergebnisse, die sich sowohl mit denen von Rocheleau als auch mit denen von uns decken. Nach erfolgter Small-for-Size-Transplantation oder erweiterter Resektion beobachtete er einen Anstieg des absoluten portalvenösen Flusses und des Flussminutenvolumen. Jedoch seien bei dieser Studie keinerlei Beobachtungen hinsichtlich einer Korrelation zwischen portalvenösem Fluss und Fluss der A. hepatica erfolgt. Er postuliert, dass das Volumen des zu transplantierenden

Organs ausschlaggebend ist. Bei $>0,8\%$ des Körpergewichtes ist das Gefäßbett so groß, dass es zum Ausbleiben der Interaktion zwischen der A. hepatica und Pfortader kommt [75].

In der Arbeitsgruppe um Alexander et al. wurde in vivo in einem Rattenmodell festgestellt, dass in Momenten der portalen Hypertension intrahepatische Shunts erschlossen werden, die den portalvenösen Druck regulieren und entsprechend der Hypertension entgegenwirken können. Diese intrahepatischen Shunts sollen auch durch den arteriellen Zufluss zur Leber reguliert und bei ansteigendem Zufluss aktiviert werden. Hierbei berufen sich Alexander et al. auf Beobachtungen und Ergebnisse Yamamoto et al., die in einem Rattenmodell präsinusoidale Shunts von der Leberarterie zur Pfortader feststellten [76, 77]. Diese Ergebnisse wurden von Yang et al. in einem Rattenmodell bestätigt. Sie beschrieben, dass der Zusammenfluss von Leberarterie und Pfortader zwar distal der Region der intrahepatischen Shunts, aber intrahepatisch und präsinusoidal liegen müsse [78]. Zhonghua et al. haben in einer Studie nach Embolisation der Leberarterie bei Schweinen extra- und intrahepatische arterielle Kollateralen 1 – 3 Wochen nach erfolgter Embolisation beobachten können [79].

Unsere duplexsonographischen Untersuchungen ergaben, dass der maximale portalvenöse Fluss zunimmt, wenn der Durchmesser abnimmt. Die Veränderungen des Pfortaderflusses sind am höchsten, wenn eine Resektion mit TIPSS durchgeführt wurde. Am niedrigsten ist diese in der Ligaturgruppe.

Die Korrelation folgt dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz, welches den Zusammenhang zwischen einer Strömung und dem Durchmesser des durchströmten Gefäßes beschreibt. Demnach kommt es bei geringgradigen Verminderungen des Gefäßdurchmessers zu einer z.T. gravierenden Zunahme der Flussgeschwindigkeit. Die Veränderungen des Durchmessers der Pfortader waren nach Durchführung einer Resektion am ausgeprägtesten und am geringsten im Falle einer Kontroll-OP. Durch den verhältnismäßig vermehrten portalen Zufluss nach einer Resektion infolge des verringerten Gefäßbettes kam es wahrscheinlich am ehesten zu einer Zunahme des Durchmessers der Pfortader. Daher ist eine geringe Veränderung im Falle einer Kontroll-OP naheliegend.

Darüber hinaus korrelierte der portalvenöse Fluss in der Peripherie des Lebersegmentes 6/7 mit dem venösen Strom zentral in der Milz. Dieser Zusammenhang ergibt sich am ehesten aufgrund des gleichen Stromgebietes. Die portalvenösen Veränderungen sind am stärksten, wenn eine Kontroll-OP durchgeführt wurde. Am geringsten sind diese nach einer Resektion.

Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass nach erweiterter Resektion eine Autoregulation der betroffenen Gefäße der Stromgeschwindigkeit entgegenwirkte, so dass einer Steigerung der Perfusion entgegengewirkt wird. Besonders ausgeprägt muss diese Autoregulation demnach im Falle einer erweiterten Resektion sein, definitive Aussagen kann man jedoch nicht machen, da weder Widerstand noch Durchmesser der betroffenen Gefäße bestimmt werden konnten. Eine Begründung für die starke Veränderung während der Kontroll-OP kann trotz Berücksichtigung der OP-Protokolle und Kreislaufparameter zu diesem Zeitpunkt nicht getroffen werden. Die Veränderungen der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit zentral in der Milz waren am grössten, wenn eine Resektion mit TIPSS-Implantation durchgeführt wurde. Am niedrigsten waren diese in der Kontroll-Gruppe.

Einerseits könnte hier die bereits beschriebene Autoregulation der betroffenen Gefäße der Flussveränderung entgegengewirkt haben, andererseits könnte eine portale Dekompression durch die TIPSS-Implantation dafür gesorgt haben, dass keine Autoregulationen vonnöten sind und dadurch die Veränderungen am grössten waren. Die geringen Manipulationen im Falle einer Kontroll-OP sind wohl am ehesten dafür verantwortlich, dass die Flussveränderungen in dieser Gruppe am geringsten waren.

In bezug auf die Flussverhältnisse der Milz beobachteten wir einen Anstieg des venösen Stromes zentral in der Milz, wenn der arterielle Fluss zentral in der Milz zunahm. Der hämodynamische Zusammenhang liegt aufgrund desselben Stromgebietes nahe. Die arteriellen Veränderungen der Flussgeschwindigkeit sind am höchsten im Falle einer Resektion und am niedrigsten nach einer Kontroll-OP. Dieses kann damit zusammenhängen, dass in der Kontrollgruppe keinerlei Manipulationen hinsichtlich des betroffenen Stromgebietes erfolgten, wodurch der Fluss in jenen Organen relativ unbeeinflusst blieb. Dass nach einer erfolgten Resektion die Zunahme des Flusses im Vergleich zu den anderen Gruppen am ausgeprägtesten ist, ist pathophysiologisch schwer erklärlich. Es

können sowohl autoregulatorische Mechanismen als auch Volumenmangel bezüglich der Restleber dafür sorgen, dass die Flussveränderungen hierbei so ausgeprägt sind. Aufgrund der Ergebnisse ist jedoch naheliegend, dass der Zufluss zur Milz von den erfolgten Eingriffen unbeeindruckt bleibt. Dieser Zusammenhang zwischen Zu- und Rückfluss der Milz ist anhand der Studien von Kaufmann et al. sowie Ohnishi et al. nachvollziehbar [80-82].

Infolge eines Ansteigens der Flussgeschwindigkeit in der zentralen Milzarterie konnten wir eine Zunahme der venösen Flussgeschwindigkeit zentral in der Milz, peripher in dem Lebersegment 6/7 und eine Zunahme der Dichte in der Densitometrie dieses Segmentes beobachten.

