

Aus der Klinik für Hepatobiliäre Chirurgie  
und viscerale Transplantationen

(Direktor: Prof. Dr. med. Björn Nashan)

Universitätsklinikum Hamburg – Eppendorf

**Vergleich der Leberzellhyperplasie nach kontralateraler portaler Ligatur oder  
portaler Embolisation am Großtiermodell**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin dem

Fachbereich der Universität Hamburg vorgelegt von

Michael Michelsen aus Rostock

Hamburg, 2012

**Angenommen vom Fachbereich Medizin**

**der Universität Hamburg am: 29.01.2013**

**Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs**

**Medizin der Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuß, die/der Vorsitzende/r: Prof. Dr. L. Fischer**

**Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in Prof. Dr. C. Habermann**

**Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in Prof. Dr. R. Ganschow**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Arbeitshypothese und Fragestellung.....</b>	<b>6</b>
<b>2 Einleitung.....</b>	<b>8</b>
2.1. Lebertumoren.....	8
2.2. Chirurgische Therapien.....	11
2.3. Perioperative Mortalität.....	14
2.3.1. Resektionsgrenzen.....	15
2.4. Grundlagen der Leberanatomie.....	16
2.5. Vergrößerung des prospektiven Leberrestvolumens.....	18
2.6. Pathophysiologische Auswirkungen.....	19
2.7. Ziel der Dissertation.....	20
<b>3 Material und Methoden.....</b>	<b>21</b>
3.1. Aufbau der Studie.....	21
3.1.1. Wahl des Tiermodells.....	23
3.1.2.1. Versuchstiere und Tierhaltung.....	25
3.2. Versuchsprotokoll.....	25
3.3. Gruppeneinteilung und –bezeichnung.....	27
3.4. Haltungsbedingungen, Befindlichkeit der Tiere .....	28
3.5. Operationsvorbereitung.....	29
3.5.1. Operationsverlauf.....	31
3.6. Technik der portalen Ligatur.....	32
3.6.1. Technik der portalen Embolisation.....	33
3.6.2.1. Scheinoperation.....	35
3.7. Mortalität.....	36

3.8.	Laborparameter.....	36
3.8.1.	Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten-, Thrombozyten- und Erythrozytenzahl im Blut.....	36
3.8.2.	Plasma-Konzentration des C-reaktiven Protein.....	37
3.8.3.	Plasma-Endotoxin-Konzentration.....	37
3.8.4.	Plasma-Konzentration von Kreatinin, Gesamtbilirubin, Gesamteiweiß und Albumin.....	38
3.8.5.	Plasma-Konzentration von GOT (AST), GPT (ALT), GGT und CK-gesamt.....	38
3.8.6.	Gerinnungsstatus.....	38
3.8.7.	Mikrobiologische Untersuchung der Galle.....	39
3.9.	Histomorphologische Auswertung.....	39
3.10.	Statistische Auswertung.....	41
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>42</b>
4.1.	Körpergewicht der Tiere.....	42
4.2.	Operationszeiten.....	43
4.3.	Letalität und Morbidität.....	44
4.4.	Hepatozelluläre Schädigung.....	46
3.4.1.	GOT, GPT und GLDH.....	46
3.4.2.	Bilirubin und GGT.....	48
4.5.	Lebersyntheseleistung.....	50
3.5.1.	Veränderung der Blutgerinnung (Quick).....	50
3.5.2.	Albuminsynthese.....	51
4.6.	Auswirkungen auf den Gesamtstoffwechsel.....	51
3.6.1.	Leukozytenzahl.....	51

3.6.2.	C - Reaktives Protein.....	51
4.7.	Hyperplasie - Atrophie Komplex.....	53
3.7.1.	Länge der Leberlappen.....	53
3.7.2.	Breite der Leberlappen.....	54
3.7.3.	Änderung des Lebergesamtgewichts und der Lappengewichte.....	55
3.7.4.	Verhältnis zwischen Hyperplasie und Atrophie.....	59
4.8.	Histomorphologische Auswertung.....	60
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>63</b>
5.1.	Vergleich der Techniken, Probleme und Grenzen.....	63
5.2.	Komplikationen durch Okklusionen.....	66
5.3.	Leberregeneration.....	68
5.4.	Hepatozelluläre Schädigung.....	70
5.5.	Lebersyntheseleistung.....	72
5.5.1.	Pathophysiologische Reaktionen.....	73
5.5.2.	Volumenänderungen und Energiesynthese.....	74
5.6.	Embolisationsmaterialien.....	75
5.7.	Fazit.....	76
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>77</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>78</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>94</b>
<b>8.1.</b>	Glossar.....	94
<b>8.2.</b>	Befindlichkeitsskala der Versuchstiere.....	97
<b>8.3.</b>	Materialliste.....	102
<b>8.4.</b>	Instrumentenliste.....	113
<b>8.4.</b>	Danksagung.....	115

# 1 Arbeitshypothese und Fragestellung

In den letzten 30 Jahren hat die Leberchirurgie eine bedeutende Entwicklung durchlaufen. Nach anfänglichen, riskanten Eingriffen mit ungewissem Ausgang wurden OP - Methoden mit kalkulierbaren Risiken und geringen perioperativen Mortalitätsraten von unter 5 % etabliert. (8, 9, 21, 22, 51, 72, 88, 111, 114)

Die einzige kurative Therapie in der Behandlung von malignen Erkrankungen der Leber ist die radikale Resektion. (3, 4, 10, 14, 92, 96) Weder interventionelle Maßnahmen, wie die Stentimplantation bei tumorinduzierter Abflussbehinderung, radiologische Therapie oder Chemotherapie können eine größere Chance auf Langzeitüberleben offerieren. (16, 44, 47, 58, 59, 65, 68, 95) Die Grenzen der chirurgischen Behandlung sind, neben Differenzierungsgrad und Ausdehnung des Tumors, durch die Größe des prospektiven Leberrestvolumens und der funktionalen Integrität der Leber nach extensiver Resektion gesetzt. (11, 13, 49, 50, 98) Um postoperatives Leberversagen - verursacht durch zu geringes Leberrestvolumen - zu verhindern, wurden verschiedene Techniken entwickelt, die dazu dienen, eine kompensatorische Hypertrophie des verbleibenden Leberrestes zu erzielen. (55, 60, 64, 69, 105, 116)

Ogleich die Ergebnisse der bisherigen Studien die Induktion einer regenerativen Antwort nach Anwendung der jeweiligen Technik belegen, ist schwer zu entscheiden, welche Technik eine größtmögliche Erhaltung der Leberrestfunktion bei minimaler Parenchymschädigung und überschaubaren perioperativen Risiken garantiert, da kein systematischer und direkter Vergleich der Techniken untereinander vorliegt. Die Aussagen aus wenigen klinischen Studien sind kritisch zu betrachten, da sie teilweise auf Daten von sehr kleinen Patientenkollektiven beruhen. (9, 56, 67, 88, 130)

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand eines systematischen Vergleiches am Tiermodell gezielt die spezifischen Unterschiede in Technik, Aufwand und Folgen zwischen portaler Embolisation (PVE) und portaler Ligatur (PBL) aufzuzeigen. Durch spezifische Laborparameter, klinische Untersuchungen und einer histopathologischen Auswertung erfolgte eine Klärung des klinischen Verlaufes und der Ergebnisse der beiden Operationsmethoden.

Es stellen sich folgende Fragen:

1. Welche der aufgeführten OP-Techniken führt zu der größtmöglichen regenerativen Antwort?
2. Mit welchem Einfluss auf die strukturelle und funktionelle Integrität der Leber auf den Gesamtorganismus gehen diese Operationsmethoden einher?

## **2. Einleitung**

### **2.1. Lebermalignome und Lebermetastasen**

Lebermalignome sind schwere Erkrankungen, die ohne Therapie zum Tode führen. (10, 13, 39) Oft sind sie mit weiteren komplikationsreichen Lebererkrankungen wie Leberzirrhose vergesellschaftet oder entwickeln sich aus diesen. (19, 35)

Ein Betrachten bisheriger Behandlungen maligner Lebererkrankungen zeigt, dass eine kurative Therapie für Hepatozelluläre Karzinome, Gallenblasen- und Gallengangskarzinome, kolorektale - und andersartige Lebermetastasen, nur durch eine ausgedehnte Resektion gegeben ist. (59, 71, 75, 93, 141) Interventionelle Maßnahmen wie das Stenting bei Abflußbehinderung, oder auch Radio-Chemotherapien führen als Palliativmethoden zwar zu einer Verbesserung der Lebensqualität, sichern jedoch kein statistisch relevantes Langzeitüberleben. (58, 68, 95)

Eine schlechte Prognose hat das Gallenblasenkarzinom. Die 5- Jahresüberlebensrate beträgt, auch bei radikaler Therapie, 5 – 10%. (16, 27)

Im Folgenden werden Auftreten und therapeutische Komplikationen der häufigsten Lebermalignome gelistet:

HCC:

Das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) hat eine Inzidenz von 1 Mio., beträgt 84 % aller weltweit auftretenden primären Leberkarzinome, sowie 6% aller weltweit auftretenden männlichen und 3% aller weltweit auftretenden weiblichen Malignome und entwickelt sich bei 5% aller Zirrhosepatienten. Das HCC ist momentan mit steigender Tendenz das fünfthäufigste Malignom der Welt. (74)

Das größte Erkrankungsrisiko haben Patienten mit Leberzirrhose, HCV- oder HBV- Exposition, Hämochromatose oder Ethyltoxizität. (15, 136) In der nichtzirrhotischen Leber sind HCC selten, jedoch sind diese Tumoren dann meistens höher differenziert. (100) Ein Langzeitüberleben bei Patienten mit Hepatozellulären Karzinom (HCC) ist nur durch eine Resektion möglich. (15, 54, 55, 57, 59) Die Entscheidung zur Resektion ist jedoch von Tumorgroße, Allgemeinzustand des



Patienten, sowie Mehrfachtumorbefall abhängig. Ferner wird die Gefahr einer de novo Entwicklung des HCC durch übersehene Mikrometastasen oft unterschätzt. (11, 136)

Bismuth et al. und Iwatsuki et al. beschreiben ein 5-Jahresüberleben nach Leberresektion bei nichtzirrhotischen Patienten von 40 % bzw. 44 %. (15, 54, 57, 59) Nach Jonas et al. sind bei 38 % der HCC-Patienten im UICC Stage III (UICC = Union Internationale Contre le Cancer, stage III = vaskuläre Invasion) eine kurative Behandlung möglich. (59)

Cholangiokarzinom (Gallengangskarzinom):

Das Gallengangskarzinom ist ein Adenokarzinom, welches in allen Abschnitten des Gallengangsystemes der Leber auftreten kann. (42) Je nach Lage wird es in extra- und intrahepatisch gelegene Tumoren unterteilt. Perihiläre Cholangiokarzinome liegen am Ausgang des Gallengangsystemes, der Klatskintumor liegt hilär an der Bifurkation der Gallengänge. (19) Der prognostisch schlecht verlaufende perihiläre Klatskintumor (70) hat z.B. in den USA eine jährliche Inzidenz von n=1300. (12) Die hilären Gallengangskarzinome wurden bereits von Altemeier et al. 1957 und Klatskin et al. 1965 beschrieben und werden nach der Klassifikation nach Bismuth et al. in 4 Untertypen eingeteilt: (3, 66, 106)

Typ I: Tumoren die unterhalb der Bifurkation lokalisiert sind.

Typ II: Tumoren, die die Konfluenz erreichen.

Typ III a/b: Tumoren, die einen Hauptast der Gabel befallen.

Typ IV: Mulizentrische Tumoren oder Tumoren, die sowohl Konfluenz als auch beide Hauptäste der Hepaticusgabel befallen

Ishak et al. bezeichnen nur die peripheren (Klatskin) Typen als Cholangiokarzinom. (53)

Die Inzidenz des Cholangiokarzinomes beträgt in der westlichen Welt 1-2/100.000, die USA verzeichnen 2000-3000 Neuerkrankungen pro Jahr. Das Cholangiokarzinom stellt 13 % aller weltweit auftretenden primären Lebertumoren dar. Die Inzidenz liegt in asiatischen Ländern etwas höher, wahrscheinlich durch eine höhere Parasitenexposition. Die Prävalenz des Tumors bei Cholangitis liegt bei 30% und ist in den letzten Jahren angestiegen. (16, 27, 53) Zum allgemeinen Erkrankungsrisiko kommt hinzu, dass durch Abflussstörungen in den Gallenwegen hervorgerufene chronisch bakterielle Cholangitiden - oder eine primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) - in 10-30 % der Fälle ein cholangiozelluläres Karzinom entwickeln. (26)

Im Gegensatz zum HCC ist die Entwicklung eines Cholangiokarzinomes in der Regel nicht mit Zirrhose oder Hepatitis B vergesellschaftet, jedoch wird ein Zusammenhang mit HCV beschrieben. (126)

Boerma et al. beschreiben 75 Fälle einer örtlichen Resektion des hilären Gallengangskarzinomes. (20) Die Operationsmortalität betrug 11%. Die mittlere Überlebensrate betrug 19 Monate, es gab in keinem Fall ein 5- Jahresüberleben. Tsuzuki et al. beschrieb 1981 15 Fälle von Resektionen eines hilären Gallengangskarzinomes mit einer medianen Überlebensrate von 24 Monaten und dem längsten Überleben von 3 Jahren und 8 Monaten. (129)

Die Überlebensraten von Patienten mit chirurgisch therapiertem Gallengangskarzinom, abhängig vom UICC Stadium, wurden 1995 in einer Studie von 50 Patienten im World Journal of Surgery, von Pichlmayer et al. gegenübergestellt. (102) Die jeweiligen Anteile der an UICC II, III, IV leidenden Tumorpatienten betragen 26%, 22%, und 48%. Bei 32 Patienten erfolgte eine Leberresektion, mehr als die Hälfte davon waren erweiterte Resektionen. Die 30 bzw. 60 Tage Mortalitätsraten betragen 6% bzw. 16%, die Morbidität wird mit 30% angegeben. Eine 5-Jahres Überlebensrate konnte nur noch bei 2 Patienten (7%) mit T3 Stadium beobachtet werden. Andere Autoren geben nur eine 2-Jahres Überlebensrate an, welche für alle Patienten 32% betrug. (95) Bei Patienten mit einem Cholangiocarcinom UICC I ist eine Cholezystektomie möglich, bei höheren Tumorstadien muss dagegen eine konventionelle radikale Cholezystektomie durchgeführt werden. Bei einem intrahepatischen cholangiozellulären Karzinom bleibt oft nur die Leberteilektomie als Therapie der Wahl. (16, 60, 93, 133)

Alle Autoren sind sich einig, dass ein aggressives chirurgisches Management in der gesamten Therapie des Cholangiokarzinomes unabdingbar ist. (16, 53, 59, 60, 63, 102) Für einen Erfolg der Therapie ist es wichtig, dass ein sauberer Resektionsrand von mehr als einem Zentimeter vorliegt. Patienten ohne Lymphknotenbefall und sauberem Resektionsrändern haben eine günstige Prognose. (95)

### Kolorektale Metastasen

Für die Therapie kolorektaler Metastasen stellt die Leberresektion die einzige kurative Therapieoption dar. Bei Inoperabilität besteht ferner die Möglichkeit einer Radiofrequenztherapie in Abhängigkeit von der Größe der Lebermetastasen. Patienten mit kolorektalen stellen das Hauptkollektiv in Hepatobiliären Chirurgie dar. Eine Resektion ist nur gerechtfertigt, wenn der Tumor vollständig mit einem entsprechenden Sicherheitsabstand entfernt werden kann. Die kurative Resektion (vollständige Entfernung der Metastasen mit ausreichendem

Sicherheitsabstand) führt zu einer 5-Jahresüberlebensrate von 30%-40%, die Ergebnisse bei Rezidivmetastasen. (117, 119, 131)

## **2. 2. Chirurgische Therapien**

Die Leberchirurgie und die Zahl erfolgreicher Leberresektionen entwickelte sich mit dem Anstieg des tiefen Wissens über die Leberanatomie und -physiologie, insbesondere über Funktion und Regenerationsfähigkeit der einzelnen Segmente, der Evaluation besonderer chirurgischer Techniken sowie mit den Fortschritten in der Anästhesie. (116) Gleichzeitig nahmen auch die Kenntnisse in der Tumorphathologie zu. (53) Im Folgenden werden Ziele und Hintergründe von chirurgischen Therapien von Lebermalignomen gelistet. Hierbei beziehe ich mich u.a. auf eine Studie von Neuhaus et al., in welcher sich 108 Patienten einer Resektion, Transplantation oder erweiterter Gallengangsresektion unterzogen. (97)

### Transplantation

Transplantationen in den frühen 80ern hatten eine hohe postoperative Mortalität. Neuhaus et al. beschreiben eine 90-Tage Mortalität von 25%, ein Fünf-Jahresüberleben von 5% (56 Patienten, hiläres Cholangiocarcinom). Zu 85% war die Todesursache auf Tumorrezidiven, ausgelöst durch residuale Tumorzellen zurückzuführen. (95, 97, 141) Die genannten Zahlen haben sich in den letzten 10 Jahren jedoch mindestens halbiert. (95, 97) Aufgrund dieser Rezidivraten und der momentanen Organknappheit, steht in den meisten Zentren ein Gallenblasenkarzinom und ein Cholangiozelluläres Karzinom als Kontraindikation für Transplantation - und als Indikation für eine radikale Tumorsektion. (16)

## Erweiterte Gallengangsresektion

Hierbei handelt es sich um einen großen chirurgischen Eingriff, der eine exzellente chirurgische Vorgehensweise verlangt. Neuhaus verweist in seiner Studie mit 14 Gallengangsresektionen auf eine 4-Jahres Überlebensrate von 30%. (97)

## Leberteilresektion

Die größten Erfolge in der Therapie des CCC traten bei 12 Patienten mit rechtsseitiger Trisegmentektomie auf. Bei 75% (9 Patienten) führte die Resektion zu einer kurativen Therapie. Die 4-Jahres Überlebensrate betrug 59%. Um das Risiko des postoperativen Leberversagens zu umgehen, führten Neuhaus et al. eine unilaterale portale Venenembolisation (PVE) durch. (97)

Bei Klatskintumoren im Stadium I und II nach Bismuth wird dagegen eine Resektion der extrahepatischen Gallenwege, eine regionale Lymphadenektomie und eine Roux – Y – Hepatojejunostomie durchgeführt. (135) Bei Erreichen des Stadiums III, führt man üblicherweise zusätzlich eine Hemihepatektomie durch. Die intrahepatischen und perihilären cholangiozellulären Karzinome weisen eine 5 - Jahres – Überlebensrate von ca. 10 % und 45 % auf. (16)

Die Zahl der kurativen Resektionen stieg durch die Kombination von Hemihepatektomie mit erweiterter Gallengangsresektion an. (103, 104, 105, 116) Die Überlebensrate wird weiterhin durch Rezidive und Implantationsmetastasen beeinflusst. (11, 119) Daher wird vom Operateur eine sorgfältige anatomische Darstellung des Situs, ein umsichtiges Vorgehen sowie größtmögliche Radikalität verlangt.

## Intrahepatische Okklusion tumorversorgender Arterien

Die Sauerstoffversorgung des hepatischen Tumors erfolgt zum größten Teil arteriell. Bei einem HCC versucht man durch die Unterbindung der arteriellen Versorgung die Stoffwechselaktivität und damit das Wachstum des Tumors zu hemmen und ggf. eine nekrotische Tumorverkleinerung zu induzieren. Bis dato konnte man so noch keine Ausheilung erzielen, wohl aber eine Resektion eines anfänglich inoperablen Tumors ermöglichen. (132) Lydakos et al. beschreiben einen Versuch präoperativ eine portale Immunochemotherapie zur Tumorverkleinerung zu applizieren. (78)

Andere Autoren haben vor Ligatur der A. hepatica in den Tumorbereich ein Chemotherapeutikum appliziert. (34, 41, 102, 133, 143) Der Erfolg dieser Therapie wird jedoch durch multifokalen Tumorbefall, weitläufige Tumorstreuung, Cholestase oder eine reduzierte Lebersyntheseleistung beeinflusst. (104, 142)

Shimamura et al., embolisierten Lebertumoren mit Ethanol aufgrund seines tumorsupprimierenden Effektes, der mit einer guten peripheren Permeabilität und einer thrombogenisierenden Wirkung im embolisierten Gebiet einhergeht. (118)

Yamakado et al. nutzten die transarterielle Ethanolokklusion zur Therapie des Hepatozellulären Karzinomes. (138) Es wird ein Auftreten von signifikanten Nekrosen und Fibrosen bei geringer Rekanalisation und größter Hypertrophierate beschrieben. (99, 118)

## Palliative Therapien

Perkutane laserinduzierte Thermoablation (75, 76), Radiofrequenzthermoablation (46, 81) und lokale Kryotherapien (81) sind auf eine Tumorgröße von <4cm limitiert, bzw. bei metastatischer Streuung nicht mehr indiziert. (46, 102, 106, 112)

Radio- und Chemotherapie haben als singuläre Therapie im Hinblick auf Überlebensrate bisher nicht den gewünschten Erfolg erbracht. (45, 46, 94, 97, 106, 108, 125) Bei einem Cholangiokarzinom führen diese Therapien nicht zum Erfolg.

### 2. 3. Perioperative Mortalität

Radikale Leberresektionen gingen in den Anfängen der Leberchirurgie mit einer hohen perioperativen Mortalität einher, ein Langzeitüberleben der Patienten schien der Ausnahmezustand zu sein. Dies führte zu einer abschreckenden Wirkung dieser Eingriffe. (12, 21, 22, 39, 40, 135)

Eine statistisch relevante perioperative Mortalität trat nach Leberteileresektionen bei Patienten mit hepatobiliärer Sepsis, obstruierendem hilären Cholangiokarzinom oder Hepatolithiasis auf. (25) Dagegen sind operative Risiken für benigne Erkrankungen eher gering. (2, 25, 54, 101) Dies liegt aber nicht an der Benignität des Tumors, sondern ist auf den Allgemeinzustand vom Malignompatienten, bzw. der Größe der Eingriffe zurückzuführen. Diverse Studien zwischen 1970 und 1995 zeigen eine schwankende Operationsmortalität von 8,5 - 19% bei primärer hepatischer Malignität, und von 6,3 - 11% bei metastatisch bedingter hepatischer Malignität. (22, 30, 58, 131)

Eine umfangreiche Studie zum Verhalten von Mortalität und Morbidität erstellten Tsao et al. in der Mayo Klinik in Rochester/MN anhand zweier Patientenkollektive über jeweils vier Jahren. (127). Das erste Patientenkollektiv (n=130) im Zeitraum von 1976 – 1980, und das zweite Patientenkollektiv (n=475) im Intervall von 1986 – 1990. (121) In diesem zweiten Intervall beobachtete er eine Abnahme der Mortalität von 4,9 auf 1,2 %. Die Operationsmorbidity zeigte eine signifikante Abnahme von 36,6% auf 16,2%. Die jeweiligen Operationslängen zeigen keine statistisch relevanten Änderungen zwischen den Perioden. (4,25h – 6,5h vs. 4,25h – 7,5h). (127)

Häufig aufgetretene Komplikationen waren subphrenischer Abszess, Pleuraerguß, größere Blutverluste und Wundinfektion.

Trotzdem können große Leberresektionen zur Therapie maligner Erkrankungen heute sicherer und damit mit geringerer Mortalität und Morbidität durchgeführt werden. (90) Als Fazit ziehen Tsao et. al, dass perioperative Risiken heutzutage keine führende Rolle in der Entscheidung zur Resektion mehr spielen sollten.

Eine ähnliche Studie führten Sitzmann et al. im John Hopkins Medical Center in Baltimore durch und beschreiben resektionsbedingte Mortalitätsraten von 15 % (1964) und 2% - 5% (1994). Als Hauptursachen nennt Sitzmann ebenfalls exzessive Blutverluste, Leberversagen und Infektionen. (120)

Die Entwicklungen der letzten beiden Dekaden haben zu einer Abnahme von Morbidität und Mortalität von Leberresektionen geführt. Dies betraf nicht nur die Entwicklung der anatomischen Kenntnisse oder operativen Fertigkeiten, sondern auch die Entwicklung und Anwendung neuer Techniken zur atraumatischen Parenchydissektion, wie der Cavitron-Ultrasonic-Aspirator (CUSA®) (46, 114) Ferner nahm die Kenntnis um die Pathophysiologie der Leber wie Vorschädigung bei Hepatitis oder Regenerationsfähigkeit nach Resektion zu, wobei die einzelnen Mechanismen der Leberregeneration bis heute nicht endgültig geklärt sind. (22, 28, 29, 31)

### **2. 3. 1. Grenze des Leberrestvolumens**

Der chirurgischen Behandlung sind durch die Größe des prospektiven Leberrestvolumens und der funktionalen Integrität der Leber nach extensiver Resektion Grenzen gesetzt. Ab einer Resektion von über 75% des Lebergewebes steigt, aufgrund des zu geringen Organrestvolumens und der daraus folgenden eingeschränkten Stoffwechsellistung, das Risiko eines postoperativen Leberversagens massiv. Dieses Risiko ist in den ersten postoperativen Tagen am größten. Um dies zu verhindern, wurden verschiedene Techniken entwickelt, die dazu dienen, eine kompensatorische Hypertrophie des verbleibenden Leberrestes zu erzielen. (69, 109, 110, 122)

In der Literatur ist man sich einig, dass die kritische Grenze des Leberrestvolumens bei ca. 0,5% des Körpergewichtes des Patienten liegt, welches einem Leberrestvolumen von etwa 25% des Standardlebervolumens (SLV) entspricht. (124, 127, 130) Das Standardlebervolumen entspricht etwa 1,8-2,2% des Körpergewichtes. Hierbei fallen 60-75% auf den rechten Leberlappen (Segmente V-VIII) und 25-40% auf den linken Leberlappen (Segmente I-IV). Von dem Volumen des linken Leberlappen (Segmente I-IV) fallen wiederum 15% (entsprechen 5% des Körpergewichtes) auf das Segment I. Eine rechtsseitige erweiterte Hemihepatektomie kann somit schnell zum postoperativen Leberversagen führen. (130) Von einer erweiterten Hepatektomie spricht man, wenn die Resektion ein Überschreiten der Lappengrenzen notwendig macht. In diesem Fall erfolgt eine rechtsseitige Hemihepatektomie (Segment V-VIII) in Kombination mit Segment IV, bzw. eine linksseitige Hemihepatektomie (Segment I-IV) mit einer zusätzlichen Resektion der Segmente V und VIII. Bei der erweiterten Hemihepatektomie rechts kann eine Resektion des Leberrestvolumens auf 20% erfolgen werden, während bei einer einfachen Hemihepatektomie 40-60% reseziert werden. (38, 40, 49, 50)

Im Fokus stand die Evaluierung einer Technik, die eine ausreichend radikale Leberresektion unter Erhaltung des größtmöglichen Leberrestvolumens zulässt.

Um die Funktionsweisen der entsprechenden Techniken zu verstehen, folgt eine anatomische Erläuterung.

## 2.4. Grundlagen der Leberanatomie

Die menschliche Leber hat ein Gewicht von ca. 1500g und wird in einen linken und einen rechten Lappen mit insgesamt acht Segmenten unterteilt. Die senkrechte Grenze zwischen den beiden Lappen wird anatomisch durch das Ligamentum falciforme hepatis und chirurgisch durch die Linie zwischen V. Cava und Gallenblase gebildet. Die für die Gallengänge entscheidende arterielle Blutversorgung der Leber erfolgt zu 20% über die A. hepatica und funktionelle Blutzufuhr der Leber erfolgt zu 80% über die V. portae.

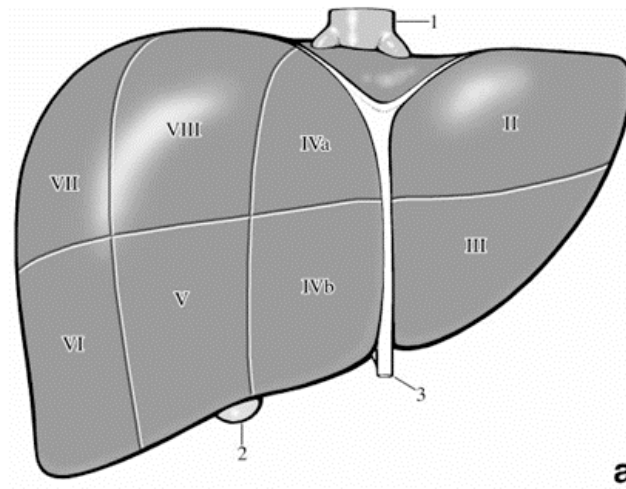
Durch die Aufgabelung der Vena portae wird die Leber ferner in eine craniale und eine caudale Segmentgruppe unterteilt.