Die aktuelle Literatur liefert sehr vorsichtig formulierte und sehr spärliche Informationen bezüglich der Hämodynamik in der Milz und der Einflüsse auf die Leber. Auch die von uns beschriebenen Beobachtungen müssen mit entsprechender Vorsicht betrachtet werden. Sicherlich ist es so, dass richtungsgebende Änderungen und entsprechende Tendenzen in der Hämodynamik zu beobachten sind. Jedoch sind in unserer Studie die relativ kleinen Populationen der jeweiligen Versuchsgruppen und daraus resultierende hohe Standardabweichungen der Messparameter der limitierende Faktor. Auch wenn unsere Beobachtungen keine signifikanten Flussänderungen zeigen, so sind doch einige deutliche Korrelationen und Regulationsmechanismen aufzuzeigen.

Eine Steigerung der venösen Perfusion in der Peripherie des Lebersegmentes 6/7 konnte bei Zunahme des zentralen arteriellen Flusses in der Milz verzeichnet werden. Ein Zusammenhang diesbezüglich könnte darin bestehen, dass der venöse Abfluss der Milz zur Pfortader gelangt und die Hämodynamik der beiden Organe somit direkt miteinander korrelieren lässt.

Die Veränderungen des venösen Flusses sind am ausgeprägtesten nach einer Resektion. Eine portale Hyperperfusion kann daher für diese beschrieben ausgeprägten Veränderung des peripheren intrahepatischen venösen Flusses verantwortlich sein. Am niedrigsten sind diese, wenn eine Kontroll-OP durchgeführt wurde. Wiederum scheint eine geringe Manipulation wohl am ehesten dafür verantwortlich zu sein, dass die Flussveränderungen in dieser Gruppe am geringsten waren.

Hinsichtlich der venösen Flussmuster in der Milz wurden bisher diverse und

gegensätzliche Beobachtungen bei bestehender portalvenöser Hypertension beschrieben. Mit Bezug auf andere Forschungsgruppen, die retrograde Flüsse in der extra- und intrahepatischen Pfortader und in der Hauptvene der Milz bei bestehender portalen Hypertension beschrieben [80-83], führten Barakat et al. eine klinische Studie bei Patienten mit bestehenden chronischen Leberschäden durch. So konnten sie bei nahezu allen Patienten einen antegraden Fluss in der Hauptvene der Milz und deren Abgängen beobachten. Ein retrograder Fluss in der Milz bei bestehender portaler Hypertension sei eher ungewöhnlich, jedoch im Zusammenhang der portalen Hypertension bei wenigen Patienten unter Umständen möglich [84].

In bezug auf die Hämodynamik in der Milz beschreiben Kaufmann et al. nach induzierter portaler Hypertension durch partielle Ligatur der Pfortader ein Ansteigen des venösen Druckes in den Mikrogefäßen der Milz. Zudem wurde mit einem konstanten arteriellen und einem verminderten venösen Fluss der Milz ein signifikanter Anstieg der Differenz zwischen Zu- und Rückfluss der Gefäße der Milz beobachtet. Die in der Milz anschliessend verzeichneten Extravasate wurden sowohl durch das inhomogene Flussbild zwischen Milzarterie und -Vene als auch durch das beschriebene Ansteigen des venösen Druckes erklärt. Somit wurde ein direkter Zusammenhang zwischen einem Anstieg des portalvenösen Druckes und dem Flussbild und dem Extravasat in der Milz aufgezeigt [80, 81, 85].

Ähnliche Beziehungen konnten in unserer Studie aufgezeigt werden. Hier bestand ein offensichtlicher Zusammenhang zwischen dem zentralen venösen Fluss in der Milz und dem portalvenösen Fluss zentral und peripher in der Leber, v.a. im Segment 6/7. Die Veränderungen des maximalen venösen Flusses der Milz waren am höchsten, wenn eine Resektion durchgeführt wurde. Am niedrigsten waren diese in der Kontroll-Gruppe. Hierbei war eine Beeinflussung des portalvenösen Zuflusses der Leber entscheidend für die Veränderungen bezüglich des venösen Flusses der Milz. Eine Verminderung des zu perfundierenden Areals der Leber infolge einer Resektion mit nachfolgender Autoregulation der Gefäße ist am ehesten der Grund für eine Verringerung des venösen Rückflusses aus der Milz. Entsprechend führte in der Kontrollgruppe das Ausbleiben einer Intervention zu entsprechend geringen Veränderungen bezüglich des venösen Rückflusses aus der Milz.

Die Korrelationsanalyse beschreibt einen engen Zusammenhang zwischen dem Anstieg des portalvenösen Flusses und der Zunahme der venösen Flussgeschwindigkeit in der Milz. Unsere Interpretation dieses Zusammenhanges sieht so aus, dass eine Zunahme des Volumens des portalvenösen Zuflusses durch einen größeren venösen Rückfluss von der Milz zur Leber ermöglicht wird. Die Korrelation wird durch die Anatomie der Pfortader als Zusammenschluss von V. mesenterica inferior / superior und V. splenica physiologisch erklärt.

Eine Zunahme des zentralen Pfortaderflusses im Lebersegment 6/7 konnte bei Anstieg des venösen Flusses zentral in der Milz beobachtet werden. Die Veränderungen des maximalen Pfortaderflusses waren am höchsten, wenn eine Resektion mit TIPSS durchgeführt wurde. Am niedrigsten waren diese in der Kontrollgruppe. Dieser Anstieg des Pfortaderflusses war signifikant ($p=0,042$) abhängig von der OP-Technik. Es gab signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Ligaturgruppe sowie Kontroll- und Resektionsgruppe mit anschließender TIPSS-Implantation. Diese signifikanten Differenzen sind am ehesten dadurch zu erklären, dass eine Manipulation des portalvenösen Zuflusses in der Kontrollgruppe unterblieb, hingegen darauf in den anderen Gruppen entsprechend Einfluss genommen wurde. Eine Verringerung des zu perfundierenden Areal spielt im Falle einer Ligatur am ehesten die entscheidende Rolle. Dagegen ist im anderen Fall wohl weniger eine Reduktion des Lebervolumens, sondern vielmehr eine portale Dekompression durch die erfolgte TIPSS-Implantation verantwortlich für die hämodynamischen Veränderungen.

Diese Unterschiede im Flussverhalten müssen jedoch mit Vorsicht betrachtet werden. Sicherlich ist nicht nur eine Tendenz zu beobachten. Jedoch sind die Populationsgruppen zu klein und die Messergebnisse mit z.T. so hohen Amplituden behaftet, dass eine eindeutige Schlussfolgerung gewagt wäre. Allerdings ist eine Interpretation insofern möglich, als dass eine Ligatur durch die vorhandenen und von anderen Arbeitsgruppen vorher bereits beschriebenen intrahepatischen Shunts (s.o.) genauso wie ein implantierter TIPSS durch hämodynamische Adaptationen und/oder durch eine portale Dekompression zu einer besseren portalvenösen Durchblutung in dem Lebersegment 6/7 sorgen.

Grundlegend haben wir festgestellt, dass in bezug auf jegliche oben beschriebenen Werte und Ergebnisse bezüglich der Hämodynamik aufgrund der stark streuenden Werte keine signifikanten Unterschiede zwischen den OP-Techniken nachgewiesen werden können und die beschriebenen Veränderungen unabhängig von der OP-Technik sind.

Die im Rahmen unserer Studie durchgeführten Dichtemessungen von Leber und Milz im Sinne von Umbau- und Shuntprozessen können nur sehr vorsichtig und nur richtungsweisend beschrieben werden. Die Untersuchungsmethode schildert zwar eine Änderung der Echointensität, diese ist jedoch relativ störfaktoranfällig. Eine Argumentation in bezug auf den Einfluss der Hämodynamik auf die Densitometrie der jeweils untersuchten Organe zu führen, ist daher nur tendenziell möglich. Die Densitometrie ist durch Gewebeveränderungen beeinflussbar. So steigt die Echointensität eines Gewebeabschnittes aufgrund z.B. fibrinogener Umbauprozesse. Hingegen führt z.B. eine parenchymatöse Ödembildung zu einem Abnehmen der Densitometrie.

Bei der Auswertung der sonographisch gemessenen Parenchymdichte konnte ein direkter Zusammenhang zwischen Blutfluss und der Densitometrie nachgewiesen werden: Unter Erhöhung des arteriellen Flusses zentral in der Milz wurde eine Zunahme der gemessenen Densitometrien im Lebersegment 6/7 festgestellt. Die Veränderungen jener Densitometrie sind am grössten nach einer Resektion+TIPSS-Implantation. Am niedrigsten sind diese nach einer Kontroll-OP. Grund für eine entsprechende Veränderung der Densitometrie ist am ehesten eine Entlastung des Gefäßbettes durch die TIPSS-Implantation. Somit kann sich die Densitometrie aufgrund der dann dichteren Gewebemasse erhöhen. Ebenso kann ein fibrotischer Umbauprozess aufgrund der temporären Zunahme der Flussgeschwindigkeit bzw. Perfusion des Areal nach erfolgter Resektion+TIPSS-Implantation sein.

Eine Verminderung der Echointensität des Lebersegmentes 2 war bei einer Zunahme des venösen Stromes zentral im Lebersegment 6/7 zu sehen. Diese Beobachtungen konnten aufgrund der Resektion des entsprechenden Segmentes jedoch nur in der Ligatur- und der Kontroll-Gruppe gemacht werden. Eine stärkere Verminderung der Dichte wurde in der Kontroll-Gruppe im Vergleich zur Ligatur-Gruppe beobachtet, welches zu diesem Zeitpunkt trotz

Berücksichtigung aller Vitalparameter und OP-Protokolle nicht nachvollzogen werden kann. Die Veränderungen des venösen Flusses sind am grössten, wenn eine Resektion+TIPSS-Implantation durchgeführt wurde. Am niedrigsten sind diese nach einer Kontroll-OP. Durch eine portale Dekompression mittels TIPSS-Implantation könnte dem venösen Fluss entgegengewirkt worden sein, so dass nach einer erfolgten Intervention die Veränderung des venösen Flusses im Lebersegment 6/7 am geringsten war. Nach einer Kontroll-OP bewirkte wohl am ehesten die geringe Manipulation die geringen venösen Flussveränderungen.

Eine Abnahme der Milzdichte wurde bei einer Zunahme des portalvenösen Flusses in der Peripherie des Lebersegmentes 6/7 gemessen. Die Veränderungen dieser Densitometrie sind am grössten nach einer Ligatur. Am niedrigsten sind diese nach einer Resektion. Eine Abnahme der Densitometrie der Milz, gemessen über dem Lebersegment 2, war bei einer Zunahme des arteriellen Flusses in der Peripherie des Lebersegmentes 6/7 zu sehen. Die Veränderungen des arteriellen Flusses sind am grössten nach einer Kontroll-OP. Am niedrigsten sind diese nach einer Resektion mit TIPSS-Implantation.

Kaufmann et al. beobachteten in der Milz durch einen Anstieg des Milzflusses und des Druckes in der Milz eine Veränderung des Organs im Sinne von Extravasaten. Diese Extravasate können zu einer Verminderung der Echointensität des Gewebes führen. Es ist vorstellbar, dass sich diese Extravasate in Form von Ödemen ebenso in der Leber durch Druck- und Flusssteigerungen bemerkbar machen, so dass die Densitometrie entsprechend beeinflusst wird und sich vermindert.

Eine Verminderung der Echointensität des Lebersegmentes 6/7 war bei einer Zunahme des arteriellen Flusses in der Peripherie des Lebersegmentes 6/7 zu sehen. Hier kann die Tatsache, dass durch eine Hyperperfusion mit entsprechender Steigerung des arteriellen Flusses ein Transsudat sich gebildet hat, für die Verminderung der Gewebedichte verantwortlich sein.

Bei einer Zunahme des zentralen venösen Flusses im Lebersegment 6/7 wurde in unserer Studie eine Verminderung der Dichte der Densitometrie des Lebersegmentes 2 beobachtet. Der venöse Anstieg war nach einer Resektion+TIPSS-Implantation am stärksten, nach einer Kontroll-OP am schwächsten. Die möglichen Ursachen hierfür wurden an andere Stellen mit

parallelen Beobachtungen bereits beschrieben.