Durch Claude Couinaud erfolgte 1957 eine Einteilung der Leber in 8 Segmente; wobei der linke Leberlappen die Segmente 1-4 und der rechte die Segmente 5-8 enthält. (Abb.1)

Linker Leberlappen:

- Segment I – Lobus caudatus
- Segment II – cranialer Teil des Segmentum laterale
- Segment III – caudaler Teil des Segmentum laterale
- Segment IV – Lobus quadratus
  - Segment IVa – cranialer Teil
  - Segment IVb – caudaler Teil
- Rechter Leberlappen:
  - Segment V – caudaler Teil des Segmentum anterius
  - Segment VI – caudaler Teil des Segmentum posterius
  - Segment VII – cranialer Teil des Segmentum posterius
  - Segment VIII – kranialer Teil des Segmentum anterius





1. Vena cava inferior, 2. Gallenblase, 3. Ligamentum falciforme hepatis.

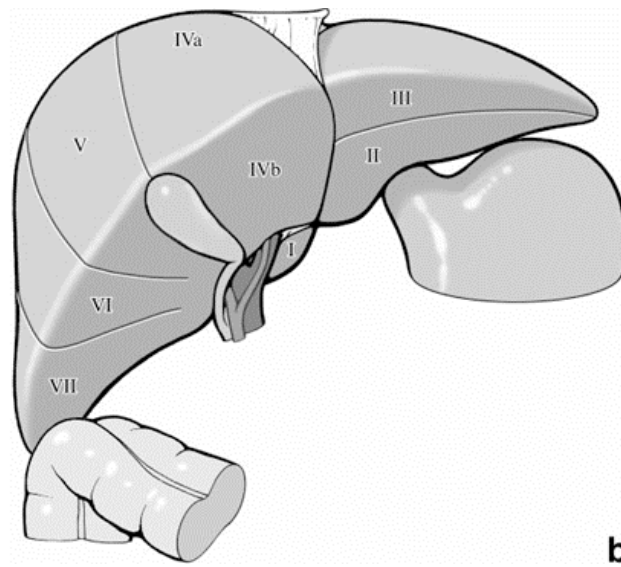


Abb. 1: Segmenteinteilung der Leber nach Couinaud,  
 a) ventral-diaphragmale Seite,  
 b) dorsal-viscerale Seite

nach Hanisch et al. (44)

## 2. 5. Vergrößerung des prospektiven Leberrestvolumens

Die erstaunliche Fähigkeit des Lebergewebes, sich zu regenerieren, war bereits in der griechischen Antike bekannt und wurde in der Prometheusgeschichte beschrieben. Makuuchi et al. nutzten vor drei Jahrzehnten als erstes die portale Venenembolisation, um präoperativ eine Vergrößerung des Leberrestvolumens zu induzieren und damit eine radikale Hepatektomie ohne Leberversagen zu ermöglichen. (79) Er nutzte diese Technik bei Patienten, bei denen, aufgrund der eingeschränkten Leberfunktion keine erweiterte Tumorresektion gefahrlos möglich war.

Voraussetzung für eine ausreichende Rezidivprophylaxe ist die weitläufige Resektion im Gesunden, da lokale Rezidive eine langfristige postoperative Todesursache darstellen. (12) Dies erfordert einen großen Eingriff mit langer OP-Dauer, mit Komplikationen wie Blutverlust, Narkosezwischenfall, den der geschwächte Tumorpatient oftmals nicht tolerierte. Das gelegentlich beschriebene Setzen von Implanationsmetastasen durch akzidentelle Tumorinzision spielt als Ursache für Rezidive dagegen eine eher untergeordnete Rolle. (97)

Es galt somit ein Verfahren zu etablieren, welches die so auftretenden perioperativen Mortalitätsraten einer erweiterten Leberresektion senkt.

### Entwicklung des portalen Gefäßverschlusses

Das Verfahren des hepatischen Gefäßverschlusses an sich war keineswegs neu. Bereits 1920 zeigten Rous und Larimore an der Hasenleber, dass die Ligatur eines portalen Astes eine Atrophie des ligierten Lappens und eine kompensatorische Hypertrophie des kontralateralen Lappens erzeugt. (111) Im Jahre 1986 beschrieb Kinoshita et al. die Durchführung eines portalen Venenverschlusses vor der Resektion eines hepatozellulären Karzinoms. (65) Honjo et al. versuchten 1975 in einem Kollektiv von 20 Patienten, durch Ligatur eines portalen Astes ein Leberkarzinom, bei dem eine Leberresektion nicht indiziert war, zu therapieren. (51) Er beobachtete ein Atrophie des tumorösen Leberlappens auf der portal ligierten Seite und eine Hypertrophie des kontralateralen, nichtligierten Lappens. Makuuchi et al. nutzten die PVE vor der erweiterten Leberteileresektion zur Vergrößerung des prospektiven Leberrestvolumens, um bei einer weitläufigen Leberteileresektion die Entfernung von bis zu 70 % des Lebergewebes zu ermöglichen. (79) Damit ermöglichte er eine derartige radikale Resektion mit ausreichendem Resektionsrand in den nicht befallenden Leberanteilen.

In der nun entstandenen Möglichkeit, eine Hypertrophie des verbleibenden Leberanteiles zu erzeugen, lag somit die Chance für eine kurative Therapie.

Entwicklung des arteriellen Gefäßverschlusses

In den frühen 80ern machte man größere Erfahrungen mit der Okklusion der arteriellen Strombahn. (1, 31, 36). In den 90ern evaluierten Vogl et al. die präoperative Ligatur eines arteriellen Astes, um eine Regeneration des Leberparenchyms zu induzieren. (132)

Parallel fand das Verfahren des hepatischen Gefäßverschlusses Anfang der 90er auch Verwendung als Tamponade bei abdominalen Massenblutungen aus dem hepatischen Stromgebiet. Pogetti beschreibt so eine Blutstillung der Lebergefäße nach Schrotschussverletzungen in einer Klinik in Colorado. Er testete hier ein Embolisationsverfahren mit Fibrinkleber sowie hepatische Arterienligaturen; nutzte dann jedoch eine Ballontamponade. (107) Auch in Italien wurden ähnliche Erfahrungen gemacht. Musiani et al. nutzten das Verfahren der arteriellen Ligatur in zwei Fällen nach traumatischer Leberteiltraktur. (85)

## **2. .6. Pathophysiologische Auswirkungen**

Makuuchi et al. beobachteten, nach Anwendung der PVE vor der erweiterten Leberresektion bei einem hilären Karzinom, einen Rückgang des portalen Druckanstieges nach der Resektion, im Vergleich zu Resektionen ohne vorherige PVE. (79) Er hypothetisierte, dass der portale Druckanstieg wahrscheinlich die Zerstörung der Hepatozyten der verbleibenden Restleber verursachte und nahm ferner an, dass die Schwankungen im metabolischen Haushalt bei Resektionen mit vorausgegangener PVE, geringer wären als bei konventionellen Resektionen.

De Baere ergänzte noch, dass dieser Druckanstieg bei PVE Patienten mit zirrhotischer Leber stärker ausgeprägt sei, da die Compliance des Lebergewebes bei zirrhotischer Veränderung abnimmt. (8)

Die Leberhypertrophie ist abhängig von der Fähigkeit des Hepatozyten sich zu differenzieren, klonartig zu expandieren, und durch vordergründig portale Faktoren auf hepatotrophe Stimuli zu antworten. (28) Faktoren, die dies beeinflussen sind Wachstumsfaktoren wie HGF, Cytokine und Hormone wie Insulin. (1) Auch wird vermutet, dass der umgeleitete portale Blutfluss durch veränderten hormonellen Transport eine Rolle in der Hypertrophie der Leber spielt. (73)

Annähernd die Hälfte der PVE Patienten zeigten keine signifikanten Veränderungen in Leberfunktionstests nach PVE, Anstiege von Transaminasen, Prothrombin, Leukozyten oder des Gesamtbilirubin wurden als temporär und flüchtig beschrieben. (8, 79,118)

## 2. 7. Ziel der Dissertation

Momentan sind die Pfortaderembolisation (englisch: portal vein embolization - PVE), Ligatur der Arteria hepatica (englisch: arterial branch ligation - ABL) und die Pfortaderligatur (englisch: portal branch ligation - PBL) die Behandlungsmethoden der Wahl, um eine Hypertrophie des prospektiven Leberrestvolumens zu induzieren um eine radikale Resektion von Lebermalignomen wie das hiliäre Gallengangskarzinom (Klatskintumor) (87, 89, 90), hepatozelluläres Karzinom (86, 115) und kolorektale Metastasen (6, 119) durchführen zu können.

Bisherige Studien zeigen, dass alle drei Techniken zur Induktion einer regenerativen Antwort des prospektiven Leberrestvolumens führen, wobei bis dato kein systematischer und direkter Vergleich der Techniken untereinander existiert.

Gerade im Hinblick auf die Co-Morbiditäten sind die Ergebnisse einiger klinischer Studien kritisch zu betrachten, da sie teilweise auf Daten von sehr kleinen Patientenkollektiven beruhen. (9, 22, 88, 130) Alle Techniken sind mit eingriffsspezifischen Komplikationen vergesellschaftet, deren Auftreten zwar gering ist, aber unter Umständen zu einer Inoperabilität des Patienten führen können. Imamura et al. berichten über zwei Fälle aus einem Kollektiv von 84 Patienten, welche nach PVE über einen ileocolischen Zugang einen mechanischen Ileus entwickelten. (52) Tanaka et al. beschreiben einen Fall, in dem sich ein pyogener Leberabszess nach radikaler Resektion eines cholangiocellulären Karzinomes mit vorangegangener arterieller Ligatur der rechten Leberarterie entwickelte. (123) Eine erweiterte Leberresektion stellt für den Patienten eine große Belastung dar. Durch eine vorherige Leberastligatur wird dieser Eingriff zweizeitig. Das Zeitintervall zwischen beiden Eingriffen bis hin zum Erreichen der ausreichenden Größe des prospektiven Leberrestvolumens für die eigentliche Resektion beträgt in der Regel 4 Wochen. (22)

Die geringste Tumorrezidivrate bei Leberteilresektionen bei Klatskintumoren wird durch die erwähnte rechtsseitige Trisegmentektomie erreicht. (97) In Verbindung mit der PVE zur Vergrößerung des prospektiven Leberrestvolumens und daraus folgender Möglichkeit zur radikalen Resektion, ist es auch die Therapie der Wahl, um eine funktionierende Leberreserve zu garantieren.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand eines systematischen Vergleiches am Tiermodell gezielt die spezifischen Unterschiede in Technik, Aufwand und Folgen zwischen portaler Embolisation (PVE) und portaler Ligatur (PBL) in der klinischen Praxis aufzeigen. Durch spezifische Laborparameter, klinische Untersuchungen und einer histopathologischen Auswertung erfolgt eine Klärung der jeweiligen Indikation, des klinischen Verlaufes und der Ergebnisse der beiden Operationsmethoden.

## 3

## Material und Methoden

### 3.1 Aufbau der Studie

Die vorliegende Studie war Teil einer größeren experimentellen Arbeit zur Untersuchung der pathophysiologischen Reaktionen nach Lebergefäßligaturen/ -embolisation. Ihr ging eine Studie voraus in welcher das Verhalten der Leber nach arterieller und portaler Ligatur untersucht wurde. Im hier vorliegenden abschließenden Teil dieser Gesamtstudie wurden die Reaktionen des Lebergewebes und des Organismus auf die portale Ligatur und die portale Embolisation verglichen. Die Ergebnisse beider Studien wurden mit den Ergebnissen entsprechender Scheinoperationen als Referenz verglichen.

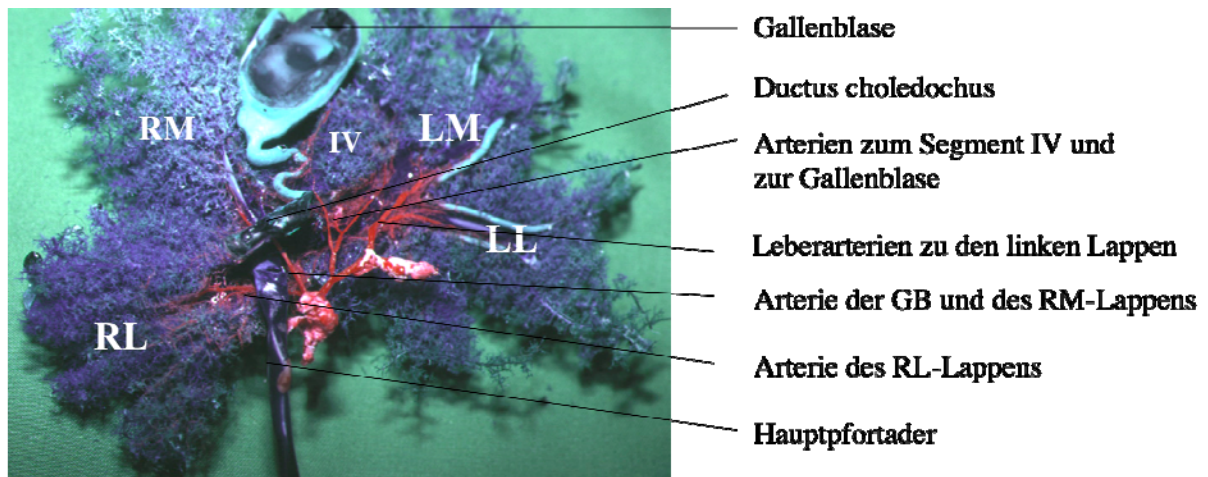
In allen nachfolgend erläuterten Tiergruppen wurden pro Tier 2 Operationen durchgeführt. In der Erst-OP erfolgte eine Ausschaltung von  $\frac{3}{4}$  des Lebergewebes – je nach Einzelstudie - durch Ligatur der arteriellen oder portalen Leberstrombahn bzw. durch Embolisation der portalen Strombahn. Hierbei erfolgten die, nachfolgend erläuterten, unterschiedliche Untersuchungen an der Leber. Nach 28 Tagen folgte dann eine Zweit OP die, nach entsprechenden Kontrolluntersuchungen, die Organentnahme und Tötung der Tiere in Narkose vorsah.

Nach dem gleichen Muster erfolgten die Scheinoperationen der Kontrollgruppe, in denen ebenfalls die entsprechenden Untersuchungen, Proben- und Organentnahmen vorgenommen wurde.

### **3.1.1. Wahl des Tiermodells**

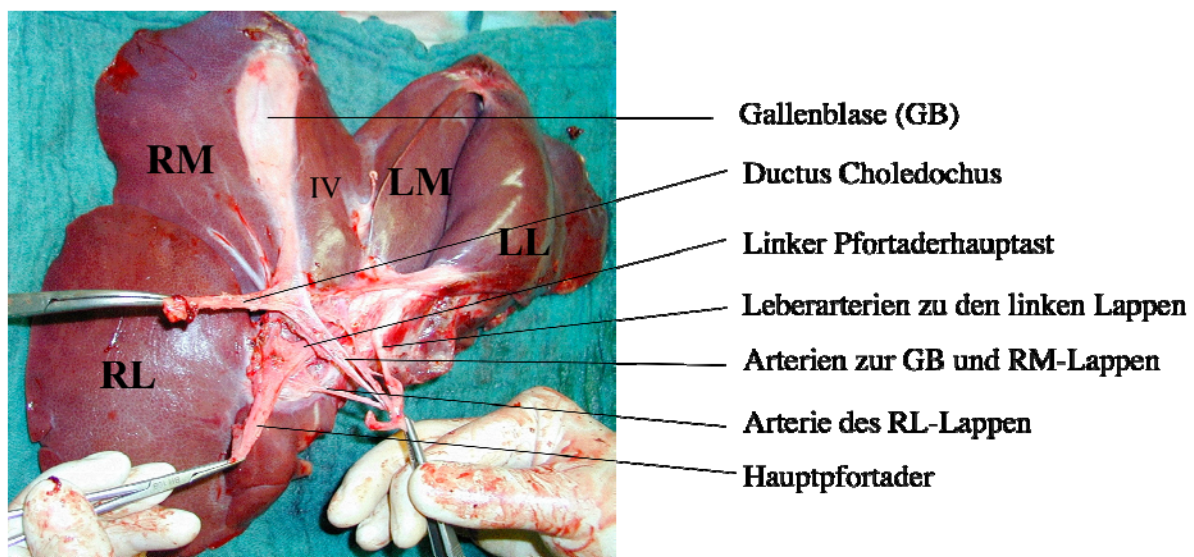
Für die Studie wurde ein Tiermodell gewählt, welches grundlegende anatomische und physiologische Gemeinsamkeiten zur humanen Situation aufzeigt. In die Überlegung floss ein, dass eine Ausschaltung von  $> 75\%$  zu einem hohen Prozentsatz nicht überlebt werden sollte, da dies beim Menschen die kritische Resektionsgrenze darstellt (32, 132), und eine arterielle und portale Ausschaltung von 75% des Lebergewebes anatomisch möglich sein muss. Der Umstand, dass die Größe der Tierleber ausreichend große Probenvolumina zur Verfügung stellen sollte, schränkte die Wahl auf ein Großtiermodell ein. Ein Minipig stellte für uns das geeignete Versuchstier dar, da bei diesem Resektionen von bis zu 75% des Lebergewebes zu einer signifikanten postoperativen Mortalität führen. (33) Zur Beurteilung der Anatomie der Minipigleber, wurden im Rahmen der Vorstudie durch Herrn Prof. Bröring, 3 Ausgusspräparate von Minipiglebern hergestellt, deren technische Durchführung sich an einem Experiment von Wolfe et al., in welcher cardiale Ausgusspräparate erstellt wurden, orientierte. (22, 136) Diese Ausgusspräparate zeigten sowohl für das arterielle als auch für das portale Gefäßsystem eine hochgradige Ähnlichkeit zur humanen Leber. Die portalen Gefäßäste erlaubten den linkslateralen, linksmedialen und rechtsmedialen Lappen von der Pfortaderstrombahn auszuschließen.

Ein Ausgusspräparat der Vorstudie zeigt Abb. 4.



**Abb. 4:** Ausgusspräparat der Minipigleber. Gallengänge grün, Leberarterien rot, Pfortadersystem blau. IV = Segment IV  
nach Bröring et al. (22)

Ein anatomischer Vergleich der Leber des Minipigs mit der humanen Leber, entsprechend den Segmentgliederungen nach Claude Couinaud, zeigt Abb. 5.



**Abb. 5:** Makroskopische Anatomie der Minipigleber: Sichtbar sind die vier Lappen (RL = rechtslateraler Lappen, entsprechend Segment VI/VII der humanen Leber; RM = rechtsmedialer Lappen, entsprechend Segment V/VIII der humanen Leber; LM = linksmedialer Lappen, entsprechend Segment III der humanen Leber; LL = linkslateraler Lappen, entsprechend Segment II der humanen Leber), die jeweils ca. 25 % des gesamten Lebervolumens ausmachen. IV = Links neben der Gallenblase befindet sich beim Minipig das Äquivalent zum Segment IV der humanen Leber. Die Strukturen des Ligamentum hepatoduodenale sind freipräpariert und gespreizt. nach Bröring et al. (22)



### **3.1.2. Versuchstiere und Tierhaltung**

Die Versuche für den experimentellen Teil dieser Studie wurden vom Amt für Gesundheit und Veterinärwesen der Freien und Hansestadt Hamburg genehmigt und sind dort unter der Genehmigungsnummer 1/2000 registriert.

Die Versuche wurden an von einem Versuchstierzüchter speziell gezüchteten Mini-Pigs im Alter von 7-9 Monaten, einem Gewicht von 20-52 kg, in Gruppen von 10-12 Tieren durchgeführt.

Die Versorgung der Versuchstiere unter Einhaltung des Tag-/Nachtrhythmus und der artgerechten Fütterungsintervalle mit handelsüblichem Schweinemastfutter wurde von der Versuchstierhaltung des Universitäts-Krankenhauses Hamburg-Eppendorf sichergestellt.

Die Haltung der Tiere erfolgte dabei in nach Geschlechtern getrennten Kleingruppen, die Tiere wurden lediglich am präoperativen Tag zum Nüchternstellen, sowie am 1. postoperativen Tag in Drahtkäfigen bzw. Gitterbetten separiert.

## **3.2 Versuchsprotokoll**

Die gesamte Studie wurde in drei Dissertationen unterteilt. In der Vorstudie wurden durch Herrn Christian Lenk die Ergebnisse der arteriellen Ligatur mit der portalen Ligatur verglichen, in der vorliegenden Studie durch mich die Ergebnisse der portalen Ligatur mit der portalen Embolisation. Im Rahmen der dritten Dissertation wurde durch Herrn Christian Wilms anhand der dopplersonografischen Untersuchungen die Auswirkungen der veränderten Perfusionen in der hepatischen Strombahn nach allen drei Techniken untersucht.

Die Operationen erfolgten in allen drei Studien im Team durch OA Dr. Bröring, Dr. Müller, (Co Betreuer), und die Doktoranden Christian Wilms, Christian Lenk und mich. In der Vorstudie assistierte hierbei Herr Dr. Müller, welcher an den Studien als Co- Betreuer teilnahm. In der vorliegenden Studie assistierte Herr Christian Wilms. Die Anästhesie erfolgte in der Vorstudie durch Herrn Christian Wilms. In der vorliegenden Studie führte ich die Narkosen durch, die Assistenz erfolgte hier durch Herrn Christian Wilms. Um die Narkosen durchführen zu können, absolvierte ich im Frühjahr 2000 eine 4-wöchige Anästhesie-Famulatur im Israelitischen Krankenhaus zu Hamburg unter der Leitung von Frau Dr. G. Schöntag. Die Instrumentation wurde in allen drei Studien durch Herrn Christian Lenk durchgeführt.

Der jeweilige Assistent führte zu Beginn der Studie die Freipräparation der A. femoralis zur intravasalen Blutdruckmessung durch. Die Aufbereitungen der Laborproben und der Biopsien sowie die postoperativen Blutentnahmen wurden in der vorliegenden Studie von Herrn Christian Wilms und mir durchgeführt. Die Anfertigung und Auswertung der histologischen Schnitte erfolgte in der vorliegende Studie durch mich.

Sowohl in der Vorstudie, welche die Dissertation von Herrn Christian Lenk beinhaltetete, als auch in der vorliegenden Studie, wurden venöse Blutentnahmen präoperativ aus dem zentralvenösen Katheter und intraoperativ sowohl aus dem zentralvenösen Katheter (V. jugularis interna) als auch aus der Vena portae, entnommen. Postoperative Blutentnahmen erfolgten nach 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden postoperativ sowie am 7., 14. und 21. postoperativen Tag aus dem an die V. jugularis interna angeschlossenen Port, welcher vor OP Ende als Ersatz für den ZVK implantiert wurde. Am 28. postoperativen Tag wurden vor der Zweit-OP erneut venöse Blutproben entnommen.

Gewebeproben der Leber wurden in beiden Eingriffen links-lateral, linksmedial sowie rechtsmedial jeweils proximal und distal entnommen, um Unterschiede in der Architektur der von der Okklusion zentral und peripher gelegenen Leberanteilen zu erkennen. Aus dem (nichtokkludierten) rechtslateralen Lappen wurde nur eine Probe entnommen, da hier keine klare Unterscheidung zwischen peripher und zentral möglich war.

Zur Bestimmung des Lebergewicht/Körpergewicht Quotienten wurden die Tiere vor beiden Operationen auf einer handelsüblichen Tierwaage gewogen. Vor und nach Okklusion, sowie vor Organentnahme während des Zweiteingriffes, erfolgten eine Duplexsonografie der Leber, die Messung der Pfortaderdrücke sowie das Ausmessen von Länge und Breite der vier Leberlappen mit einem Zentimetermaß. Dies geschah an der in anatomischer Lage platzierten Leber. Die Länge entsprach hier dem Abstand von Mündung der Lebervene in die Vena cava zur jeweiligen Lappenspitze. Als Breite diente der Abstand von Beginn der Parenchymbrücke zum nächsten Lappen. Gallenflüssigkeit wurde sowohl während der Erstoperation als auch in der Zweitoperation aus der Gallenblase punktiert und anschließend in der Abteilung für Mikrobiologie des UKE, Hamburg, mikrobiologisch aufgearbeitet.

Weiterhin sah das Versuchsprotokoll die Tötung der Versuchstiere am Ende der Zweitoperation mit dem Tötungsmedikament Embutramid (T61®), Intervet Deutschland GmbH, Postfach 1130, D-85701, Unterschleißheim) sowie die Entnahme der gesamten Leber durch die Operateure zur angiographischen Untersuchung vor.

### 3.3 Gruppeneinteilung und –bezeichnung

Die Versuchstiere der vorausgegangenen Studie wurden in vier Gruppen eingeteilt. Die Zuweisung in die jeweiligen Gruppen erfolgte randomisiert.

Dabei wurden die Gruppenstärken nach der jeweiligen OP-Technik wie folgt festgelegt:

Vorstudie:

1. Arterielle Ligatur: (A-Tiere) n = 13 (5 m ; 9 w 35,5 +/-7,6 kg)
2. Portale Ligatur: (P-Tiere) n = 13 (7 m ; 6 w 37,5 +/-8,5 kg)
3. Schein Operation: (S-Tiere) n = 6 (3 m ; 3 w 34,5 +/-7,0 kg) (Kontrollgruppe)

vorliegende Studie:

4. Portale Embolisation: (E-Tiere) n = 12 (6 m ; 5 w 32,0 +/-5,0 kg)

### **3.4    Haltungsbedingungen nach Befindlichkeit der Tiere**

Zur Beurteilung des Gesundheitszustandes, der Haltungsbedingungen und des perioperativen Wohlbefindens der Versuchstiere, wurde die Haltung der Tiere nach Kriterien einer standardisierten Befindlichkeitsskala, welche sich an einer Studie von Bloechle et al. (18) orientiert, analysiert. Danach wurden sowohl die Haltungsbedingungen als auch das Wohlbefinden der Versuchstiere regelmäßig durch den UKE – Tierarzt Prof. Dimigen, seinen Assistenten und das Tierpflegepersonal kontrolliert.

Die Haltungsbedingungen der Tiere wurden, nach einer Adaptionszeit von 10 Tagen nach Ankunft der Tiere in der Tierhaltung, ab dem vierten Tag vor Versuchsbeginn bis zum siebenten postoperativen Tag täglich neu eingeschätzt. Es wurde die Körpertemperatur gemessen und postoperative Schmerzen mit Novamin spp, Fa Novartis, behandelt. Gegenüber ihren Artgenossen aggressive Tiere wurden in Einzelkäfigen gehalten.

Die Beurteilung der Haltungsbedingungen (Tab 1a, Kap 8.2.) erfolgte in 6 Einzelkriterien, innerhalb derer jeweils eine Punkteskala von 0 - 10 existierte. Die untere Skalengrenze wurde dabei mit 0 Punkten (entsprechend wenig artgerechter Haltung); die obere Skalengrenze mit 10 Punkten (entsprechend artgerechter Haltung) festgelegt. Diese Punktwerte wurden täglich neu aufgestellt.

Das Befinden der Tiere wurde nach einer Adaptionszeit von 10 Tagen, ab dem vierten präoperativen Tag bis zum siebten postoperativen Tag täglich nach der Befindlichkeitsskala für Schweine beurteilt.

Die Beurteilung der Befindlichkeit (Tab 1b, Kap 8.2.) erfolgte in 16 Einzelkriterien innerhalb derer ein maximaler Punktwert von 50 existiert. Die untere Grenze entspricht 0 Punkten und steht für niedriges-; die obere Grenze von 50 Punkten steht für hohes Wohlbefinden. Ein Punktwert < 25 hätte ein vorzeitiges Tötung der Tiere nach sich gezogen, da dies definitionsgemäß als untere Belastungsgrenze festgelegt wurde.

Diese Kontrolle der Befindlichkeit wurde von einem Veterenärmediziner ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit durchgeführt.

### **3.5 Operationsvorbereitungen**

Die Prämedikation erfolgte durch die intramuskuläre Applikation von Stresnil (0,1 mg/kg KG; Janssen-Cilag GmbH, Neuss) und Ketamin 10% (15 mg/kgKG; Atarost GmbH, Twistring) durch mich in die Nackenmuskulatur der Tiere.

Für die Applikation wurden die Spritzen mit einer Perfusorleitung (B.Braun Melsungen AG, Melsungen) verlängert.

Nach der Betäubung wurden die Mini-Pigs auf einer handelsüblichen Tierwaage gewogen und die medikamentöse Narkoseeinleitung, entsprechend dem Gewicht der Tiere, vorbereitet.

Zur Narkoseeinleitung wurden die Mini-Pigs auf dem Op-Tisch in Linksseitenlage stabilisiert.

Ein venöser Zugang wurde durch eine Venenverweilkanüle (Becton Dickinson AG, Basel, Schweiz) in der rechten Ohrvene geschaffen. Hierüber erfolgte die Applikation des Narkotikums „Dormicum“ (0,1 ml/kg KG, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen).

Nach Befestigung des Sensors für die Pulsoximetrie an einem Ohr des Tieres begann die Intubation.

#### **Intubation u. kontrollierte Beatmung :**

Die Intubation erfolgte mit einem Endotrachealtubus der Größe 5,5 (Mallinckrodt Medical, Cornamaddy Athlone & Co, Westmeath, Ireland) in Seitenlage. Nach Platzieren und Fixieren des Tubus folgte die maschinelle Sauerstoffgabe mit einem Beatmungsgerät (Modell „Bennet“ MA 1-B, Hoyer Bremen). Das Minipig wurde mit 100% Sauerstoff in der Frequenz 12-14/min mit einem Hubvolumen von 400 - 600ml gewichtsabhängig beatmet.

Nachdem die Lage des Tubus durch Auskultation von Lunge und Magen gesichert war, und die Sauerstoffsättigung im Normbereich (98-100%) lag, wurde das Tier mit Raumluft beatmet. Nach Normalisierung des expiratorischen pCO<sub>2</sub> (Normwert 40 +/- 3 mmHg), wurde die Atemfrequenz auf 6 - 10 / min eingestellt. Nachfolgend wurde dem Tier eine Bolusdosis von ca. 0,05mg Fentanyl (1,5 - 2,5 µg/kg Körpergewicht; Janssen-Cilag GmbH, Neuss) und ca. 50 mg Disoprivan 1% (10 - 15 mg/kg Körpergewicht, Zeneca GmbH, Plankstadt) verabreicht. Zur Narkoserhaltung wurde über den Perfusor (Typ „fm“ und „VI“, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) eine Erhaltungsdosis Fentanyl von 0,010mg/kg Körpergewicht / Stunde und 5-15mg/kg Körpergewicht / Stunde Disoprivan 1% appliziert. Über die Venenverweilkanüle erfolgte die Gabe eines Initialbolus von 0,1 mg/kg Körpergewicht Pancuronium (Inresia GmbH&Co.KG, Freiburg) zur Relaxation. Situationsabhängig wurden alle 4 - 6 Stunden noch

weitere 0,02 mg/kg Körpergewicht injiziert. Als Notfallmedikament für eventuelle Kreislaufdepressionen diente ein Bolus von 0,04mg/kg Körpergewicht Suprarenin (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt/Main). Auf Atropin zur Einleitung wurde verzichtet, ebenso auf Antagonisten der Relaxantien und Opiate.

Durch regelmäßige Blutgasanalysen wurden die Stoffwechselfparameter kontrolliert, und der Zustand des Tieres nach folgenden Normwerten beurteilt:

Art. PH : 7,43 +/- 0,03

PO2 : 109 +/- 17 mmHg

Standart Bikarbonat: 27 +/- 2mmol/l

BE: 2,2 +/- 2,5mmol/l

Die Körpertemperatur wurde rektal gemessen und lag bei 38,8 +/- 0,4 °C.



*Abb. 6: Lagekontrolle des Tubus*

### 3.5.1. Operationsverlauf:

Das Minipig wurde auf dem Rücken gelagert. Schutz vor Dekubitalschäden bot dabei eine weiche Schaumstoffunterlage. Zur Aufrechterhaltung der Lagerung wurden die Läufe mit Bändern am Op-Tisch fixiert und die Unterläufe dabei zum Schutz vor Einschnürungen im Fixierungsbereich ebenfalls mit Schaumstoff gepolstert.

Nach Palpation der A. femoralis superficialis erfolgte die Desinfektion der Regio inguinalis mit Cutasept (Cutasept gefärbt, Bode Chemie, Hamburg) und die sterile Abdeckung mittels Lochtuch (Surgidrape, 75x90 cm Ethicon GmbH, Norderstedt).

Nach Hautinzision über dem Arterienverlauf folgte die scharfe Durchtrennung der bindegewebigen Schichten und die Darstellung des Gefäß-Nerven-Stranges parallel zum Muskelrand. Nach Freipräparation und Darstellung der Arterie wurde diese mit der Kanüle des Seldinger-Arterienpunktions-Sets (18G-10cm, Vygon, Ecouen, Frankreich) punktiert, der Führungsdraht durch die Kanüle in das Gefäß eingeführt, die Kanüle entfernt. Anschließend wurde der Katheter über den Draht in Seldinger Technik vorgeschoben. Dieser wurde mit einer 3/0 Miralene-Naht (3\0 DRT 26,75 cm, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) fixiert und die Haut mit der gleichen Naht verschlossen. Nach dem Entfernen des Führungsdrahtes erfolgte der Anschluss des mit Kochsalzlösung gespülten Druckmess-Systems (Monitoring-Set, Medex Medical GmbH, Ratingen) an den Katheter. Durch die Verbindung zum Monitor (ASβ, Datex-Ohmeda GmbH, Helsinki, Finnland) war eine kontinuierliche Blutdruckmessung nun möglich.

Die chirurgische Desinfektion der rechten Halsseite und des Abdomens erfolgte mit farbigem Cutasept.

Nach dem Trocknen wurde nun das Operationsfeld nach caudal mit einem U-Tuch (228x260cm, 3M, Borken) steril abgedeckt, nach cranial begrenzte ein großes Klebetuch (175x240cm, Sengewald GmbH, Rohrdorf) das OP-Feld.

Beidseits auf Schulterhöhe des Tieres, wurde das Hakensystem (Martin-arm D DBP) durch die Abdeckung rangiert und mit Kloben am Op-Tisch fixiert.

Auf Höhe des Manubrium sterni wurde die Haut auf einer Länge von ca. 7cm inzidiert, das Platysma und die infrahyoidale Muskulatur längs gespalten, nach Medialisierung des M. sternokleidomastoideus mit dem Roux-Haken, die Vena jugularis interna dargestellt.

Zwei Zentimeter oberhalb des Halsschnittes erfolgte die Punktion der V. jugularis interna im flachen Winkel. (Zentralvenenkatheter-Set, Certofix Trio Sb 730, 7Fx30cm, B. Braun Melsungen

AG, Melsungen) Der Führungsdraht wurde durch die Kanüle in die Vene rangiert, und nach Entfernen der Kanüle wurde der dreilumige ZVK in Seldinger Technik über den Führungsdraht in 10cm Tiefe in der Vene placiert, nach Entfernen des Führungsdrahtes der Katheter mit einer 3/0 JB Vicryl (75cm, Ethicon GmbH, Norderstedt) fixiert.

Die drei freien Katheterenden wurden durch die Abdeckung chauffiert und mit dem Monitoring-Set zur ZVD-Messung verbunden.

Zu diesem Zeitpunkt über den ZVK die Blutentnahme vor der Ligatur/Embolisation.

### **3.6 Technik der portalen Ligatur (Vorstudie)**

Nach medianer sternförmiger Oberbauchlaparotomie wurde die Leber mobilisiert und die extrahepatischen Äste der Arteria hepatica, der Pfortader, sowie des Gallenganges im Ligamentum hepatoduodenale dargestellt. Die Gallenblase wurde mit einer Injektionskanüle Nr.2 (Becton Dickinson AG, Basel, Schweiz) punktiert, Galle mit einer 20ml-Spritze abgezogen und diese über Abdeckung gereicht und zur mikrobiologischen Aufarbeitung in Serum-Monovetten (7,5 ml, S-Monovette Sarstedt AG&Co., Nürnberg) abgefüllt. Der Verschluss der Punktionsstelle erfolgte mit 5/0 C-1 Prolene (Ethicon GmbH, Norderstedt). Die linke Lebervene wurde transparenchymatös am oberen Leberpol ebenfalls mit einer Injektionskanüle Nr.2 punktiert, 20ml Blut wurden gewonnen (Blutentnahme "prae V. hepatica") und die Punktionsstelle durch Koagulation mit der Diathermie verschlossen. Als nächstes erfolgte die Pfortaderpunktion. Auch hier wurden 20ml Blut gewonnen (Blutentnahme "prae V. portae) und die Einstichstelle anschließend mit 6/0 C-1 Prolene übernäht. Im Folgenden sollte der Pfortaderdruck ermittelt werden. Dazu wurde in die V. portae eine Venenverweilkanüle "blau" (Becton Dickinson AG, Basel, Schweiz) eingebracht und über eine Perfusorleitung mit dem Monitoring-Set verbunden. Der Pfortaderdruck wurde ermittelt und dokumentiert.

Es folgte die Bestimmung von Länge und Breite der Lebersegmente nach einer standardisierten Methode durch Herrn Dr. Bröring. Hierbei wurden die Segmentgrenzen, welche bei der Schweineleber gut zu erkennen sind, mit einem Lineal ausgemessen und von mir dokumentiert. Der intrahepatische Gefäßstatus wurde mittels intraoperativer Ultraschalluntersuchung durch den Kinderradiologen Herrn Professor Knut Helmke dargestellt und auf Videocassette festgehalten.

Nach Entnahme der Keilbiopsien aus dem links-lateralen Segment (Referenzprobe "prae II"), links-medial (ligiert, "prae III") und rechts-lateral (nicht ligiert, "prae VI/VII"), welche für die spätere histomorphologische Untersuchung vorbereitet in flüssigem Stickstoff gelagert wurde, erfolgt die Ligatur der portalen Gefäßversorgung der Segmente links-lateral, links-medial und rechts-medial mit einer 2/0 Prolene Naht. Um eine vollständige Ausschaltung aller versorgenden



Äste der zu ligierenden Leberanteile sicherzustellen, wurde eine zweite Doppleruntersuchung durchgeführt. Eine Stunde nach Ligatur wurde erneut die Pfortaderdruckmessung, durchgeführt und die Blutprobengewinnung sowie die Keilbiopsien aus den o.g. Segmenten entnommen, aufbereitet und in flüssigem Stickstoff gelagert.

Die Proben welche eine Stunde nach Ligatur entnommen wurden, wurden entsprechend links-medial (ligiert, "post III") und rechts-lateral (nicht ligiert, "postVI/VII") bezeichnet.

### **3.6.1 Technik der portalen Embolisation**

Nach analogem Vorgehen wie in 2.6. beschrieben, wurde nach Darstellung der Hauptfortader diese wurde punktiert und eine Schleuse (5 French Schleuse, Fa. Terumo) implantiert. Durch diese wurde ein 2 - lumiger Katheter (5 French "cobra", Fa. Cordes) per Seldinger Technik via Führungsdraht ( 0.035 inch "soft tip" Fa. Terumo) in das Gefäß geführt. Das nun folgende Manöver wurde durch Radiologen (Dr. Gerrit Krupski, Dr. Oliver Wittkugel) der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf durchgeführt. Durch den Cobra Katheter wurden mit je einer 5 ml Spritze pro Lumen jeweils Lipiodol (Guerbet Aulnay, France) und Histoacryl (n-butyl-2-cyanoacrylat) (Histoacryl, Braun, Melsungen, Germany) im Verhältnis 1-1,5 : 1 unter radiologisch / angiographischen Kontrollscreenings mit Hilfe eines Röntgen C-Bogens (Siemens ARCADIS Orbic 3D) in einer Gesamtmenge von 3 - 5 ml injiziert.

Zur Sicherstellung der vollständigen Ausschaltung aller versorgenden Äste der zu ligierenden Segmente erfolgte eine weitere sonographische Untersuchung mit Videodokumentation durch Herrn Prof. Knut Helmke.

Eine Stunde nach Embolisation wurde erneut die Pfortaderdruckmessung sowie die Blutprobengewinnung durchgeführt und zusätzlich eine Keilbiopsie aus den Segmenten links-medial (ligiert, "post III") und rechts-lateral (nicht ligiert, "post VI/VII") entnommen, aufbereitet und in flüssigem Stickstoff gelagert.

Es folgte der schichtweise Bauchverschluß mit CT-1 Vicryl-Nähten (dreischichtig), sowie der Hautwundverschluß mit fortlaufender 3/0 SH-Miralene-Naht durch die Operateure. Der dreilumige ZVK wurde durch den Assistenten durch einen Port-Katheter (Titan Low-Profile-Portimplantat 6,6F; Ø 1,0 mm, Arrow Int.Inc., Walpole, Belgien) ersetzt und dieser mit einer 5/0 C-1 Prolene fixiert. Er diente den leichteren Blutentnahmen zu späteren Zeitpunkten.

Die Halswunde wurde zunächst subcutan mit 3/0 JB Vicryl und dermal mit einer fortlaufenden

3/0 SH-Miralene-Naht verschlossen. Der arterielle Katheter wurde aus der Leiste entfernt und ein Druckverband angelegt. Hals- und Bauchwunde wurden mit einem Sprühverband (Nobecutan-Spray, Astra GmbH, Wedel) versorgt und anschließend mit einem Kompressenverband zusätzlich abgedeckt. Das Tier verblieb nach Narkoseausleitung und Extubation bis zum vollständigen Erwachen unter Kontrolle.

Der Operation folgten Blutentnahmen aus dem venösen Portkatheter nach 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden.

Weitere Blutentnahmen wurden zur Verlaufskontrolle am 7. 14. und 21. postoperativen Tag durchgeführt.

Am 28. postoperativen Tag wurde das Tier erneut vom selben Team operiert. Dazu erfolgte die Prämedikation und Narkoseeinleitung als auch die Anlage der arteriellen Blutdruckmessung wie oben beschrieben. Nach medianer sternförmiger Oberbauchlaparotomie und Adhäsioolyse wurde auch hier der Leberhilus dargestellt, Blutproben aus ZVK, V. hepatica und V. portae gewonnen und proximale sowie distale Keilbiopsien aus allen Segmenten entnommen. Auch hier wurden die Pfortaderdruckmessung, die Längen- und Breitenbestimmung und die Ultraschalluntersuchung zur Darstellung der Flussverhältnisse durch Prof. Helmke durchgeführt. Hierbei wurde auch eine eventuelle Kollateralenbildung dargestellt.

Zum Zweck der histologischen Aufarbeitung und zum Anfertigen einer Angiographie in der radiologischen Abteilung des UKE der Lebergefäße wurde die ganze Leber entfernt. Nach Entnahme der Leber wurden die Tiere mit T-61 eingeschlafert und das Abdomen mit einer fortlaufenden Naht verschlossen.

Es folgte die labortechnische Untersuchung der Blut- und Gewebeproben im Labor der Abteilung für Hepatobiliäre Chirurgie des UKE.

### 3.6.2. Scheinoperation :

Die Scheinoperationen der Vorstudie dienten dem Ausschluss von Störfaktoren und deren eventuelle Beeinflussung des Proliferationsverhaltens der Leber. Die während der Schein OP gewonnenen Blut- und Gewebeprobe sollten später als Referenzwerte dienen, die auf alle gemessenen Werte sowohl nach portaler Ligatur der Vorstudie als auch nach portaler Embolisation der vorliegenden Studie bezogen werden konnten. So konnten störende Einflüsse durch die Laparotomie oder anderweitige Manipulationen ausgeschlossen werden.

Die Einleitung der Narkose und das Legen der verschiedenen Gefäßzugänge entsprachen dem oben beschriebenen Vorgehen.

Auch hier wurde das Abdomen durch Herrn Dr. Bröring über eine mediane, sternförmige Oberbauchlaparotomie eröffnet. Die Leber wurde mobilisiert, der Leberhilus freipräpariert und die unter (2.6) beschriebenen Untersuchungen und Probengewinnungen fanden in gleicher Weise statt. Es erfolgte jedoch kein Gefäßverschluss.

Entsprechend dem Ablauf der beiden anderen Operationsmethoden, wurde auch hier eine Stunde gewartet, bevor weitere Blut- und Gewebeprobe entnommen wurden.

Wundverschluss und nachfolgende Versorgung der Tiere entsprach dem unter (2.6) beschriebenen Vorgehen.

Der Operation folgten Blutentnahmen nach 6,12, 24, 48 und 72 Stunden.

Weitere Blutentnahmen zur Verlaufskontrolle wurden am 7., 14. und 21. postoperativen Tag durchgeführt.

Auch die "scheinoperierten" Tiere wurden am 28. postoperativen Tag erneut operiert. Das Procedere entsprach dem der Nachfolgeoperation nach portaler Embolisation.

Nach Entnahme der Leber wurden die Tiere in Narkose mit T-61 eingeschlüpfert und die Bauchdecke mit einer fortlaufenden Naht verschlossen.

Es folgte die labortechnische Untersuchung der Blut- und Gewebeprobe.

### **3.7. Mortalität**

In der vorliegenden Studie ist ein E- Tier infolge eines technischen Fehlers intraoperativ verstorben. Dies ergibt eine Mortalität  $n = 1$ , d.h. eine perioperative Mortalitätsrate von 9%.

In der P- und S-Gruppe ist kein Tier vor der planmäßigen Tötung in der Zweit- OP verstorben, d.h. hier war die perioperative Mortalitätsrate  $n=0$ .

### **3.8. Laborparameter**

#### 3.8.1 Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten-, Thrombozyten- und Erythrozytenzahl im Blut

Venöse Blutproben mit einem Probenvolumen von 2,7 ml wurden zur Bestimmung von hämatologischen Parametern in, mit Kalium-EDTA vorbehandelten, kodierten Spritzen (Monovetten EDTA, 2,7 ml, Sarstedt AG&Co., Nümbrecht) abgenommen. Nach Asservierung auf Crush-Eis wurde mit Hilfe eines Blutzellanalyse-systems (Hämatologie-Analysator H1, Technicon, Bad Vilbel) der Hämatokrit (Hk, Dimension: %) und die Hämoglobin-Konzentration (Hb, Dimension: g/dl) bestimmt. Mit Hilfe dieses Blutzellanalyse-systems wurde auch die Zahl der Erythrozyten, der Leukozyten sowie der Thrombozyten pro Volumeneinheit (Dimension: n/ml) gezählt und darüber hinaus maschinell ein Differentialblutbild angefertigt. Die Auswertung der hämatologischen Analysen erfolgte ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der einzelnen Versuchstiere.

Dies erfolgte direkt im Anschluss an die OP.

### 3.8.2. Plasma-Konzentration des C-reaktiven Proteins

Venöse Blutproben mit einem Probenvolumen von 5,0 ml wurden zur Bestimmung der Plasma-Konzentration des C-reaktiven Proteins in, mit Heparin vorbehandelten, kodierten Spritzen (Monovetten, 5 ml, Sarstedt AG&Co., Nümbrecht) abgenommen. Nach vorläufiger Asservierung auf Crush-Eis wurde mit Hilfe eines Analysegerätes (Roche/Hitachi 747, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) die Plasma-Konzentration des CRP (Dimension: mg/l) ermittelt. Die Auswertung erfolgte dabei ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der einzelnen Versuchstiere im Zentrallaboratorium des UKE.

### 3.8.3. Plasma-Endotoxin-Konzentration

Venöse Blutproben mit einem Probenvolumen von 4,0 ml wurden zur Bestimmung des Endotoxins in mit Heparin vorbehandelten, kodierten Spritzen (EndoTube, Chromogenix AG, Mölndal, Schweden) abgenommen. Nach Asservierung auf Crush-Eis wurden die Proben 10 min bei 3000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde mit pyrogenfreien Pipettenspitzen (Biopur Pipettenspitzen, Eppendorf, Hamburg) in Portionen zu 1 ml in pyrogenfreie Tubes (Biopur Reaktionsgefäße, Eppendorf, Hamburg) aliquotiert und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren.

Die quantitative Bestimmung der Plasma-Endotoxin-Konzentration (Dimension: EU/ml) erfolgte im chromogenen Limulus Amoebocyte Lysate (LAL) Plasma-Endotoxin Coatest (LAL Plasma-Endotoxin-Coatest, Chromogenix, Mölndal, Schweden) durch das Zentrallaboratorium des UKE. Die Intraassay- und Interassay-Variabilität betrug jeweils  $<10\%$ . Als Normwerte wurden die Mittelwerte  $\pm$  zwei Standardabweichungen der Nullproben aller Tiere definiert. Die Norm für die Plasma-Endotoxin-Konzentration lag damit bei 0-10 pg/ml.

Die Auswertung der Plasma-Endotoxin-Konzentration erfolgte ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der einzelnen Versuchstiere im Zentrallaboratorium des UKE.

#### 3.8.4 Plasma-Konzentration von Kreatinin, Gesamtbilirubin, Gesamteiweiß und Albumin

Venöse Blutproben mit einem Probenvolumen von 5,0 ml wurden zur Bestimmung von Plasmaparametern in, mit Heparin vorbehandelten, kodierten Spritzen (Monovetten Plasma 5,0 ml, Sarstedt AG&Co., Nümbrecht) abgenommen. Nach Asservierung der Proben auf Crush-Eis wurde durch das Zentrallaboratorium des UKE mit Hilfe eines Analysegerätes (Roche/Hitachi 747, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) die Plasma-Konzentration von Kreatinin (Dimension: mg/dl), von Bilirubin gesamt (Dimension: mg/dl), von Gesamteiweiß (Dimension: g/l) sowie von Albumin (Dimension: g/l) ermittelt.

Die Auswertung der Kreatinin-, Gesamtbilirubin-, Gesamteiweiß- und Albuminkonzentration erfolgte ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der einzelnen Versuchstiere.

#### 3.8.5. Plasma-Konzentration von GOT (AST), GPT (ALT), $\gamma$ GT und CK-gesamt

Venöse Blutproben mit einem Probenvolumen von 5,0 ml wurden zur Bestimmung von Plasmaparametern in, mit Heparin vorbehandelten, kodierten Spritzen (Monovetten Plasma 5,0 ml, Sarstedt AG&Co., Nümbrecht) abgenommen. Nach Asservierung der Proben auf Crush-Eis durch mich wurde mit Hilfe des Analysegerätes (Roche/Hitachi 747, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) die Plasma-Konzentration von GOT (Dimension: U/l), von GPT (Dimension: U/l), der  $\gamma$ GT (Dimension: U/l) sowie der CK-gesamt (Dimension: U/l) durch das Zentrallaboratorium des UKE bestimmt. Die Auswertung der GOT-, GPT-,  $\gamma$ GT- sowie CK-gesamt-Konzentration erfolgte ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der einzelnen Versuchstiere.

#### 3.9.6. Gerinnungsstatus

Venöse Blutproben mit einem Probenvolumen von 5,5 ml wurden zur Bestimmung des Gerinnungsstatus in, mit Heparin vorbehandelten, kodierten Spritzen (Monovetten Plasma 5,5 ml, Sarstedt AG&Co., Nümbrecht) abgenommen. Die Proben wurden auf Crush-Eis asserviert.

Die Auswertung des Gerinnungsstatus erfolgte, ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der einzelnen Versuchstiere, durch die Abteilung für Klinische Chemie des UKE..

### 3.9.7. Mikrobiologische Untersuchung der Galle

Während der ersten und zweiten chirurgischen Intervention gewonnene Galleproben mit einem Probevolumen von jeweils 7,5 ml in kodierten Spritzen (Monovetten Serum 7,5 ml, Sarstedt AG&Co., Nümbrecht) wurden, nach Asservierung auf Crush-Eis, zur Subkultivierung auf einen Agarträger (BBL Septi-Check Slides, Beckton&Dickenson, Meylan, Frankreich) überführt. Diese wurden durch das Mikrobiologische Institut des UKE täglich auf Bakterienwachstum hin überprüft. Wenn nach 5 Tagen kein Keimwachstum aufgetreten war, wurde ein negativer bakteriologischer Befund angenommen. Bei positiven Befunden erfolgte eine Isolierung und weitere Differenzierung der Bakterienkultur mit mikrobiologischen Standardmethoden (24). Die Auswertung der mikrobiologischen Analysen erfolgte ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der einzelnen Versuchstiere.

### 3.9. Histomorphologische Auswertung

Die intraoperativ entnommenen Lebergewebeproben wurden noch während der OP in gepufferter 3,5% Formaldehyd-Lösung fixiert, nach den operativen Eingriffen in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und anschließend in Parafin eingebettet.

Von jedem Parafinblock wurden mit einem Mikrotom (Jung AG, Heidelberg) 12 Schnitte mit einer Schnittdicke von 4-5  $\mu\text{m}$  angefertigt. Von diesen wurden jeweils vier Schnitte mit Haematoxilin-Eosin (HE-Färbung) und weitere vier Schnitte mit Trichrom (Masson-Goldner-Färbung) angefärbt. Die HE-Färbung diente dabei als Übersichtsfärbung, während die Trichrom-Färbung selektiv den Bindegewebsanteil darstellte. Die Auswertung der kodierten, trichromgefärbten Gewebeproben erfolgte mit Hilfe des Laboratory Imaging Ltd. („Lucia M, Version 2.04“, Nokia, Düsseldorf, BS Windows 98/2). So konnte der jeweiligen bindegewebige bzw. parenchymatösen Anteil des Lebergewebes ermittelt werden. Die Verteilung von Bindegewebe und Leberzellparanchym wurde in Prozent angegeben.

Nach Trichrom Färbung ist der parenchymatöse Anteil der Leber pink gefärbt, der bindegewebige Anteil dagegen grün. Somit konnten beide Anteile markiert- und der jeweilige Anteil an der Gesamtfläche bestimmt werden. Die ausgemessene und markierte Fläche betrug nach Geräteeinstellung 392.022 Pixel, womit der Betrag der berechneten Grundfläche auch bei Vergrößerungen konstant blieb. Es wurde der prozentuale Bindegewebsanteil ermittelt und zu anschließenden Kontrolle der parenchymatöse Anteil gegen bestimmt.

#### Färbeprotokoll für Hämatoxilin-Eosin-Färbung:

- Entparaffinierung mit Rotihistol 2x5 Minuten
- Absteigende Alkoholreihe
  - 2x100% jeweils 2 Minuten
  - 2x 96% jeweils 2 Minuten
  - 2x 80% jeweils 2Minuten
- Aqua dest. kurz
- Häkalaun nach Meyer 2 Minuten
- Aqua dest. kurz
- Unter Leitungswasser wässern 10 Minuten
- Eosin 0,3% 3 Min
- Aufsteigende Alkoholreihe
  - 2x 80% jeweils 2 Minuten
  - 2x 96% jeweils 2 Minuten
  - 2x100% jeweils 2 Minuten
- Rotihistol 2 x 2 Minuten
- Eindeckelung mit Entellan

#### Färbeprotokoll für die Trichromfärbung:

- Absteigende Alkoholreihe wie unter H.E.- Färbung beschrieben
- Aqua dest. 2 x kurz
- Trichrom 10 Minuten
- Essigsäure 1 % 3x kurz
- Aufsteigende Alkoholreihe wie unter H.E.- Färbung beschrieben
- Eindeckelung mit Entellan



### **3.10. Statistische Auswertung:**

Die Darstellung der Messergebnisse erfolgt mit den Parametern Zeit (t) sowie den statistischen Kennwerten Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und Standardabweichung ( $\pm s$ ). Die angewandten Operationsverfahren werden nach den Tiergruppen (S, P und E) angegeben und in ihrer Häufigkeit dargestellt.

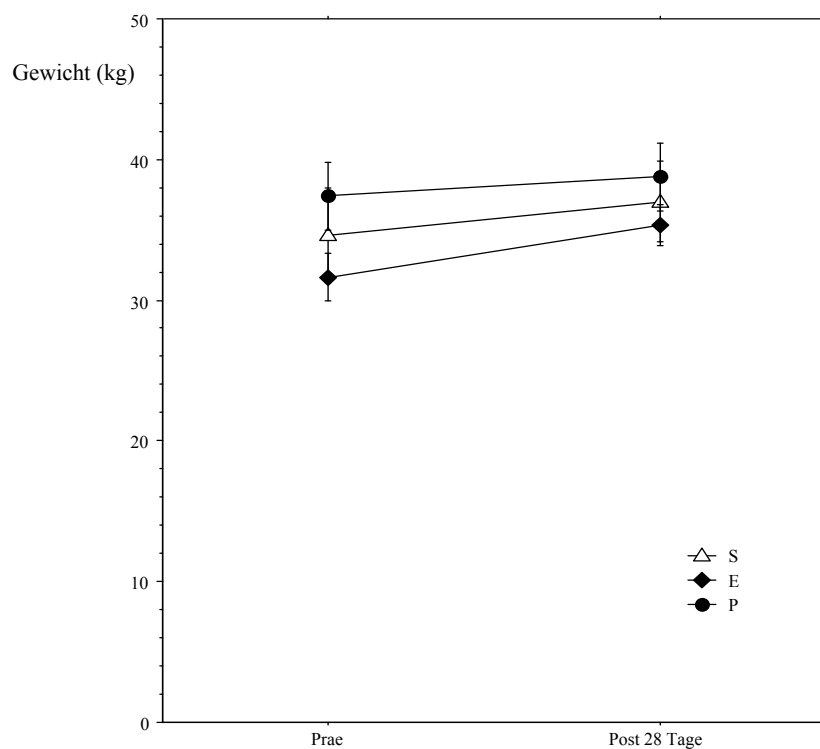
Eine Varianzanalyse, zur stichprobenartigen Signifikanzprüfung unabhängig auftretender Variablen, erfolgte durch das Analyseverfahren ANOVA mit Bonferoni post Hoc Test. Die unterschiedlichen Verteilungscharakteristika der Variablen und der verschiedenen Zeitpunkte (Erst- und Zweitoperationen) machte dies notwendig. Als statistisch signifikant wurde ein Niveau von  $p < 0,0167$  definiert, um ein multiples Testverfahren zur Streuung der Fehlervarianz zu erhalten. Die Analysen erfolgten mit EXCEL (MAC, Version 2001) und StatView (MAC, Version 95).

## 4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der portal embolisierten Tiere (E) wurden mit denen der portal ligierten Tieren (P) verglichen. Als Kontrollgruppe dienten die Scheinoperierten Tiere (S).

### 4.1. Körpergewicht der Tiere

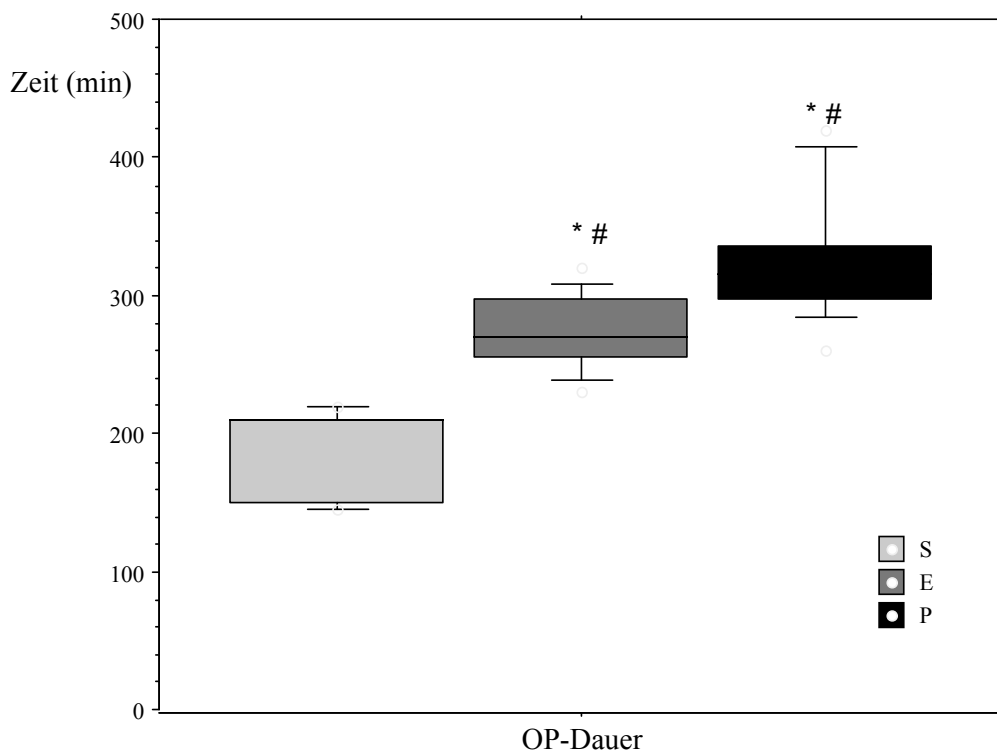
Zwischen den mittleren Körpergewichten der Tiere gab es nach beiden Operationen keine signifikanten Änderungen der Körpergewichte. In allen drei Gruppen kam es in den vier Wochen zwischen den Operationen zu einer geringfügigen Gewichtszunahme. (Abb. 7)



**Abb.: 7** Entwicklung des Körpergewichtes der Tiere nach Pfortaderembolisation im Vergleich zur S-Gruppe und P-Gruppe. (Pfortaderembolisation ( $\sphericalangle$ E) bzw. Ligatur der Pfortader ( $\wedge$  P) im Vergleich zur Scheinoperation ( $\Delta$  S).