Eine Verminderung der Echointensität der Milz, gemessen über dem Lebersegment 6/7, war bei einer Zunahme des arteriellen Flusses in der Peripherie des Lebersegmentes 6/7 zu sehen. Die Veränderungen dieser Densitometrie sind am ausgeprägtesten, nachdem eine Ligatur erfolgte. Am niedrigsten ausgeprägt sind diese nach einer Resektion. Einerseits könnte das reduzierte portale Stromgebiet nach erfolgter Ligatur die Ursache für die ausgeprägte Veränderung sein. Hingegen wäre dann auch eine ähnliche Reaktion in Folge einer Autoregulation der Gefäße oder Rückstauung mit Ödembildung nach einer Resektion zu erwarten. Beide Veränderungen der Dichte der Milz können zu diesem Zeitpunkt also nicht vollständig erklärt werden, trotz dessen entsprechende OP-Protokolle und Vitalparameter kontrolliert wurden. Allerdings zeichnet sich eine Tendenz der Entwicklung ab, welche evtl. in ähnlichen Nachfolgeprojekten weitergehend untersucht werden könnte.

Die Veränderungen der Echointensität von Leber und Milz in Abhängigkeit zu verschiedenen Flussmustern wird kontrovers diskutiert. Hinsichtlich des Anstiegs der Echointensität des Lebersegmentes 6/7 nach Anstieg des arteriellen Flusses der Milz kann keine sichere Aussage getroffen werden. Die bereits erwähnten Störfaktoren in unserer Studie (zu kleine Populationen, zu grosse Standardabweichungen) führen dazu, dass hinsichtlich der nachgewiesenen statistischen Korrelation der entsprechende physiologisch-klinische Bezug schwierig ist.

Urayama et al. berichten in einer Studie mit Hasen von einer Atrophie des ligierten und einer kompensatorischen Hypertrophie des nicht ligierten Leberlappens nach erfolgter Ligatur entsprechender Leberareale [86]. Dabei beziehen sie sich auf die parallelen Beobachtungen seitens einer Forschungsgruppe um Rous und Larimore [87].

Die Beobachtungen in unserer Studie zeigten, dass die Verminderung der Densitometrie des Lebersegmentes 2 nach erfolgter Kontroll-OP am stärksten und nach einer Ligatur am schwächsten war. Diese beobachtete Veränderung der Densitometrie des ligierten Areals ist aufgrund der beschriebenen Beobachtungen seitens anderer Forschungsgruppen auch in unserer Studie

durchaus denk- und vergleichbar und durch Adaptation, entsprechende Umbauprozesse und kompensatorische Hypertrophie am ehesten zu erklären. Warum es jedoch in der Kontroll-Gruppe zu stärkeren Veränderungen kam, kann, wie bereits angegeben, zu diesem Zeitpunkt nicht eindeutig erklärt werden.

Alexander et al. beschreiben in ihrer Studie nach Zunahme des portalvenösen Druckes einen Anstieg des transhepatischen portalen Widerstand und das Aktivieren von intrahepatischen Shunts und präsinusoidale Anastomosen [76]. Eine Verminderung der Echointensität in der Leber wäre neben den bereits oben erwähnten Gründen ebenso durch diese Vorgänge durchaus denkbar.

Die durch Zunahme des portalvenösen Flusses in der Peripherie des Lebersegmentes 6/7 erfolgte Verminderung der Echointensität der Milz (gemessen über dem Lebersegment 2) und des Lebersegmentes 6/7 lässt sich analog erklären. Ein Anstieg des portalvenösen Flusses im Lebersegment 6/7 war nach Zunahme des venösen Flusses zentral in der Milz zu verzeichnen. Somit können wir über diese Korrelation auf die Beziehung zwischen dem venösen Fluss und der Echointensität schließen, auf deren Zusammenhang und Änderungen oben bereits interpretierend eingegangen wurde. Mögliche kausale Zusammenhänge bezüglich einer Flussteigerung und eines Abfallens der Dichte wurden bereits beschrieben.

Zwar sind solche Beobachtungen in unserer Studie nicht so ausgeprägt und eindeutig gemacht worden, jedoch kann im Sinne einer Dekompression durch Implantation eines TIPSS gesprochen werden, wenn die Korrelation mit anderen Stromgebieten betrachtet wird. Im Zusammenhang mit dem Hyperperfusionssyndrom und den Möglichkeiten der Auswirkungen der Dekompression sind in unserer Studie ausgeprägte Veränderungen der Pfortaderflussgeschwindigkeit (Hauptstamm und zentral im Lebersegment 6/7), venösen Fluss in der Milz und dem Lebersegment 6/7 und der Dichteveränderung des Lebersegmentes 6 beobachtet worden. Der TIPSS führt also zu einer bedeutenden Dekompression.

Auch wenn die Veränderungen der Echointensitäten verschiedener Organe und deren Korrelation zu Flussänderungen sehr vorsichtig interpretiert werden muss, so scheint der arterielle Fluss in der Peripherie des Lebersegmentes 6/7 eine zentrale Rolle zu spielen. Bei einer Steigerung der arteriellen

Flussgeschwindigkeit kam es sonographisch zu einer Verminderung der Parenchymdichte der Milz und der Leber, insbesondere in Segment 6/7. Bei der Leber könnte die Ödembildung nach Fluss- und Drucksteigerung eine entsprechende Verminderung der Echointensität bewirken. Hinsichtlich der Veränderungen in der Milz ist eine Interpretation schwieriger. Es kann sein, dass eine Steigerung der arteriellen Perfusion der Leber zwar keine absoluten Signifikanzen hinsichtlich eines reziproken Wechselspieles mit der Pfortader im Sinne des Buffer-Responses zeigt, jedoch Tendenzen vorhanden sind, die durch eine arterielle Flussteigerung zu einer Verminderung des Pfortaderflusses führen, so dass eine Art venöser Aufstau zur Milz hin deren Dichte beeinflusst. Jedoch konnten wir diese Annahmen bisher pathophysiologisch nicht beweisen, so dass weitere Untersuchungen notwendig sind, um die pathophysiologischen Ursachen und hämodynamischen Folgen des Hyperperfusionssyndroms zu klären.