## 4. 2. Operationszeiten

Die mittlere Operationszeit war bei der portalen Embolisation mit 275 (+/-27) Minuten signifikant kürzer als bei der portalen Ligatur mit 325,4 (+/-47,8) Minuten ( $p=0,0036$ ). Die Scheinoperation war aufgrund der geringeren Präparation im Bereich des Leberhilus mit 190,8 (+/-33,8) Minuten deutlich geringer (ANOVA:  $p<0,0001$ ) (Abb. 8)



**Abb. 8:** Zeitdauer der Operation in den verschiedenen Gruppen (S = Scheinoperation; P = Pfortaderligatur; E = Pfortaderembolisation); \* = signifikant gegenüber der S – Gruppe (ANOVA); # = signifikant gegenüber der P-Gruppe (ANOVA).

### 4.3. Letalität und Morbidität

Letalität:

Ein Tier in der E-Gruppe verstarb postoperativ aufgrund einer accidentellen Totalembolisation des Pfortaderstromgebietes mit portaler Stauung und Leberausfall. Sowohl unter den S-Tieren als auch unter den P-Tieren gab es keinen postoperativen Todesfall.

Morbidität:

Eine sekundäre Wundheilungsstörung, die durch pflegerische Maßnahmen behandelt werden musste, bildete sich bei vier Tieren aus. Bei den E-Tieren gab es im Vergleich zu den P-Tieren keine häufigeren Morbiditäten. (Tab. 2a und b)

<b>Morbidität</b>	<b>E-Gruppe (n=11)</b>	<b>P-Gruppe (n=13)</b>	<b>S-Gruppe (n=6)</b>
Wundinfektion (n (%))	4 (36)	2 (15)	3 (50)

(\*Fisher's Exact Test)

Tab. 2a: Morbidität nach der ersten Operation

<b>Komplikationen</b>	<b>E-Gruppe (n=11)</b>	<b>P-Gruppe (n=13)</b>	<b>S-Gruppe (n=6)</b>
<b>Anatomisch/technische Besonderheiten</b>			
Nur Embo/Ligatur des LL- und LM-Lappens (n (%))	2 (18)	3 (23)	0
Totalembolisation /-ligatur der Pfortader (n (%))	1 (9)	0	0
Eröffnung des Gallenganges zum RL Gallengang und Anastomosierung (n (%))	0	1 (7,7)	0
Eröffnung des Duktus choledochus mit anschließender Anastomosierung (n (%))	0	0	1(16,7)

(\*Fisher's Exact Test)

Tab. 2b: Komplikationen aufgrund intraoperativer anatomisch – technischer Besonderheiten.

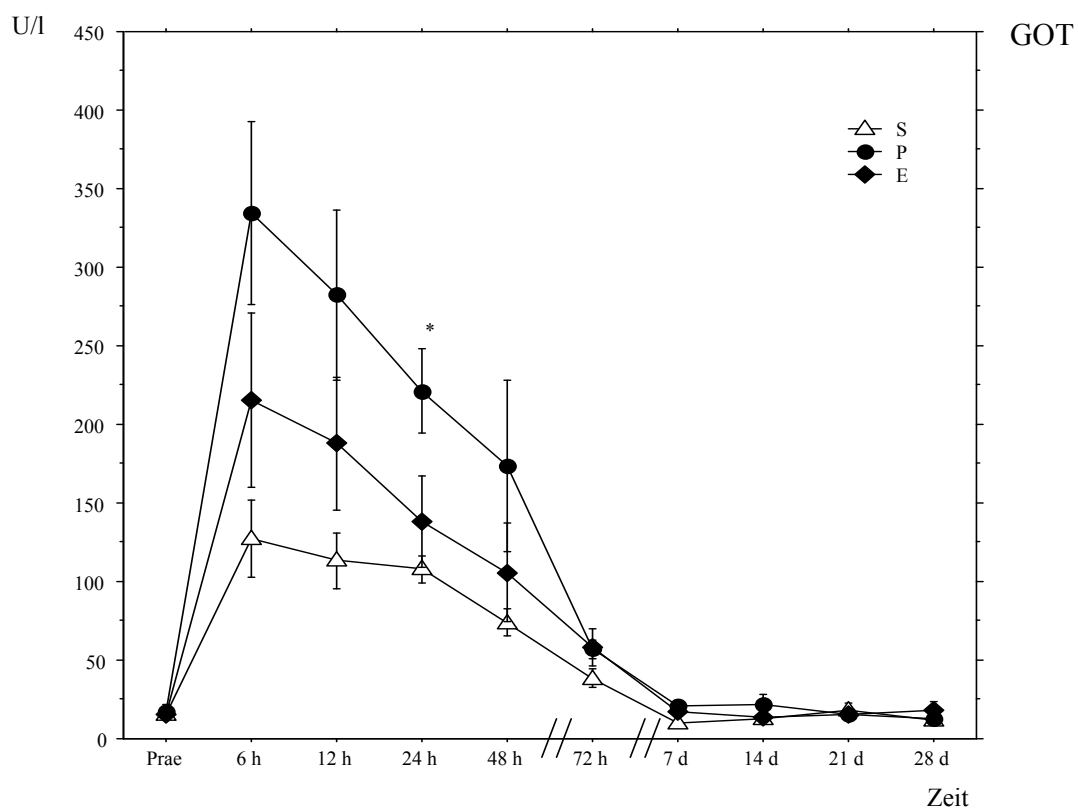
Bei zwei von 11 E-Tieren gelang nur die komplette Embolisation der beiden linken Lappen. Der rechtsmediale Lappen wurde nur teilweise embolisiert.

## 4. 4. Hepatozelluläre Schädigung

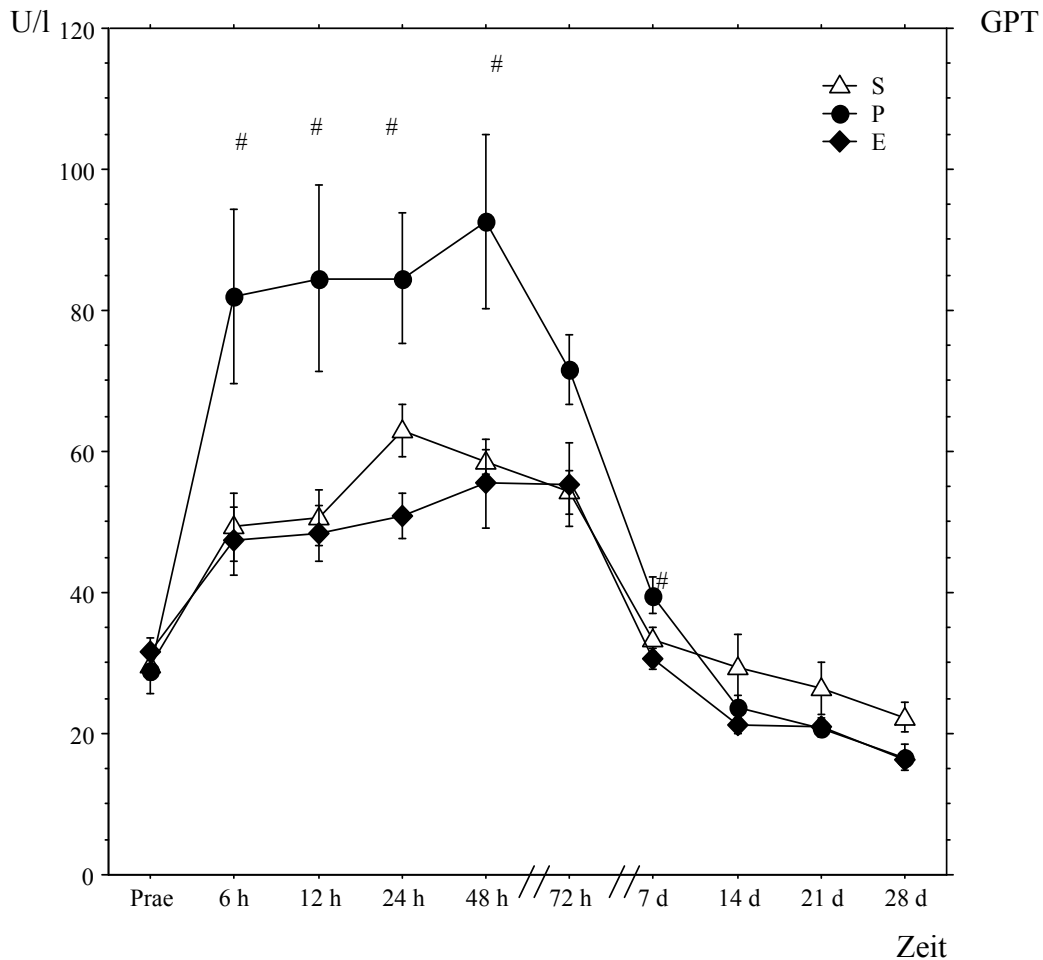
### 4. 4. 1. GOT , GPT und GLDH

Als Marker der hepatozellulären Schädigung dienten die Transaminasen. Post operationem kam es in allen drei Gruppen zu einem Anstieg der Transaminasen (GOT, GPT). Interessanterweise war der Anstieg der Transaminasen bei den E-Tieren geringer als bei den P-Tieren und entsprach im Wesentlichen dem der S-Tiere. Am Ende der ersten postoperativen Woche hatten sich die Transaminasen wieder normalisiert.

Die GOT zeigte bei den E-Tieren auf ein Peak von 203 (+/-194) U/l nach 6 Stunden. Dieser Anstieg war gegenüber der Kontrollgruppe nicht signifikant. Die GPT stieg nach der Embolisation nicht ausgeprägter, als nach der Scheinoperation an. Sie erreichte ihr Peak von 57,8 (+/-20,3) U/l nach 48 Stunden, um sich dann nach 7 Tagen wieder zu normalisieren. (Abb. 9)



**Abb. 9a** : Veränderungen der Konzentration der GOT im Serum nach Embolisierung der Pfortader (∩E) bzw. Ligatur der Pfortader (∧P) im Vergleich zur Scheinoperation (ΔS). (ANOVA: \* =  $p < 0,0167$  gegenüber der Scheinoperation).



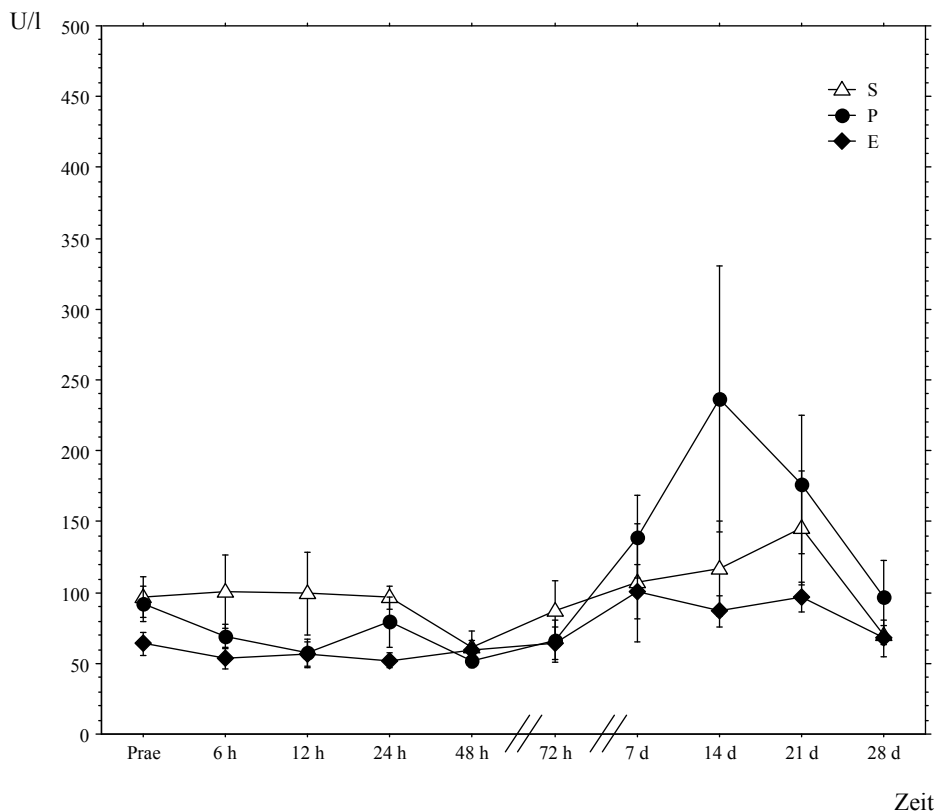
**Abb. 9b:** Veränderungen der Konzentration GPT im Serum nach Embolisierung der Pfortader ( $\nabla E$ ) bzw. Ligatur der Pfortader ( $\lambda P$ ) im Vergleich zur Scheinoperation ( $\Delta S$ ). (Abb. 9a und b: ANOVA: # =  $p < 0,0167$  gegenüber der P – Gruppe).

Die GLDH, eine leberspezifische Dehydrogenase, welche in Verbindung mit GOT und GPT als Marker für Leber- und Gallengangsschädigung dient, zeigte innerhalb der portal ligierten Gruppe nach 24h einen Peak von 25 IU/l und einen Peak von 21 IU/l bei der portal embolisierten Gruppe. Der Referenzwert der scheinoperierten Tiergruppe fand seinen Peak bei 17 IU/l. Am 14. Tag normalisierten sich die GLDH- Werte innerhalb aller Tiergruppen wieder in den physiologischen Referenzbereich von rund 5 IU/l.

#### 4.4.2. Bilirubin und $\gamma$ -GT

Die mittlere  $\gamma$ -GT Konzentration im Serum der E-Tiere lag präoperativ bei 65,8 (23,7) U/l und blieb dabei die ersten 7 Tage post embolisationem. Am 7. und 21. Tag stieg die  $\gamma$ -GT Konzentration auf 109,7 (67) bzw. 107,2 (27) U/l um dann nach vier Wochen wieder auf den Ausgangswert zurückzukehren. Die Unterschiede zur den P-Tieren oder S Tieren sind nicht signifikant. Eine Veränderung der Bilirubinkonzentration trat zwischen den Operationen nicht auf. (Abb. 10)

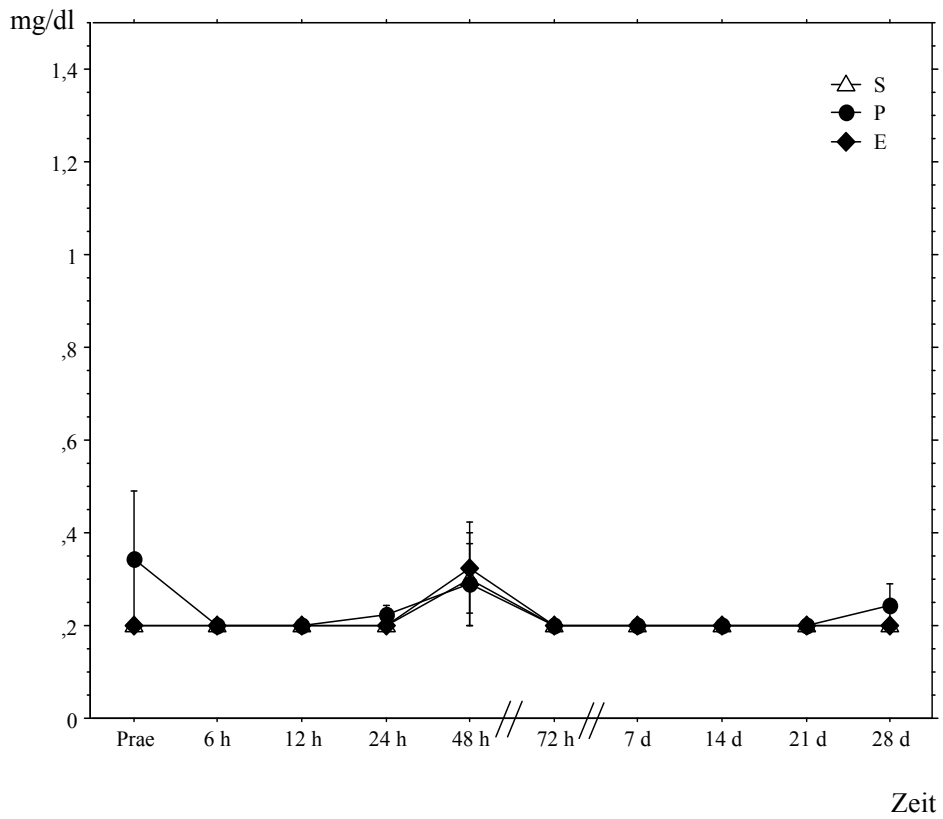
GGT



**Abb. 10a:** Veränderungen der Konzentration der  $\gamma$ GT (U/l) (links) und des ges. Bilirubin (mg/dl) (rechts) im Serum nach Embolisierung der Pfortader ( $\nabla$ E) bzw. Ligatur der Pfortader ( $\bullet$ P) im Vergleich zur Scheinooperation ( $\Delta$ S).



## Bilirubin

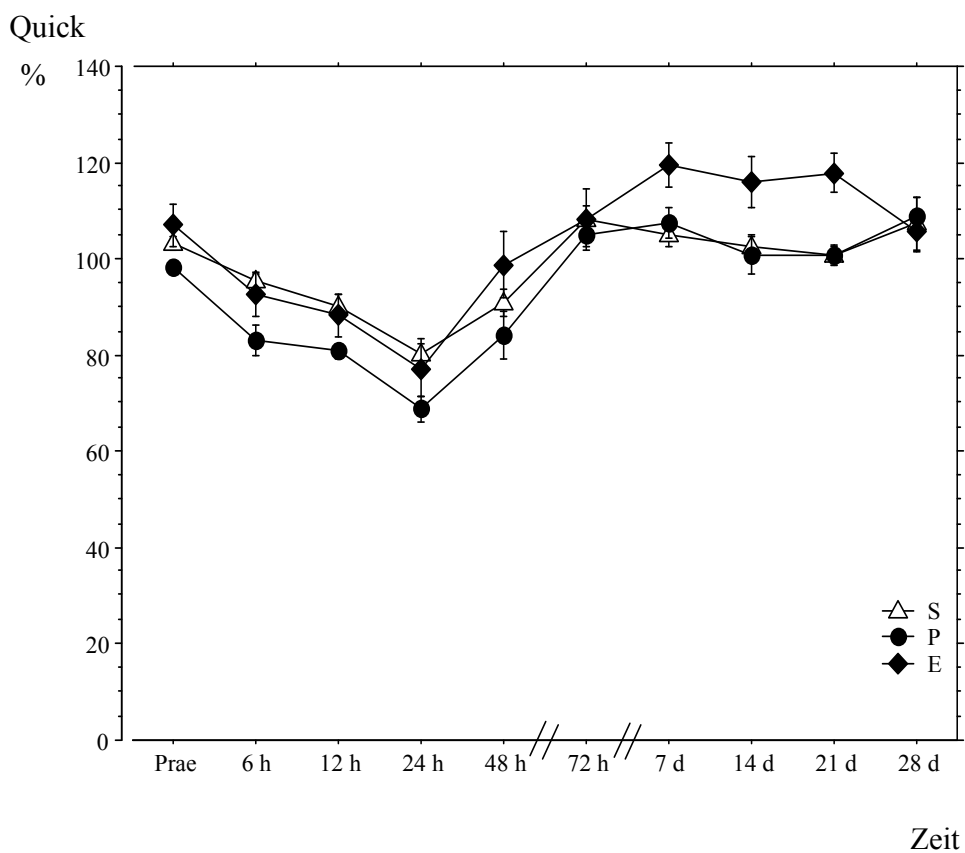


**Abb. 10b:** Veränderungen der Konzentration der  $\gamma$ GT (U/l) (links) und des ges. Bilirubin (mg/dl) (rechts) im Serum nach Embolisierung der Pfortader ( $\nabla$ E) bzw. Ligatur der Pfortader ( $\bullet$ P) im Vergleich zur Scheinoperation ( $\Delta$ S).

## 4.5. Lebersyntheseleistung

### 4.5.1. Veränderung der Blutgerinnung (Quick)

Der Quickwert fiel nach Embolisation in gleichem Maße wie auch nach Scheinoperation und Pfortaderligatur ab (E-Tiere nach 24h  $78 \pm 25\%$ ), um dann nach 48 Stunden wieder zu steigen. Zwischen den portal embolisierten und ligierten Tieren gab es keinen signifikanten Unterschied. Nach 72 Stunden lagen in allen drei Gruppen wieder die präoperativen Werte vor. (Abb. 11)



**Abb. 11:** Quickverlauf (%) nach Embolisation der Pfortader ( $\blacklozenge$  E) bzw. Ligatur der Pfortader ( $\bullet$  P) im Vergleich zur Scheinoperation ( $\triangle$  S).

#### **4. 5. 2. Albuminsynthese**

In allen drei Gruppen war der Verlauf des Albumins im Serum gradlinig und ohne Schwankungen. Nach der Erstoperation kam es bei allen Tieren zu einer geringfügigen Verringerung der mittleren Konzentration im Serum auf  $28,3(\pm 4,2)$ g/l, die sich jedoch im Verlauf größtenteils erholte. Nach 21 Tagen normalisierte sich die Albuminkonzentration in allen drei Gruppen auf  $30,7(\pm 2,7)$ g/l.

#### **4. 6. Auswirkungen auf die Entzündungsparameter**

##### **4. 6. 1. Leukozytenzahl**

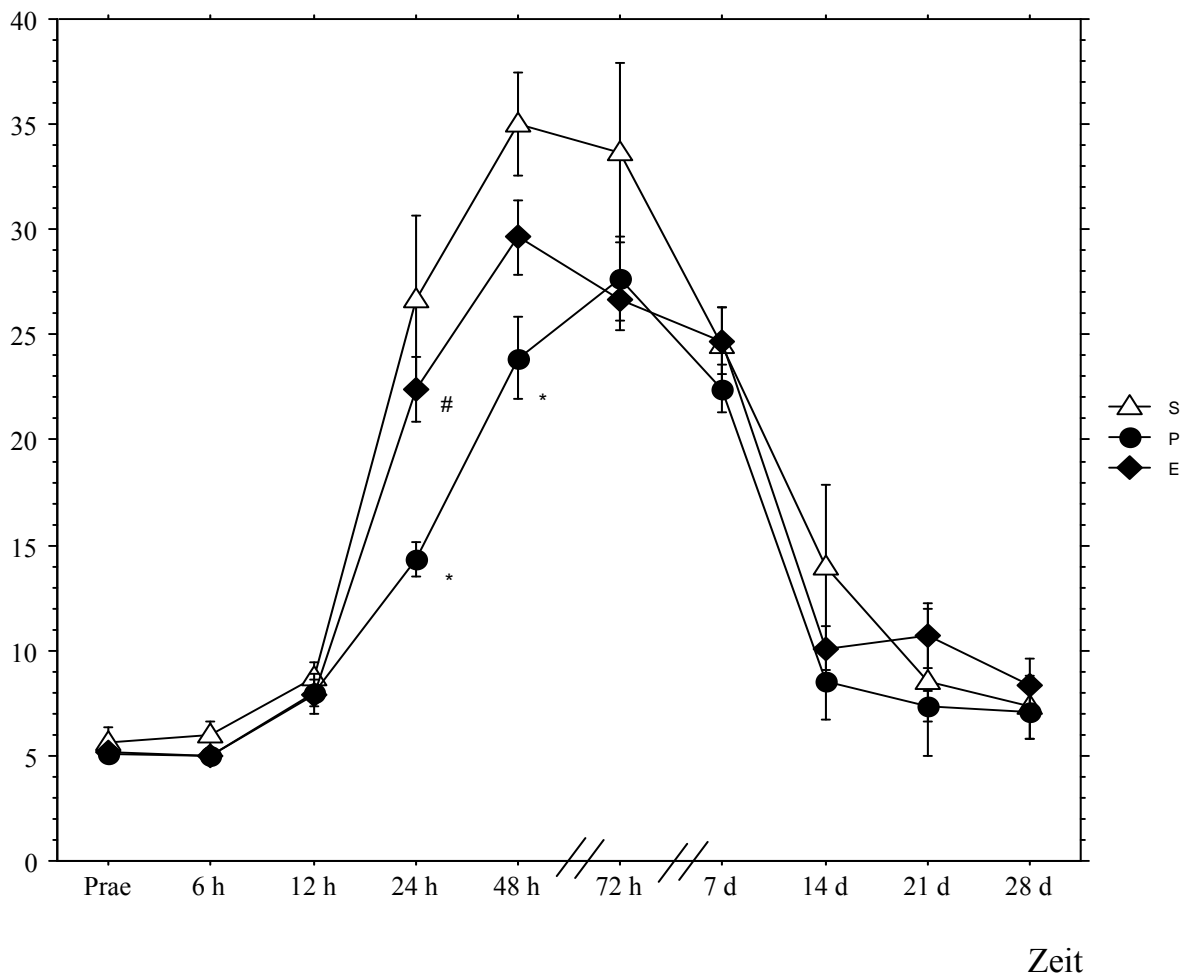
Post embolisationem kam es zu keiner signifikanten Änderung der präoperativen Leukozytenzahl, die bei allen drei Tiergruppen  $11600(\pm 2300)$  betrug.

##### **4. 6. 2. C-reaktives Protein**

Sowohl bei den P-Tieren als auch bei den E-Tieren entwickelte sich nach der Erstoperation ein geringfügiger CRP-Anstieg, der sich jedoch nicht signifikant von dem der S-Tiere unterschied. Der Anstieg begann nach 6 Stunden und erreichte seinen Gipfel nach 24h (S-Tiere) bzw. nach 72h (P-Tiere). Die Höchstkonzentrationen fanden sich nach der Scheinoperation (35mg/l). Am 14 Tag normalisierten sich die Werte wieder. (Abb. 12)

CRP

mg/l

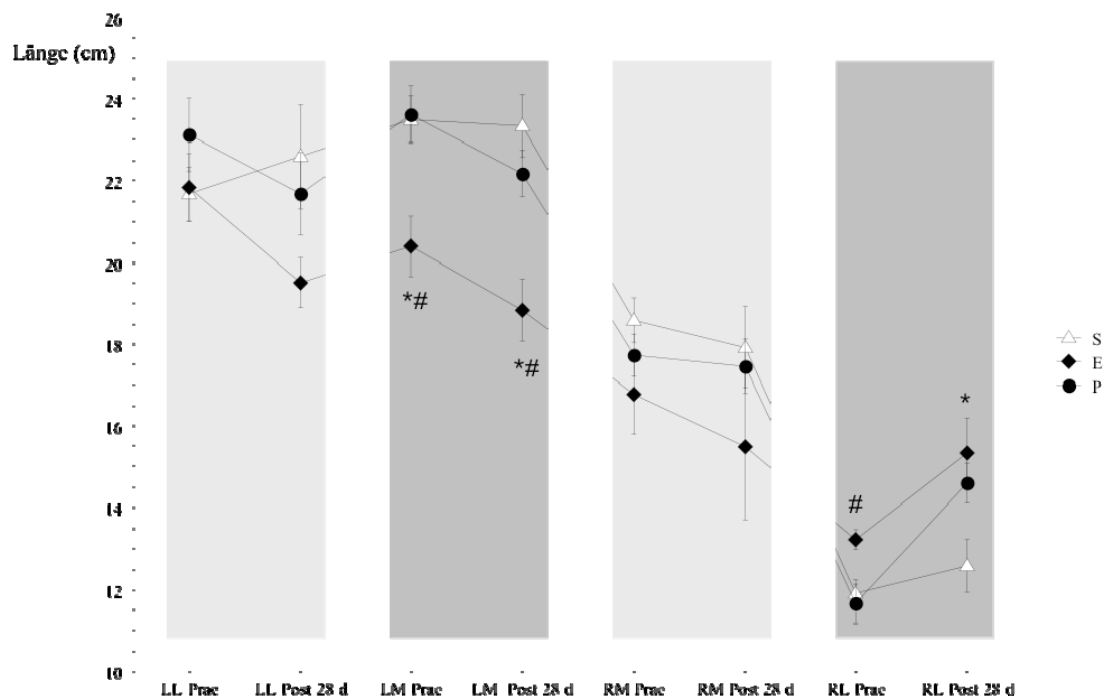


**Abb. 12:** C-reaktives Protein (CRP) in mg/dl, Embolisation der Pfortader ( $\blacklozenge$  E) bzw. Ligatur der Pfortader ( $\bullet$  P) im Vergleich zur Scheinooperation ( $\triangle$  S). (ANOVA: \* =  $p < 0,0167$  gegenüber der Scheinooperation; # =  $p < 0,0167$  gegenüber der P-Gruppe).

## 4. 7. Hyperplasie-Atrophie-Komplex

### 4. 7. 1. Länge der Leberlappen

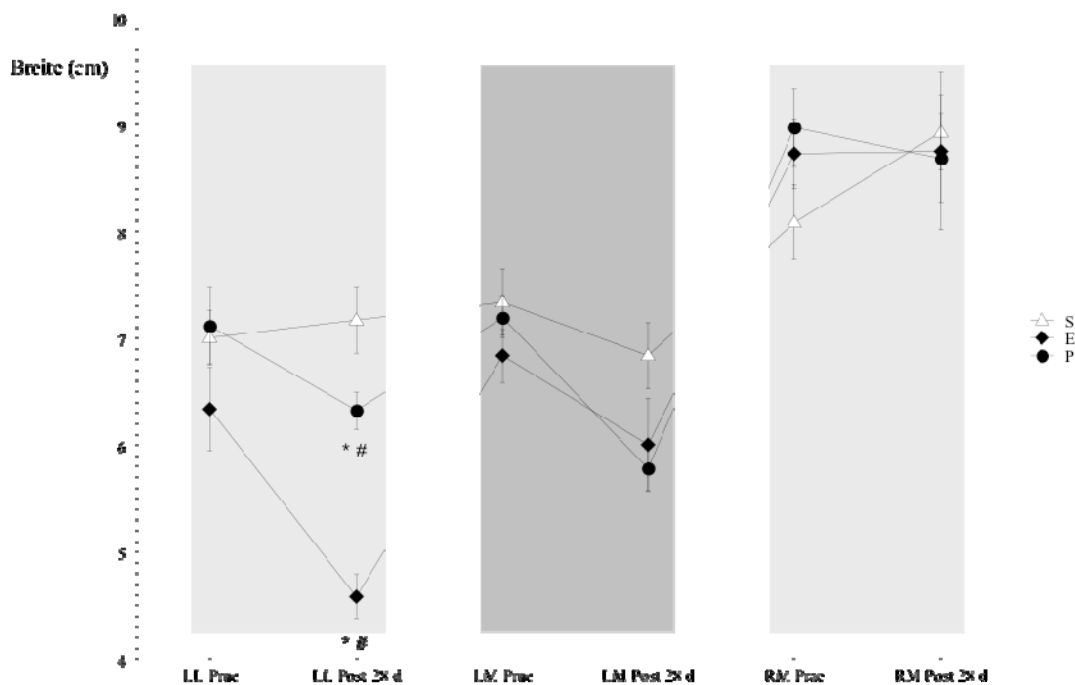
Nach Pfortaderembolisation verkürzten sich die beiden linken und der rechtsmediale Leberlappen (LM, RM). Der Linkslaterale Lappen (LL) verkürzte sich im Durchschnitt um 2,6cm, der Linksmediale Lappen (LM) um 2,2cm, und der Rechtsmediale Lappen um 1,3cm. Der rechtslaterale (RL), nichtembolisierte Lappen verlängerte sich um 1,4 cm. Bei der E- Gruppe waren sowohl Volumenzunahme als auch –abnahme im Vergleich zu den P-Tieren geringfügig erhöht. (Abb. 13)



**Abb. 13.** Veränderungen der Länge der vier Leberlappen des Minipig nach Pfortaderembolisation ( $\cup$ E), Ligatur der Pfortader ( $\lambda$  P) und nach der Scheinoperation ( $\Delta$  S). (LL = Linkslateraler Lappen, LM = Linksmedialer Lappen, RM = Rechtslateraler Lappen, RL = Rechtslateraler Lappen) (ANOVA: \* =  $p < 0,0167$  gegenüber der Scheinoperation; # =  $p < 0,0167$  gegenüber der P-Gruppe).