VI. Zusammenfassung

Die Leberteilresektion stellt das einzige Verfahren zur kurativen Therapie von fortgeschrittenen Lebertumoren dar. Häufig ist die Entfernung von mehr als 75% des Lebergewebes erforderlich. Daneben führte ein zunehmender Organmangel in den letzten Jahren zu immer mehr Teil-Leber-Transplantationen (Split, Leberlebendspende). Eine konsekutive Schädigung der Rest- bzw. Transplantatleber auf parenchymatöser und vaskulärer Ebene im Sinne eines Barotraumas in Verbindung mit dem stark reduzierten Leberparenchym wird zunehmend diskutiert und als „portales Hyperperfusions-“ oder „Small-for-Size- Syndrom“ bezeichnet. Dies kann eine unumkehrbare Leberfunktionsstörung mit konsekutivem Multiorganversagen nach sich ziehen. Aufgrund der bisher nur geringen Erfahrung mit der portalen Hyperperfusion sollten in der Grosstierstudie (Mini-Pig) die hämodynamischen Veränderungen der Leber nach einer erweiterten Resektion, deren Folgen, die Einschätzung des Nutzens für die klinische Anwend- und Umsetzbarkeit sowie das pathophysiologische Verständnis und die Wertigkeit des Duplexverfahrens untersucht werden, um eine Maximierung der postoperativen Sicherheit des Patienten und/oder Erweiterung der Resektabilität zu überprüfen. Zudem sollen die erlangten Informationen zur Etablierung weiterer klinischer Studienprotokolle in der eigenen Klinik dienen.

In vier Gruppen wurden zwei verschiedene OP-Techniken zur Reduktion der portalen Strombahn (Resektion und Ligatur), eine Gruppe mit Resektion und portaler Druckentlastung durch den Transjugulären intrahepatischen Stent (TIPS) und eine Kontrollgruppe evaluiert. Von einem Untersucher erfolgte die intraoperative Duplex-Sonographie in Verbindung mit der standardisierten invasiven Pfortaderdruckmessung. 72 Stunden nach dem ersten Eingriff erfolgte die erneute OP zur Verlaufskontrolle und Euthanasie.

Im gruppeninternen und übergreifenden Vergleich ergaben sich bezüglich der absoluten Hämodynamikwerte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich vor und 72h nach der jeweiligen Operation. Die Flussveränderungen und deren Auswirkungen aufeinander zeigten hingegen enge Zusammenhänge. So korrelierte die venöse Perfusion der Milz mit der portalvenösen Perfusion im Lebersegment 6/7. Eine Interaktion bestand zwischen dem Durchmesser und

der Flussgeschwindigkeit der Pfortader, begründet durch das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz. Mit Anstieg des zentralen arteriellen Flusses der Milz kam es zur Zunahme des venösen Stroms im Lebersegment 6/7, der zentralen venösen Perfusion der Milz sowie der sonographischen Echointensität des Lebersegmentes 6/7.

Die Ergebnisse belegen den Einfluss der verschiedenen OP-Techniken auf die Hämodynamik der Leber und die Sensitivität der Duplex-Sonographie. Jedoch konnte ein hämodynamisch relevanter Vorteil durch eine portale Druckentlastung mittels TIPSS nicht belegt werden. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig, um die pathophysiologischen Ursachen und hämodynamischen Folgen des portalen Hyperperfusionssyndroms zu klären.

VII. Literatur

1. Bismuth H., et al., Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*, 1996. 224(4): p. 509-20; discussion 520-2.
2. Ballantyne G.H., J. Quin. Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer*, 1993. 71(12 Suppl): p. 4252-66.
3. Boerma E.J. Research into the results of resection of hilar bile duct cancer. *Surgery*, 1990. 108(3): p. 572-80.
4. Fong Y., et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*, 1999. 230(3): p. 309-18; discussion 318-21.
5. Vauthey J.N., et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery*, 2000. 127(5): p. 512-9.
6. Farges O., et al. Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease: a reappraisal. *Ann Surg*, 1999. 229(2): p. 210-5.
7. Fong Y., et al. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg*, 1999. 229(6): p. 790-9; discussion 799-800.
8. Shuto T., et al. Efficacy of major hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 1999. 46(25): p. 413-6.
9. Kim JS, Broering DC, et al. Split liver transplantation: Past, present and future. *Pediatr Transplantation* 2004; 8: 644-648.
10. Mueller L., et al. The induction of the immediate-early-genes Egr-1, PAI-1 and PRL-1 during liver regeneration in surgical models is related to increased portal flow. *J Hepatol*, 2002. 37(5): p. 606-12.
11. Troisi R, et al. Functional, life-threatening disorders and splenectomy following liver transplantation. *Clin Transplant*. 1999 Oct;13(5):380-8.
12. Kita Y. Reversible hepatofugal portal flow after liver transplantation using a small-for-size graft from a living donor. *Transpl Int* 2001 in press.
13. Hickman R, Stapleton GN, Mets B, Hlatshwayo S, Janicki P. Hepatic blood flow during reduced liver grafting in pigs. A comparison of controls and recipients of intact allografts. *Dig.Dis.Sci*. 1995;40:1246-1251.

14. Morsiani E., A. Aleotti, and D. Ricci. Haemodynamic and ultrastructural observations on the rat liver after two-thirds partial hepatectomy. *J Anat*, 1998. 192(Pt 4): p. 507-15.
15. Um S.H., et al. Hemodynamic changes after ligation of a major branch of the portal vein in rats: comparison with rats with portal vein constriction. *Hepatology*, 1994. 19(1): p. 202-9.
16. Lehnert T., et al. Sequential hepatic and pulmonary resections for metastatic colorectal cancer. *Br J Surg*, 1999. 86(2): p. 241-3.
17. Lehnert T., et al. Surgery for local recurrence or distant metastases in patients aged 75 years or older. *Eur J Surg Oncol*, 1998. 24(5): p. 418-22.
18. Takada Y, Ueda M, Ishikawa Takada Y, Ueda M, IshikawaY, Miyauchi H, Ogura Y, Ochiai T, Tanaka K. End-to-side porocaval shunting for a small-for-size graft in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004 Jun;10(6):807-10.
19. Hayashi S, Namii Y, Nagasaka T, Kozima T, Katayama A, Negita M, Kobayashi T, Yokoyama I, Takagi H. Application of intraoperative intrahepatic portosystemic shunt in split-liver transplantation of the pig. *Transplant Proc*. 1998 Nov;30(7):3225-8.
20. Esser G. Portal shunt operations. A critical observation on the selection of shunt methods. *Chirurg*. 1975 Sept;46(9):400-4.
21. Reichert PR, Pires JS, Sallet CA, Brun MV, Vesco JD, Bonadeo NM, Missel J, Sossela R, Rodrigues R, Fracasso JI, Malheiros AV, Bajersl JC, Annes RD, Guimaraes TT, Santos FC, Ben AJ, Gressler M, Wolf NM, Winkelmann G, Manzatto LB, Saleh JN, Ribeiro D, Lima ED. Liver transplantation in pigs with small-for-size grafts: effects of portocaval shunt. *Transplant Proc*. 2004 May;36(4):1007-8
22. Marcos A, Orloff M, Miele L, Olzinski AT, Renz JF, Sitzmann JV. Functional venous anatomy for right-lobe grafting and techniques to optimize outflow. *Liver Transpl*. 2001 Oct;7(10):845-52.
23. Stenger AM, Malagó M, Nolkemper D, Broelsch CE, Burdelski M, Rogiers X (1999) Mesentericoportaler Rex-Shunt als Therapiekonzept bei Pfortaderthrombose des Kindes. *Chirurg* 70: 476.

24. Bambini DA, et al. Experience with the Rex shunt (mesenterico-left portal bypass) in children with extrahepatic portal hypertension. *J Pediatr Surg.* 2000 Jan;35(1):13-8;discussion 18-9.
25. Ku Y, Fukumoto T, Nishida T, Tominaga M, Maeda I, Kitagawa T, Takao S, Shiotani M, Tseng A, Kuroda Y, et al. Evidence that portal vein decompression improves survival of canine quarter orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:1388-1392.
26. Gill RW, Manoharan A, Picker RH, Ellard KT, Lunzer MR, Kossoff G, et al. Portal and splenic blood flow measurements. In: Kurjak A, Kossoff G, editors. *Recent advances in ultrasound diagnosis 4. Proceedings of the International Symposium on Recent Advances in Ultrasound diagnosis*; June 1-3, 1983, Dubrovnik. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1984:52-63.
27. Burns B, Taylor K, Blei AT. Doppler flowmetry and portal hypertension. *Gastroenterology* 1987;92: 824-6.
28. Barbara L. The value of Doppler US in the study of hepatic haemodynamics. Consensus Conference; 12 September 1989; Bologna, Italy. *J Hepatol* 1990;10:353-5.
29. Quellen: www.quantlet.com sowie www.fernuni-hagen.de.
30. Srinivasan P, Vilca MH, Muiesan P, Prachalias A, Heaton ND, Rela M. Liver transplantation with monosegments. *Surgery* 1999;126:10-12.21. Carr, B.I., et al., Inhibition of DNA synthesis in rat hepatocytes by platelet-derived type beta transforming growth factor. *Cancer Res*, 1986. 46(5): p. 2330-4.
31. Van Thiel DH, Gavaler JS, Kam I, Francavilla A, Polimeno L, Schade RR, et al. Rapid growth of an intact human liver transplanted into a recipient larger than the donor. *Gastroenterology* 1987;93:1414-1419
32. Kahn D, Hickman R, Terblanche J. Partial hepatectomy and liver regeneration in pigs – the response of different resection sizes. *J.Surg.Res.* 1988; 45: 176-180
33. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 1999 Jan; 67:321-327

34. Goldstein MJ, Salame E, Kapur S, Kinkhabwala M, LaPointe-Rudow D, Harren NP P, Lobritto SJ, Russo M, Brown RS Jr, Cataldegirmen G, Weinberg A, Renz JF, Emond JC. Analysis of failure in living donor liver transplantation: differential outcomes in children and adults. *World J Surg*. 2003 Mar;27(3):356-64. Epub 2003 Feb 27.
35. Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H, oike F, Ogura Y, Fujimoto Y, et al. Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: Pathogenesis and clinical implications. *Transplantation* 2003;75:1313-1316.
36. Kiuchi T, Tanaka K, Ito T, Oike F, Ogura Y, Fujimoto Y, Ogawa K. Small-for-size graft in living donor liver transplantation: how far should we go? *Liver Transpl*. 2003 Sep;9(9):S29-35. Review.
37. Koichi Tanaka and Tetsuya Kiuchi. Living-donor liver transplantation in the new decade: perspective from the twentieth to the twenty-first century. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2002) 9:218-222.
38. Troisi R, Praet M, de Hemptinne B. Small-for-size syndrome: what is the problem? *Liver Transpl*. 2003 Sep;9(9):S1. Review. No abstract available.
39. Man K; Fan ST; Lo CM; Liu CL; Fung PC; Liang TB; Lee TK; Tsui SH; Ng IO; Zhang ZW; Wong J; Graft injury in relation to graft size in right lobe live donor liver transplantation: a study of hepatic sinusoidal injury in correlation with portal hemodynamics and intra-graft gene expression. *Ann Surg* 2003 Feb;237(2):256-64.
40. Man K; Lo CM; Ng IO; Wong YC; Qin LF; Fan ST; Wong J; Liver transplantation in rats using small-for-size grafts: a study of hemodynamic and morphological changes. *Arch Surg* 2001 Mar;136(3):280-5
41. Kelly DM, Demetris AJ, Fung JJ, Marcos A, Zhu Y, Subbotin V, Yin L, Totsuka E, Ishii T, Lee MC, Gutierrez J, Costa G, Venkataraman R, Madariaga JR. Porcine partial liver transplantation: a novel model of the "small-for-size" liver graft. *Liver Transpl*. 2004 Feb;10(2):253-63.
42. Lo CM, Fan ST, Chan JK, Wei W, Lo RJ, Lai CL. Minimum graft volume for successful adult-to-adult living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation* 1996; 62; 696-698.