#### 4. 7. 2. Breite der Leberlappen

Die Lappenbreite wurde aus technischen Gründen nur am linkslateralen (LL), linksmedialen (LM) und rechtsmedialen Lappen (RM) durchgeführt. Bei den E-Tieren kam es zu keiner signifikanten Verkleinerung des rechtsmedialen Lappens (RM). Linkslateraler und Linksmedialer Lappen verschmälerten sich im Mittel um 1,7, bzw. 1,1 cm. (Abb. 14).



**Abb. 14** Veränderungen der Breite von drei Leberlappen des Minipig nach Pfortader-embolisation (∪E) bzw. Ligatur der Pfortader (∧P) im Vergleich zur Scheinoperation (ΔS). (ANOVA: \* =  $p < 0,0167$  gegenüber der Scheinoperation; # =  $p < 0,0167$  gegenüber der P-Gruppe).

### 4. 7. 3. Änderung des Lebergesamt- und der Lappengewichte

Lebergesamtgewichte:

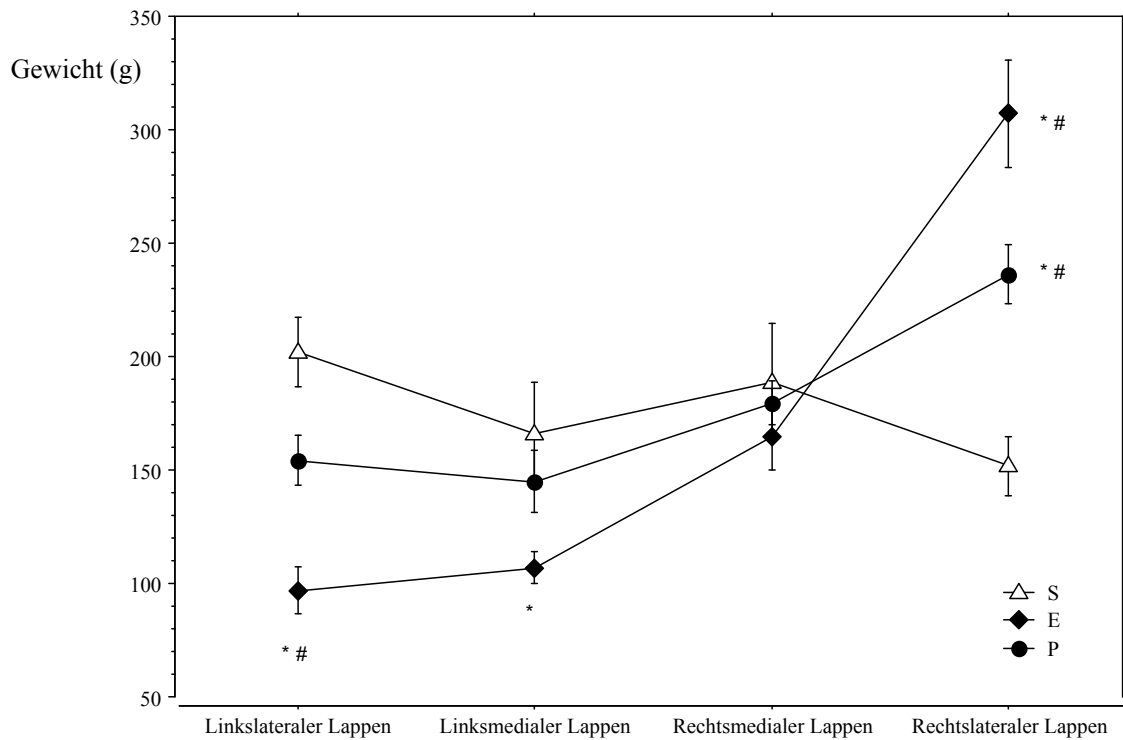
Der durchschnittliche Körpergewichtsanteil der Gesamtleber von 1,88(+/-12)% ist bei den E-Tieren gegenüber den S-Tieren unverändert. Auch das Gesamtgewicht ist bei den E-Tieren nur geringfügig, nicht signifikant erhöht. Bei den portal ligierten Tieren war es geringfügig erniedrigt. Beide Verfahren führen somit nicht zu einer signifikanten Veränderung der Lebergewichte.

Leberlappengewichte:

Es werden zunächst die absoluten Lappengewichte in Gramm aufgeführt und anschließend die klinisch relevanteren prozentualen Anteile der Lappengewichte zum Körpergewicht dargestellt.

Absolute Lappengewichte:

Das mittlere Gewicht des hypertrophierten rechtslateralen Lappens war mit 307(+/-71)g schwerer als das der P- und S-Tiere. (Abb. 8) Das Gewicht des rechtsmedialen Lappens wurde nicht verändert. Die Gewichte der linkslateralen bzw. linksmedialen Lappen betragen 97(+/-32)g, bzw. 106,8(+/-20,7)g, womit beide im Vergleich zu den S- Tieren leichter waren. Weiterhin war auch der linksmediale Lappen der E-Gruppe leichter als in der P-Gruppe. (Abb. 15)



**Abb. 15:** Gewicht der einzelnen Leberlappen des Minipig nach Embolisierung der Pfortader ( $\diamond E$ ) bzw. Ligatur der Pfortader ( $\blacklozenge P$ ) im Vergleich zur Scheinoperation ( $\triangle S$ ). LL = Linkslateraler Lappen, LM = Linksmedialer Lappen, RM = Rechtsmedialer Lappen, RL = Rechtslateraler Lappen) \* = signifikant gegenüber der S – Gruppe, # = signifikant gegenüber der P – Gruppe)  
 Die Linien zwischen den Leberlappen sollen lediglich die Gruppenzugehörigkeiten definieren, sie bezeichnen keine Änderungen im Sinne einer Funktion  $f(x)$ .

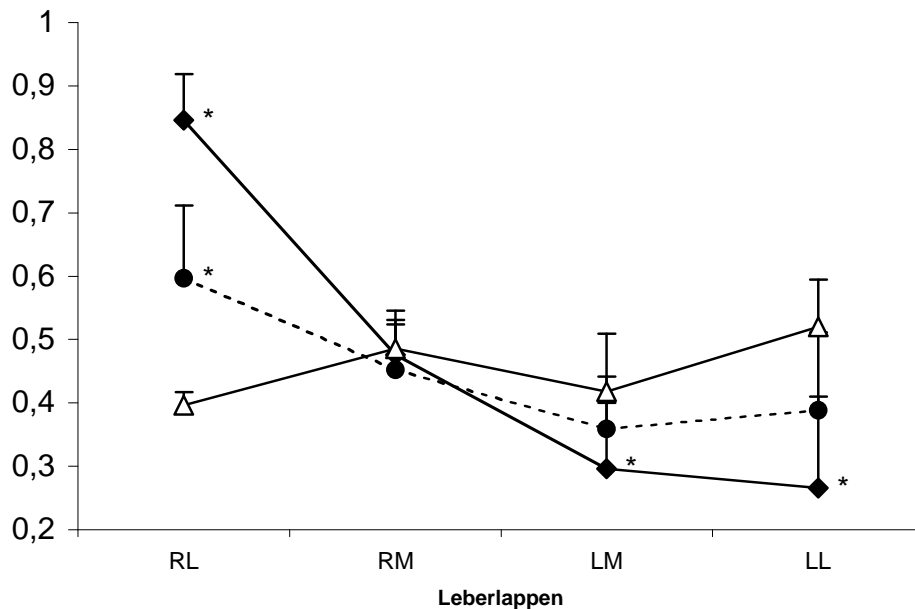


## Lappengewichte, bezogen auf das Körpergewicht

Bei den E-Tieren lag der Lebergewichtsindex des rechtslateralen Lappens bei  $0,85(+/-0,14)\%$  und war damit signifikant größer als bei den S-Tieren. ( $0,4+/-0,07\%$ ) und P-Tieren ( $0,6+/-0,12\%$ ) (Abb. 16)

Die relativen Gewichtsveränderungen der occludierten und nichtoccludierten Leberlappen im Vergleich zu den S-Tieren, sind in Tabelle 3 dargestellt.

LGI



**Abb. 16:** Lebergewichtsindizes (LGI) der jeweiligen Leberlappen (LL = Linkslateraler Lappen, LM = Linksmedialer Lappen, RM = Rechtsmedialer Lappen, RL = Rechtslateraler Lappen) nach Embolisierung der Pfortader ( $\cup E$ ) bzw. Ligatur der Pfortader ( $\wedge P$ ) im Vergleich zur Scheinoperation ( $\Delta S$ ). (\* E – Gruppe, P – Gruppe vs. S – Gruppe;  $p < 0,0167$ ; ANOVA, Bonferoni - Test). Die Linien zwischen den Leberlappen sollen lediglich die Gruppenzugehörigkeiten definieren, sie bezeichnen keine Änderungen im Sinne einer Funktion  $f(x)$ .

Versuchsgruppen	RL: Non-Okk.	RM	LM	LL	Okk. gesamt
E-Gruppe ( $n = 10$ )	+ 106 % <sup>#</sup>	- 5 %	- 33 %	- 51 % <sup>#</sup>	- 89 % <sup>#</sup>
P-Gruppe ( $n = 11$ )	+ 49 %	- 3 %	- 6 %	- 29 %	- 38 %

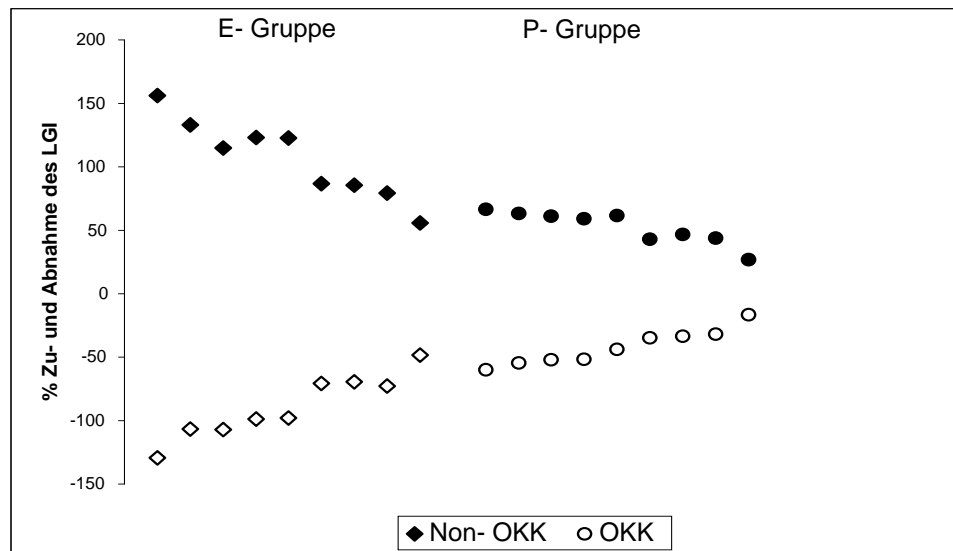
<sup>#</sup>: E-Gruppe vs. P-Gruppe  $p < 0,0167$ ; ANOVA, Bonferoni-Test;

Non-Okk.: Nicht-okkludierter Leberlappen; Okk. gesamt: okkludiertes Gesamtareal (RM: rechtsmedialer Leberlappen, LM: linksmedialer Leberlappen, LL: linkslateraler Leberlappen)

**Tab. 3:** Zu- (+) und Abnahme (-) der Leberlappengewichte i. Vgl. zur S-Gruppe

#### 4. 7. 4. Verhältnis zwischen Hyperplasie und Atrophie

Die folgende Darstellung zeigt, dass sich die Gewebsveränderungen von occludiertem und nichtoccludiertem Leberareal proportional zueinander verhalten. (Abb. 17)



**Abb. 17:** Prozentuale Zu- und Abnahme des Gewichtes des occludierten (OKK = offene Symbole) und nicht- occludierten (Non-OKK = schwarze Symbole.) Leberareals nach segmentaler Embolisation der Pfortader ( $\cup E$ ) bzw. Ligatur der Pfortader ( $\lambda P$ ). Ein Symbol entspricht einem Versuchstier.

Fazit:

In der P- und E-Gruppe konnten die induzierte Hyperplasie und Atrophie des Lebergewebes sowohl in Größe als auch Gewicht und Funktionsleistungen der Leber nach einem vierwöchigen Zeitraum nachgewiesen werden. Diese Prozesse sind nach portaler Embolisation am ausgeprägtesten. Bei Ausmaß von Zu- und Abnahme des Lebergewichtes im occludierten, bzw. nichtoccludierten Leberareal wurde eine Proportionalität beobachtet. Das Ausmaß der Gewichtsveränderungen ist im occludierten rechtsmedialen Lappen am geringsten.

#### 4. 8. Histomorphologische Auswertung

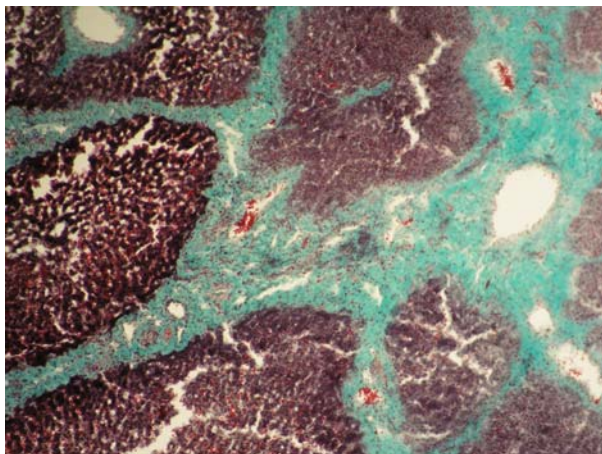
Nach Explantation der Leber fielen die Gewebshypertrophie des rechtslateralen Lappens und die Atrophie des occludierten Bereiches sofort auf.

In beiden Eingriffen wurden von den 6 S-Tieren, 13 P-Tieren und 12 E-Tieren je Gewebeproben aus dem linkslateralen, linksmedialen sowie rechtsmedialen Leberareal jeweils proximal und distal entnommen, um Unterschiede in der Architektur der zentralen und peripheren Leberanteilen zu erkennen. Aus dem (nichtoccludierten) rechtslateralen Lappen wurde nur eine Probe entnommen, da hier keine klare Unterscheidung zwischen peripher und zentral möglich war.

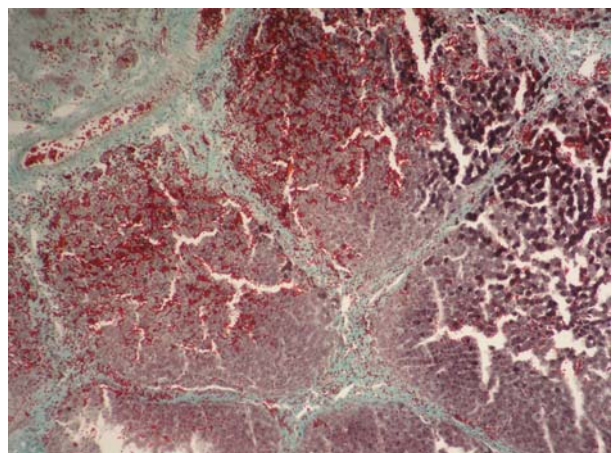
Somit wurden für die Studie 434 Proben ausgewertet.

Die histologischen Proben zeigten, dass in den proximalen, also den zentralen der Okklusion näher gelegenen Segmenten, keine Fibrosierungsprozesse stattfanden sondern das Lebergewebe unverändert geblieben war. (Abb. 18) In den distalen Segmenten, also jenen peripheren Anteilen die der Okklusion am entferntesten lagen, wurde eine signifikante Fibrosierung beobachtet. In der E-Gruppe betrug der Fibrosierungsanteil des linkslateralen Lappens nach 28 Tagen  $18,4(\pm 7,23)\%$ . In den distalen Anteilen konnte nach Embolisation mit  $28,4(\pm 17,2)\%$  die größte Fibrosierung beobachtet werden (Abb.19). In den distalen rechtsmedialen Lappen konnte eine Fibrosierung von  $27(\pm 13,1)\%$  und damit ebenfalls eine signifikante Zunahme gegenüber der Scheinoperation beobachtet werden.

Abbildung 18 zeigt zwei ausgewählte histologische Proben.



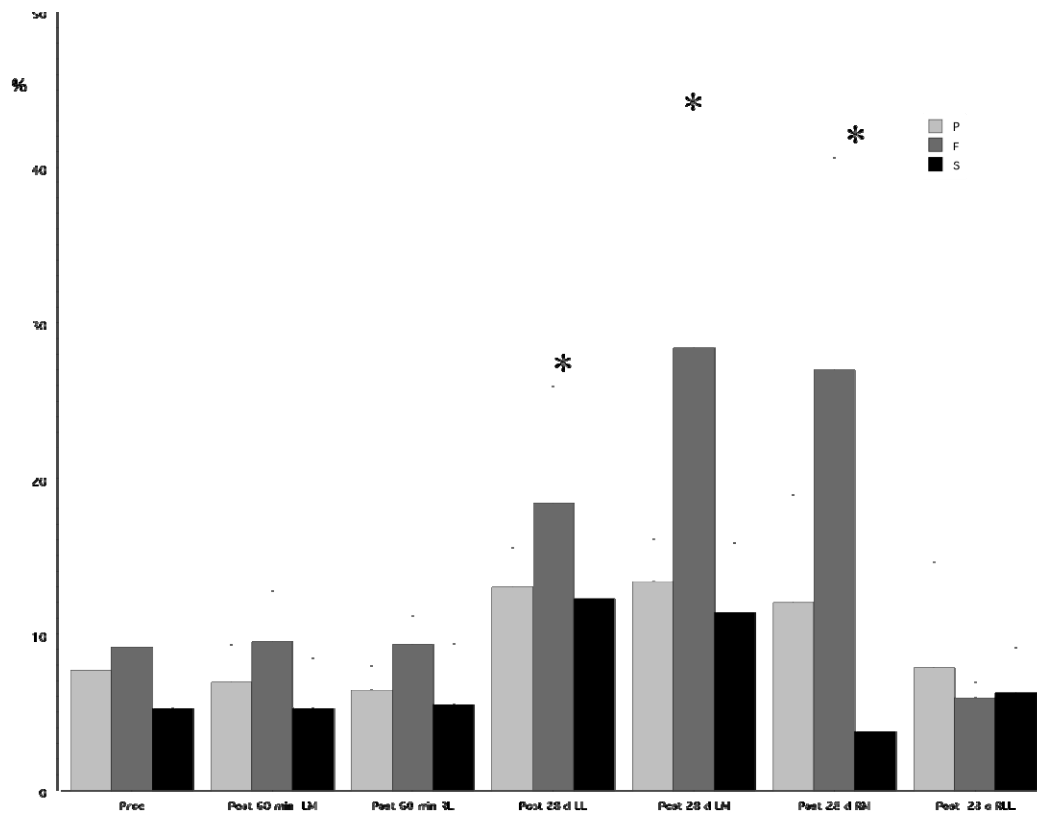
Masson - Goldner, 400x



Masson – Goldner, 400x

**Abb. 18:** Distale Lappenenden des linkslateralen (links) und rechtsmedialen (rechts) Lappens bei Z.n. Embolisation.

BA



**Abb. 19:** Anteil des Bindegewebes (BA) in Prozent des Gesichtsfeldes nach Pfortaderligatur (P), Pfortaderembolisation (E) und Scheinoperation (S). Prae = vor Ligatur bzw. Embolisation, Post = 28 Tage nach Intervention, LL linkslateral (okkludiert), RL = rechtslateral (nichtokkludiert), LM = linksmedial (okkludiert), RM = rechtsmedial (okkludiert),. \* =  $p < 0,0167$  ANOVA, Bonferroni E – Gruppe versus S – Gruppe.

Die im Mikroskop erkennbaren Gewebsschnitte wurden vom Computer program eingelesen und die farbig markierten bindegewebigen- und parenchymatösen Gewebsanteile jeweils markiert. Das Computerprogramm errechnete dann die jeweiligen Anteile. Die histomorphologische Auswertung der Gewebeproben im Hinblick auf parenchymatöser Zellanteil versus Bindegewebsanteil, zeigt einen parenchymatösen Anteil von bis zu 80% in den nichtoccludierten Leberarealen der embolisierten Tiere.

Der enorme Gewebszuwachs im rechtslateralen Lappen war bereits mit dem bloßen Auge zu erkennen.

Die Betrachtung durch das Mikroskop zeigt ferner eine Zunahme von Zellkernen und –strukturen in den parenchymatösen Anteilen der nichtoccludierten rechtslateralen Leberanteile, welche eine normale Leberanatomie zeigten und wahrscheinlich auch über die entsprechende Funktionalität verfügen.

Somit handelt es sich um eine Zellhyperplasie und nicht nur um eine Zellhypertrophie, obgleich in der angelsächsischen Literatur stets von „hypertrophy“ gesprochen wird.

In den embolisierten Leberarealen, deren Gewicht abgenommen hatte (4.7.3., S. 55 ff), konnte ein Zuwachs von Bindegewebe zu beobachtet werden. In den proximal der Okklusion gelegenen Proben zeigte sich keine Veränderung des histologischen Bildes, weder im Hinblick auf bindegeweige - noch auf parenchymatöse Strukturen. (Abb 18)

Die distal der Okklusion entnommenen Proben zeigten einen signifikanten Zuwachs des Bindegewebes in den Periportalfeldern. (Abb 19) Im linkslateralen (embolisierten) Lappen der E-Gruppe betrug der Bindegewebsanteil am 28. Tag 18,4%, im distalen Anteil des linksmedialen Lappens 28,4% gegenüber der Scheinoperation ( $p < 0.0167$ ) (Abb 19). Im distalen rechtsmedialen (embolisierten) Lappen konnte ebenfalls eine Bindegewebsvermehrung beobachtet werden, die bei 13,1% gegenüber der Scheinoperation ebenfalls signifikant erhöht war.

Im nichtembolisierten rechtslateralen Lappen wurde ein unveränderter Bindegewebsanteil beobachtet.

## 5. Diskussion

### 5.1. Vergleich der Techniken, Probleme und Grenzen

Die von Rous und Larymore 1920 durchgeführte Pfortaderligatur an der Hasenleber führte zu einer kontralateralen Hyperplasie und einer ipsilateralen Atrophie (111). Später zeigten Schalm et al., dass dieser Effekt auch durch Pfortader- und Gallengangsligatur auftritt (115). Klinische Studien bestätigten, dass auch beim Menschen eine kontralaterale Hyperplasie und ipsilaterale Atrophie nach Ligatur (51), oder Tumorokklusion der Pfortader, auftritt (72). Im Jahre 1961 wandten Honjo und Kozaka eine Pfortaderastligatur an, bevor sie eine erweiterte Hepatektomie durchführten (51). Damit waren die Grundlagen zur weiteren Erforschung und therapeutischen Nutzung der Leberregeneration gelegt.

Die Leberregeneration verläuft, nach heutiger Kenntnis, in Initial-, Erhalt- und Stopphase. Die Hepatozyten können aus einer inaktiven G<sub>0</sub> – Zellzyklusphase in die G<sub>1</sub>-Phase und den Mitosezyklus eintreten. Die auslösenden Mediatoren sind wahrscheinlich sowohl hepatischen - als auch extrahepatischen Ursprungs. Die extrahepatischen Mediatoren erreichen über die Pfortader die Leber (22, 23). Aus diesem Grunde wurde die Auslösung der kontralateralen Leberzellhyperplasie durch das Verfahren der Leberarterienligatur durch Vogl et al. bis in die 90er Jahre nicht erwogen (132).

Heute ist bekannt, dass die Regeneration des Lebergewebes sehr früh nach Pfortaderokklusion oder Leberteilresektion auftritt. Der DNA - Index steigt bereits nach 14 Stunden und erreicht seinen Peak in einigen Modellen bereits nach 24 Stunden (22, 23). Duncan et al. untersuchten die Veränderung der Hepatozyten an einem Schweinmodell nach portaler Embolisation. Sie fanden den Peak am 7. Tag, als sich 14% aller Hepatozyten in Replikation befanden. Am 12. Tag kehrte die Replikationsrate wieder zum Ausgangswert zurück. Der Peak am 7. Tag war später als nach 70%iger Leberteilresektion, wo er am 3. bis 4. Tag auftrat (33).

Die Regenerationsraten des Menschen sind mit denen der Großtiermodelle vergleichbar. Die gesunde Leber regeneriert mit 12 – 21 ccm pro Tag innerhalb der ersten 2 Wochen nach Embolisation oder Resektion am schnellsten (72, 89, 118, 140), ca. 11 ccm pro Tag nach 4 Wochen und 6 ccm nach 32 Tagen (8). Goto et al. fanden, dass die Regenerationsrate parallel mit der portalen Flussrate verläuft (43).

Das Pfortaderligaturmodell wurde zum Studium der Leberregeneration an Kleintieren durchgeführt. Eine Anwendung am Großtier existierte bis dato nicht.

Zur Kernfrage des Vergleiches zwischen portaler Ligatur und portaler Embolisation werden nun folgende Ergebnisse diskutiert:

Die Pfortaderligatur erzielte im nicht okkludiertem Leberareal des Minipigs eine Lebergewichtszunahme von 49(+/- 18,2)% und damit eine signifikante Umverteilung der Lappenvolumina. Durch diese Volumenzunahme wurde das Leberrestvolumen über 0,5% des Körpergewichtes angehoben. Die Hyperplasie stand in einem proportionalem Verhältnis zur Gewebsatrophie im ligierten Leberanteil, welches sich wiederum in Abhängigkeit zur anatomischen Lage der entsprechenden Leberlappen befand. Die Gewichtsbestimmungen der einzelnen Leberlappen zeigten, dass die Gewebsatrophie mit zunehmender Entfernung vom okkludierten Areal abnahm. Die Veränderungen der Leberlappengewichte zeigen ferner, dass der dreifach größere okkludierte Leberanteil im gleichen Maße atrophiert, wie im nichtokkludiertem Anteil zusätzliches Lebergewebsvolumen entsteht. (4.7.3., S. 55) Die histologischen Auswertungen zeigen, dass es sich hier um eine Zellhyperplasie handelt. Die intraoperative Druckmessung zeigte, dass keine signifikante Druckerhöhung des portalen System stattfand. (22) Ebenso wenig zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Transaminasen oder sonstige Einschränkungen der Leberfunktion. Unmittelbar nach Setzen der Ligatur fand sich distal ein duplexsonographisch gemessener, retrograder Pfortaderfluss, der wahrscheinlich durch arterioporale Shunts entstand. Durch Kontrastmittelgabe konnte die sofortige Eröffnung von portalen Kollateralen ausgeschlossen werden. In diesem Fall wäre ein Kontrastmittelübertritt in die portal – okkludierten Lappen unmittelbar nach Ligatur sichtbar geworden.

Bei erneuter Kontrolle, 28 Tage nach Ligatur, kam distal der Ligatur ein Pfortaderfluss über ligaturüberbrückende, interlobäre, portale Kollateralen zur Darstellung. Dies zeigt sowohl die außergewöhnliche Kollateralisationsneigung der Leber als auch die Grenzen einer kurzstreckigen Okklusion.

In einer klinischen Studie von Broering et al. wurden ähnliche Ergebnisse erzielt: Bei 17 Patienten wurden nach einem Zeitraum von 4 Wochen eine mediane Lebervolumenzunahme im nicht okkludierten Leberanteil von 287(+/-60) ml auf 411 (+/-80) ml beschrieben (relative Gewichtszunahme 43,2%). Die Bestimmung der Lebervolumenzunahmen in dieser Studie erfolgte mittels CT-Scan-Volumetrie. (23)

Nach portaler Embolisation wurde nach 4 Wochen im nichtoccludierten Leberareal eine mittlere Zunahme des Lebervolumens von 106% und im nichtembolisierten Areal eine mediane Abnahme von 89% beobachtet. Diese Ergebnisse von Regenerations- und Atrophieleistung nach portaler Embolisation im Minipig stimmen mit den Daten aus der Literatur überein (6, 33, 62, 79, 118). Nagino et al. beschrieben in einer klinischen Studie nach portaler Embolisation im



nichtembolisierten Leberanteil eine Hyperplasierate von 134% und im embolisierten Leberanteil von 83,3% (88).

Es wurde beschrieben, dass circa 40% des Lebervolumens verbleiben müssen, um eine sichere Resektion zu ermöglichen. (6, 7, 69) Einige Autoren beschreiben ein Restvolumen von 25% (8, 9) was dem rechtslateralen Leberareal in der vorliegenden Tierstudie entspräche. Diese hohe Resektionsrate ist bei vielen Malignomen, insbesondere bei metastatischem Befall erforderlich. (1, 22) In einer Studie von 15 Patienten mit einem verbleibenden Leberrestvolumen von 25% wird berichtet, dass die postoperative Verweildauer stark anstieg und zudem noch postoperative Komplikationen wie Cholestase, Entzündungen, Fibrose oder Zirrhose auftraten (4, 121)

Im Gegensatz zu der o.g. vollständigen Kollateralisation und daraus folgender Rekanalisation nach der portalen Ligatur, war nach portaler Embolisation nur eine sehr geringe Kollateralisation mit minimaler Rekanalisation ehemals verschlossener Pfortaderanteile zu beobachten. Beide Occlusionsarten zeigen eine Kollateralisierung auf, welche bei der ex situ Angiographie im Übergangsbereich zwischen occludiertem und nicht occludiertem Übergangsbereich dargestellt werden konnten. (22)

Makuuchi et al. beobachteten die pathophysiologischen Veränderungen der Pfortaderembolisation vor der erweiterten Leberresektion aufgrund eines Klatskintumors. Sie beschrieben eine Verminderung des in der Pfortader nach Resektion auftretenden plötzlichen Druckanstieges nach portaler Embolisation und hypothetisierten, dass dieses Phänomen für die Verringerung des hepatozellulären Schadens in der Restleber verantwortlich sein könnte. Chen et al. folgerten, dass die operativen Veränderungen zusammen mit den Veränderungen des Pfortaderdruckes eine postoperative Dysfunktion der Leber auslöst. Nach Resektion und vorangegangener Embolisation fallen ihrer Meinung nach diese reaktiven Veränderungen kleiner aus, da ein geringerer Verlust an funktionellem Lebergewebe metabolische Veränderungen nach ausgedehnten Leberresektionen in Grenzen hält (28).

In der vorliegenden Studie belegen die aufgezeigten Daten, dass der Pfortaderdruck in der Minipigleber nicht signifikant anstieg. Eine Erhöhung der Flussgeschwindigkeit, wie sie im Pfortaderligaturmodell beobachtet wurde, konnte nach portaler Embolisation nicht nachgewiesen werden. (22) De Baere et al. verglichen den portalen Druckanstieg nach portaler Embolisation in der zirrhotischen und nichtzirrhotischen Leber. Bei Patienten ohne Leberzirrhose stieg der Pfortaderdruck post embolisationem geringer an (8). Zirrhotes Lebergewebe weist gegenüber nichtzirrhotischem Lebergewebe eine geringere Compliance auf, was zu einem erhöhtem Druckanstieg bei Verminderung des durchströmten Querschnittes führt.

## 5. 2. Komplikationen durch die Okklusion

Bei Pfortaderokklusion und nachfolgender R0 Resektion werden in der Literatur, trotz unterschiedlicher Embolisationsmaterialien, perioperative Mortalitätsraten von <5% bei Patienten ohne Zirrhose; und 6-7% bei Patienten mit Zirrhose angegeben. (22, 79, 90) Bei Leberresektion mit vorangegangener Pfortaderembolisation traten postoperative Komplikationen zu weniger als 15%, und damit seltener als bei Hemihepatektomien ohne vorangegangene Okklusionen auf (12, 22, 23, 113, 118, 127). Isolierte Komplikationen der PVE werden selten beschrieben (0-10 %). (22, 23) Hierbei handelt es sich um eine Reembolisation bei unvollständiger Okklusion (9), eine temporäre und flüchtige Hämobilie (90) sowie ein Dünndarmileus (8, 49). In der Literatur sind keine durch alleinige PVE hervorgerufene, signifikant erhöhte Morbiditätsraten zu finden, da diese sich auf den Gesamteingriff der Hepatektomie nach vorangegangener Okklusion beziehen. (8, 9, 22, 52, 65, 88, 113). Nagino et al. beschreiben eine Letalität von 7% bei erweiterter Hepatektomie nach vorangegangener Okklusion (87). Lee et al. beziffern ein Todesopfer (5%) durch erweiterte Hepatektomie (72).

Durch diese niedrigen Mortalitäts- und Morbiditätsraten gilt das Verfahren einer portalen Embolisation vor erweiterter Resektion derzeit als Methode der Wahl.

Die im vorliegenden Tiermodell aufgetretene perioperative Mortalitätsrate von 9% (n=1), trat durch einen Anästhesiefehler während der Operation auf, und ist daher keine direkte Folge der PVE.

Die Pfortaderembolisation kann von leichten allgemeinen Nebenwirkungen, wie Fieber und Schmerzen, selten von Übelkeit und Erbrechen, die als selten auftretendes „Postembolisationssyndrom“ zusammengefasst werden, begleitet sein. Im embolisierten Anteil ist eine Gewebsfibrose zu beobachten. Durch den Eingriff kommt es zu einer minimalen Entzündung rund um das embolisierte Gebiet (1, 79). Imamura et al. berichten von zwei Fällen, bei denen sich ein mechanischer Ileus nach PVE beim Zugang durch die V. ileocolica entwickelte, welches bei einem Patienten zu einer Relaparatomie führte (52).

Tabelle 4 listet Komplikationen auf, die auf PVE - Anwendung zurückzuführen sind:

Operateur	Erkrankung	Patientenzahl	Komplikationen
Azoulay (5-7)	CRC	30	1 Verletzung der hepatica
de Baere et al (8,9)	CRC, HCC, CCA GB, andere	167	1 Reembolisation 1 Karzinoid
	51 hiläre CCA, 22 GB,	84	2x Ileus mit 1x Reoperation
Imamura et al (52)	7 Metastasen, 5 HCC, 1 Benignität	43	
Nagino et al (87-90)	GB, hiläres CCA		1 Hämobilie

CRC: colorektales Karzinom, CCA: Cholangiokarzinom, GB: Gallenblasenkarzinom, HCC: Hepatozelluläres Karzinom. (Nach einer Aufstellung von Abdallah et al. 2001., (1))

Das 5 Jahresüberleben von Patienten, bei denen nach portaler Okklusion eine erweiterte Resektion durchgeführt wurde, betrug in der klinischen Studie von Broering et al. 69% (23)

Wakabayashi et al. beschreiben in ihrer kleinen Studie von Patienten mit einem HCC ein Ein- und Zwei-Jahresüberleben von 69% bzw. 40%.

Elias et al. beschreiben eine 5-Jahresüberlebensrate von 31% bei 41 Patienten (34). Eine

Untergruppe von Patienten mit - ohne vorheriger Embolisation irresektablen - Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinomes, erreichten ein 5 - Jahresüberleben von 29%.

Azoulay et al. beschreiben eine 40% 5 Jahresüberlebensrate nach Resektion von Patienten, die vorher einer portalen Embolisation unterzogen wurden und einer 38% 5-Jahresüberlebensrate bei nichtembolisierten Patienten. (5)

### **5. 3. Leberregeneration**

Bei den ex situ bestimmten Lebergewichten betrug bei der portal ligierten Tiergruppe der Gewichtszuwachs im rechtslateralen Lappen bis zu 51%. Dem stand eine Gewichtsabnahme im occludiertem Leberlappen von 23% gegenüber.

Bei stark individuellen Schwankungen war in Einzelfällen eine Abnahme im Lebergesamtwicht zu erkennen.

In der portal embolisierten Tiergruppe war im rechtslateralen Lappen eine mediane Gewichtszunahmen von 113.5% zu erkennen.

De Baere et al. beschreiben einen durchschnittlichen Hypertrophiezuwachs von 70 %. (8)

Nagino et al. beschreiben einen Zuwachs um 50 %. (87)

In der Literatur wird ein Gewichtszuwachs in den nichtembolisierten Lappen um rund 20% - 30% beschrieben. (52, 87, 89) Bei einem unserer Tiere betrug das Gewicht des rechtslateralen Lappens, im Vergleich zu dem Gewicht vom linkslateralen, linksmedialen und rechtsmedialen Lappen zusammen über 126 %. Dies könnte allerdings auf die physiologischen und anatomischen Unterschiede zwischen der humanen und der Minipigleber zurückzuführen sein.

Die Atrophie in den embolisierten Segmenten betrug im Mittel 29.3 %. In der Literatur werden Atrophieraten von 10 % - 15 % beschrieben. (8, 52, 89)

Bei den portal embolisierten Tieren war ein medianer Anstieg des Lebergesamtwichtes von 2.4% zu beobachten, dem ein medianer Gewichtsverlust von 1,4% gegenüberstand.

Nagino et al. beschreiben einen Lebergesamtwachstum von 4,3%. (87)

Lee et al. beschreiben einen Gewichtszuwachs von 39,4% bei nichtzirrhotischer Leber, sowie um 23% bei zirrhotischer Leber. (72)

Makuuchi et al. evaluierten in einer klinischen Studie bei einem Patienten nach 11 Tagen post embolisationem einen Zuwachs im nichtembolisierten Lappen von 36 % auf 49 %, bei einem weiteren Patienten nach 13 Tagen einen Zuwachs von 27 % auf 39 %. (79)

In der Scheingruppe entsprach der Anteil des rechtslateralen Lappens im Mittel 28% gegenüber

dem linkslateralen, linksmedialen und rechtsmedialen Lappen.

Nach portaler Ligatur stieg das Gewicht des rechtslateralen Lappens auf ein Mittel von 45.2 % der übrigen Lappen.

Nach portaler Embolisation lag beim Minipig der Gewichtsanteil im Mittel in den nichtembolisierten Lappen bei 86 %.

Diese im Vergleich mit der Literatur größeren Veränderungen könnten damit zusammenhängen, dass die Reaktionen der Schweineleber ausgeprägter als in der humanen Situation sind. De Baere verglich die Embolisationsmaterialien Histoacryl und Gelfoam und beobachtete 90% Gewichtszunahme bei Histoacryl gegenüber 53 % Gewichtszunahme bei Gelfoam. (8)

In der Literatur herrscht Einstimmigkeit darüber, dass mit portaler Embolisation im Vergleich zur portalen Ligatur die größeren Zuwachsraten an prospektivem Leberrestvolumen im nichtoccludierten Leberlappen erzielt wurden. (8, 23, 72, 79, 89)

Die histomorphologische Auswertung der Gewebeproben im Hinblick auf parenchymatöser Zellanteil versus Bindegewebsanteil, zeigt einen parenchymatösen Anteil von 80% bei den portal embolisierten Tieren, gegenüber 75% bei den portal ligierten Tieren. Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant.

Die Auswertung zeigte ferner, dass es sich bei den parenchymatösen Anteilen in den nichtoccludierten Leberanteilen um eine Zellhyperplasie und nicht nur um eine Zellhypertrophie handelte. Es ist also ein Zuwachs von Leberzellen zu verzeichnen. (4.8., S. 60)

#### 5. 4. Hepatozelluläre Schädigung

Die Ergebnisse am Minipigmodell zeigen, dass die postinterventionellen Veränderungen der Leberfunktion sowie der Transaminasen nach Pfortaderembolisation gering ausgeprägt sind. Bei unseren Tieren zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Leberfunktion nach Embolisation. Falls es zu einem Anstieg der Transaminasen oder der Prothrombinzeit kam, erreichte der Peak am 1. bis 3. Tag maximal das Dreifache des Normalwertes. Diese Werte normalisierten sich innerhalb von 7 – 10 Tagen. In der Literatur variieren diese Werte bedingt durch unterschiedliche Embolisationsmaterialien (49, 95). In der humanen Situation ist zudem mit leichten Veränderungen des Serumbilirubins und der Leukozytenzahl zu rechnen (22). Die von uns evaluierten Parameter für hepatozelluläre Schädigung und Leberfunktionsleistungen sollen hier diskutiert werden.

Aufgrund der von uns bestimmten niedrigen Transaminasenwerte gingen wir von einer minimalen hepatozelluläre Schädigung aus. Die Alaninaminotransferase (GPT) glich sich bei allen Gruppen am 14.Tag dem Normwert der scheinoperierten Minipigs an. Bei der portal ligierten Tiergruppe zeigte sich nach 48h post operationem ein Maximalwert von 92,6 IU/l, bei den portal embolisierten Tieren hingegen unterschied sich der maximale GPT – Wert mit 55,5 IU/l kaum von dem der Scheingruppe. Diese geringe GPT - Diskrepanz über den präoperativen Wert wird auch in der Literatur so beschrieben. (62, 84, 85) Ogasawara et al. beobachteten nach PVE in einer Rattenstudie eine postoperative GPT - Erhöhung auf über 3000 IU/l, die sich aber nach 48h wieder normalisierte. (95) Als Embolisationsmaterial nutzte er Ethanol. Shimura et al. beschreiben nach portaler Embolisation mit Ethanol GPT - Peaks von 500-1000 IU/l am ersten postoperativen Tag. (112) Es ist anzunehmen, dass diese deutlich erhöhten Werte durch die Toxizität des Ethanols bedingt sind. De Baere et al. beobachteten nach 72h post embolisationem mit Cyanoacrylat einen GPT – Anstieg auf 250 IU/l. (8)

Am 28.Tag, lag der GPT-Wert in allen Tiergruppen innerhalb des physiologischen Referenzbereiches, übereinstimmend mit Literaturangaben. (49, 95, 112)

Die Aspartataminotransferase (ASAT, AST, GOT) erreichte innerhalb der portal ligierten Tiergruppe einen Peak von 334 IU/l. Bei der Gruppe der portal embolisierten Minipigs lag der GOT Peak mit 215,3 U/l auf einem deutlich niedrigeren Niveau. Der Referenzwert der Scheingruppe lag bei 127,16 IU/l. Die Ursache hierfür sehen wir in der größeren Gewebstraumatisierung bei der Durchführung der portalen Ligatur z.B. durch das Freipräparieren der Pfortader und der mechanischen Komplikation bei Setzen der Ligatur. Bei den Scheinoperierten Tieren wurde der Hilus nicht exploriert. Ogasawara et al. beschreiben am ersten

postoperativen Tag nach PVE mit Ethanol, nach Embolisation GOT Werte von über 4000 U/l, die sich jedoch m 14. pooperativen Tag wieder normalisierten. (95)

Am 21. postoperativen Tag lagen die GOT - Werte 17 IU/l bei allen Tiergruppen im physiologischen Normbereich, ebenfalls mit den aus der Literatur hinzugezogenen Daten übereinstimmend. (22, 62, 130, 76) Kurzfristige Transaminasenanstiege wurden häufiger beobachtet. Kinoshita et al. beschreiben in einer klinischen Studie Transaminasewerte über 300 U/l in den ersten Tagen, die mit Bauchschmerzen und Leukozytose einhergingen. (62) Makuuchi et al. beschreiben eine GOT Erhöhung von über 250 U/l am ersten postoperativen Tag, die nach 72h im Rückgang begriffen war. (76) De Baere et al. beobachteten eine 3-fach erhöhte GPT. (8) Weitere Publikationen beschreiben geringfügige und flüchtige GOT - Anstiege (86, 84, 85), die allenfalls noch mit Fieber und abdominalen Schmerzen einhergehen können. (22, 69)

Die GLDH, ein leberspezifisches Enzym, welches in Verbindung mit GOT und GPT als Marker für Leber- und Gallengangsschädigung dient, zeigte innerhalb der portal ligierten Gruppe nach 24h einen Peak von 25 IU/l und einen Peak von 21 IU/l bei der portal embolisierten Gruppe. Der Referenzwert der scheinoperierten Tiergruppe fand seinen Peak bei 17 IU/l. Am 14. Tag normalisierten sich die GLDH- Werte innerhalb aller Tiergruppen wieder in den physiologischen Referenzbereich von rund 5 IU/l.

Am 14. postoperativen Tag lagen die GGT-Werte der portal ligierten Tiergruppe bei 174 IU/l, die der portal embolisierten Tiergruppe zeigten ein Peak von 97 IU/l.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass durch die portale Embolisation die Leber geringer angegriffen wurde als durch die portale Ligatur: Die Vergleichsdaten der Scheinoperation zeigen, dass die Unterschiede zur PVE minimal sind und die Anstiege der Transaminasen zum Teil auch auf die Probenentnahme und allgemeine postoperative Labilität zB. durch Narkotika zurückzuführen ist. Die Normalisierung, i.d.R. nach 14 Tagen, wird auch in anderen Studien beschrieben (62, 84,85) und ist für die nach vier Wochen anstehende Leberresektion hilfreich.

Als weiterer Schädigungsmarker dient der Grad der Leberparenchymschädigungen durch Fibrosierungen und Nekrosen, die durch die histomorphologische Auswertung der Organbiopsien sichtbar gemacht wurde. Sie zeigte starke Fibrosierungen von bis zu 13% der nichtligierten Lappen. Diese war, wahrscheinlich aufgrund des Wegfalls der Perfusion, an deren distalen Lappenanteilen am höchsten ausgeprägt. Der mit 7% niedrigste Fibroseanteil fand sich hier im distalen Anteil des linkslateralen Lappens und näherte sich damit dem Wert der Scheingruppe an. Bei den portal embolisierten Minipigs lag die Fibroserate bei 18% bzw. 28% im distalen linkslateralen bzw. linksmedialen Lappen. Dem steht jedoch ein Parenchymanteil von 80 % im gewichtsmäßig stark hypertrophierten rechtslateralen Lappen gegenüber, welches auf eine nur geringfügige Beeinflussung der Leberfunktion schließen lässt. Die im Vergleich zu den vor

Ligatur entnommenen Proben geringe Fibrosierung in den proximalen Lebersegmenten könnte auf die Kollateralisierung zurückzuführen sein.

Ferner zeigte die histomorphologische Auswertung in allen Proben normal geweitete intrahepatische Gallengänge und somit keinerlei Zeichen für eine Abflußbehinderung oder Cholestase.

### **5. 5. Lebersyntheseleistung**

Die Thromboplastinzeit (Quick) befand sich 24 Stunden post embolisationem auf ihrem Tiefstwert, blieb dabei aber dem der scheinoperierten Tiere angenähert. Bei der portal ligierten Tiergruppe fiel er etwas tiefer, lag aber auch hier 72 Stunden post operationem beim präoperativen Ausgangswert.

Die Prothrombinzeit wird in der Literatur als kaum verändert angesehen. De Baere et al. beobachteten am 4. postoperativen Tag eine Prothrombinzeit von 50% (8), Imamura et al. beschreiben 24h post operationem einen Abfall auf 75%. (49) Andere Quellen beschreiben keine oder nur geringfügige Änderungen. (47, 112)

Der Gesamtbilirubinwert blieb innerhalb der portal embolisierten Tiergruppe unverändert. Azoulay et al. beobachteten postoperativ einen temporären Anstieg, der sich nach 24 Stunden wieder normalisierte und werteten dies als eine Reaktion auf Histoacryl. (47) Dies konnten wir nicht beobachten. Erhöhung von Gesamt- oder Serumbilirubin werden in der Literatur nur selten beschrieben. (83, 86, 95) Imamura et al. beschreiben einen leichten Anstieg des Gesamtbilirubins auf 1 mg/dl am 12. Tag (49), Makuuchi et al. auf über 0,5 mg/dl. (76)

Annähernd die Hälfte der Patienten haben keine signifikanten Veränderungen in Leberfunktionstests nach portaler Embolisation. Ähnlich wie im vorliegenden Tiermodell zeigen die Transaminaselevel oder Prothrombinzeiten einen typischen Peak, in Form einer 3-fachen Erhöhung gegenüber dem Normalniveau, 1-3 Tage nach dem Eingriff. Abhängig von dem verwendeten Embolisationsmaterial normalisieren sich die Transaminasen wieder nach 7-10 Tagen. (8, 75, 112)



### 5. 5. 1. Pathophysiologische Reaktionen

Eine geringe Leukozytose und eine Erhöhung des CRP traten bei den portal embolisierten Tieren am 7. Tag auf. Solche Entzündungsreaktionen sind auch in anderen Quellen beschrieben und werden als Reaktion auf Histoacryl gesehen. (52) Da der CRP-Wert bei den Scheintieren, bei 50% Wundinfektionen, (s Kap. 4.3.) am höchsten war, gingen wir von keiner größeren Entzündungsreaktion durch die PVE aus. Beide Parameter normalisierten sich jedoch wieder am 28. postoperativen Tag. Lee et al. beobachteten eine Leukozytose zusammen mit Bauchschmerzen und Fieber. (72)

Den Ergebnissen unseres Tiermodells und den Daten aus der Literatur nach, tritt bei der portalen Embolisation keine größere Funktionsminderung der Leber auf. Weiterführende biochemische Kontrollparameter und ein 24h Monitoring zeigen, dass die strukturell und funktionelle Integrität der Leber in den Gesamtorganismus nicht beeinträchtigt wurde. Bei der Embolisation zeigt sich eine höhere Syntheseleistung nach der Operation gegenüber der portalen Ligatur. Geringere Leberschädigungsparameter zeigen, dass die PVE auch der für das Organ schonendere Eingriff ist.

Makuuchi et al. beobachteten einen Rückgang des portalen Druckanstieges nach der Resektion mit vorheriger PVE, im Vergleich zu Resektionen ohne vorherige PVE, bei Patienten mit hilärem Gallengangskarziom. (79) Seiner Auffassung nach verursachte dieser portale Druckanstieg die Zerstörung der Hepatozyten der zu verbleibenden Restleber. Weiterhin, postulierte er, sind Schwankungen im metabolischen Haushalt bei Resektionen mit vorausgegangener PVE geringer, als bei konventionellen Resektionen.

De Baere et al. ergänzten, dass der schwächere Druckanstieg bei PVE Patienten mit normaler Leber stärker ausgeprägt sei, als bei Patienten mit zirrhotischer Leber. (8)

Die Leberhypertrophie ist abhängig von der Fähigkeit des Hepatozyten sich zu differenzieren, klonartig zu expandieren, und durch vordergründig portale Faktoren auf hepatotrophe Stimuli zu antworten. (28) Faktoren die dies beeinflussen sind Wachstumsfaktoren wie HGF, Cytokine und Hormone, wie Insulin. (1) Auch wird vermutet, dass der umgeleitete portale Blutfluss durch veränderten hormonellen Transport eine Rolle in der Hypertrophie der Leber spielt. (73)

Es stellt sich die physiologisch relevante Frage, ob es sich um eine Zellhypertrophie oder um eine Zellzahlhyperplasie handelt. In einer klinischen und pathologischen Studie stellten Fujii et al. eine Volumenzunahme der einzelnen Zellen fest. (40) Die Zellzahl blieb gegenüber der Kontrollgruppe konstant. Im embolisierten Anteil fanden sich sowohl nekrotische als auch

apoptotische Zellen. Andere Studien zeigen, dass die stimulierenden Faktoren HGF, EGF, TGF mitogener Art sind, was auf klonartige Expansion nicht bloß in Zellmasse, sondern auch in Zellzahl hinweisend ist. Sowohl Mitoseindex, als auch DNA-Synthese steigen parallel mit der Mitochondrienzahl, was als Beweis für eine Hyperplasie dienen kann. Die Zellzahl und die Gesamtleber DNA korrelieren mit dem Volumen nach Hypertrophie. (83, 84, 124)

### **5. 5. 2. Volumenänderung und Energiesynthese der Hepatozyten**

Die PVE am Tiermodell zeigte, dass das Volumen des nichtembolisierten Leberlappens im Mittel von 473 - 624 ccm anstieg. Dadurch wurde ein Anstieg des prozentualen Lebervolumens des nichtembolisierten Lappens zum Lebergesamtvolumen induziert.

In einer Studie von Chijiva et al. wurden die Veränderungen im Lebervolumen unmittelbar vor- und nach den Operationen gemessen. Das Lebervolumen wurde vor und nach der OP mit Hilfe eines CT-Screenings berechnet. Während der OP wurden Leberbiopsien aus dem nichtembolisierten Lappen entnommen, die Adeninnukleotide mit HPLC (high performance liquid chromatography) gemessen und die Energieladungen berechnet. Die Konzentrationen von AMP, ADP und ATP im nicht embolisierten, hypertrophierten Leberlappen unterschieden sich nicht wesentlich von den Biopsien der Kontrollebern. (29)

Diese Studie zeigt, dass durch präoperative PVE zwar das Volumen im nichtembolisierten Leberlappen erhöht, jedoch das Niveau von Energieladungen unverändert zu denen von unbehandelter Leber bleibt, dabei aber das Gesamtvolumen von ATP vergrößert und die Energiereserve des nichtembolisierten Lappens proportional zu dessen Hypertrophie ansteigen lässt. (29) Eine ähnlich vergleichende Studie führten Yamanaka et al. durch. (140) Nagino et al. beschreiben eine Stimulation der mitochondrialen Biogenese nach partieller Hepatektomie am Rattenmodell. (91)

## 5. 6. Embolisationsmaterialien

In der Literatur werden verschiedene Substanzen als Embolisationsmaterialien beschrieben. (61, 80) Zur Debatte stehen hier Zyanoacrylat (Histoacryl®), Gelfoam® und Thrombin, Coils (8, 9, 29, 33, 52, 60, 61, 109, 110, 139) und Polyvinylalkohol (PVA) (1), sowie Ethanol (99). Bei Embolisierungen mit absorbierbaren Materialien wie Gelfoam® und Thrombin wurden insuffiziente Okklusionsergebnisse, bzw. ungewollte Reperfusionen zu 50% beobachtet. (8, 52, 61, 80)

Wir nutzten ein Gemisch aus 4-8ml Zyanoacrylat (Histoacryl®) und jodiertes Öl (Lipodol®) im Verhältnis 1:1, bis 1:2 um eine dauerhafte Okklusion zu erreichen. Lipodol® wirkt als radiologisches Kontrastmittel des Embolisates. (7) Imamura et al. beschreiben durch Cyanoacrylat ausgelöste Fibrosierungen des umgebenden Lebergewebes als nach Gelfoam. (52). DeBaere et al. benutzen Cyanoacrylat, da es aufgrund der dauerhaften Okklusion ohne Rekanalisation zu einer schnell einsetzenden Hyperplasie führt und damit eine kurzfristige Resektion garantiert (9). Es führt zu einer schnellen, verlässlichen Hypertrophie und verzögert dadurch nicht den Zeitpunkt der Resektion. Tsuge et al. und Roche et al. beobachteten ebenfalls, dass Cyanoacrylat eine portale Venenokklusion verursacht, welche nach vier Wochen vollständig persistiert, während Gelfoam und Thrombin zur Rekanalisation führen können (80, 109, 110, 128). Dreißig Tage nach der Embolisierung mit Cyanoacrylat trat eine Volumenzunahme von 90% auf, nach Embolisierung mit Thrombin und Gelfoam® betrug die Volumenzunahme 43 Tage später nur 53 %. (8)

Zu einer dauerhaften Okklusion führt ferner eine Kombination aus PVA mit einer implantierten Spirale (coil). (1)

Ogasawara et al. nutzten absoluten Ethanol in verschiedenen Dosen bei Durchführung der PVE im Rattenmodell. (99) Er beschrieb, dass die Tiere mit den hohen Dosen in den ersten Tagen eine schnellere Volumenzunahme aufzeigten, sich die Ergebnisse insgesamt jedoch relativierten und die Werte zwischen den Gruppen gleich blieben. Die Mortalitätsraten lagen zwischen 16,7 und 30%. Er postulierte, dass eine Embolisierung mit absolutem Alkohol eine vergrößerte Leberrestfunktion bei exzessiverer Hepatektomie möglich macht. (99) In der Literatur werden Veränderungen in der Leberfunktion nach Embolisierung mit Ethanol beschrieben (99, 139). Die aufgeführten Mortalitätsraten von 16,7% (low dose) und 30% (high dose) sind trotzdem sehr hoch. Als sinnvoll wird Ethanolembolisierung zur Therapie des HCC beschrieben. (22)

## 5. 7. Fazit

Die eingangs gestellten Fragen können abschließend wie folgt beantwortet werden:

Die Technik der portalen Embolisation führten im Vergleich zur portalen Ligatur zum größeren Gewebzuwachs im nichtokkludiertem Bereich. Die histologische Auswertung zeigte zudem, dass es sich bei dem Gewebzuwachs um eine Leberzellhyperplasie und nicht um eine Hypertrophie handelt, womit von einer entsprechenden funktionellen Integrität ausgegangen werden kann. Ferner zeigte sich nach Embolisation ein geringerer Anteil fibrotischer und nekrotischer Areale im nichtokkludiertem Bereich. Dagegen zeigt sich eine um 30% gestiegene Fibrosierung des Lebergewebe im okkludierten (tumorösen) Leberbereich, welches ggf. einen tumorhemmenden Effekt haben könnte. Laborchemisch zeigte sich bei der portalen Embolisation im Vergleich zur portalen Ligatur ein vermindertes Auftreten von Leberschädigungsparametern. Somit ist die portale Embolisation im Hinblick auf das induzierte prospektive Leberrestvolumen und der damit erhaltenen Organfunktion bei späterer Resektion nicht nur effektiver als die portale Ligatur, sondern scheint auch für die Vorbereitung zur Leberteileresektion das atraumatischere Verfahren darzustellen. Dies ist für den tumorgeschwächten Patienten angesichts eines zweizeitigen Eingriffes von entscheidender Bedeutung.

Eine ausreichende Zellhyperplasie im nichtokkludiertem Leberanteil kann, zB. bei Tumorprogression während der Vergrößerung des prospektiven Leberrestvolumens, bzw. bei anfänglicher Inoperabilität, entscheidend für das Überleben des Patienten sein.

## 6. Zusammenfassung

Bis dato stellt die Resektion des tumorösen Leberareales mit ausreichend tumorfreien Resektionsrand die einzige kurative Therapie bei Lebermalignomen dar. Da hierbei bis zu 70% des Lebergewebes entfernt werden müssen, stellt die vorherige Vergrößerung des prospektiven Leberrestvolumens eine Möglichkeit dar, ein postoperatives Leberversagen zu verhindern. Dies wird z.B. durch eine präoperative Pfortaderokklusion erreicht. Hierbei werden die Pfortaderastligatur und die Pfortaderastembolisation praktiziert. Obwohl beide Verfahren zu einer leberregenerativen Antwort führen, herrschte bis dato Uneinigkeit über Effektivität und negativen pathophysiologischen Auswirkungen, da es hierzu keine vergleichende, experimentelle Studie, die der humanen Situation nahe käme, gab.

In der vorliegenden experimentellen Arbeit wurde die Effektivität von portaler Ligatur und portaler Embolisation im Minipig vergleichend untersucht, da das Minipig leberphysiologisch dem Menschen ähnlich ist. Hierbei konnte die Überlegenheit der Embolisation gegenüber der Ligatur aufgezeigt werden. Die Leberzellschädigungen waren sowohl nach Ligatur als auch nach Embolisation flüchtig, lediglich die Fibrosierung im okkludierten (tumorösen) Lappen war nach Embolisation ausgeprägter. Die starke Kollateralenbildung im Ligaturgebiet schränkt den gewünschten Effekt der Pfortaderligatur ein. Bei einer langstreckigen Embolisation trat hingegen keine pathophysiologisch relevante Kollateralisierung im Okklusionsgebiet auf. Der Hyperplasie-Atrophiekomplex zeigte, dass bei konstantem Lebergesamtvolumen eine Umverteilung der Leberlappenvolumina erfolgte, die Leberlappengewichte zeigten, dass die weiter distal zur Okklusion gelegenen Leberlappen stärker atrophierten. Somit ist die PVE der PBL im Hinblick auf Hypertrophie – und damit verbundener Regenerationsleistung im nichtokkludiertem Areal – überlegen. Die geringeren pathophysiologischen Reaktion führen zum Schluss, dass die Embolisation dabei das schonendere Verfahren ist.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass die portale Venenembolisation im Vergleich zur portalen Ligatur sinnvoller ist.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abdalla, E.K., M.E. Hicks, and J.N. Vauthey, *Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects*. Br J Surg, 2001. **88**(2): p. 165-75.
2. Adson, MA. *Resection of liver metastases: when is it worthwhile?* World J Surg (1987); **11**: 511-520
3. Altemeier WA, Gall EA, Zininger MM, Hoxworth PI., *Sclerosing carcinoma of the major intrahepatic bile ducts*. Arch Surg (1957); **75**:450-460
4. August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH., *Clinical perspective on human colorectal cancer metastasis*. Cancer Metastasis Rev (1984); **3**: 303-324
5. Azoulay D, Castaing D, Ahchong K, Adam R, Bismuth H, *A minimally invasive approach to the treatment of stenosis of the portal vein after hepatic transplantation*. Surg Gynaecol Obstet (1993); **176**: 599-601
6. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Lemoine A, Bismuth H, *Resection of Nonresectable Liver Metastases From Colorectal Cancer After Percutaneous Portal Vein Embolization*. Ann Surg (2000); **231**(4): 480-486
7. Azoulay D, Raccuia JS, Castaing D, Bismuth H, *Right portal vein embolization in Preparation for major hepatic resection*. J Am Coll Surg (1995); **181**: 267-269
8. Baere de T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V, *Preoperative portal vein embolization for extension hepatectomy indications*. Hepatology (1996); **24**: 1386-1391

9. Baere de T, Roche A, Vavasseur D, Therasse E, Indushekar S, Elias D, Bongel C, *Portal vein embolization: utility for inducing left hepatic lobe hypertrophy before surgery* Radiology (1993); **188**: 73-77
10. Beckurts KTE, Hölscher AH, Bauer TH, Siewert JR, *Maligne Tumoren der Hepaticusgabel – Ergebnisse der chirurgischen Therapie und Prognosefaktoren.* Chirurg (1997); **68**: 378-384.
11. Belgithi J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F, *Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis.* Ann Surg (1991); **214**: 114-117
12. Bengmark S, Ekberg H, Evander A, Klover-Stahl B, Tranberg KG, *Major Liver Resection for Hilar Cholangiocarcinoma.* Ann Surg (1988) Feb; **207**(2):120-125
13. Bengmark S, Hafstrom L, Jeppson B, Sundquist K, *Primary carcinoma of the liver: Improvement in sight?* World J Surg (1982); **6**: 54-60
14. Bismuth H, Adam R, Levi F et al., *Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy.* Ann Surg (1996), **224**: 509-522
15. Bismuth H, Chiche L, Castaing D, *Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in Noncirrhotic liver: experience with 68 liver resections.* World J Surg (1995); **19**: 35-41
16. Bismuth H, Majno PE, *Hepatobiliary surgery.* J hepatol (2000); **32**(Suppl): 208-224
17. Bismuth H, Nakache R, Diamond T., *Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma.* Ann Surg (1992); **215**: 31-38
18. Bloechle, C., U. Scheuerlen, T. Strate, A. Emmermann, J. Dimigen, and C. Zornig, *Validation of a novel score assessing porcine fitness under stress in experimental peritonitis.* Lab Anim Sci, 1997.

19. Boerma EJ. *Research into the results of resection of hilar bile duct cancer* Surgery 1990 Sept; **1083**:572-580
20. Boerma EJ, In Veenmann H, Zonen BV, eds. *The Surgical Treatment of Cancer of the Hepatic Duct Confluence. A Clinical, Anatomical and Experimental Study and Literature Survey* Wageningen: H Venmann and Sonen BV, (1983)
21. Brancatisano, R., A. Isla, and N. Habib, *Is radical hepatic surgery safe?* Am J Surg, 1998. **175**(2): p. 161-3.
22. Broering DC, *Experimentelle und klinische Untersuchungen verschiedener Strategien zur Induktion einer segmentalen Leberhyperplasie*. Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi im Fach Chirurgie. Fachbereich Medizin der Universität Hamburg, 2005.
23. Broering DC, Hillert C, Krupski G, Fischer L, Mueller L, Achilles EG, Schulte am Esch J, Rogiers X. *Portal vein embolization vs. Portal vein ligation for induction hypertrophy of the future liver remnant* J Gastrointest Surg, 2002. **6**(6)
24. Burkhard F, *Mikrobiologische Diagnostik* Thieme Verlag Stuttgart, New York (1992)
25. Cady B, Bonneval M, Fender HR: *Elective hepatic resection*. Am J Surg (1979); **137**: 521-524
26. Chalasani N, Balayut A, Ismail A et al., *Cholangiocarcinoma in patients with primary Sclerosing cholangitis: A multicenter case-control study*. Hepatology (2000); **31**: 7-11
27. Capman RW, *Risk factors for biliary tract carcinogenesis* AnnOncol (Suppl)(1999); **10**: 308-311
28. Chen MF, Hwang TL, Hung CF, *Human Liver Regeneration After Major Hepatectomy: A Study of Liver Volume by Computed Tomography*. AnnSurg (1991) Mar; **213** (3): 227-229



29. Chijiva K, Saiki S, Noshoro H, Kameoka N, Nakano K, Tanaka M, *Effect of preoperative portal vein embolization on liver volume and hepatic energy status of the nonembolized liver lobe in humans* EurSurg Res (2000); **32**(2): 94-99
30. Cole DJ, Ferguson CM, *Complications of hepatic resection for colorectal carcinoma Metastasis.* Am Surg (1992); **2**: 88-91
31. Delva E, Camus Y, Nordlinger B et al., *Vascular occlusions for liver resections: operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases.* Ann Surg (1989); **209**: 211-218
32. Didolkar MS, Fitzpatrick JL, Elias EG, et al., *Risk factors before hepatectomy, hepatic function after hepatectomy and computed tomographic changes as indicators of mortality from hepatic failure.* SurgGynaekol Obstet (1989); **169**: 17-26
33. Duncan JR, Hicks ME, Cai S-R, Brunt EM, Ponder KP, *Embolization of portal branches induces hepatocyte replication in swine: a potential step in hepatic gene therapy.* Radiology (1999); **210**: 467-477
34. Elias DX, Lasser P, Rougier P et al., *Frequency, technical aspects, results, and indications of major hepatectomy after prolonged intraarterial hepatic chemotherapy for initially unresectable hepatic tumors.* J Am Coll Surg (1995); **180**:213-219
35. Engstrom PF, *Cancer control objectives for the year 2000.* Prog Clin Biol Res. (1986); **216**:1-10
36. Farges O, Noun R, Belghiti J, *Vascular occlusion techniques for liver resections.* Ann Ital Chir (1997) Nov-Dec; **68**(6): 767-773
37. Fischer L, Sterneck M, *Invasive fungal infections in patients after liver transplantation.* Mycoses (2005) **48**: Suppl 1:27-35

38. Fong Y, *Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis* CA Cancer J Clin 1999 Jul-Aug; 49 (4): 231-255
39. Foster Jh, *Survival after liver resection for cancer.* Cancer (1979); **26**: 493-502  
Fortner JG, MacLean BJ, Kim DK, et al., *The seventies evolution in liver surgery for Cancer.* Cancer (1981); 47: 2162-2166
40. Fujii Y, Shimada H, Endo I, Kamiyama M, Kamimukai N, Tanaka K, Kunisaki C, Sekido H, Togo S, Nagashima Y, *Changes in clinicopathological findings after Portal vein embolization.* Hepatogastroenterology 2000; **47**(36):1560-1563
41. Gerard A, Pector JC, Bleiberg H, *Hepatic artery ligation or embolization and locoregional chemotherapy of liver metastases from colorectal cancer.* Gan To Kagaku Ryoho (1988) Aug; **15** (8Pt2):2351-2354
42. Gerhards MF, Gulik v. TM, Bosma A, Hoopen-Neumann t.H, Verbeek CM, Gonzalez GD, Wit d. LT, Gouma DJ, *Long – term Survival after Resection of Proximal Bile Duct Carcinoma (Klatskin Tumors).* World J.Surg (1999);**22**:91-96
43. Goto, Y., M. Nagino, and Y. Nimura, *Doppler estimation of portal blood flow after percutaneous transhepatic portal vein embolization.* Ann Surg, 1998. **228**(2): p. 209- 13.
44. Hanisch E, Hebgen SO, Heller K, Sanger P, Herrmann G, *Zur Segmentanatomie der Leber – eine sonomorphologische Sicht.* Der Chirurg (1999); **70**: 169-173
45. Hejna M, Pruckmeyer M, Raderer M, *The role of chemotherapy and radiation in the management of biliary cancer: A review of the literature.* Eur J Cancer (1998); **34**: 977-986
46. Helmberger T, *Interventional procedures for hepatic metastases.* Chirurg (2010) Jun; **81**(6): 542-50. Review. German.

47. Hodgson WJB, Morgan J, Byrne D, Delguercio LRM, *Hepatic resections for primary and metastatic tumors using the ultrasonic surgical dissector*. Am J Surg (1992); **163**: 246-250
48. Hodgson WJ, Friedland M, Ahmed T, Mittelmann A, Berman H, Katz S, Morgan J, Byrne D, *Treatment of colorectal hepatic metastasis by intrahepatic chemotherapy alone or as an adjuvant to complete or partial removal of metastatic disease*. Ann Surg (1986) Apr;**203**(4):420-425
49. Holm A, Bradley E, Aldrete JS, *Hepatic resection of metastasis from colorectal carcinoma: Morbidity, mortality, and patterns of recurrence*. Ann Surg (1989); **209**: 428-434
50. Honjo I, Kozaka S, *Extensive hepatectomy in two stages*. Operation (1961); **15**: 1001
51. Honjo I, Suzuki T, Ozawa K, Takasan H, Kitamura O, Ishikawa T, *Ligation of a branch of the portal vein for Karzinoma of the liver*. Am.J.Surg. (1975); **130**:296
52. Immamura H, Shimada R, Kubota M; Matsuyama Y, Nakayama A, Miyagawa SI, Makuuchi M, Kawasaki S, *Preoperative Portal Vein Embolization: An Audit of 84 Patients*. Hepatology 1999; **29**:1099-1105
53. Inoue K, Makuuchi M, Takayama T, Torzilli G, Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasasaki S, Konishi M, Kinishita T, Miyagawa S, Kawasaki S, *Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment of mass-forming type cholangiocarcinoma*. Surgery (2000) May; **127**(5): 498-505
54. Ishak KG, Anthony PP, Sobin LH, *Histological typing of tumours of the liver, 2<sup>nd</sup> edn*. Springer, Berlin Heidelberg, New York (1994)

55. Iwasaki Y, Okumura T, Ozaki A, Todoroki T, Takase Y, Ohara K, Nishimura A, Otsu H, *Surgical treatment for carcinoma at the confluence of the major hepatic ducts.* SurgGynecolObstet (1986)May; **162**(5):457-464
56. Iwatsuki S, Starzl TE, *Personal experience with 411 hepatic resections.* Ann Surg (1988; 208: 42-434
57. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, Tzakis AG, Van-Thiel DH, Carr B, Selby R, *Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma.* AnnSurg (1991); **214**: 221-228
58. Jamieson GG, Corbel L, Campion J; Launois B, *Major liver resection without a blood Transfusion: Is it a realistic objective?* Surgery (1992); **112**: 32-36
59. Jonas S, Bechstein WO, Kling N, Guckelberger O, Neuhaus P, *Therapie des primären Hepatozellulären Karzinoms.* Dtsch Med Wochenschr (1997); **122**: 617-620
60. Jonas S, Bechstein WO, Kling N, Neuhaus P, *Extent of resection in surgical therapy of central bile duct carcinomas.* Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd (1997); **114**: 1075-1077
61. Kaneko T, Nakao A, Takagi H. *Experimental studies of new embolizing material for Portal vein embolization* Hepatogastroenterology (2000) May-June; **47**(33): 790-794
62. Kawasaki S, Makuuchi M, Kakaza T, Miyagowa S, Takayama T, Kosuge T, Sugikaru K, Moriya Y, *Resection for multiple metastatic liver tumors after portal vein embolization* Surgery (1994) Jun; **115**(6): 674-677
63. Kawasaki S, Makuuchi M, Miyagawa S, Kakazu T, *Radical operation after portal embolization for tumor of the hilar bile duct.* J Am Coll Surg (1994); **178**: 480-486

64. Kin R, Iwamouri S, Saeki S, Nishimawari K, Akiyama H Nagusa Y, Sasao T, *Clinical observations of hepatic artery ligation in metastatic liver cancers*. Gan To Kagaku Ryoho (1988) Apr; **15**(1): 661-665
65. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S, *Preoperative portal Vein Embolization for Hepatocellular Carcinoma*. World J. Surg. 1986;**11**: 803-808
66. Klatskin G, *Adenokarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis*. Am J Surg (1965); **38**: 241-256
67. Kozaka S, *Extensive hepatectomy in two stages. An experimental study*. Arch, Jpn.Chir.(1963);**32**:99
68. Kubota S, Manns MP, *Das Gallenblasen- und Gallengangskarzinom*. Internist (2000), **41**:841-847.
69. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, Harihara Y, Takayama T, *Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors*. Hepatology (1997) Nov; **26**(5): 1176-1181
70. Kubicka S, Manns P, *Das Gallenblasenkarzinom*. Internist, Springer Verlag (2000); **41**: 841-847
71. Launois B, Terblanche J, Lakehal M, Catheline JM, Bardaxoglou E, Landen S, ChampionJP, Sutherland F, Meunier B, *Proximal bile duct cancer: High resectability rate and 5- year survival*. Ann Surg (1999) Aug; **230**(2):266-275
72. Lee KC, Kinoshita H, Hirohashi K, Kubo S, Ryutaro I, *Extension of Surgical Indications for Hepatocellular Carcinoma by Portal Vein Embolization*. World J. Surg.(1993); **17**:109-115

73. Lee YW, *Pulsed Doppler ultrasonographic evaluation of portal blood flow in dogs with experimental portal vein branch ligation.* J Vet Med Sci (1999); **61**(1): 59-61
74. Leese T, Bismuth H, *Surgical management of space-occupying lesions in the liver.* Baillieres Clin Gastroenterol (1989); **3**: 253-277
75. Lehmann KS, Frericks BB, Holmer C, Schenk A, Weihusen A, Knappe V, Zurbuchen U, Peitgen HO, Buhr HJ, Ritz JP, *In vivo of a therapy planning system for laser-induced thermotherapy (LITT) of liver malignancies.* Int J Colorectal Dis. (2011) Jun, **26**(6): 799-808
76. Liver cancer Study Group of Japan: Primary liver cancer in Japan: *Clinicopathologic features and results of surgical treatment.* Ann Surg.(19990);**211**: 277
77. Loffroy R, *Interventional radiology for hepatocellular carcinoma.* Minerva Gastroenterol Dietol (2011) Sep **57**(3): 299-309. Review
78. Lydakakis NJ, Sgourakis G, Dememadi G, Spentzouris N, Kontis A, Nestoridis J, *Preoperative main portal branch transection combined with liver locoregional transarterial neo and adjuvant immunochemotherapy for patients with hepatocellular carcinoma.* Hepatogastroenterology (2000); **47**(36): 1546-1554
79. Makuuchi M, Kosegawa T, Lygidakis NJ, *New possibilities for mayor liver surgery in patients with Klatskin tumors or primary hepatocellular carcinoma – an old problem revisited.* Hepatogastroenterology (1991)Aug;**38**(4):329-336
80. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, Yamazaki S, Hasegawa H, Ozaki H, *Preoperative portal embolization to increase safety of mayor hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: A preliminary report.* Surgery 1990; **107**: 521-527

81. Martin RC, *Hepatic tumor ablation: Cryo versus radiofrequency, which is better?* Am Surg (2006) May; **72**(5):391-2
82. Matsuoka T, *Experimental studies of intrahepatic portal vein embolization and embolic materials.* Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi (1989); **49**: 593-606
83. Michalopoulos GK, DeFrances MC, *Liver Regeneration.* Science (1997); **276**: 60-66
84. Michalopoulos GK, Zarnegar R, *Hepatocyte growth factor.* Hepatology (1992); **15**: 149-155
85. Musiani R, Bartoli R, Barlettani P, *Ligation of the hilar arteries in hemorrhages due to traumatic rupture of the liver.* Minerva Chir 1993 Apr 15; **48**(7): 317-323
86. Nagasue N, *Liver resection for hepatocellular carcinoma: indications, techniques, complications, and prognostic factors.* J-Hepatobiliary- Pancreat-Surg (1998); **5** (1): 7-1
87. Nagino M, Kamiya J, Kanai M, Katsuhiko U, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa M, Nimura Y. *Right trisegment portal vein embolization for biliary tract carcinoma: Technique and clinical utility.* Surgery 2000; **127**(2):155-160
88. Nagino M, Nimura Y, Hayakawa N, *Percutaneous transhepatic portal embolization using newly devised catheters: Preliminary report.* World J Surg (1993); **17**: 520-524
89. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Uesaka S, Kin Y, Hayakawa N, Yamamoto H, *Changes in hepatic lobe volume in biliary tract cancer patients after right portal vein embolization.* Hepatology 1995 Feb; **21**(2):434-439
90. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Uesaka K, Kin Y, Kutsuna Y, Hayakawa N, Yamamoto H, *Right or left trisegment portal vein embolization before hepatic trisegmentectomy for hilar bile duct carcinoma.* Surgery 1995; **117**:677-681

91. Nagino M, Tanaka M, Nishikimi M, Nimura Y, Kubota H, Kanai M et al., *Stimulated rat liver mitochondrial biogenesis after partial hepatectomy*. *Cancer Res* (1989); **49**: 4913-4918
92. Nagorney DM, van Heerden JA, Ilstrup MS, Adson MA. *Primary hepatic malignancy: Surgical management and determinants of survival*. *Surgery* (1989); **106**: 740-749
93. Neuhaus P, Blumhardt G, *Extendet bile duct resection – a new oncological approach to the treatment of central bile duct carcinomas? Description of main and early results*. *LangenbecksArchChir* (1994);**379**(2):123-128
94. Neuhaus H, Hoffmann W, *Hilar bile duct cancer: diagnostic and therapeutic strategies*. *Bildgebung* (1993) Apr; **60** Suppl 1: 51-56
95. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, *Hepatotomy of the liver- resection or transplantation?* *Langenbeck`s Arch Surg* (2000); **385**: 171-178
96. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, Lobeck H, Hintze N, *Extendet resections for hilar cholangiocarcinoma*. *AnnSurg* (1999)Dec;**230**(6): 808- 818; discussion 819
97. Neuhaus P, Jonas S, *Surgery for hilar cholangiocarcinoma - the German experience*. *J. Hepatobiliary Pancreat Surg* (2000); 7: 142-147
98. Nordlinger B, Parc R, Delva E, et al., *Hepatic resection for colorectal liver metastasis: Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients*. *Ann Surg* (1987); **205**: 256-263
99. Ogasawara K., Uchino J, Une Y, Fujioka Y, *Selective portal vein embolization with Absolute ethanol induces hepatic hypertrophy and makes more extensive hepatectomy possible*. *Hepatology* (1996)Feb; **23**(2): 338-345



100. Okuda K, Nakashima T, Kojiro M, Kondo Y, Wada K, *Hepatocellular carcinoma without cirrhosis in Japanese Patients*. *Gastroenterology* (1989); **97**: 140-146
101. Olak J, Wexler MJ, Rodriguez J, McLean AP, *Hepatic resection for metastatic disease*. *Can J Surg* (1986) **29**: 435-439
102. Perez-Rojas E, *Interventional radiology in oncology: Clinical management of patients undergoing transarterial chemoembolization for hepatic malignancies*. *Clin J Oncol Nurs*. (2012) Feb 1; **16**(1): 83-5
103. Pichlmayr R, Lamesch P, Weimann A, Tusch G, Ringe B, *Surgical treatment of Cholangiocellular carcinoma*. *World J Surg* (1995); **19**: 83-88
104. Pichlmayr R, Lehr L, Ziegler H, *Resection of juxtahilar bile duct carcinoma instead of palliative drainage of the biliary tract*. *Langenbecks Arch Chir* (1983), **359**: 275-288
105. Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, Oldhafer KJ, Maschek J, Tusch G, Ringe B, *Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience*. *Ann Surg* (1996); **224**: 628-638
106. Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, Coleman J, Piantadosi S, Yeo C, Lillemoe KD, Cameron JL, *Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival*. *Ann Surg* (1995), **221**: 788-798
107. Pogetti RS, Moore EE, Moore FA, Mitchell MB, Read RA, *Balloon tamponade for Biliary transfixing hepatic gunshot wounds*. *J Trauma* (1992) Nov; **33**(5): 694-697
108. Rich TA, *Chemoradiation for pancreatic and biliary tract cancer: current status of RTOG studies*. *Ann Oncol* (1999); **10**(suppl): 231-233

109. Roche A, Lasser P, Baere dT, Elias D, *L'embolisation portale préopératoire: un moyen efficace pour hypertrophier le foie sain et élargir les indications des réséctions hépatiques*. Chirurgie (1998); **123**: 67-73
110. Roche A, Lasser P, Baere d.T, Elias D, *Preoperative portal embolization: an effective means for inducing hypertrophy of the healthy liver and increasing indications for hepatic resection*. Chirurgie (1998) Feb; **123**(1):67-72;discussion73
111. Rous P, LarimoreLD, *Relation of the portal blood to liver maintenance: A demonstration of liver atrophy conditional on compensation*. J.Exp.Med. (1920); 31: 609-632
112. Saeger HD, Dobrowolski F, Naumann B, Wehrmann U, *Palliative Maßnahmen im hepatobiliopankreatischen System*. Chirurg (1999); **70**: 1402-1407
113. Savage Ap, Malt RA, *Elective and emergend hepatic resection. Determinants of Operative mortality and morbidity*. Ann Surg (1991); **214**: 689-695
114. Schäfer KC, Balog J, Szeaniszló T, Szalay D, Mezey G, Denes J, Bogner L, Oertel M, Takats Z, *Real time analysis of brain tissue by direct combination of ultrasonic surgical aspiration and sonic spray mass spectrometry*. Anal Chem (2011) Oct 15; **83**(20):7729-35
115. Schalm L, Bax HR, Mansens BJ, *Atrophy of the liver after occlusion of the bile ducts or portal vein and compensatory hypertrophy of the unoccluded portion and its clinical importance*. Gastroenterology (1956); **36**: 131-154
116. Seymour K, Charnley RM, Rose J, Baudoin CJ, Manas DM, *Extending the indications for curative liver resection by portal vein embolization*. Br J Surg 2000 Mar; **87**(3): 362-373
117. Scheele J, Stangl R, Altdorf-Hofmann A. *Hepatic metastases from colorectal carcinoma: Impact of surgical resection on the natural history*. Br J Surg (1990), **77**: 1241-1246

118. Shimamura T, Nakajima Y, Une Y, Namieno T, Ogasawara K, Yamashita K, Haneda T, Nakanishi K, Kimura J, Matsushita M, Sato N, Uchino J, *Efficiency and safety of preoperative percutaneous transhepatic portal embolization with absolute ethanol: A clinical study.* *Surgery* (1997); **121**: 135-141
119. Silen W, *Hepatic resection for metastases from colorectal carcinoma is of dubious Value.* *Arch Surg* (1989); **124**: 1021-1022
120. Sitzmann JV, Greene PS, *Perioperative Predictors of Morbidity Following Hepatic Resection for Neoplasm.* *AnnSurg* (1994); **219**(1): 13-17
121. Starzl TE, Pentum CW, Groth CG et al., *Alopecia, ascitis and incomplete regeneration after 85 to 95 percent liver resection.* *AmJSurg* (1975); **129**: 587-590
122. Takayama T, Makuuchi M, Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Inoue K, *Preoperative portal vein embolization.* *Am.Ital.Surg* (1997); Nov-Dec **68**(6): 745-750
123. Tanaka K, Nishimura A, Hombo K, Furoi A, Yamauchi T, Taira A, *The developement of a pyogenic liver abscess following radical resection of cholangiocellular carcinoma with ligation of the right hepatic artery: Report of a case.* *Surg Today* 1994; **24**(7): 659-662
124. Taub R, *Liver regeneration in health and disease.* *Clin Lab Med* (1996); **16**: 341-360
125. Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T et al., *Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection ofr locally advanced main hepatic duct carcinoma.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2000); **46**: 581-587
126. Tomimatsu M, Ishiguro N, Taniyai M, Okuda H, Saito A, Obata H, Yamamoto M, Takasaki K, Nakano M, *Hepatitis C virus antibody in patients with primary liver cancer (hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma) in Japan.* *Cancer* (1993); **72**: 683-688

127. Tsao JI, Loftus JP, Nagorney DM, Adison MA, Ilstrup DM, *Trends in Morbidity and Mortality of Hepatic Resection for Malignancy. A Matched Comparative Analysis.* AnnSurg (1994); **220** (2): 199-205
128. Tsuge H, Nimura H, Kawata N, Orita K, *Right portal vein embolization before extended right hepatectomy using laparoscopic catheterization of the ileocolic vein. A prospective study.* Surg Laparoscop Endoscop (1994); **4**: 258-263
129. Tsuzuki T, Ogata Y, Hosoda Y, *Hepatic resection upon patients with jaundice.* Surg Gynecol Obstet (1981); **153**: 387-391
130. Vauthey JN, Chaoui A, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangewej C et al., *Standardized measurement of the future remnant liver remnant prior to extended liver resection: Methodology and clinical associations.* Surg (2000); **127**: 512-519
131. Vetto JT, Hughes KS, Rosenstein R, Sugarbaker PH, *Morbidity and mortality of hepatic Resection for metastatic colorectal carcinoma.* Dis Colon Rectum (1990); **33**: 408-413
132. Vogl TJ, Balzer JO, Dette K, Hintze R, Pegios W, Maurer J, Keck H, Neuhaus P, Felix R, *Initially unresectable hilar cholangiocarcinoma: hepatic regeneration after transarterial embolization.* Radiology (1998)Jul;**208**(1):217-222
133. Vogl TJ, Mack MG, Eichler K, Zangos S, Naguib NN, Gruber-Rouh T, *Chemoperfusion and embolization in the treatment of liver metastases.* Rofo (2011) Jan; **183**(1): 12-23
134. Wang YJ, Lee SD, Shyu J, Lo KJ, *Clinical experience in 126 patients with tissue-proved proximal cholangiocarcinoma.* J Gastroenterol Hepatol (1994); **9**: 134-137
135. Wilker DK, Izbicki JR, Rohloff R, Knoefel WT, Mandelkow H, SchweibererL, *Is aggressive surgical palliation of proximal bile duct cancer with involvement of both main hepatic ducts worthwhile?* HPB Surg (1992) Jun; **5**(4): 235-249

136. Wolfe K, *Plastic embaddet hearts; cleared and corrodet specimens*. AMA Arch Pathol (1956); **61**(2): 153-158
137. Wong JS, Lee KF, Cheung YS, Chong CN, Wong J, Lai PB, *Modification of right hepatectomy results in improvement in improvement outcome: A retrospective comparative study*. HPB Oxford (2011) Jun; **13**(6): 431-7
138. Yamakado K, Hirano T, Kato N, et al., *Hepatocellular carcinoma: Treatment wit a combination of transcatheter arterial chemoembolization and transportal ethanol injection*. Radiology (1994); **193**: 75-80
139. Yamakado K, Takeda K, Nishide Y, Jin J, Matsumura K, Nakatsuka A et al., *Portal vein embolization with steel coils and absolute ethanol: A comperative experimental study with canine liver*. Hepatology (1995); **22**: 1812-1818
140. Yamanaka N, Okamoto E, Kawamura E, Kato T, Oriyama T, Fujimoto J, Furukawa K, Tanaka T, Tomoda F, Tanaka W, *Dynamics of normal and injured human liver Regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function*. Hepatology (1993) Jul; **18**(1): 79-85
141. Yokoyama I, Carr B, Saitsu H, Iwatsuki S, Starzl TE, *Accelerated growth rates of Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation*. Cancer (1991); **68**: 2095-2100
142. Zangos S, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Balzer J, Vogl TJ et al., *Transarterial chemoembolization (TACE) of liver metastases. A palliative therapeutic approach*. Radiologe (2001) *41*(1): 84-90
143. Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, Ma ZC, Xu DB, Bao YM, Yang R, Zhang M, Zhou M, *Hepatic artery ligation and infusion chemotherapy for unresectable primary live cancer*. Chin Med J (Engl) 1991 Oct; **104** (10): 846-850

## 8. Anhang

### 8.1. Glossar

Folgende Abkürzungen wurden verwendet:

A-Gruppe	- Arterienligaturgruppe
ABL	- arterial branch ligation, Ligatur der A. hepatica
BA	- Bindegewebsanteil
bzw.	- beziehungsweise
CO <sub>2</sub>	- Kohlendioxid
cm	- Zentimeter
E-Gruppe	- Pfortaderembolisationsgruppe
EKG	- Elektrokardiogramm
F	- French
g	- Gramm
h	- Stunde
HF	- Herzfrequenz
i.m.	- intramuskulär
i.v.	- intravenös
K-Gruppe	- Kontrollgruppe (Scheinoperation)
kg	- Kilogramm
KG	- Körpergewicht
LGI	- Lebergewichtsindex

LL	– linkslateraler Leberlappen, Segmente II und III
LM	– linksmedialer Leberlappen, Segment IV
MAP	– mittlerer arterieller Druck
mmHg	– Millimeter Quecksilbersäule
min.	– Minute
mg	– Milligramm
Mw	– Mittelwert
n	– Anzahl
Non-OKK	– nicht-okkludiertes Leberareal
OKK:	- okkludiertes Leberareal
OP	– Operation
O <sub>2</sub>	– Sauerstoff
o.g.	– oben genannte
P-Gruppe	– Pfortaderligaturgruppe
P	- Alphafehler
PBL	– portal branch ligation, Pfortaderligatur
Prospektives Leberrestvolumen	– notwendiges Mindestvolumen zur Vermeidung eines Lebersagens nach Teilresektion
PVE	– portal vein embolization, Pfortaderembolisation
RI	– Resistance-Index
RL	– rechtslateraler Leberlappen, Segmente VI und VII
RM	– rechtsmedialer Leberlappen, Segmente V und VIII
S-Gruppe	– Scheinoperationsgruppe (Kontrollgruppe)
s	- Sekunde
SLG	- Standartlebergewicht
SLV	– Standartlebervolumen

- T0 – Zeitpunkt vor der Intervention (1. OP)
- T1 – Zeitpunkt 1h nach Intervention (1. OP)
- T2 – Zeitpunkt 28 Tage nach Intervention (2. OP)
- TAE – Transarterielle Embolisation

UICC = Union Internationale Contre le Cancer, Internationale Vereinigung gegen Krebs

vs. – versus

z.B. – zum Beispiel

ZVD – Zentralvenöser Druck / zentraler Venendruck



## 8.2. Befindlichkeitskala der Tiere

Tab.1a

Lebensbedingungen der Versuchstiere

### 1. Einzel-/Gruppen-Haltung

Gruppenhaltung	2 Punkte
Einzelhaltung mit Kontakt zu Artgenossen	1 Punkt
Einzelhaltung ohne Kontakt zu Artgenossen	0 Punkte

### 2. Strukturierung der Umgebung/Beschäftigungsmöglichkeiten

Einstreu	2 Punkte
Etwas Stroh	1 Punkt
Andere Materialien (Reifen/Ketten)	1 Punkt
Kein Spielzeug	0 Punkte

### 3. Käfiggrundfläche pro Versuchstier

> 2qm / Tier	1 Punkt
< 2qm / Tier	0 Punkte

### 6. Trennung der Liegeflächen vom Kotplatz durch das Tier

Das Tier trennt die Liegeflächen vom Kotplatz	1 Punkt
Das Tier trennt die Liegeflächen nicht vom Kotplatz	0 Punkte

### 7. Stalltemperatur

16-23 °C	2 Punkte
----------	----------

12-15 °C	1 Punkt
24-28 °C	1 Punkt
< 12 °C oder > 28 °C	0 Punkte

8. Relative Luftfeuchtigkeit im Stall

60-80%	2 Punkte
81-90%	1 Punkt
30-59%	1 Punkt
<30% oder 90%	0 Punkte

Tab. 1b

Befinden der Versuchstiere

9. Körpergewicht (Entwicklung des Gewichts im Vergleich zum Vortag)

Zunahme des Körpergewichts	4 Punkte
Keine Veränderung des Körpergewichtes	2 Punkte
Abnahme des Körpergewichts	0 Punkt

2. Rektale Körpertemperatur

38.3 °C – 39.3 °C	3 Punkte
37.5 °C – 38.2 °C und 39.4 °C – 40.0 °C	1 Punkt
< 37.5 °C und > 40.0 °C	0 Punkt

10. Herzfrequenz

(ohne vorherige Erregung des Tieres durch Manipulation)

60-120 Schläge/min	3 Punkte
40-59 und 121-140 Schläge/min	1 Punkt
< 40 und > 140 Schläge/min	0 Punkte

11. Atemfrequenz

(ohne vorherige Erregung des Tieres durch Manipulation)

15-30 Atemzüge/min	3 Punkte
10-14 und 31-40 Atemzüge/min	1 Punkt
< 10 und >40 Atemzüge/min	0 Punkte

12. Schleimhäute

Physiologisch (rosig) 3 Punkte

Abnorm (gerötet, anämisch, zyantotisch, ikterisch) 0 Punkte

6. Bauchdeckenspannung

Physiologisch (weich) 4 Punkte

Peritonismus 0 Punkte

13. Umfangsvermehrung des Abdomens

Nicht vorhanden 3 Punkte

Vorhanden 0 Punkte

8. Defäkation

Ja 3 Punkte

Nein 0 Punkte

9. Harnabsatz

Ja 3 Punkte

Nein 0 Punkte

10. Futteraufnahme

Vollständige Aufnahme des angebotenen Futters 4 Punkte

Partielle Aufnahme des angebotenen Futters 1 Punkt

Keine Futteraufnahme 0 Punkte

11. Wasseraufnahme	
Ja	3 Punkte
Nein	0 Punkte
12. Teilnahme an der Umwelt	
Normale Aktivität (gelassen, neugierig)	4 Punkte
Hypersensitiv (schreckhaft, aggressiv)	3 Punkte
13. Körperhaltung	
Physiologisch	3 Punkte
Abnorm (aufgezogene Bauchdecke, gekrümmter Rücken, Seitenlage, Auftreiben sehr mühevoll, Hundesitzstellung über längere Zeit)	0 Punkte
14. Gang	
Normal	3 Punkte
Gestört (klamm, steif, unkoordiniert, Lahmheit Wegschleudern einzelner Gliedmaßen)	0 Punkte
15. Stimmliche Äußerung	
Normal (gelegentliches Quicken, Schreien, Gurren)	3 Punkte
Abnorm (gellendes Schreien, tonloses Stöhnen, Zusammenpressen der Schnauze verbunden mit Zähneknirschen)	0 Punkte
16. Sozialverhalten	
Interesse an Artgenossen vorhanden	2 Punkte
Interessenlosigkeit	0 Punkte

### 8.3. Materialliste

Hersteller: Materialbezeichnung/Referenz-Nummer

#### Abdeckungen:

3M (3M Health Care D- 46325 Borken, Germany)	:	U- Tuch, 228x260 cm, Ref. Nr.: 9045
Hartmann (Paul Hartmann AG, D-8922 Heidenheim, Germany)	:	Instrumententischbezug „Foliodrape“, 80x145 cm, Nr.: 258 300/1
Johnsen&Johnsen (Ethicon GmbH Oststr. 1, 2844, Norderstedt, Germany)	:	Lochtuch „Surgidape“, 79x90 cm Nr.: M687590
Sengewald (Sengewald, Klinkprodukte GmbH D-83101 Rohrdorf, Germany)	:	Klebetuch, 175x240 cm Ref.Nr.: 538893

#### Verbandstoffe

Beese (Karl Beese GmbH&Co D-22885 Barsbüttel, Germany)	:	Bauchtücher, 45x45 cm Ref.Nr.: 1538
Beiersdorf (Beiersdorf S.A., E-08310 Argentona, Spain)	:	Leukoplast hospital 2,5 cm Nr.: 10237
Fuhrmann (Fuhrmann Verbandstoffe GmbH, Gewerbegebiet Börlingen 139, 53804 Much, Germany)	:	Schlinggazetupfer Art.Nr.: 32031
Hartmann (Paul Hartmann AG, D-89522 Heidenheim, Germany)	:	Präpariertupfer Nr. 3 Nr.: 450 103/1
	:	Mullkompressen 10x10 cm Nr.: 401 725/4

## **Punktionsmaterial**

<b>Arrow</b> (Arrow Int. Inc., 1600 Providence Highway Walpole, MA 0281, USA)	:	Winged Infusion Set 8 inch lenght, $\frac{3}{4}$ inch (19mm) Ref. Nr.: AP-04024
<b>Bard Lumen</b> (Bard benelux N.V. technologielaan 11 B-3001 Leuven, Belgium)	:	Titan Low-Profile-Portimplant 6,6F; ø 1,0mm Ref.Nr.: 0606200
<b>Becton / Dickinson</b> (Becton Dickinson AG, Immengasse 7, P.O. 4002, Basel, Switzerland)	:	Injektionskanülen Nr. 1 (gelb) Ref.Nr.: 301300
	:	Injektionskanülen Nr. 2 (grün) Ref.Nr.: 304432
	:	Butterfly-Kanülen Ref.Nr.: 387455
	:	Venenverweilkanüle (blau) Ref.Nr.: 391461
	:	Venenverweilkanüle (rosa) Ref.Nr.: 391462
<b>Braun cm</b> (B. Braun Melsungen AG, D-34209 Melsungen, Germany)	:	3-lumiger ZVK „Certofix Trio Sb730“, 7Fx30 ø 1,3mm Ref.Nr.: 4163303
<b>Disponedica</b> (Disponedica, 2204 Hamburg, Germany)	:	Katheter-Schleusen, 8F, 14cm Ref.Nr.: 088408
<b>Terumo</b> (Terumo Europe N.V., 3001 Leuven, Belgium)	:	Katheter-Schleusen, 4F, 10cm Ref.Nr.: RS*C40K10NR
<b>Vygon</b> (Vygon, BP 7-95440 Ecoeu, France)	:	Seldinger-Arterienpunktions-Set 18G-10 cm Ref.Nr.: 11511

## Nahtmaterial

Braun (B. Braun Melsungen AG D-34209 Melsungen, Germany)	:	Gefäßzügel „Mediloops mini“ rot Ref.Nr.: VI 001-1-110
	:	Gefäßzügel „Mediloops mini“ blau Ref.Nr.: VI 001-1-120
	:	Miralene, 3/0 DRT 26, 75 cm Ref.Nr.: C 0963348
Ethicon (Ethicon GmbH, Oststr.1 22844 Norderstedt, Germany)	:	PDS II, 7/0 BV-1/BV-1 Ref.Nr.: Z 162 E
	:	Prolene 2/0 JB, 75 cm Ref.Nr.: 8833 H
	:	Prolene 3/0 JB, 75 cm Ref.Nr.: 8832 H
	:	Prolene 4/0 JB, 75 cm Ref.Nr.: 8831 H
	:	Prolene 5/0 C-1, 75 cm Ref.Nr.: 8890 H
	:	Prolene 6/0 C-1, 75 cm Ref.Nr.: 8889 H
	:	Vicryl CT-1 plus, 8x45 cm Ref.Nr.: V 740 G
	:	Vicryl CT-1 plus, 90 cm Ref.Nr.: V 347 H
	:	Vicryl 2/0 Ligaturen, 5x75 cm Ref.Nr.: V 1216 H
	:	Vicryl 3/0 Ligaturen, 5x75 cm Ref.Nr.: V 1215 H
:	Vicryl 3/0 JB, 90 cm Ref.Nr.: V 2420 H	



## **Sterile Verbrauchsmaterialien**

<b>Becton/Dickinson</b> (Becton Dickinson AG, Immengasse 7, P.O. 4002, Basel, Switzerland)	:	10-ml-Spritzen Ref.Nr.: -
	:	20-ml-Spritzen Ref.Nr.: -
<b>Biomet Merck</b> (Biomet Merck Deutschland GmbH Gustav-Krone Stra2, 14167 Berlin, Germany)	:	Kamera-Abdeckfolie, 13x250 cm Ref.Nr.: 35-713
<b>Braun</b> (B. Braun Melsungen AG, D-34209 Melsungen, Germany)	:	3-Wege-Hähne blau Ref.Nr.: 4602-9
	:	Absaug Schlauch „Vacufix“ Ref.Nr.: U 541 3067
	:	Perfusorleitung 150 cm Ref.Nr.: 872293/5
	:	Perfusorspritzen 50 ml Ref.Nr.: 8728852 F
	:	Einmalskalpelle Nr.: 05518040
<b>Codan</b> (Codan Vertrieb GmbH&CoKG D-56218 Mühlheim-Kehrlieh, Germany)	:	Infusionsbestecke Nr.: 434274
	:	Codan-Spike Ref.Nr.: 165260
<b>Davis &amp; Geck</b> (B.Braun-Vertrieb GmbH 34283 Spangenberg, Germany)	:	Hautklammergerät (einweg) Ref.Nr.: 101821/3
<b>Devon</b> (PO Box 1274 Buffalo, New York, 14240-1274 USA)	:	Diathermie-Reiniger „Tipolisher“ Ref.Nr.: 31142717

Feather Feather Medizin AG, Wankelstr. 60, D-50996 Köln, Germany)	:	Skalpell-Klingen Nr. 20 Ref.Nr.: 0201000020
Kimberly-Clark (Kimberly-Clark GmbH, D-56218 Mühlheim-Kehrllich, Germany)	:	OP-Kittel, XL Ref.Nr.: 90143
Lo-Contour/Murphy (Mallinckrodt Medical Cornamaddy Athlone, Co. Westmeath, Ireland)	:	Endotrachealtuben 5,5 Ref.Nr.: 301-55
Medex Medical (Medex Medical GmbH, Alter Kirchweg 68, 40880 Ratingen, Germany)	:	Monitoring-Set Ref.Nr.: SX 560804
Radiometer (Radiometer Niederlassung Hamburg Cuxhavener Str. 36, 21149 Hamburg, Germany)	:	BGA-Spritzen „Pico 50“ Ref.Nr.: 956-552
Regent (Regent, Broxbourne, EN 10, 6LN, UK)	:	Handschuhe „Biogel“, puderfrei, Gr 7 ½ Ref.Nr.: 82275
	:	Handschuhe „Biogel“, puderfrei, Gr 8 Ref.Nr.: 82280
Sarstedt (Sarstedt Aktiengesellschaft&Co D-83101 Rohrdorf, Germany)	:	Multiadapter Ref.Nr.: 141205
Sherwood (Sherwood Mediacal, Tullamore, Ireland)	:	Saugeransatz, ø 7,5 mm Ref.Nr.: 8888-502005
Smith & Nephew (Smith-Nephew Medical Limited Hull Hu 3,2Bn, England)	:	Opsite-Folie transparent, 15x28 cm Ref.Nr.: 01282447

## Unsterile Verbrauchsmaterialien

<b>Chromogenix</b> (Chromogenix AB, Taljegardsgartan 3 S-43153 Möludal, Sweden)	:	Endotoxin free Tube Ref.Nr.: 822312
<b>Dahlhausen</b> (P.J. Dahlhausen & Co.GmbH, Emil-Hoffmann-Str. 53 Köln, Germany)	:	EKG-Elektroden Ref.Nr.: 4050
<b>Dexter</b> (Medialis, Medizintechnik Krauth Königsreihe 22, 22041 Hamburg, Germany)	:	Fleece-Einlage für Instrumentencontainer, 30x50 cm Nr.: 59791
<b>Hartmann</b> (Paul Hartmann AG D-89522 Heidenheim, Germany)	:	Zellstoff „Pehazell“ Ref.Nr.: -
<b>3M</b> (3M Health Care D-46325 Borken, Germany)	:	Indikator-Tape Nr.: 1222
<b>Johnson &amp; Johnson</b> (Ethicon GmbH, Oststr. 1, 22844 Norderstedt, Germany)	:	OP-Haube „Surgine All“ Ref.Nr.: 42073
	:	Gesichtsmaske „Surgine II“ Ref.Nr.: 4230
<b>Maersk Medical</b> (Maersk Medical, 3390 Hundestedt, DK)	:	Absaugkatheter gerade (16 Char.), 60 cm Ref.Nr.: 05116049
<b>Nolge Nunc Int.</b> (Nolge Nunc International, Denmark)	:	Nunc-Röhrchen (Cryo-Tube). 1,8 ml Nr.: 375418
<b>Safeskin</b> (Safeskin Corp., San Diego, California, 92130 USA)	:	Handschuhe „Satin plus“ Ref.Nr.: SP 2330 E
<b>Sakura</b> (Sakura Finetek Europe B.V., P.O. Box 40, 2380 AA Zoterwonde, Nederlands)	:	Tissue-Tek Nr.: 4583
<b>S-Monovette</b> (S-Monovette Sarstedt AG&Co D-51588 Nürnbergrechts, Germany)	:	Monovetten blau, 5 ml Ref.Nr.: 051071
	:	Monovetten ETDA, 2,7 ml Ref.Nr.: 051067

	:	Monovetten EDTA, 9 ml Ref.Nr.: 021066001
	:	Monovetten Serum, 7,5 ml Ref.Nr.: 011601
	:	Monovetten Plasma, 5,5 ml Ref.Nr.: 031629
Valleylab (Valleylab Inc., Boulder, Co 80301-3299, USA)	:	Patienten-Elektroden+Kabel Ref.Nr.: E-7509 B

### Desinfektion:

Bode (Bode Chemie Hamburg, PSF 540709, 22507 Hamburg, Germany)	:	Cutasept gefärbt Ref.Nr.: 10380
	:	Sterilium 1000 ml Ref.Nr.: 10660
Henkel (Henkel Hygiene GmbH, PSF 130406 Düsseldorf, Germany)	:	Secusept 6l Ref.Nr.: UN 3267
Schülke & Mayer (S&M) (Schülke&Mayer GmbH, D-2844 Norderstedt, Germany)	:	Antifekt 1l PZN: - 2185015

### Medikamente:

Asta Medica (Asta Medica AWD GmbH, 60314 Frankfurt, Germany)	:	Akrinor Reg.Nr.: A 353
Astra (Astra GmbH, 22876 Wedel, Germany)	:	Nobecutan-Spray, Sprühverband PZN: -2096317
Atarost (Atarost GmbH, Am Bahnhof 76, 27239 Twistringen, Germany)	:	Ketamin 10% Zul.Nr.: 29819.01.00
Baxter (Baxter Deutschland GmbH, D-85716 Unterschleißheim, Germany)	:	Isotone Kochsalzlösung 0,9% (Beutel), 500 ml Art.Nr.: B 1323 G

<b>Bracco-Byle Gulden</b> (Bracco-Byle Gulden, 78467 Konstanz, Germany)	:	<b>Solutrast 300, 50 ml</b> Zul.Nr.: 292730100
<b>Braun</b> ((B. Braun Melsungen AG, D-34209 Melsungen, Germany)	:	<b>Atropin 0,5 mg</b> Reg.Nr.: 46434
	:	<b>Natriumbicarbonat 8,4%, 250 ml</b> Zul.Nr.: 67239680100
	:	<b>Isotone Kochsalzlösung 0,9% (Flaschen), 500 ml</b> Art.Nr.: 3700445
	:	<b>Rheohes (HES 6% (Beutel)), 500 ml</b> Art.Nr.: 03301648
<b>Büsing &amp; Fisch</b> (Büsing&Fisch GmbH&Co., Gesellschaftsbereich Chemikalien, 26125 Oldenburg, Germany)	:	<b>Formaldehydlösung 3,5%, 1l</b> Kat.Nr.: 21108
<b>CuraMed</b> (CuraMed Pharma GmbH, PSF 410229, 76202 Karlsruhe, Germany)	:	<b>Neostigmin 0,5 mg</b> Reg.Nr.: ETI 3L 391
	:	<b>Pancuronium</b> Zul.Nr.: 29820.00.00
<b>Delta-Pharma</b> (Delta-Pharma GmbH, 72793 Pfullingen, Germany)	:	<b>Glucose 20% (Flaschen), 500 ml</b> Zul.Nr.: 49999799
<b>Du Pont Pharma</b> (Du Pont GmbH, Du Pont-Str. 1, 61352 Bad Homburg v.d.H., Germany)	:	<b>Narkanti</b> Reg.Nr.: 10728
<b>Fresenius</b> (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Germany)	:	<b>HES 10% (Flaschen), 500 ml</b> PZN-Nr.: 21 98822
<b>Grünenthal</b> (Grünenthal GmbH, PSF 500444, Aachen, Germany)	:	<b>Penicillin</b> Zul.Nr.: 67358880000
<b>Hoechst</b> (Hoechst AG, 65926 Frankfurt a.M., Germany)	:	<b>Aterenol 1ml</b> Reg.Nr.: A 260
	:	<b>Suprarenin, 10 Amp./1ml, 1:1000</b> Reg.Nr.: S-225-1
<b>Hoechst Roussel Vet.</b> (Hoechst Roussel Vet. Vertriebs GmbH,	:	<b>T 61, 50 ml</b> BGA-Reg.: T 331

D-85716 Unterschleißheim, Germany)

<b>Janssen-Cilag</b> (Janssen-Cilag GmbH, 41457 Neuss, Germany)	:	Stresnil 40 mg/ml BGA-Reg.Nr.. St 470
	:	Fentanyl 0,5 mg Zul.Nr.: 67622820000
<b>Pharmacia &amp; Upjohn</b> (Pharmacia&Upjohn GmbH, 91051 Erlangen,Germany)	:	Isotonische Kochsalzlösung 1-Liter-Flaschen Nr.: SN-881504
<b>Ratiopharm</b> (Ratiopharm GmbH, 89070 Ulm, Germany)	:	Diazepam-Injektionslösung Zul.Nr.: 148900000
	:	Heparin-Natrium 250.000. i.E./10ml Zul.Nr.: -
	:	Novaminsulfon-Zäpfchen Reg.Nr.: 45998
<b>Roche</b> (Hoffmann-La Roche AG, Emil-Barell-Str. 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germany)	:	Anexate 0,5 mg Zul.Nr.: 14747.000.00
	:	Dormicum 15 mg/3ml Zul.Nr.: 4119.01.00
<b>Sanavita</b> (Sanavita Gesundheitsmittel GmbH&Co.KG, D-59368 Werne, Germany)	:	Streptomycin Zul.Nr.: 6289153.00.00
<b>Solvay-Arzneimittel</b> (Solvay-Arzneimittel GmbH, Hans-Böckler-Allee 20 30173 Hannover, Germany)	:	Dopamin 500 mg/50ml Zul.Nr.: 11934.01.00
<b>Zeneca</b> (Zeneca GmbH, Otto-Hahn-Str. 1, 68723 Plankstadt, Germany)	:	Disprovan 1% (Profol), 5x20 ml Zul.Nr.: 31362.00.00

## Geräte:

Braun (B.Braun Melsungen AG, D-34209 Melsungen, Germany)	:	Perfusoren „fm“ und „VI“
Carolina med. Electronics (Carolina med. Electronics, P.O. Box 307, King NC, 27021 U.S.A.)	:	Flußmeßgerät „Cliniflow II“
Datex-Ohmeda (Datex-Ohmeda Division, Helsinki, Finnland)	:	Tonometrie-Gerät „Tonocap“
	:	Monitor „ASB“
Henkel (Henkel Hygiene GmbH, PSF 130406 Düsseldorf, Germany)	:	Instrumenten-Wanne „Secusept“, 8 l
Hoyer (Hoyer Bremen, Parkallee 44, Bremen, Germany)	:	Beatmungsgerät „Bennet“, Model MA-1B
Kamei (Kamei & Co KG Heinrichswinkel 2 D-38448 Wolfsburg, Germany)	:	Sauerstoff-Flaschenhalterung
Maquet (Stierlen-Maquet AG, PSF 2162, D-Rastadt, Germany)	:	Instrumententisch
	:	OP-Tisch mit Lafette
Medap (Medap, Bad Homburg v.d.H., Germany)	:	Elektrosauger, Nr.: SPS 3712
Philips (Philips, Holland)	:	Röntgen-Bildwandler „C-Bogen“, Practix, P.T.B. Zul.Nr.:08059
Radiometer (Radiometer GmbH, PSF 3, 47862 Willick, Germany)	:	BGA-Auswertungsgerät „ABL 700“
TransMed (Dr. Gessler-Str. 37 D-93051 Regensburg)	:	Druckmanschetten für Infusionsbeutel
Valleylab (Valleylab Inc., Wichmannstr. 4, 22607 Hamburg, Germany)	:	Diathermiegerät „Valleylab Force II“

Unbekannt : Infusionsständer  
: Infusionshalterugen  
: Stethoskop  
: Führungsdraht für Endotrachealtuben

### **Laborbedarf**

Carl Roth GmbH&Co. : Rotihistol  
(Carl Roth GmbH&Co., 76185 Karlsruhe)

Hettich : Zentrifuge „Hettich Rotanta/RP Universal 30 RF  
(A.Hettich, D-7200 Tuttlingen)

Merck : Eosin G (gelblich)  
(Merck, D-61 Darmstadt)

Sigma Diagnostics : Mayer's Hämatoxilin Solution  
(Sigma Diagnostics, St. Louis, Mo  
63178 U.S.A.)

Technicon : Autotechnicon (serial number: 6600)  
(The Technicon Company,  
Chonncey, NY, U.S.A.)



## 8. 4. Instrumente

### Zwei Siebe (Nr.1)

Anzahl pro Sieb:	Instrument:	
2	scharfe Haken	
1	große Bulldog-Klemme gerade	(AD Krauth)
1	große Bulldog Klemme gebogen	(AD Krauth)
1	großer Roux - Haken	(Aesculap BT 32)
1	kleiner Roux - Haken	(Aesculap BT 19)
1	Blasenhaken	(Aesculap EL 872)
1	20er Skalpellgriff	
2	Mikulic - Klemmen	(AD Krauth BJ 313)
2	Rochester – Klemmen	
1	Bischoff – Klemme	(Philing-PHILA 34-2563)
1	Pott – Klemme	(Aesculap FB 455)
1	Nadelhalter fein	(Aesculap BM 51)
1	Nadelhalter mittel	(Diamond-Jaw 0340)
1	Nadelhalter grob	(AD Krauth 95/5)
1	Gefäßschere	(AD Krauth U-1)
1	Gefäßschere	(AD Krauth U-8)
1	Gefäßschere	(AD Krauth U-18)
1	Metzenbaum-Schere	(Aesculap BC 277 B)
1	Majo-Schere	(Aesculap BC 554)
3	Kocherklemmchen	(Aesculap BH 614)
3	Backhausklemmen scharf	(AD Krauth BF 432)
1	Torneque+Gummimuffe	
2	chirurgische Pinzetten	(W.Link 52-1304 S)
3	anatomische Pinzetten	(AD Krauth 35-1802)
1	Valleylab-Diathermie-Handriff	
2	Petrischalen	
3	Overholt	(Aesculap BJ 21)
2	Overholt	(Aesculap BJ 82)
4	Thoraxklemme lang	(AD Krauth 02.0024)
2	Thoraxklemme kurz	(eq 202020)

## Ein Sieb (Nr. II)

<u>Anzahl pro Sieb:</u>	<u>Instrument:</u>	
2	Spülbecher	
1	Lampengriff	
2	Mikulic – Haken	(AD Krauth BT 623)
1	Hakensystem	(Maritim-Arm D DBP Nr.: 2717828)
1	Maßband	
1	Silberdraht, 15 cm	

## Zusatzinstrumente:

<u>Anzahl:</u>	<u>Instrument:</u>	
2	Pott-Schere	(AD Krauth U-22)
6	Cysticus-Klemmen	(W. Link 74-2510 S)

## **8. 5. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Lutz Fischer für seine engagierte und unkomplizierte Endbetreuung der Promotion, sowie für seinen Rat und die methodischen Hinweise.

An zweiter Stelle möchte ich dem ehemaligen Direktor der Klinik für Hepatobiliäre und Viscerale Transplantationschirurgie, Herrn prof. Dr. med. Dr. h.c. Xavier Rogiers für die Ermöglichung und Unterstützung der Promotion in seiner Klinik danken.

Herrn Prof. Dr. med. Dieter C. Bröring danke ich für die Betreuung des Dissertationsprojektes während der Tierversuche.

Herrn PD Dr. med. Lars Müller danke ich für die unverzichtbare Unterstützung im Labor.

Herrn Prof. Dr. med. Knut Helmke danke ich für die stets freundliche Unterstützung bei der Auswertung der sonographischen Daten.

Herrn Prof. Dr. med. Gerrit Kupski-Berdien sowie Herrn Dr. med. Oliver Wittkugel danke ich für die Erstellung der Angiographien und die Durchführung der Embolisationen in dieser Studie.

Herrn PD Dr. med. Kluth danke ich für die Bereitstellung der technischen Gerätschaften zur histologischen Auswertung.

Herrn Dr. med. vet. J. Dimigen und seinen Mitarbeitern danke ich für die kompetente Betreuung der Tiere sowie die Unterstützung während der tierexperimentellen Arbeit.

Bei den Mitarbeitern des chirurgischen Forschungslabors, insbesondere Frau Brillhof und Frau C. Lippke, möchte ich mich für die Anleitung und Hilfestellung im labortechnischen Bereich bedanken.

Frau Dr. med. G. Schöntag, Herrn Dr. med. Bednartz, Herrn Dr. med. S. Höfer und Frau Dr. med. Geese sowie dem übrigen Team der Abteilung für Anästhesie des Israelitischen Krankenhauses zu Hamburg, danke ich für die geduldige Einführung in die Geheimnisse der Anästhesie, in die Grauzone der Intensivmedizin und dem stets geduldigen Beantworten sämtlicher Fragen.

Bei Herrn Dipl. Stat. Volker Schoder bedanke ich mich für seine wichtigen Hinweise zur statistischen Auswertung der Daten.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Mitdoktoranden, Herrn Dr. med. Christian Wilms und Herrn Dr. med. Christian Lenk für die fröhlichen Zeiten im Tierstall und die anschließenden langen Abende im Labor.

Ein abschließendes Dankeschön geht an meine liebe Mutter, Frau MR Dr. med. Monika Michelsen und an meine Lebensgefährtin Frau Anne Guski, für deren moralische Unterstützung und die kritischen Einwände bei der schriftlichen Fertigstellung.

Michael Michelsen  
Kegelhofstraße 13  
20251 Hamburg

Hamburg, den 11.07.2012

### **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich meine Dissertation „Vergleich der Leberzellhyperplasie nach kontralateraler portaler Ligatur oder portaler Embolisation am Großtiermodell“ ohne fremde Hilfe geschrieben zu haben.

Die Promotionsordnung der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf vom 10.12.2010 ist mir bekannt.

Michael Michelsen