43. Nishizaki T, Ikegami T, Hiroshiga S, Hashimoto K, Uchiyama H, Yoshizumi T, et al. Small graft for living donor liver transplantation. *Ann Surg* 2001; 233; 575-580.
44. Fan Y-D, Praet M, Van Huysse J, Lelie B, De Hemptinne B. Effects of portal vein arterialization on liver regeneration after partial hepatectomy in the rat. *Liver Transplant* 2002;8;146-152.
45. Vogl T.J., et al. Initially unresectable hilar cholangiocarcinoma: hepatic regeneration after transarterial embolization. *Radiology*, 1998. 208(1): p. 217-22.
46. Imamura M., et al. Hemodynamic changes in the liver of the rabbit after hepatic dearterialization. *Surg Gynecol Obstet*, 1975. 140(3): p. 412-20.
47. Michalopoulos G.K. and M.C. DeFrances. Liver regeneration. *Science*, 1997. 276(5309): p. 60-6.
48. Ito T; Kiuchi T; Yamamoto H; Oike F; Ogura Y; Fujimoto Y; Hirohashi K; Tanaka AK. Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: pathogenesis and clinical implications. *Transplantation* 2003 Apr 27;75(8):1313-7
49. Lo CM; Liu CL; Fan ST. Portal hyperperfusion injury as the cause of primary nonfunction in a small-for-size liver graft-successful treatment with splenic artery ligation [In Process Citation] *Liver Transpl*. 2003 Jun;9(6):626-8.
50. Troisi R, de Hemptinne B. Clinical relevance of adapting portal vein flow in living donor liver transplantation in adult patients. *Liver Transpl*. 2003 Sep;9(9):S36-41.
51. Boillot O, Delafosse B, Méchet I, Boucaud C, Pouyet M. Small-for-size partial liver graft in an adult recipient; a new transplant technique. *Lancet* 2002;359;406-407.
52. Boillot O, Delafosse B, Mechet I, Boucaud C, Pouyet M. Small-for-size partial liver graft in an adult recipient; a new transplant technique. *Lancet* 2002;359:406.
53. Rosemurgy AS, McAllister EW, Godellas CV, Goode SE, Albrink MH. The effect of partial portal decompression on portal flow and effective hepatic arterial blood flow in man: a prospective study. *J Surg Res* 1995;59:627-630.

54. Maedler U; Hansmann J; Duex M; Noeldge G; Sauer P; Richter GM, Restoration of liver function and portosystemic pressure gradient after TIPSS and late TIPSS occlusion. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002 Mar-Apr;25(2):148-51.
55. Court FG; Wemyss-Holden SA; Morrison CP; Teague BD; Laws PE; Kew J; Dennison AR; Maddern GJ. Segmental nature of the porcine liver and its potential as a model for experimental partial hepatectomy. *Br J Surg* 2003 Apr;90(4):440-4 (ISSN: 0007-1323)
56. Rossi G, de Carlis L, Doglia M, Fassati LR, Tarenzi L, Galmarini D. Orthotopic transplantation of partially hepatectomized liver in the pig. *Transplantation* 1987;43:362-365.
57. Filipponi F, Leoncini G, Campatelli A, Bagnolesi A, Perri G, Romagnoli P et al. Segmental organization of the pig liver: anatomical basis of controlled partition for experimental grafting. *Eur Surg Res* 1995;27:151-157.
58. Kelly DM, Demetris AJ, Fung JJ, Marcos A, Zhu Y, Subbotin V, Yin L, Totsuka E, Ishii T, Lee MC, Gutierrez J, Costa G, Venkataraman R, Madariaga JR. Porcine partial liver transplantation: a novel model of the "small-for-size" liver graft. *Liver Transpl.* 2004 Feb;10(2):253-63.
59. Ku Y, Fukumoto T, Nishida T, Tominaga M, Maeda I, Kitagawa T, Takao S, Shiotani M, Tseng A, Kuroda Y. Evidence that portal vein decompression improves survival of canine quarter orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1388-1392.
60. Hayashi S, Namii Y, Kozima T, Katayama A, Negita M, Kobayashi T, Yokoyama I, Takagi H, Application of intraoperative intrahepatic portosystemic shunt in split liver transplantation of the pig. *Transplant.Proc.* 1998; 30: 3225-3228.
61. Nagino M., et al. Changes in hepatic lobe volume in biliary tract cancer patients after right portal vein embolization. *Hepatology*, 1995. 21(2): p. 434-9.
62. Makuuchi M., et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*, 1990. 107(5): p. 521-7.
63. Sugawara Y., et al. Preoperative portal embolization in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg*, 2002. 26(1): p. 105-10.

64. Kawasaki S., et al. Resection for multiple metastatic liver tumors after portal embolization. *Surgery*, 1994. 115(6): p. 674-7.
65. Shimamura T., et al. Efficacy and safety of preoperative percutaneous transhepatic portal embolization with absolute ethanol: a clinical study. *Surgery*, 1997. 121(2): p. 135-41.
66. Azoulay D., et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg*, 2000. 232(5): p. 665-72.
67. Elias D., et al. Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: long-term results and impact on survival. *Surgery*, 2002. 131(3): p. 294-9.
68. Broering D.C., et al. Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg*, 2002. 6(6): p. 905-13; discussion 913.
69. Lautt W.W. The 1995 Ciba-Geigy Award Lecture. Intrinsic regulation of hepatic blood flow. *Can J Physiol Pharmacol*, 1996. 74(3): p. 223-33.
70. Lautt W.W. and D.J. Legare. Passive autoregulation of portal venous pressure: distensible hepatic resistance. *Am J Physiol*, 1992. 263(5 Pt 1): p. G702-8.
71. Lautt W.W., D.J. Legare, and W.R. Ezzat. Quantitation of the hepatic arterial buffer response to graded changes in portal blood flow. *Gastroenterology*, 1990. 98(4): p. 1024-8.
72. Rocheleau B., et al. Hepatic artery buffer response following left portal vein ligation: its role in liver tissue homeostasis. *Am J Physiol*, 1999. 277(5 Pt 1): p. G1000-7.
73. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Kondi A, Gamaletsos E, Theodoraki K, Kehagias D, Mystakidou K, Contis J. Hemodynamic interaction between portal vein and hepatic artery flow in small-for-size split liver transplantation. *Transpl Int*. 2002 Jul;15(7):355-60. Epub 2002 Jun 12.
74. Bookstein J.J., et al. Arteriportal communications: observations and hypotheses concerning transsinusoidal and transvasal types. *Radiology*, 1982. 142(3): p. 581-90.
75. Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Charco R, Bombuy E, Fondevila C, Ferrer J, Ayuso C, Taura P. Changes in portal vein flow after adult living-

- donor liver transplantation: does it influence postoperative liver function? *Liver Transpl.* 2003 Jun;9(6):564-9.
76. Alexander B, Cottam H, Naftalin R. Hepatic arterial perfusion regulates portal venous flow between hepatic sinusoids and intrahepatic shunts in the normal rat liver in vitro. *Eur J Physiol* (2001) 443:257-264.
 77. Yamamoto K, Sherman I, Phillips MJ, Fisher MM (1985). Three-dimensional observations of the hepatic arterial terminations in the rat, hamster and human liver by scanning electron microscopy of microvascular casts. *Hepatology* 5:452-456.
 78. Yang W, Benjamin IS, Alexander B (1999). Localisation of vascular resistance sites using a new isolated dual-perfused rat liver preparation. *Eur J Pharmacol* 362:13-21.
 79. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1993 Jun;73 (6):346-8.
 80. Kaufmann S, Levasseur J. Effect of portal hypertension on splenic blood flow, intrasplenic extravasation and systemic blood pressure. *J Physiol* 284: R1580-R1585, 2003.
 81. Sultanian R, Deng Y, Kaufmann S. Artrial natriuretic factor increases splenic microvascular pressure and fluid extravasation in the rat. *J Physiol* 533:273-280, 2001.
 82. Ohnishi K, Saito M, Sato S, Nakayama T, Takashi M, Iida S, et al. Direction of splenic venous flow assessed by pulsed Doppler flowmetry in patients with large splenorenal shunt: Relation to spontaneous hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1985;89:180-5.
 83. Tarantino L, Giorgio A, de Stefano G, Mariniello N, Perotta A, Aloisio V, et al. Reverse flow in intrahepatic portal vessels and liver function impairment in cirrhosis, 5th United European Gastroenterology Week; November 2-6, 1996. *Gut* 1996;39(Suppl 3):A 120.
 84. Barakat M, Hasan A, Soliman A, Nafeh M. Intrasplenic venous flow patterns demonstrated by Doppler ultrasound in patients with portal hypertension. *The BJR*,71(1998),384-387.
 85. Rabinovici, N., M. Herskowitz, and J. Vardi, Spleen changes after partial hepatectomy. *Acta Hepatosplenol*, 1965. 12(6): p. 352-60.
 86. Urayama M., Ishiyama S., Kuzumaki T., Ishikawa K., Fuse A., Kuzu H., Igarashi Y., Suto K., Tsukamoto M. Change of liver function in hypertro-

phying lobe of rabbit liver after portal branch ligation. J of Surgical Research 86, 55-61 (1999).

87. Rous P., Larimore L.D. Relation of the portal blood to liver maintenance: A demonstration of liver atrophy conditional on compensation. J Exp. Med. 31:609, 1920.

VII. Abkürzungen

max. VP-Fluss (Hauptstamm) [cm/s]	maximaler Fluss des Hauptstammes der Vena porta in cm/s
VP-Durchm. (Hauptstamm) [cm]	Durchmesser des Hauptstammes der Vena porta in cm
max. art. Fluß zentr. Segm. X [cm/s]	maximaler arterieller Fluss zentral im Lebersegment X in cm/s
max. art. Fluß per. Milz [cm/s]	maximaler arterieller Fluss peripher in der Milz in cm/s
max. ven. Fluß per. Milz [cm/s]	maximaler venöser Fluss peripher in der Milz in cm/s
max. VP-Fluß zentr. Segm. X [cm/s]	maximaler Fluss der Vena porta im zentralen Lebersegment X in cm/s
max. ven. Fluß zentr. Milz [cm/s]	maximaler venöser Fluss zentral in der Milz in cm/s
max. ven. Fluß per. Segm. X [cm/s]	maximaler venöser Fluss peripher im Lebersegment X in cm/s
max. art. Fluß zentr. Milz [cm/s]	maximaler arterieller Fluss zentral in der Milz in cm/s
max. ven. Fluß zentr. Segm. X [cm/s]	maximaler venöser Fluss zentral im Lebersegment X in cm/s
max. VP-Fluß per. Segm. X [cm/s]	maximaler Fluss der Vena porta peripher im Lebersegment X in cm/s
max. art. Fluß per. Segm. X [cm/s]	maximaler arterieller Fluss peripher im Lebersegment X in cm/s
Densitom. des Lebersegm. X	Densitometrie des Lebersegmentes X
Densitom. der Milz ü. Segm. X	Densitometrie der Milz über Lebersegment X

IX. Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. X. Rogiers möchte ich herzlich danken für die Überlassung des Themas sowie den stetigen Beistand bei der Durchführung des Projektes. Zudem danke ich ihm sehr für seine wertvollen Anregungen und seine Unterstützung während meines Studiums.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Christian Hillert, für die Idee und Ausdauer, diese Studie zu verwirklichen. In Bezug auf das Projekt, jedoch ebenso im Rahmen meines Studiums und darüber hinaus war und ist er stets eine offene, kompetente und persönlich engagierte Ansprechperson bei Fragen und Problemen.

Der gesamten Arbeitsgruppe möchte ich für die stetige Begeisterung und Entschlossenheit, diese Arbeit durchzuführen, danken. Ohne die Unterstützung vor allem von Fr. Anett Müller, Dr. Willem Notarp, Dr. Müller und Dr. Wilms hätte dieses Projekt niemals in dieser Form realisiert werden können.

Meinen Freunden möchte ich sehr herzlich für zwischenzeitliche Ablenkung danken, so dass stets neue Energie und Motivation geschöpft werden konnte.

Für die beständige Unterstützung und Inspiration, stets nach vorne zu schauen, sowie die motivierende Gespräche und Anerkennung möchte ich von Herzen meiner Mutter, meiner Tante, meinen Großeltern sowie meiner Freundin, Stephanie Hille, danken. Ohne diese Unterstützung wäre sowohl das Studium als auch das Forschungsprojekt kaum möglich gewesen. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet.

X. Curriculum vitae

Kai Hans Hammerich, geb. Schroeder

Wissmannstr. 22
40219 Düsseldorf

Geburtsdatum: 09. April 1976
Geburtsort: Kiel
Nationalität: Deutsch

Schullaufbahn: 1983 – 1991 Rudolph-Steiner Schule, Kiel
1991 – 1996 Gymnasium Ricarda- Huch- Schule,
Kiel

Schulabschluß: Abitur 1996

Universitätslaufbahn: Studium der Humanmedizin an der Universität
Hamburg von 1998 bis 2004

Physikum: Frühjahr 2000

Erstes Staatsexamen: Frühjahr 2001

Zweites Staatsexamen: Frühjahr 2003

Drittes Staatsexamen: Herbst 2004

Praktisches Jahr: **Innere Medizin**
Krankenhaus Ochsenzoll,
Hamburg

Urologie
Universitätsklinikum
Hamburg- Eppendorf
Allgemeines Krankenhaus
Barmbek, Hamburg
Hôpital Salvator, Maseille,
Frankreich

Chirurgie
Allgemeines Krankenhaus
Altona, Hamburg
University of Edinburgh,
Edinburgh, Schottland

Berufliche Laufbahn: Seit 01.11.2004 Assistenzarzt der Urologischen
Universitätsklinik Düsseldorf, Direktor:
Herr Prof. Dr. med. R. Ackermann

XI. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: