
Aus der Chirurgische Klinik und Poliklinik Großhadern
der Ludwig Maximilians Universität
München

Direktor: Prof. Dr. med. K. W. Jauch

**Die Bedeutung des Pringle-Manövers für Ischämie-
Reperfusionsschäden bei humanen Leberresektionen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Margit E. Mayer

aus München

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. R. J. Schauer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. M. Siebeck

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 04.11.2004

Herrn PD Dr. R. J. Schauer danke ich für die Überlassung
des Themas und für die zahlreichen wertvollen Hinweise
und Ratschläge.



Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	7
1.1	Leber/Funktionelle Morphologie.....	7
1.2	Chirurgie der Lebermetastasen	11
1.3	Pringle-Manöver	15
1.4	Pathomechanismus hepatischer Ischämie-Reperfusionsschäden.....	17
1.5	Therapeutische Perspektiven	21
1.6	Postoperative Leberdysfunktion/ Leberversagen.....	23
2.	Fragestellung.....	25
3.	Material und Methode.....	26
3.1	Patientenselektion/Randomisierung.....	26
3.1.1	Einschlusskriterien.....	27
3.1.2	Ausschlusskriterien.....	28
3.2	Anästhesie	30
3.3	Operatives Vorgehen.....	31

3.4	Postoperatives Vorgehen	32
3.5	Zielkriterien.....	33
3.6	Bestimmungen	34
3.6.1	Postoperativer Leberzellschaden	34
3.6.2	Histologische Untersuchung.....	34
3.6.3	Postoperative Komplikationen.....	35
3.6.4	Intraoperative Flowmessungen	36
3.6.5	Bestimmung des Antioxidans Glutathion.....	37
3.6.6	Statistik.....	38
4.	Ergebnisse	39
4.1	Patientencharakteristik und Operationsverfahren.....	39
4.2	Intraoperative Parameter.....	42
4.3	Leberperfusion	43
4.4	Postoperativer Verlauf.....	44
4.5	Laborparameter.....	51

4.6	Prädiktoren für den intraoperativen Blutverlust.....	56
4.7	Prädiktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen	57
4.8	Endogene Antioxidantien	58
5.	Diskussion	63
5.1	Bedeutung von Leberresektionen/ Problematik	64
5.2	Diskussion der Ergebnisse	66
5.2.1	Patienten.....	66
5.2.2	Hepatozelluläre Schäden.....	66
5.2.3	Bilirubin.....	69
5.2.4	Blutgerinnung (Quick)	71
5.2.5	Blutverlust.....	72
5.2.6	Postoperative Komplikationen	74
5.2.7	Postischämische Glutathion-Plasmaspiegel	77
5.2.8	Einfluss des Pringle-Manövers auf die Leberperfusion.....	80
6.	Zusammenfassung.....	82

7.	Literaturverzeichnis.....	86
8.	Lebenslauf.....	97

1. Einleitung

1.1 Leber/Funktionelle Morphologie

Die Leber ist eines der bedeutendsten Stoffwechselorgane des Menschen.

Die Blutversorgung erfolgt dabei über zwei Gefäßsysteme, die in Ihrer Hämodynamik sehr unterschiedlich sind: das Pfortadersystem mit niedrigem Druck und niedrigem Strömungswiderstand und das arterielle System mit hohem Druck und hohem Widerstand; die Ernährung der Leber erfolgt zu circa 75% über die Pfortader (Vena portae), der Rest wird über die Arteria hepatica versorgt. So ist es verständlich, dass z.B. eine Unterbindung der Arteria hepatica lediglich zur Minderung der Zellgröße von Hepatozyten führt, nicht jedoch zum Zelltod. Das portalvenöse und arterielle Gefäßsystem mündet gemeinsam in die Lebersinusoiden, die somit die Endstrecke der beiden Gefäßsysteme darstellen. Dabei gelangt der größte Anteil des Blutes über portale Venolen in die Sinusoide, die zusätzlich über Sphinktermechanismen verfügen und damit ein Selektionssystem darstellen. Der arterielle Anteil des Blutes erreicht die Sinusoide hauptsächlich über Äste von hepatischen Arteriolen, welche Endarterien darstellen (Mc Cuskey 1993). Zwischen diesen beiden Gefäßsystemen existieren gelegentlich direkte Verbindungen sogenannte arterioportale Anastomosen mit portalen Endstromvenolen, deren Häufigkeit spezies-abhängig zu sein scheint (Mc Cuskey 1993). Man hat festgestellt, dass am Anfang und am Ende der Sinusoide sogenannte

Sphinkteren lokalisiert sind, die den Blutfluss regulieren. Es ist jedoch noch nicht sicher bekannt, welche Signale für deren notwendige Kontraktion und Relaxation zuständig sind. Vermutlich sind verschiedene Zytokine und Hormone an deren Regulation beteiligt (Lautt 1985). Eine wesentliche Rolle scheinen dabei die sog. Ito-Zellen zu spielen (Kawada 1993) die nur ca. 3%-8% an der Gesamtzellzahl der Leber ausmachen und sich im Disse'schen Raum befinden. Aufgrund ihres reichlichen Gehaltes an Organellen sind sie zur Proteinsynthese befähigt, jedoch auch zur Umwandlung in Myofibroblasten mit nachfolgenden pathologischen intralobulären Fibrosierungsvorgängen (Ballardini 1983).

Die Auskleidung der Sinusoide wird von den Sinusendothelzellen gebildet, deren Anteil an der Gesamtzellzahl der Leber ca. 40 % ausmachen. Zwischen den Sinusendothelzellen bestehen zahlreiche interzelluläre Spalten und auch die Zellen selbst weisen sog. *Poren* auf, die in Ihrer Weite aktiv variierbar sind. So ist ein intensiver Stoffaustausch bzw. Durchtritt von Makromolekülen gewährleistet. Die Sinusendothelzellen sind zudem zur Rezeptor-Vermittelten Phagozytose befähigt. Für die Pathophysiologie des Ischämie-Reperfusionsschaden spielen bestimmte Adhäsionsmoleküle eine wichtige Rolle, durch die es zur Leukozytenakkumulation in den Sinus kommen kann.

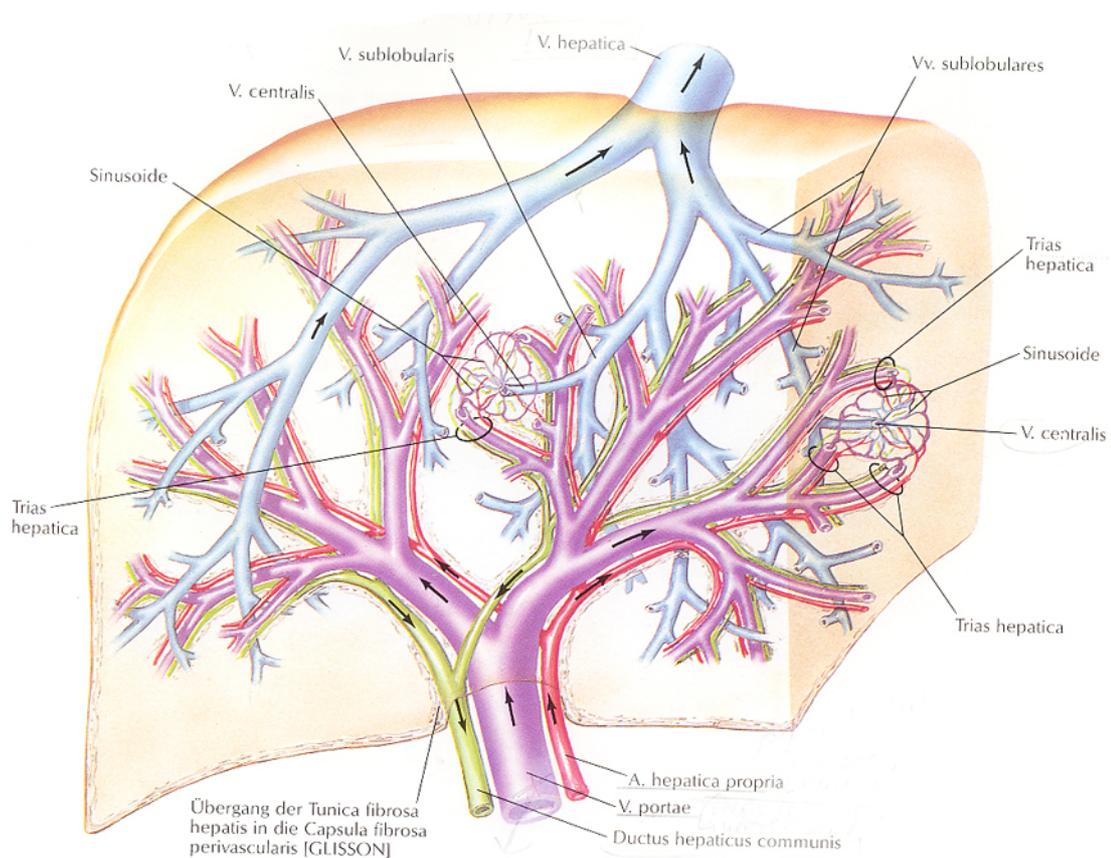


Abbildung 1: Intrahepatische Blutgefäße und Gallenwege (aus Netter: "Atlas der Anatomie") mit Darstellung der Verzweigung von V. portae, A. hepatica und Ductus choledochus in Projektion auf die Leberoberfläche.

Den größten Anteil an der Gesamtzahl der Leber machen die Hepatozyten aus (60%). Sie bearbeiten das nährstoffreiche Blut aus dem Gastrointestinaltrakt, bilden und scheiden die Galle aus und koordinieren mannigfaltige Stoffwechselprozesse. Dabei hat der basale Pool der Hepatozyten Verbindung zu den Sinusoiden, der apikale Pol Verbindung zum Gallenkanalikus, der von

speziellen Arealen der Leberzellmembran benachbarter Hepatozyten gebildet wird.

Eine weitere wichtige Rolle spielen außerdem die Kupfferzellen (KZ), welche sich zwischen den Sinusendothelzellen befinden und weit in das Lumen der Sinusoide hervorragen. Die Kupfferzellen kommunizieren durch ihre multiplen Fortsätze sowohl mit den Sinusendothelzellen als auch mit den Hepatozyten. Da sie zum mononukleären Phagozytosesystem gehören, spielen sie eine wichtige Rolle im Hinblick auf Phagozytose von Bakterien, Parasiten und Tumorzellen. Wird eine Kupfferzelle aktiviert, führt dies zu erheblichen morphologischen und funktionellen Änderungen der Zelle.

Es kommt zur Sekretion von diversen Signalmolekülen, Eicosanoiden (Prostaglandine, Leukotriene), Zytokinen (TNF-alpha, Interferone, Interleukine) und zur Bildung reaktiver Sauerstoffradikale, sog. ROS (Decker 1990). Bei den oben erwähnten Signalmolekülen handelt es sich um Botensubstanzen interzellulärer Kommunikation, die para- oder autokrin eine Vielzahl zellulärer Funktionen beeinflussen und über die Freisetzung weiterer Mediatoren eine Kette von Reaktionen auslösen können. Darüber hinaus scheinen die Kupferzellen an der Pathophysiologie diverser Lebererkrankungen beteiligt zu sein (Nolan 1981).

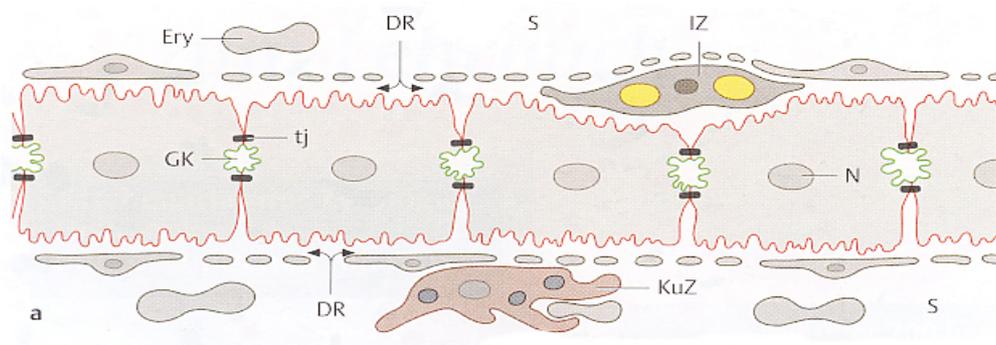


Abbildung 2: Leberzellbälkchen und Zellen der Sinuswände. Die basolaterale Membran der Hepatozyten ist der Blutseite zugewandt, die apikale Membran grenzt an die Gallenkanälchen. (tj = tight junction, S = Sinuslumen, DR = Disse-Raum, IZ = Ito-Zelle, KuZ = Kupffer-Zelle, Ery = Erythrozyt)

1.2 Chirurgie der Lebermetastasen

Das Organ Leber war eines der letzten, mit denen sich die rasch entwickelnde Chirurgie des ausgehenden 19. Jahrhunderts auseinandersetzte. Als vor über 100 Jahren die erste erfolgreiche Leberresektion durch Langenbuch durchgeführt wurde (dabei wurde mit Hilfe von Durchstechungsligaturen ein sogenannter Schnürlappen entfernt), war das Risiko dieses Eingriffes kaum zu ermessen. Trotz der eingeschränkten technischen Möglichkeiten erlebte die Leberchirurgie einen ungeahnten Aufschwung, so dass bereits 1899 Keen aus Philadelphia die erste Serie von über 75 Leberresektionen vorlegte mit einer Letalitätsrate von 15%. Zwei Faktoren haben dann vor allem den Fortschritt der Leberresektionen begünstigt: zum einen konnte die operative Morbidität und Letalität erstaunlich reduziert werden (Doci et al 1991), so dass sogar große

Resektionen immer mehr zum routinierten Eingriff wurden; zum anderen konnte bewiesen werden, dass eine adäquate Tumorentfernung die Prognose der Patienten signifikant verbessern kann, so dass sich große Eingriffe an der Leber mehr und mehr etablierten (Adson et al 1984).

Heutzutage werden Leberresektionen bei sehr unterschiedlichen Erkrankungsbildern durchgeführt, wobei die Hauptindikationen Metastasen zumeist von kolorektalen Karzinomen bzw. primär maligne Tumorerkrankungen der Leber sind, gefolgt von gutartigen Tumoren und nicht-tumorösen Veränderungen der Leber. Generell erreicht man in der Tumor- und Metastasen Chirurgie folgende Resultate:

Eine 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) von ca. 25-45% bei kolorektalen Metastasen, eine geringe Letalität (0-5%), akzeptable Morbidität (10-30%). Diese Zahlen unterstreichen damit eindrücklich den Stellenwert dieser Eingriffe (Fong 1995).

Diese guten Resultate, die in den letzten Jahren in der Leberchirurgie erreicht werden konnten, waren jedoch nur möglich dank Fortschritten auf dem Gebiet der chirurgischen Technik, der präoperativen chirurgischen und radiologischen Abklärung, der Anästhesie und der Intensivmedizin. Dadurch konnten die Operabilitäts- und Resektabilitätsrisiken wesentlich genauer festgelegt werden.

Atypische und anatomiegerechte Resektionsverfahren erfolgen dabei auf der Basis der chirurgischen Leberanatomie und werden meist nach der Nomenklatur von Couinaud durchgeführt, nach der die Leber in Segmente unterteilt ist, von denen jedes einzelnen Segment eine hepatische Vene und eine portale Triade (Gallengang, Arterie und Portalvene) besitzt.

Eine besondere Bedeutung besitzt die Leber aufgrund ihrer erstaunlichen Regenerationskapazität. So ist es möglich, bis zu 75% des gesamten Gewebes zu entfernen. Durch ein komplexes Zusammenspiel zwischen Wachstumsfaktoren und inhibierenden Faktoren, ist die Regeneration der Leber sehr effektiv (Fausto 2000). So ist nach ca. 2-3 Wochen die Struktur der Leber nach ausgedehnten Resektionen deutlich, nach ca. 6 Monaten nahezu vollständig wieder hergestellt (Jansen 1990).

Dabei treten nicht nur Hepatozyten, sondern auch Cholangiozyten und Endothelzellen zeitlich verzögert in die Regeneration mit ein. Die weitere Proliferation und zunehmende Differenzierung der Hepatozyten erfolgt durch das koordinierte Zusammenwirken von Zytokinen (wie z.B. TNF-alpha, Interleukin 6) und Wachstumsfaktoren (z.B. HGF = Hepatocyte Growth Factor), welche komplexe Regenerationsabläufe koordinieren (Fausto 1990/ Mc Cuscey 1993).

Zu Beginn der Leberchirurgie fürchtete man v.a. große Blutverluste während Leberteilresektionen, da die Möglichkeiten der Blutstillung während der

Parenchyndurchtrennung stark limitiert waren. Auch heute noch ist es wesentliches Ziel jeder Leberresektion, Blutverluste und die daraus folgenden Komplikationen zu reduzieren. Da in der Vergangenheit operative Techniken nicht so gut standardisiert waren und auch die Erkenntnisse über die intrahepatische Anatomie begrenzt vorhanden waren, erforderte dies häufig den Einsatz von Transfusionsblut. Dabei sollte erwähnt werden, dass ein enger Zusammenhang zwischen dem intraoperativen Blutverlust und der postoperativen Komplikationsrate besteht (Fong et al 1999) und damit indirekt auch zwischen den perioperativ verabreichten Bluttransfusionen: Stephenson et al. konnten bereits 1988 in retrospektiven Studien bei Patienten mit kolorektalen Lebermetastasen aufzeigen, dass die Verabreichung von Bluttransfusionen während Leberresektionen zu einer erhöhten Rezidivrate und damit zu einer verminderten 5-Jahresüberlebensrate führten (Matsumata et al 1993).

Die dabei zugrunde liegenden immunologischen Mechanismen sind derzeit Stand intensiver Forschung (Heiss 1998/ 2000). Vermutlich werden durch Gabe von Erythrozytenkonzentraten antitumorale Immunantworten unterdrückt und beeinflussen damit die Rekonvaleszenz (Matsumata et al 1993). Aufgrund dieser Erkenntnisse wird es verständlich, dass geringe Blutverluste bei Eingriffen an der Leber maßgeblich den postoperativen Heilungsverlauf beeinflussen und damit einen entscheidenden Prognosefaktor darstellen.

1.3 Pringle-Manöver

Die operative Mortalität und Morbidität von Leberresektionen konnte aufgrund wesentlicher technischer Fortschritte in den letzten Jahren signifikant reduziert werden; trotzdem zählen große Blutverluste auch heute noch zu den wichtigsten intraoperativen Risikofaktoren.

Um Blutungskomplikationen zu vermeiden, hat sich in der Leberchirurgie das sog. Pringle-Manöver etabliert, welches bereits 1908 von J.H.Pringle zum ersten Mal beschrieben wurde. Durch Anwendung dieser ebenso einfachen wie auch sicheren Methode, versuchte Pringle durch digitale Kompression des Leberhilus eine Blutstillung bei Leberverletzungen zu erreichen. Zahlreiche Modifikationen existieren inzwischen bis heute bei diesem Verfahren, bei dem das Lig. hepatoduodenale zwischen zwei Fingern abgeklemmt, anschließend ein Tourniquet angelegt und somit die arterielle und portalvenöse Durchblutung der Leber unterbrochen wird. In Einzelfällen kann zusätzlich eine vollständige Unterbindung des Blutausstromes erfolgen (sog. TVE = total vascular exclusion), so dass auch der Rückfluss aus den hepatischen Venen zur Leber unterbunden wird. Letzteres Verfahren erfolgt oft bei Patienten mit ausgedehnter Tumorinvasion bis in die V. cava inferior, bei denen dieser Gefäß-Abschnitt mitreseziert werden muss (Buell et al 2001).

Über das sog. TVE- Verfahren wurde erstmals 1966 berichtet (Heaney 1966), in den daraufhin folgenden Jahren entwickelten sich dann verschiedene Modifikationen dieser Methode. Große Anwendung fand das TVE v.a. bei den

Autoren Enre et al und Zografos et al, beide betonten jedoch auch die mögliche Schädigung hinsichtlich funktionellem Restlebergewebes. Deshalb war diese Methode der Blutungskontrolle v.a. für nicht vorgeschädigtes Lebergewebe vorgesehen mit zentral lokalisierten Tumoren oder multifokalen Tumoren.

Die einfachste und wohl auch weitverbreiteste Form der Blutungskontrolle stellt jedoch das oben erwähnte Pringle-Manöver dar, welches nicht nur in Notfallsituationen angewandt wird, sondern gerade auch bei elektiven Eingriffen der Leber. Der Vorteil des Pringle-Manöver besteht prinzipiell darin, dass intraoperative Blutungen minimiert werden können und es dem Operateur eine übersichtlichere Exposition des zu resezierenden Areals ermöglicht, da die arterielle und portalvenöse Durchblutung der Leber unterbrochen wird (Belghiti et al 1999).

Der Nachteil des Pringle-Manövers zeigt sich jedoch darin, dass durch die komplette warme *Ischämie* der Leber während des Pringle-Manövers Makro- und Mikrozirkulationsstörungen induziert werden (Huguet 1994/ Makuuschi 1987), deren Ausmaß von einigen Faktoren wie z.B. der Dauer der warmen Ischämie und vorbestehenden Lebererkrankungen (chronische Hepatitiden, alkoholtoxische Lebererkrankungen) abhängt. Ein zusätzlicher Zellschaden entsteht der Leber während der *Reperfusion* (Vollmar 1996), in deren frühen Phase (d. h. in den ersten 2-3 Stunden nach Reperfusionbeginn) hauptsächlich aktivierte Kupffer-Zellen Sauerstoffradikale und Entzündungsmediatoren freisetzen und vasokonstriktorische Mechanismen Störungen der

hepatischen Mikrozirkulation hervorrufen (Bilzer et al 2000). Gerade weil sich in den letzten Jahren die operativen Techniken in der Leberchirurgie stark verbessert haben, so dass auch ausgedehnte Eingriffe mit reduzierten Blutverlusten einhergehen können, hat sich in letzter Zeit zunehmend die Frage gestellt, ob die Anwendung des Pringle-Manövers im Hinblick auf die dadurch verursachte ischämische Schädigung des verbleibenden Lebergewebes in jedem Falle gerechtfertigt ist.

1.4 Pathomechanismus hepatischer Ischämie-Reperfusionsschäden

Problematisch bei der Anwendung des Pringle-Manövers ist insbesondere die mögliche potenzielle Schädigung des verbleibenden Restlebergewebes, welche bis zum Leberversagen führen kann (Nuzzo et al 1996/2001). Dabei sind jedoch die Kenntnisse über die genaue Abfolge der einzelnen Schritte, die letztlich zum Ischämie-Reperfusionsschaden führen, bislang noch nicht komplett erforscht. Man weiß jedoch, dass die oben erwähnte Aktivierung der Kupferzellen, die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale (ROS) und Mikrozirkulationsstörungen zu Reperfusionsschäden führen (Hannoun 1993).

Während der *Ischämiephase* kommt es zur Behinderung der mitochondrialen Atmungskette, in deren Folge durch ATP-Depletierung eine Reihe von ATP-abhängigen Stoffwechsel- und Transportprozesse unterdrückt werden (Bilzer 2000). Infolgedessen ist die Aufrechterhaltung der intrazellulären Ionen-

homöostase mangels Adenosintriphosphates nicht mehr möglich. Konsequenz daraus ist ein relativer Anstieg der zytosolischen Natrium-, Kalzium- und Wasserstoffionenkonzentration mit Entstehung eines Zellödems, das in erster Linie osmotisch bedingt ist (Bilzer 2000).

Zusätzlich können sog. Calpaine, eine Gruppe nichtlysosomaler Proteasen, als Mediatoren des Ischämie-Reperfusionsschaden fungieren (Kohli 1999) und dabei zu Apoptose und Nekrose führen. Die Calpaine dissoziieren dabei nach ihrer Aktivierung durch erhöhte intrazelluläre Calciumkonzentrationen von der Zellmembran und induzieren eine Proteolyse bestimmter Membranproteine wie z. B. Spektrin und Filamin, in deren Folge es zu Membranstabilitäten und Zellnekrosen kommt (Saido 1994). In jüngsten histologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass auch Apoptose-Prozesse an Sinusendothelzellen und Hepatozyten unmittelbar nach vorausgegangener warmer Ischämie hepatische Reperfusionsschäden unterhalten können (Kohli 1999). Unklar ist allerdings, welche Faktoren die Apoptose-Vorgänge initiieren.

Der *Reperfusionsschaden* entsteht aufgrund einer verstärkten Aktivierung bestimmter Schlüsselzellen. Dabei ist es wichtig, zu wissen, dass für die Zellschädigung ein komplexes Netzwerk hepatischer und *extrahepatischer* Mechanismen verantwortlich ist (Bilzer 2000). In der *frühen Phase der Reperfusion* (<2 Stunden nach Reperfusionsbeginn) scheinen v. a. die Kupffer Zellen (entsprechen den Makrophagen der Leber) eine wichtige Rolle zu spielen, da sie die Hauptquelle für die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale

(ROS) sind und diese in die Lebersinusoide freisetzen (Jaeschke 1993). In der daraufhin folgenden *späten Reperfusionphase* (> 2 Stunden nach Reperfusionsbeginn) tragen die neutrophilen Granulozyten (PMNs) zum Zellschaden bei, indem sie im Gefäßbett der Leber akkumulieren und so Mikrozirkulationsstörungen verursachen.

Man vermutet, dass ursächlich neben der Hypoxie noch zusätzliche Faktoren wie Komplementaktivierung und Phagozytose für die überschießende Aktivierung der Kupffer-Zellen verantwortlich sind, die dann aufgrund der Bildung reaktiver Sauerstoffradikale einen beträchtlichen extrazellulären Zellschaden verursachen.

Jaeschke et al. konnten in experimentellen Tierstudien zeigen, dass v.a. die *extrazelluläre* Radikalbildung in den Sinusoiden und deren Elimination durch Oxidation von Plasma-GSH zu GSSG während der Reperfusion ischämischer Lebern eine bedeutende Rolle spielt:

Während postischämisch die extrazelluläre GSSG-Konzentration (entspricht der oxidierten Form von Glutathion) 9-27 mal so hoch waren wie in den präischämischen Phasen, erreichte die intrazelluläre GSSG-Konzentration hingegen nur 3-6 mal so hohe Werte im Vergleich zur präischämischen Phase (Jaeschke 1992).

Neben den direkt toxischen Wirkungen der Sauerstoffradikale können diese auch indirekt zellschädigend wirken, indem sie als Signalmoleküle fungieren und eine Reihe von Signaltransduktionsprozesse in Gang setzen (Bilzer 1999). Ein Beispiel hierfür wäre die Aktivierung von NF kappaB in Endothelzellen und Hepatozyten, durch das proinflammatorische Funktionen generiert werden.

Abschließend sei an dieser Stelle nochmals zusammengefasst dass der Reperfusionsschaden nach warmer Ischämie, ausgelöst durch das Pringle-Manöver, charakterisiert ist durch Mikrozirkulationsstörungen und Leberzellschäden. Dabei korreliert mit zunehmender Dauer der Ischämie das Ausmaß des hepatozellulären Schadens (Vollmar 1994), was anhand von elektronenmikroskopischen Untersuchungen gezeigt werden konnte (Vollmar 1994; Suc 1992).

Am Anfang der Kaskade stehen dabei aktivierte Kupfferzellen und Leukozyten, die u.a. durch Bildung von Sauerstoffradikalen zu Mikrozirkulationsstörungen führen und im wesentlichen den Ischämie-Reperfusionsschaden (IRS) nach Pringle-Manöver verursachen.

1.5 Therapeutische Perspektiven

Da prolongierte Ischämiezeiten manchmal unvermeidbar sind, um radikale Tumorresektionen an der Leber zu erreichen, existieren derzeit eine Reihe von Strategien zur Prävention von Ischämie-Reperfusionsschäden. Dabei finden vor allem solche Verfahren große Beachtung, die endogene Schutzmechanismen der Zelle unterstützen bzw. induzieren.

Eine solche Eigenschaft konnte unter anderem für die Aminosäure Glycin in tierexperimentellen Untersuchungen nachgewiesen werden. (Schemmer 2001). Dabei verbesserte eine Vorbehandlung der Tiere mit Glycin das Überleben nach ausgedehnter Leberresektion. Verantwortlich hierfür scheint eine Reduktion des Natriumioneneinstromes in Hepatozyten während der Ischämie sowie eine Suppression der Kupffer-Zellen durch Blockade ihrer Chloridkanäle.

Ähnliche protektive Effekte konnten in tierexperimentellen Studien durch die intravenöse Infusion des endogenen Antioxidans *Glutathion* durch R. Schauer während der Reperfusion nachgewiesen werden (Schauer 2004). Dieses endogene Antioxidans ist viel versprechend, da es weder kostspielig ist, noch mit ernsthaften Nebenwirkungen bei der Applikation zu rechnen ist (Bilzer 2000). Der Einsatz von GSH scheint insbesondere auch deshalb sinnvoll, da die antioxidative Kapazität im Plasma nur gering ist (10mM) im Gegensatz zu den hohen Konzentrationen im Hepatozyten (10 000mM).

Untersuchungen ließen vermuten, dass von den Hepatozyten freigesetztes GSH den Reperfusionsschaden abschwächen kann (Bilzer 2000). GSH muss dabei als eine Art Verteidigungssystem betrachtet werden, das die von den KZ freigesetzten ROS blockiert, indem es spontan mit Hydrogenperoxid, Hypochlorsäure und Monochloraminen reagiert (Bilzer 2000).

Eine weitere Methode zur Reduzierung des IR-Schadens ist die sog. Ischämische Präkonditionierung (IPC). Dieser Fachbegriff wurde erstmals 1996 von Murry et al eingeführt: Die Autoren konnten zeigen, dass durch kurze präischämische Ischämie-Reperfusionsphasen das Ausmaß myokardialer Nekrosen nach langer Ischämiephase am Herzen deutlich reduziert werden konnte und betrachteten zunächst die IPC als eine Art Adaptation des Myokards gegenüber Ischämiephasen.

Inzwischen konnten diese Ergebnisse auch auf andere Organe wie Skelettmuskel (Pang 1995), Gehirn (Glazier 1994), Retina und Darm nachgewiesen werden. Auch an der Leber konnte tierexperimentell gezeigt werden, dass durch kurze Ischämie- und Reperfusionsphasen von 5-10 Minuten hepatozelluläre Schäden vermindern konnten. Welche genauen Mechanismen für diese protektiven Eigenschaften verantwortlich sind, ist Grundlage intensiver Forschung. Generell vermutet man, dass Rezeptor-abhängige Prozesse bei der IPC (Peralta 1997) und die Akkumulation von Adenosin und Stickstoffmonoxid (NO) eine Schlüsselrolle spielen. In Ihrer Arbeit konnten Peralta et al. zeigen, dass bei präkonditionierten Ratten durch Adenosin die Freisetzung von NO

stimuliert wird. Verantwortlich für die protektive Wirkung des NO scheint die Aktivierung der löslichen Guanylcyclase und die anschließende Bildung des second – messengers" cyclo-3-5-Guanosin-Monophosphat" (cGMP) zu sein.

Dieses führt in der Leber zu einer langanhaltenden, verminderten Ansprechbarkeit hepatischer Gefäße gegenüber alpha-adrenergen Substanzen und verbessert so die hepatische Mikrozirkulation (Bilzer 1995/1999). Zudem scheint cGMP auch die Resistenz der Leberzellen gegenüber ROS zu verstärken (Bilzer 1999). Ob sich diese Ansätze in Zukunft auch im klinischen Alltag durchsetzen werden, wird sich in den nächsten Jahren zeigen.

1.6 Postoperative Leberdysfunktion/ Leberversagen

Grosse Eingriffe in den menschlichen Organismus, wie sie auch Leberresektionen darstellen, gehen einher mit erhöhtem postoperativen Risiken. Zu den wichtigsten Komplikationen bei Leberresektionen zählen in erster Linie das Leberversagen und postoperative (starke) Blutungen sowie biliäre Komplikationen (Bozzetti 1992). Gewisse Risikofaktoren lassen sich jedoch schon präoperativ vermuten. So ist es ganz entscheidend, ob der Patient präoperativ an einer Fibrose oder Verfettung des Organs leidet; ist diese stark ausgeprägt, treten bei dem Patienten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit Komplikationen auf, da das verbleibende Restgewebe schon unter starker Funktionseinschränkung leidet (Tanabe 1995). Durch sorgfältiges operatives Vorgehen können hier Komplikationen vermieden werden. Zusätzlich zu diesen

präoperativen Risikofaktoren beeinflussen aber auch eine ganze Reihe von intraoperativen Faktoren den klinischen Verlauf. Zu erwähnen wären hier 1. die Dauer des Pringle-Manöver/ warme Ischämie, 2. das Ausmaß der Resektion, 3. die Seite der Resektion und 4. die Blutdruckverhältnisse während der Resektion bzw. Operation (Tanabe 1995). Wichtigster Risikofaktor scheint jedoch der intraoperative Blutverlust zu sein, denn dieser ist signifikant mit postoperativen Komplikationen verbunden (Bozzetti 1992).

2. Fragestellung

Bei Voruntersuchungen an einem nicht randomisierten Patientenkollektiv konnte ein deutlicher Unterschied bei den postoperativen Leberwerten von Patienten mit Pringle-Manöver gegenüber Patienten ohne Pringle-Manöver festgestellt werden. Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen einer temporären Unterbindung der arteriellen und portalvenösen Leberperfusion während Leberresektionen beim Menschen systematisch prospektiv randomisiert zu untersuchen und folgende Fragen zu klären:

1. Führt das Pringle-Manöver zu einer Reduktion des Blutverlustes bei Leberresektionen?
2. Welchen Einfluss hat das Pringle-Manöver auf die postoperative Mortalität und Morbidität?
3. Besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Dauer des Pringle-Manöver und den daraufhin folgenden Komplikationen, so dass auf das Pringle-Manöver verzichtet werden kann?
4. Hat das Pringle-Manöver einen meßbaren Einfluß auf das Redoxsystem GSH-/GSSG beim Menschen?

3. Material und Methode

Bei unserem Modell handelt es sich um eine prospektiv randomisierte Studie, die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG SCHA 857/1-1/1-2) unterstützt wurde. Wesentliches Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, welchen Einfluss das Pringle-Manöver auf die postoperative Morbidität und Mortalität hat. Die Kontrollgruppe bildete ein Patientenkollektiv, bei dem eine Leberresektion ohne Pringle-Manöver/ warmer Ischämie durchgeführt wurde. Die Durchführung dieser Studie wurde von der Ethikkommission der LMU genehmigt.

3.1 Patientenselektion/Randomisierung

Insgesamt wurden von März 1999 bis August 2000 über hundert Leberresektionen im Klinikum Großhadern durchgeführt. Von diesen Patienten konnten jedoch nur 68 in unsere Studie mit einbezogen werden, da es klar definierte Ausschlusskriterien gab, die weiter unten aufgeführt werden. Ein Großteil der Patienten wies maligne Tumorerkrankungen, insbesondere kolorektale Metastasen auf. Bei den übrigen Patienten bestand die Indikation für einen chirurgischen Eingriff aufgrund einer benignen Lebererkrankung.

3.1.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren ein Mindestalter von 18 Jahren, ein Höchstalter von 80 Jahren und das Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten nach ausführlicher Aufklärung. Die verbliebenen, am Vortag der Operation durch neutrale Person randomisierten Patienten wurden entweder einer Leberresektion mit Pringle-Manöver (n=31) oder einer Leberresektion ohne Pringle-Manöver unterzogen.

Diagnose	PR(n=31)	NPR(n=31)
<i>Maligne Erkrankungen</i>		
HCC	9	9
CCC	2	-
Metastasen	16	16
Gallenblasencarcinom	1	1
<i>Benigne Erkrankungen</i>		
Hämangiom		
Echinococcus Zyste	2	1
Regen. Knoten (Adenom)	1	2
<i>Andere</i>		2

Tab.1: Diagnosen der Patienten aus beiden Gruppen

3.1.2 Ausschlusskriterien

Gründe, um nicht in die Randomisierung miteinbezogen zu werden waren:

1. Resektionsausmaß betrug weniger als ein Segment nach Couinaud und/oder eine vermutlich erforderliche komplette Gefäßunterbrechung (total vascular exclusion) von Leberhilus- und Lebervenen, z.B. aufgrund einer Tumorausdehnung bis zur Vena cava
2. Geplante Erweiterung der Operation durch zusätzliche chirurgische Eingriffe wie die Anlage einer biliodigestiven Anastomose oder zusätzliche gastrointestinale Operationen
3. laparoskopische Leberresektionen
4. eine bekannte Vorschädigung des Leberparenchyms
5. die Durchführung eines Notfalleingriffs
6. ein thorako-abdominaler Zugang (Zwei-Höhlen-Eingriff)

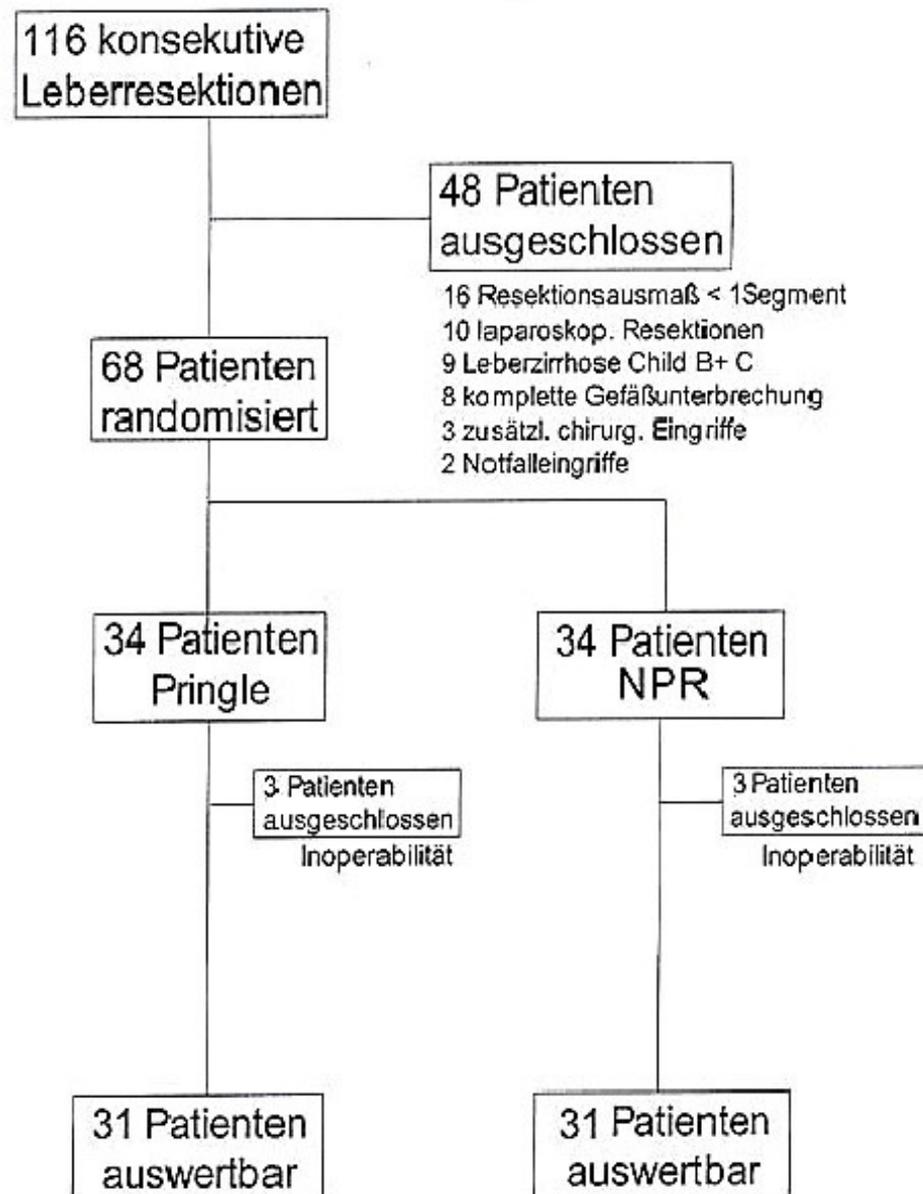


Abb. 3 : Bei 7 Patienten wurde aufgrund des intraoperativen Situs und unter Zuhilfenahme der Sonographie ein ausgedehnter Tumorbefall festgestellt, so dass keine Resektion durchgeführt wurde.

3.2 Anästhesie

Alle Patienten der Studie erhielten ein einheitliches Narkoseverfahren. Dazu wurde den Patienten ein Epiduralkatheter zur peri- und postoperativen Schmerztherapie mit Bupivacain gelegt, anschließend wurde die Narkose durch i.v. Gabe von Thiopental (5mg/kg/KG), cis-Atracurium (0,5mg/kg/KG) und Fentanyl mg/kg/KG) eingeleitet. Die Narkose wurde dann durch das Inhalationsanästhetikum Desfluran unter kontrollierter Beatmung mit einem Luft-/Sauerstoffgemisch von 50% aufrechterhalten. Um zusätzliche Blutverluste zu vermeiden, wurde mit Hilfe einer Wärmematte die Körpertemperatur bei 37°C aufrechterhalten.

Intraoperative Blutverluste wurden adäquat durch kristalloide und kolloide Volumenzufuhr ausgeglichen und das abgesaugte Blut wurde über ein Cell-Saver System nach entsprechender Aufbereitung rückinfundiert (CATS, Fresenius). Bluttransfusionen erhielten die Patienten erst ab einem Hämatokrit <0,25, auch in Abhängigkeit des klinischen Zustandes bzw. bei pathologischem EKG. Frischplasma oder Thrombozytenkonzentrate wurden nur bei massiv gestörter Hämolyse bzw. einer Koagulopathie verabreicht. Die Kreislaufverhältnisse wurden während der Resektion konstant gehalten (z.B. ZVD bei 10mmHg bei einem PEEP von +5mmHg).

3.3 Operatives Vorgehen

Der operative Zugang erfolgte bei allen Patienten über einen Hautschnitt im rechten Oberbauch. Die Leber wurde dann entsprechend der vorgesehenen Resektion mobilisiert. Nach Darstellung der Leberarterie und der Pfortader wurden Flowmesssonden an diesen Gefäßen angebracht, anschließend erfolgte die Darstellung der entsprechenden drainierenden Lebervene an der Einmündung in die suprahepatische Vena cava. Zu diesem Zeitpunkt erfolgt auch eine Blutabnahme. Dabei werden jeweils ca. 10ml aus einem peripher liegenden, arteriellen Katheter sowie aus einem zentral liegenden, venösen Katheter für die Bestimmungen entnommen. Da die Spitze dieses zentral liegenden Venenkatheters unmittelbar oberhalb der einmündenden Lebervenen liegt, wurden diese Werte als Lebervenenblut interpretiert. Zusätzlich wurde die Pfortader mit einer 18 G Kanüle punktiert und portalvenöses Blut gewonnen. Nun erfolgt auch eine Lebergewebsentnahme mit einer Menghini-Nadel, die zur histologischen Begutachtung dient. Zusätzlich wird 1g Lebergewebe als Keil-exzision entnommen und sofort in flüssigen Stickstoff gelegt. Nach ausreichender Mobilisation der Leber wurde dann bei den Patienten, die nach der Randomisierung zur Pringle-Gruppe gehörten, mit einem Tourniquet die gesamte Leberpforte abgeklemmt und mit der Parenchymdurchtrennung begonnen. Diese erfolgte möglichst blutungsarm anhand des Ultraschallaspirators (CUSA) oder des Jet-cutter. Nach erfolgter Koagulation der Leberresektionsfläche wurde der Blutstrom sofort wieder freigegeben und in der folgenden Reperfusionphase wurden nach 3, 15 und 30 Minuten erneut

insgesamt jeweils ca. 10 ml Blut entnommen (Zeitpunkte 3, 4 und 5, siehe Studienprotokoll). Bei Patienten, die ohne Pringle-Manöver randomisiert wurden, erfolgte die Parenchymdurchtrennung nach Darstellung der portalen Gefäße. Die entsprechenden Abnahmen von Blut (Zeitpunkt 3, 4 und 5) erfolgten unmittelbar nach Abschluss der Parenchymdurchtrennung, analog zur Gruppe mit Pringle-Manöver. Abschließend wurden die Resektionsflächen mit dem Argon-Beamer koaguliert und mit Kollagenvlies versorgt. Die Bestimmung des Resektionsvolumen ließ sich in einem Überlaufgefäß durchführen. Die Operationen wurden von vier erfahrenen Chirurgen durchgeführt.

3.4 Postoperatives Vorgehen

Nach 120 Minuten Reperfusion wurden erneut ca. 20 ml Blut jeweils peripher und zentral entnommen (Zeitpunkt 6). Ebenfalls fanden Blutabnahmen am 1., 2. und 7. postoperativen Tag statt (Zeitpunkte 7, 8 und 9). Zusätzlich wurden bei jedem einzelnen Patienten der Studiengruppe während des gesamten postoperativen Verlaufes, der sich bis zur Entlassung/Verlegung oder bis zum Tod des Patienten erstreckt, alle klinisch relevanten Parameter, die in Zusammenhang mit dem operativen Eingriff standen, prospektiv erhoben.

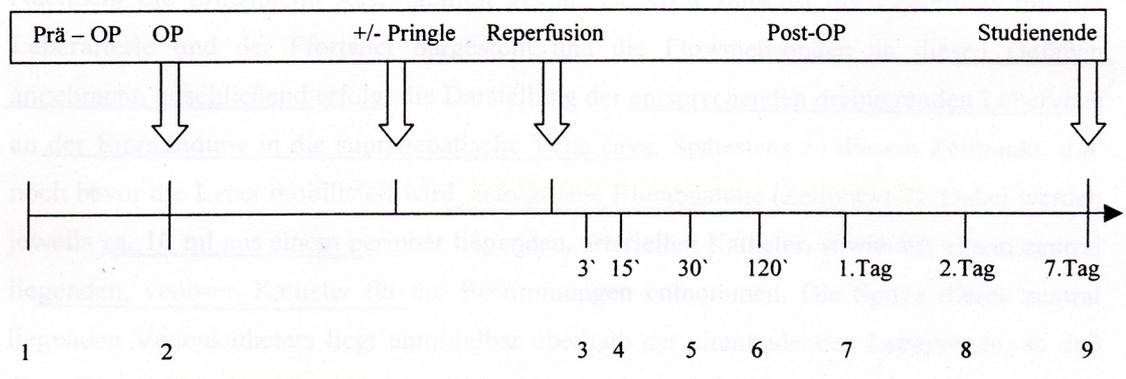


Abb. 4: Darstellung des perioperativen Vorgehens in Abhängigkeit des ausgewählten Operationsverfahrens (Studienprotokoll)

3.5 Zielkriterien

Hauptzielgrößen dieser klinischen Studie war das Auftreten von peri- und postoperativen Komplikationen bis zum Ende des stationären Aufenthaltes des Patienten. Daneben wurden sämtliche übrigen Komplikationen postoperativ dokumentiert.

Nebenzielgrößen waren der intraoperative Blutverlust sowie die Serumkonzentrationen der Transaminasen (GPT/GOT), Bilirubin und Prothrombinaktivitäten in den ersten sieben postoperativen Tagen. Darüber hinaus erfolgte die Bestimmung des Antioxidans Glutathion im Plasma in reduzierter bzw. oxidierter Form, die Bestimmung der Abbauprodukte des Adeninnukleotidstoffwechsels sowie intraoperative Flowmessungen der Pfortader und Arteria

hepatica, um Aussagen zur Leberperfusion in Abhängigkeit des Operationsverfahrens zu erhalten.

3.6 Bestimmungen

3.6.1 Postoperativer Leberzellschaden

Zur Bestimmung postoperativer hepatozellulärer Schäden und der Leberfunktion wurden verschiedene Laborparameter bestimmt: Aussagen über die Integrität der Leberzellen wurden über den Anstieg der Serumaktivitäten der Transaminasen (GOT/GPT) gemacht. Zur Beurteilung der Syntheseleistung der Leber diente die Prothrombin-Aktivität (Quick-Wert), die Exkretionleistung wurde anhand des Bilirubin-Wertes im Serum beurteilt. Die Bestimmung aller aufgeführten Parameter erfolgte mittels Routine-Analysegeräten im Institut für Klinische Chemie, Klinikum Großhadern.

3.6.2 Histologische Untersuchung

Die Aufarbeitung der Präparate erfolgte als Routineuntersuchung im Institut für Pathologie der LMU München. Da es sich bei den Leberresektaten in der Regel um Tumoren handelte, diente das nicht tumorbefallene Gewebe zur quantitativen Bestimmung des hepatozellulären Fett- bzw. Fibrosegrades.

3.6.3 Postoperative Komplikationen

Die Diagnose einer schweren reversiblen Leberfunktionsstörung war definiert, wenn es zu einem Anstieg der Bilirubin Konzentration > 5 mg/dl kam oder die Prothrombin-Aktivität < 40 % betrug.

Postoperatives Leberversagen wurde als Tod aufgrund unzureichender Leberfunktion bei Abwesenheit anderer möglicher Ursachen für ein Leberversagen definiert und zeichnete sich aus durch eine massiv eingeschränkte Blutgerinnung, anhaltenden Bilirubin-Anstieg und Enzephalopathie. In der Literatur gibt es keine allgemeingültige Definition für postoperative Leberfunktionsstörungen. Definitionsgemäß beinhaltet in der vorliegenden Arbeit eine schwere (reversible) Leberfunktionsstörung im Anschluß an eine Operation die Kriterien einer Bilirubinkonzentration postoperativ > 5 mg/dl und einer Prothrombinaktivität (Qick-Wert) $< 40\%$ für eine Dauer von mindestens 3 Tagen.

Das nicht reversible Leberversagen wurde als Tod aufgrund unzureichender Leberfunktion definiert nach Ausschluss anderer potentieller Ursachen wie z.B. Sepsis. So war das postoperative, letale Leberversagen gekennzeichnet durch eine massiv eingeschränkte Blutgerinnung, einen anhaltenden Bilirubinanstieg und zerebrale Komplikationen in Form von hepatischer Enzephalopathie oder Koma.

Gallengangskomplikationen bestanden, wenn

1. eine Gallesekretion über eine eingelegte abdominelle Drainage bestand,
2. der Nachweis eines intraabdominellen Bilioms durch Punktion gesichert wurde,
3. ein Nachweis durch Cholangiographie erbracht wurde.

Eine **schwere** Gallengangskomplikation wurde bei Notwendigkeit einer Intervention (Reoperation) angenommen, eine **leichte** Gallengangskomplikation, wenn die Sekretion über die Drainage spontan sistierte.

3.6.4 Intraoperative Flowmessungen

Die Quantifizierung der Leberperfusion (ml/min) an A. hepatica und Pfortader erfolgte mit Hilfe von Flow-Sonden (Firma Medi-Stim, Deisenhofen, Deutschland). Um Aussagen zur Leberperfusion in Abhängigkeit des gewählten Operationsverfahren (Pringle-Manöver vs. Non-Pringle) zu erhalten, erfolgte in der Pringle-Gruppe eine Flowmessung vor Anwendung des Pringle-Manöver (Ausgangswert) sowie eine erneute Flowmessung 15 Minuten nach Reperfusion des Restlebergewebes. In der NPR Gruppe erfolgte eine Flowmessung vor und nach Resektion des Lebergewebes.

3.6.5 Bestimmung des Antioxidans Glutathion

Bei je 4 Patienten der Pringle-Gruppe (PR) und 4 Patienten der Kontrollgruppe (NPR) wurde die Konzentration des Antioxidans Glutathion in reduzierter (GSH) bzw. oxidierten Form (GSSG) bestimmt. Nach Abnahme von 1 ml Patientenblut zu allen Abnahmezeitpunkten, wurde jeweils 0,5 ml Blut in vorbereitete Eppendorf-Gefäße gegeben.

Um eine schnelle Autooxidation des GSH zu GSSG zu vermeiden, wurde dem Blut unmittelbar nach Entnahme N-Ethylmaleimid (NEM) zugegeben. GSH und NEM reagieren zu einem Konjugat, so dass GSH gebunden und damit stabil vorliegt. Zusätzlich wurden die Proben, um einen relevanten GSH-Austritt aus den Erythrozyten zu verhindern, umgehend zentrifugiert, der entstandene Überstand abpipettiert und bei -80°C aufbewahrt. Die Bestimmung der GSH-Konzentrationen beruht auf folgender Reaktion: GSH wird mit Hilfe von 5,5 Dithiobis (nitrobenzoesäure) (DTNB) nichtenzymatisch reduziert. Das bei dieser Reaktion entstandene GSSG wurde enzymatisch durch die Glutathion – Reduktase (GR) reduziert, so dass die Reaktionsgeschwindigkeit der DTNB - Reduktion konstant blieb. Auch hier wurde nach erfolgter Zentrifugation der Plasmaüberstand in dafür vorbereitete Eppendorf-Gefäße sorgfältig abpipettiert, bei -80 °C aufbewahrt und anschließend per Gaschromatograph bestimmt. Die Bestimmungen dienen zur Beantwortung der Frage, inwieweit das Pringle-Manöver einen Einfluss auf die postischämische GSH/GSSG Homöostase und damit auf die antioxidative Kapazität hat.

3.6.6 Statistik

Sämtliche Auswertungen wurden mit Hilfe des Programms SPSS 10.0 (SPSS, Chicago, USA) durchgeführt. Numerische Werte wurden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben (MW+-SD). Der Vergleich zwischen zwei Gruppen erfolgte Parameter-abhängig mit Mann-Whitney U Test, Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Fischer-Test. Prädiktive Faktoren wurden mit Hilfe der linearen Regression bestimmt, die Multivarianzanalyse der Komplikationen erforderte eine logistische Regression. Alle berücksichtigten Faktoren wurden bei den Multivarianzanalysen auf gegenseitige Abhängigkeit getestet. P-Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant erachtet.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristik und Operationsverfahren

Nachdem in zahlreichen, experimentellen Studien gezeigt werden konnte, dass das Pringle-Manöver einerseits zu reduzierten Blutverlusten führen kann, andererseits aber auch I/R-vermittelte Schäden des verbleibenden Restlebergewebes induzieren kann, sollte im Rahmen dieser prospektiv randomisierten Studie bei Patienten mit Leberteilresektionen die Sicherheit, Effizienz und Technik des Pringle-Manövers bewertet werden. Verglichen wurde somit eine Patientengruppe, bei der die Leberresektion unter temporärer, kontinuierlicher Ischämie der gesamten Leber erfolgte mit einer Patientengruppe, bei der die Leberresektion ohne Abklemmung der Leberpforte erfolgte (Kontrollgruppe).

Zwischen den beiden Patientengruppen bestanden keine statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich demographischer Daten, zugrunde liegender Erkrankungen, intraoperativer Parameter oder der fibrotischen Vorschädigung bzw. des Verfettungsgrades des verbliebenen Restlebergewebes (siehe auch folgende Tabellen Nr. 2, 3 und 4).

Variable	Pringle- Manöver n=31	kein Pringle- Manöver n=31	p-Wert
Alter (Range)	55±13 (28-77)	61±-12 (32-87)	0.14
Geschlecht (Männlich/Weiblich)	19/12	21/19	0.59
Dignität (Maligne/Benigne)	28/3	26/5	0.45
Fibrosegrad Keine Gering (< 10%) Mäßig (< 40%)	12 14 5	10 15 5	0.39
Verfettungsgrad Kein Gering (<25%) Mäßig (<50%) Schwer(>50%)	12 13 5	10 15 5	0.39
Operationszeit(Min.) Mittelwert Range	271±-58 180-420	294±-82 190-470	0.51
Pringlezeit(Min.) Mittelwert Range	33±-12 8-67	-	
Resektionszeit(Min) Mittelwert Range	31±-11 15-56	35±-12 7-102	0.43
Resektionsvolumen(ml) Mittelwert Range	426±-453 30-2000	365±-427 20-1800	0.31

Tabelle 2: Patientencharakteristik

Variable	Pringle- Manöver n=31	kein Pringle- Manöver n=31	p-Wert
Na+(mmol/l) Range(mmol/l)	139 131-145	139 133-144	0.79
K+(mmol/l) Range(mmol/l)	4,3 3,5-5,9	4,2 3,5-5,9	0.86
Krea(mg/dl) Range(mg/dl)	0,96 0,66-1,44	0,95 0,64-1,5	0.73
Harnstoff (mg/dl) Range (mg/dl)	29 15-56	33 13-75	0.47
Bilirubin ges. (mg/dl) Range (mg/dl)	0,6 0,2-1,54	0,6 0,2-4,6	0.83
AP (U/l) Range (U/l)	192 70-1142	154 56-1020	0.62
Gamma-GT (U/l) Range (U/l)	74 12-619	66 8-422	0.46
GPT (U/l) Range U/l)	19 9-54	20 7-63	0.63
GOT (U/l) Range (U/l)	17 6-67	28 6-65	0.75
Albumin (g/dl) Range (g/dl)	4,6 3,7-5,2	4,2 3,1-4,9	0.71
Quick(%) Range	95 75-120	88 54-100	0.73

Tabelle 3: Ausgewählte präoperative Laborparameter

	Gruppe mit Pringle-Manöver (n=31)	Gruppe ohne Pringle-Manöver (n=31)
Segmentresektion	n=4	n=6
Bisegmentresektion	n=11	n=12
Trisegmentektomie	n=7	n=6
Hemihepatektomie rechts	n=2	n=5
erw. Hemihepatektomie rechts	n=2	-
Hemihepatektomie links	n=2	-
erw. Hemihepatektomie links	n=3	n=2

Tabelle 4: Durchgeführte Resektionen

4.2 Intraoperative Parameter

Der intraoperative Blutverlust war in der Kontrollgruppe (Resektion ohne Pringle-Manöver) etwas geringer, jedoch nicht signifikant (1830±1035 ml in der NPR-Gruppe versus 1940±760 ml in der PR-Gruppe). Dementsprechend erhielten 45% der Patienten, die sich einer Resektion ohne Pringle-Manöver unterzogen, autologe Blutkonserven, vergleichbar mit 48% der Patienten, bei denen die Leberresektion mit Pringle-Manöver durchgeführt wurde (siehe auch folgende Tabelle 5).

Variable	Pringle-Manöver	Non- Pringle	p-Wert
Intraoperativer Blutverlust (ml) Mittelwert Range	1940±760 375-3375	1830±1035 375-3750	0.672
Anzahl der Patienten mit Transfusionen(%)	15(48)	14(45)	0.889
Anzahl der Blutkonserven Mittelwert Range	0,9±1,24 0-5	1,48±2,94 0-4	0.612

Tabelle 5: Darstellung des intraoperativen Blutverlustes sowie der Anzahl benötigter Blutkonserven

4.3 Leberperfusion

Mit Hilfe von Flow-Sonden wurde die Leberperfusion zu unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht, um mögliche Effekte des Pringle-Manövers auf die Makrozirkulation der Leber nachzuweisen.

Die dargestellten Ergebnisse (Tabelle Nr. 6) zeigen, dass es aufgrund der Anwendung des Pringle-Manövers bei Leberteilresektionen während der Reperfusionphase zu einer Abnahme der Pfortaderperfusion um ca. 30 % kommt, wohingegen der arterielle Flow fast unverändert bleibt. Im Gegensatz dazu kommt es in der Gruppe der Patienten, bei denen die Resektion ohne Pringle-Manöver durchgeführt wurde (Kontrollgruppe) nur zu einer geringfügigen Abnahme sowohl der Pfortaderperfusion als auch der Perfusion der A. hepatica.

Untersuchtes Gefäß	Flow vor Ischämie /Resektion(ml/min)	Flow nach Reperfusion/Resektion (ml/min)	Flowänderung (ml/min)	p-Wert
Pringle-Manöver A.hepatica Pfortader	292±70 1123±130	270±64 762±120	22±70 361±90	n.s. p<0.0
kein Pringle-Manöver A.hepatica Pfortader	348±203 1079±587	328±171 920±462	20±308 159±290	n.s. n.s.

Tabelle 6: Darstellung der Leberperfusion (MW±SEM) von A.hepatica und Pfortader in Abhängigkeit des ausgewählten Operationsverfahrens

Diese Ergebnisse unterstreichen damit die Annahme, dass das Pringle-Manöver einen ungünstigen Einfluss auf die Makrozirkulation der Leber während der Reperfusion ausübt.

4.4 Postoperativer Verlauf

Lediglich 17/31 Patienten der Gruppe mit Pringle-Manöver wiesen einen komplikationslosen Verlauf auf, in der Kontrollgruppe (Patienten ohne Pringle-Manöver) waren es dagegen 26/31 Patienten (!) ($p < 0.05$). Dieser Wert stellte sich somit als signifikant dar (siehe Tabelle 7).

Variable	Pringle (n=31)	Non-Pringle (n=31)	p-wert
Postoperative Komplikationen- (Anzahl%) Gesamt	14(45)	7(21)	0.013
Leberversagen (Anzahl %) Schwere Leberdysfunktion	2(6) 2(6)	0(0) 1(3)	0.03
Galleleckage (Gesamt) Schweres Galleleck Leichtes Galleleck	6(19) 2* 4	3(9) 3(9)	0.04
Andere Komplikationen	4(13)	3(9)	n.s.
Intensivaufenthalt-Tage Mittelwert Range	2,68+-5,57 0-25	2,04+-3,09 0-14	0,579

Tabelle 7: Darstellung relevanter postoperativer Komplikationen (* beinhaltet Reoperation)

Zwei Patienten der Gruppe mit Pringle-Manöver verstarben aufgrund eines progressiven Leberversagens am 12. bzw. 25. postoperativen Tag. Der Patient, der am 12. postoperativen Tag verstarb und bei dem die Leberresektion mit einem Pringle-Manöver von 42 Minuten erfolgte, entwickelte im Anschluss an die Leberresektion eine Leberinsuffizienz mit Laktatanstiegen bis auf 20 mmol/l sowie ein Gerinnungsversagen und massive Transaminaseanstiegen.

Eine Farbdopplersonographie erbrachte keinen Hinweis für eine Thrombosierung von A. hepatica oder von V. portae. Am zweiten postoperativen Tag

wurde aufgrund der zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinzustandes dann eine Second-look-Laparotomie durchgeführt, in der sich sowohl Leberstatus als auch Intestinum unauffällig darstellten. Postoperativ entwickelte der Patient ein septisches Krankheitsbild und eine deutliche Verschlechterung der Leberfunktion bis hin zu einem vollständigen Gerinnungsversagen, in deren Verlauf der Patient auf dem Boden eines nicht-reversiblen Leberversagens verstarb.

Bei der Patientin, die am 25. postoperativen Tag verstarb, bestand zunächst im CT der Verdacht auf eine Pfortaderthrombose, die sich jedoch intraoperativ nicht bestätigte. Vielmehr zeigte sich intraoperativ eine Einengung des Ductus choledochus, so dass noch in der gleichen Sitzung eine komplette Resektion sowie die Anlage einer biliodigestiven Anastomose erforderlich wurde. Im weiteren postoperativen Verlauf entwickelte die Patientin zusätzlich eine Candida-Sepsis mit Gerinnungsversagen, so dass unter dem Verdacht einer abdominalen Sepsis am 16. postoperativen Tag erneut eine explorative Laparotomie durchgeführt wurde. Intraoperativ zeigte sich jedoch weder ein Verhalt noch eine Insuffizienz. Bei persistierendem Candidabefall des Abdomens und trotz maximaler intensivmedizinischer Maßnahmen verstarb die Patientin im septischen Schock. Die Dauer des Pringle-Manövers betrug insgesamt 28 Min.

Die folgende Abbildung zeigt den postoperativen Verlauf der Transaminasen (GPT) und der Bilirubinwerte der beiden am Leberversagen verstorbenen Patienten aus der Gruppe mit Pringle-Manöver (p1 und p2).

Während am 7. postoperativen Tag eine vorübergehende Normalisierung der Laborwerte zu beobachten ist, steigen beide Laborparameter in Folge kontinuierlich an. Vor allem die deutlich erhöhten Bilirubinkonzentrationen beider Patienten bestätigen die Ausbildung des Leberversagens.

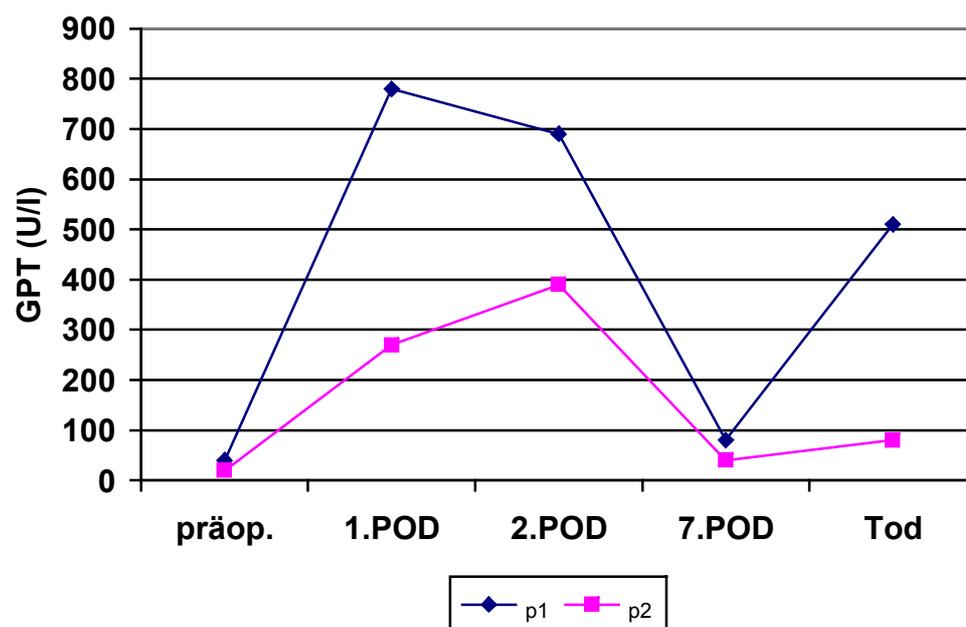


Abb.5: GPT-Verlauf der beiden verstorbenen Patienten aus der Gruppe mit Pringle-Manöver (n=31)

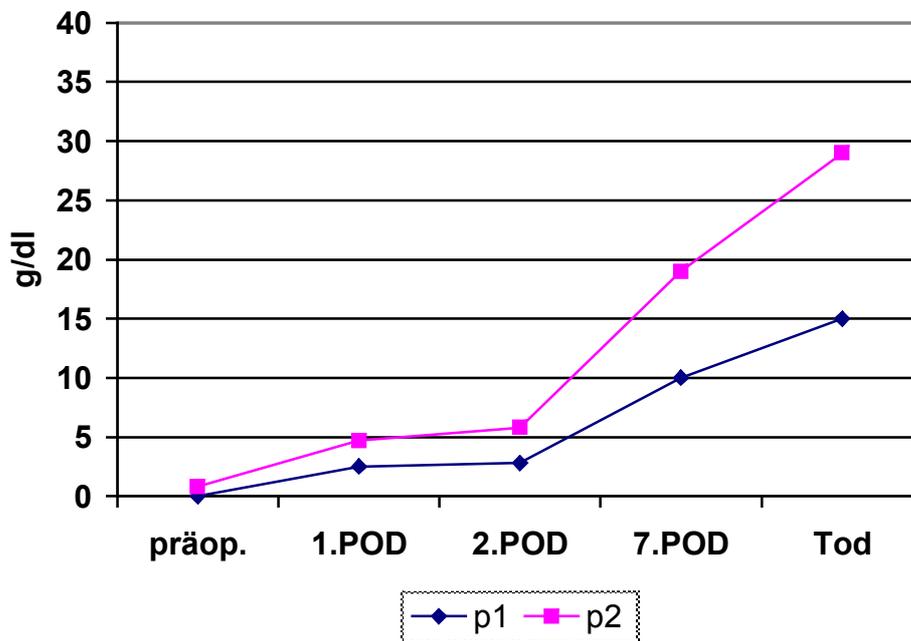


Abb.6: Bilirubin-Verlauf (g/dl) der beiden verstorbenen Patienten aus der Gruppe mit Pringle-Manöver (n=31)

Der postoperative Verlauf der Quick-Werte für die beiden verstorbenen Patienten der Gruppe mit Pringle-Manöver ist in folgender Abbildung dargestellt. Dabei fällt auf, dass die Quick-Wert sowohl präoperativ als auch postoperativ (1. POD/ 2. POD/ 7. POD) deutlich außerhalb des Normalkollektivs liegt. Dies zeigt sich am eindruckvollsten am 7. postoperativen Tag (7. POD). Der weitere Abfall der Quick-Werte der beiden Patienten unterstreicht dabei die Progression der Gerinnungsstörung und damit die nicht mehr reversible Ausbildung des Leberversagens.

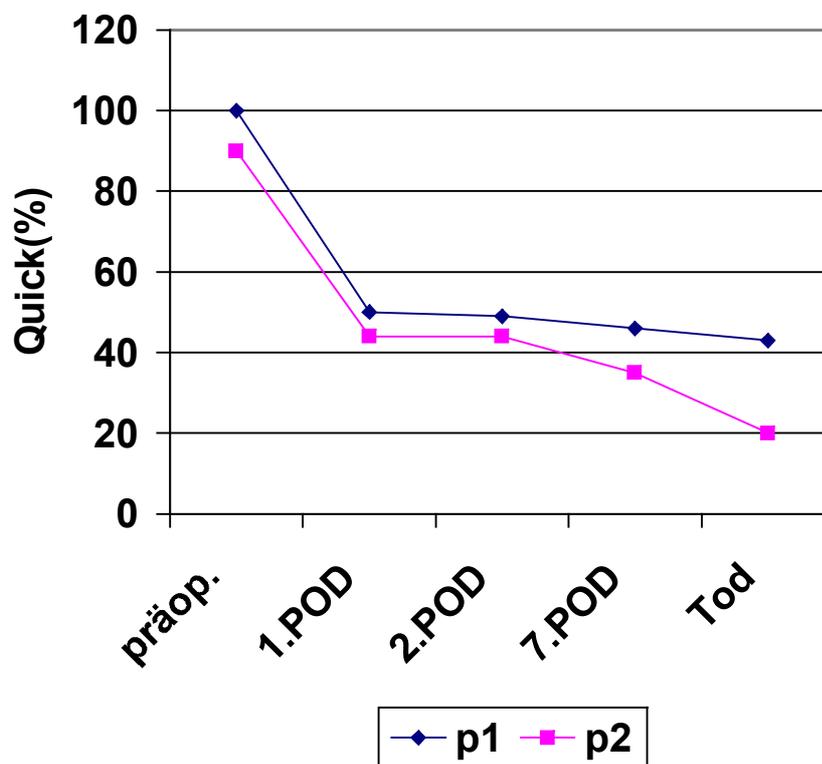


Abb.7: Quick-Verläufe (%) der beiden verstorbenen Patienten aus der Gruppe der Patienten mit Pringle-Manöver

Eine **schwere**, aber reversible Leberdysfunktion, wie weiter oben definiert, konnte bei zwei Patienten der Gruppe mit Pringle-Manöver, jedoch bei keinem Patienten in der Kontrollgruppe beobachtet werden. Allerdings normalisierte sich diese vorübergehende Leberdysfunktion in beiden Fällen im folgenden postoperativen Verlauf.

Bei einem Patienten in der Kontrollgruppe trat dagegen eine **leichte** Leberdysfunktion postoperativ auf. Jedoch bestand bei dem Patienten präoperativ eine hochgradige septale Fibrose mit zirrhotischem Umbau der Leber. Darüber hinaus traten aufgrund der umfangreichen Vorerkrankungen des Patienten (pAVK, Gastritis etc.) erhebliche Komplikationen von internistischer Seite wie Herzrhythmusstörungen und dekompenzierte Nierenfunktion auf, die einen längerfristigen Aufenthalt auf der Überwachungsstation notwendig machten. Der operative Verlauf hinsichtlich der Leberresektion gestaltete sich jedoch im Folgenden komplikationslos.

Eine weitere Gruppe wichtiger postoperativer Komplikationen nach Leberresektionen umfasst die Gruppe der *Galleleckagen*. Um derartige Komplikationen klassifizieren zu können, wurde in der vorliegenden Arbeit zwischen schwerer und leichter Galleleckage unterschieden. Bei zwei der Patienten mit schweren Gallelecks aus der Gruppe mit Pringle-Manöver war aufgrund massiver Gallesekretion aus einem wahrscheinlich verletzten intrahepatischen Gang, eine erneute Operation mit Anlage einer biliodigestive Anastomose erforderlich. Dagegen war dies bei keinem Patienten aus der Kontrollgruppe notwendig. Kleinere Galleleckagen wurden bei vier Patienten der gepringelten Gruppe beobachtet (13%). Diese sistierten dabei jedoch spontan, so dass keine erneuten operativen Eingriffe erforderlich waren. In der Gruppe der Patienten ohne Pringle-Manöver (Kontrollgruppe) kam es bei drei Patienten (9%) zum Auftreten geringer Galleleckagen, die zu einer geringfügigen Verzögerung des

Heilungsverlaufes beitragen, in keinem einzigen Fall wurde jedoch eine operative Intervention notwendig.

Neben biliären Komplikationen gab es weitere Komplikationen in der Gruppe mit Pringle-Manöver: Bei zwei Patienten Wundinfektionen, bei einem Patient eine anhaltende Aszitesbildung und bei einem weiteren Patient einen punktionspflichtigen subhepatischen Abszess. Ein Patient aus der Kontrollgruppe entwickelte am 3. postoperativen Tag (nach zunächst unauffälligem Heilungsverlauf) zunehmende Ileusbeschwerden. In der daraufhin angefertigten Abdomen-Übersichtsaufnahme zeigten sich stehende Schlingen mit multiplen Spiegeln, so dass die Indikation zur Relaparatomie gegeben war. Es erfolgte eine ausgedehnte Bridenlösung, welche auf eine ehemalige Hemikolektomie zurückzuführen war, und der Patient erholte sich nach diesem zweiten Eingriff rasch. Bei zwei Patienten der Kontrollgruppe traten postoperativ kardiale Komplikationen hinzu (Herzrhythmusstörungen), eine Vorerkrankung seitens des Herzens war jedoch bekannt und die Patienten wurden lediglich medikamentös seitens der Internisten neu eingestellt, so dass sich ein unauffälliger Heilungsverlauf ergab.

4.5 Laborparameter

Um das Ausmaß hepatozellulärer Schäden etwas genauer quantifizieren zu können, wurden verschiedene Laborparameter bestimmt (siehe Tabelle).

Dabei fällt auf, dass der Anstieg der Transaminase GPT, der als Ausdruck der Leberzell-Integrität bestimmt wird, in der Kontrollgruppe (Non-Pringle) am ersten postoperativen Tag signifikant ($p < 0,05$) geringer ist als in der Gruppe der Patienten, bei denen die Resektion unter Pringle-Manöver erfolgte. Mit diesem Ergebnis ist vereinbar, dass die Anwendung des Pringle-Manövers zu einer wesentlich massiveren Beeinträchtigung der Leberzellen führt (Tabelle 8).

Zur Beurteilung der Lebersyntheseleistung diene die Betrachtung der Prothrombin (Quick)-Aktivität. Auch hier zeigte sich in der Kontrollgruppe ein signifikant höherer Wert seitens der Gerinnungssynthese am ersten postoperativen Tag. Zusätzlich wurde für beide Gruppen die Exkretionsleistung der Leber anhand des Stoffwechselfparameters Bilirubin bestimmt. Dabei lassen sich zwischen beiden Gruppen keine großen Differenzen am ersten postoperativen Tag feststellen (Tabelle 8).

	Pringle (n=31)	Non-Pringle (n=31)	p-Wert
Serum ALT(GPT)-U/l(POD1) Mittelwert Range	450+-650 54-2888	200+-172 48-791	0.037
Serum Quick(%) (POD 1) Mittelwert Range	58+-13 35-95	64+-11 44+-80	0.02
Serum Bilirubin (mg/dl) (POD 1) Mittelwert Range	1,44+-1,7 0,40-9,83	1,21+-0,59 0,2-2,09	0.705

Tabelle 8: Ausgewählte Laborparameter am ersten postoperativen Tag in Abhängigkeit des gewählten Operationsverfahrens

In den unten folgenden Abbildungen ist in graphischer Form der Verlauf ausgewählter Laborparameter (GOT, GPT, Bilirubin und Quick) vom präoperativen Ausgangswert bis zum 7. postoperativen Tag dargestellt. Hier fällt bei der Betrachtung der Transaminasen GOT und GPT v. a. auf, dass zunächst vergleichbare präoperative Ausgangswerte in beiden Gruppen existieren, dass aber in der Gruppe ohne Pringle-Manöver (Kontrollgruppe) sowohl am ersten und zweiten postoperativen Tag der Transaminaseanstieg signifikant geringer ist als in der Gruppe mit Pringle-Manöver. Im Verlauf der folgenden Tage (bis zum siebten postoperativen Tag) kommt es zu einer annähernden Normalisierung der Transaminasen auf den präoperativen Ausgangswert.

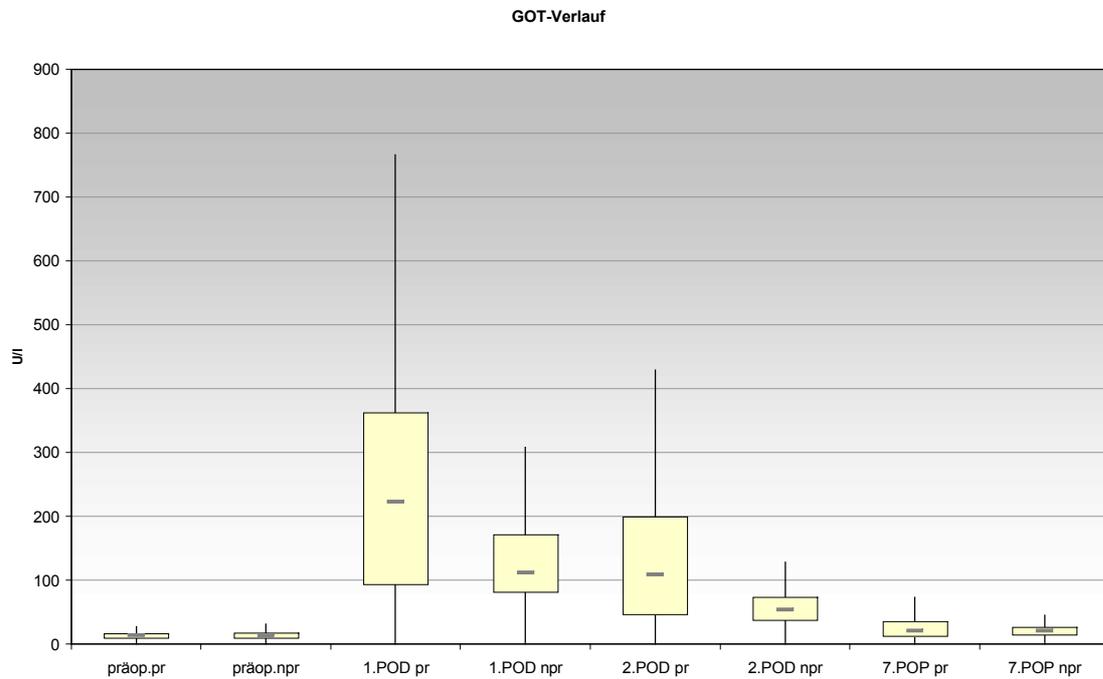


Abb.8: GOT-Verlauf präoperativ bis zum 7.postoperativen Tag (7.POD)

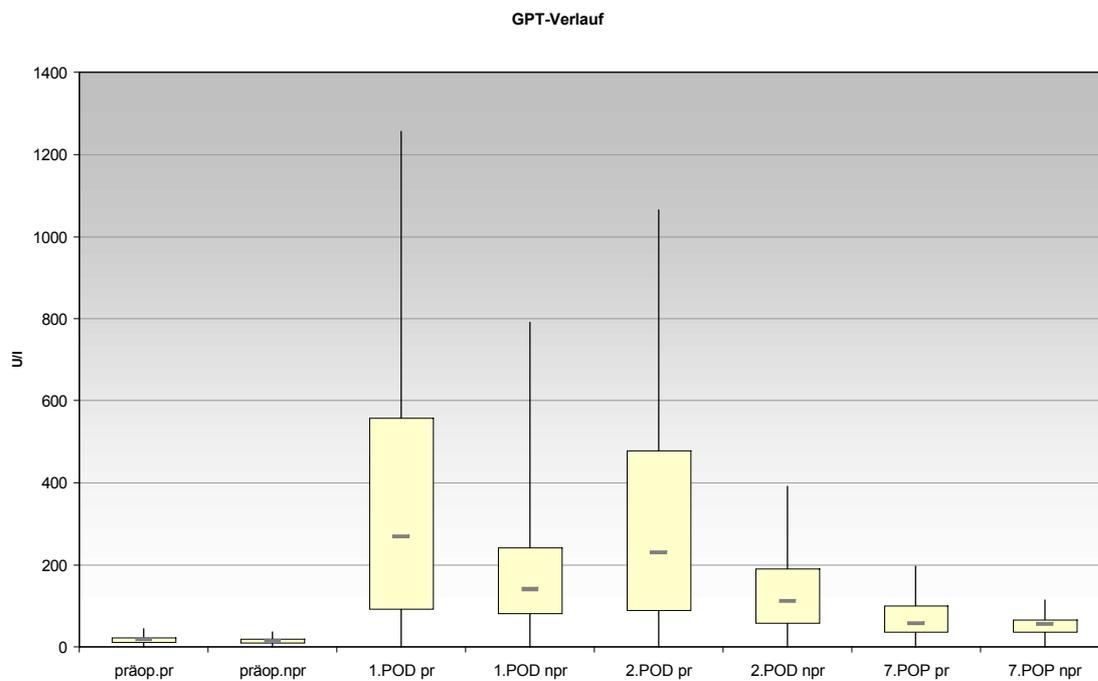


Abb.9:GPT-Verlauf präoperativ bis zum 7. postoperativen Tag (7.POD)

Bei der Betrachtung des Quick-Wertes, der auch als Maß für die Syntheseleistung der Leber herangezogen werden kann, fallen große Differenzen zwischen beiden Gruppen auf.

Bei beiden Gruppen kommt es zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,05$) der Quick-Werte am 1. POD um ca. 30%, wobei jedoch in der Kontrollgruppe schon am zweiten postoperativen Tag nahezu normale Quickwerte erreicht werden. Im Verlauf des siebten Tages postoperativ ist dieser signifikante Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht mehr zu erkennen.

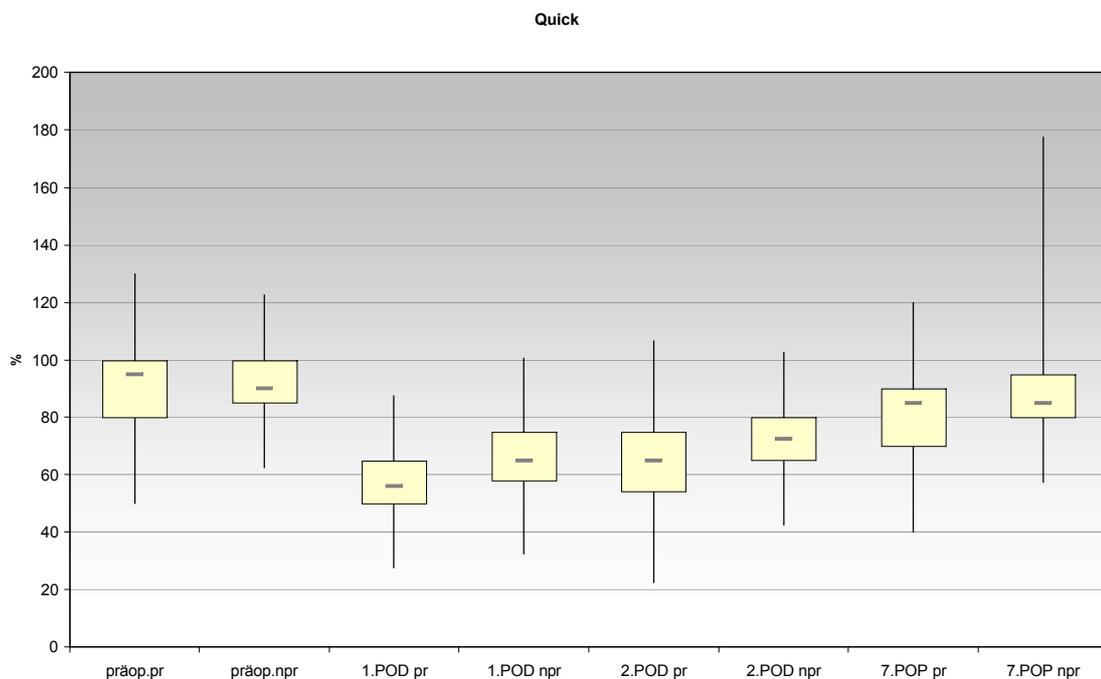


Abb.10: Quick-Verläufe präoperativ bis zum 7. postoperativen Tag (7. POD)

Betrachtet man den Verlauf des Stoffwechselfparameters Bilirubin, so lassen sich hier keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen erkennen. Nach einer vorübergehenden Erhöhung am ersten bzw. zweiten postoperativen Tag normalisieren sich die Werte bis zum 7. postoperativen Tag.

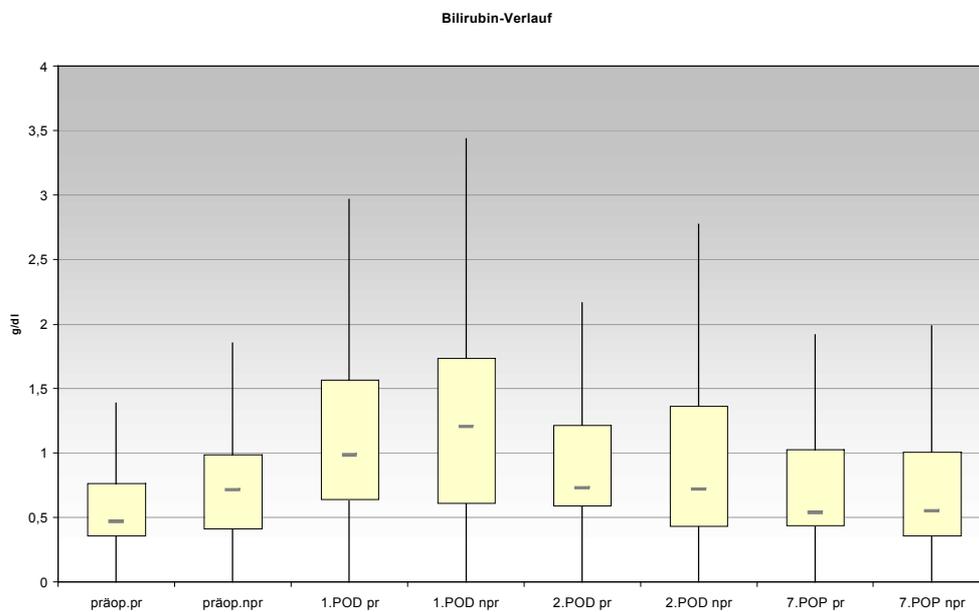


Abb.11: Bilirubin-Verlauf präoperativ bis zum 7. postoperativen Tag

4.6 Prädiktoren für den intraoperativen Blutverlust

Die Variablen, die einen Einfluss auf den Blutverlust hatten, sind in folgender Tabelle (Tabelle Nr. 9) dargestellt. Dabei fällt in der multivariaten Analyse auf, dass von 5 untersuchten Parametern nur 2 Parameter unabhängige Prädiktoren

sind. Im Einzelnen gehören dazu die Anwendung des Pringle-Manövers sowie das Resektionsausmaß. Dagegen scheinen in diesem Patientenkollektiv das Patientenalter, das Ausmaß der Leberverfettung bzw. der Leberfibrose keine wesentliche Bedeutung für den intraoperativen Blutverlust zu haben.

	Univariate Analyse p-Wert	Multivariate Analyse p-Wert
Patientenalter	0,35	--
Pringle-Manöver	0,015	0,005
Resektionsvolumen	0,0003	0,001
Grad der Leberverfettung	0,31	--
Grad der Leberfibrose	0,57	--

Tabelle 9: Variablen, die einen Einfluss auf den intraoperativen Blutverlust haben (Multiple lineare Regression)

4.7 Prädiktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen

In der unten folgenden Tabelle befinden sich Variablen, die einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung postoperativer Komplikationen haben. Auch hier wurde die multivariate Analyse verwendet, die erkennen lässt, dass die Anwendung des Pringle-Manövers einen Parameter darstellt, der einen signifikanten prädiktiven Wert hat. Dies spiegelt möglicherweise die erhöhte Morbidität bei komplexen Eingriffen mit ausgedehnten Ischämiezeiten wieder.

	Univariate Analyse p-Wert	Multivariate Analyse p-Wert
Patientenalter	0,41	-
Pringle-Manövers	0,043	0,022
Resektionsvolumen	0,067	-
Grad der Leberverfettung	0,81	-
Grad der Leberfibrose	0,94	-

Tabelle 10: Variablen, die einen Einfluss auf postoperative Komplikationen haben (Logistische Regression).

4.8 Endogene Antioxidantien

Die Plasmakonzentration von Glutathion in reduzierter (GSH) und oxidierte Form (GSSG) ist ein Maß dafür, wie hoch die Freisetzung von freien Sauerstoffradikalen (ROS) während der Reperfusion postischämischer Lebern ist (Jaeschke et al 1990).

Dies bedeutet, dass die Plasma-GSSG-Konzentrationen mit der ROS-Bildung im Plasma korrelieren und in tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten nach Kupferzellblockade signifikant reduziert werden konnten. Dies beweist erstens die Relevanz der Kupferzellen als vorwiegende Produzenten von Sauerstoffradikalen während der Reperfusion und zweitens wird es damit

möglich, anhand der GSSG Bestimmung im Plasma die Radikalbildung im Extrazellularraum indirekt zu quantifizieren (Bilzer et al 2000). Die folgenden Abbildungen zeigen den Konzentrationsverlauf des Antioxidans Glutathion im Plasma in reduzierter (GSH) und oxidiertes (GSSG) Form. Beide Konzentrationen wurden bei je 4 Patienten der Gruppe mit Pringle-Manöver und der Kontrollgruppe (=NPR) im zentralvenösen Blut gemessen und sollten darüber Aufschluss geben, ob die Operationsmethode Einfluss auf die quantitative Radikalentstehung hat.

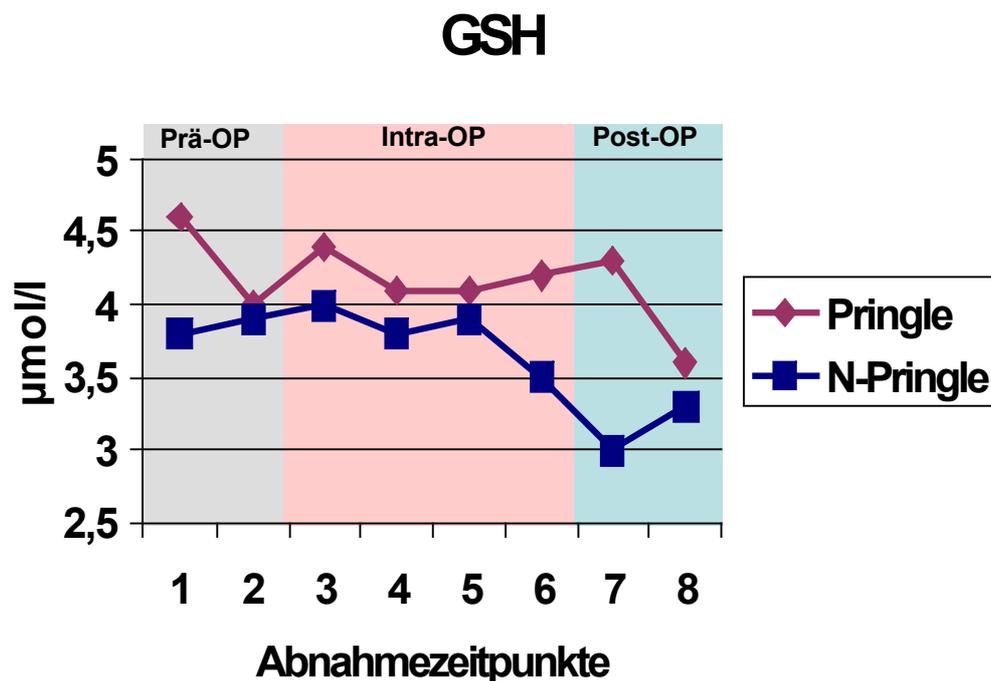


Abb.12: Glutathion reduziert (GSH) zentralvenös, präoperativ bis zum 7. POD (Mittelwert, n=4)

Abnahmezeit-	Pringle	Non-Pringle
--------------	---------	-------------

Punkte (s. Abb.4)	MW	SEM	MW	SEM
1	4,6	0,57	3,8	1,39
2	4,0	0,73	3,9	0,79
3	4,4	1,47	4,0	0,91
4	4,1	0,75	3,8	1,15
5	4,1	0,75	3,9	1,38
6	4,2	0,49	3,5	0,79
7	4,3	1,00	3,0	1,49
8	3,6	0,51	3,3	0,97

Tabelle 11: Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (GSH) zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten (n=4)

GSSG

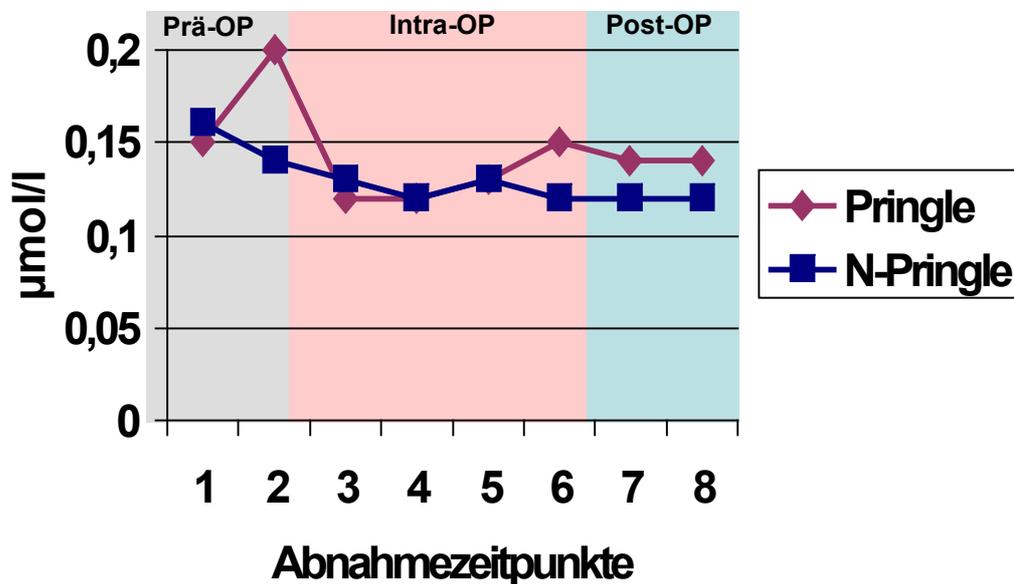


Abb.13: Glutathion oxidiert (GSSG) zentranvenös, präoperativ bis zum 7. POD Mittelwert, n=4)

Abnahme-	Pringle	Non-Pringle
-----------------	----------------	--------------------

Zeitpunkte (s. Abb. 4)	MW	SEM	MW	SEM
1	0,15	0,06	0,16	0,07
2	0,2	0,07	0,14	0,07
3	0,12	0,04	0,13	0,08
4	0,12	0,04	0,12	0,07
5	0,13	0,008	0,13	0,11
6	0,15	0,04	0,12	0,06
7	0,14	0,01	0,12	0,07
8	0,14	0,01	0,12	0,06

Tabelle 12: Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung (GSSG) zu den verschiedenen Abnahmezeitpunkten (n=4)

Komplikationen	Dauer des Pringle-Manövers		
	<25 min n=6	25-50 min n=22	>50 min n=3
Leberversagen		2	
Leberdysfunktion		1	1
Biliom	2	3	1
Pleuraerguß	1	1	
Sonstige		2	

Tabelle 13: Darstellung relevanter postoperativer Komplikationen in Abhängigkeit von der Dauer des Pringle-Manövers (n=31)

5. Diskussion

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinische Studie zur Beurteilung der Notwendigkeit des Pringle-Manövers bei Leberresektionen, die prospektiv randomisiert durchgeführt wurde und bei der sich folgende, wesentliche Erkenntnisse zusammenfassend zeigen:

1. Das Pringle-Manöver kann dem Operateur ein übersichtlicheres, blutungsärmeres Areal ermöglichen, führt jedoch nicht zwangsläufig zu geringeren Blutverlusten.
2. Das Pringle-Manöver ist mit einer erhöhten postoperativen Mortalität und Morbidität vergesellschaftet.
3. Zwischen der Dauer des Pringle- Manövers und den daraufhin folgenden Komplikationen scheint ein Zusammenhang zu bestehen.
4. Da der postoperative Verlauf derjenigen Patienten aus der Kontrollgruppe, die ohne Pringle-Manöver operiert wurden, nicht schlechter war, kann bei vielen Eingriffen möglicherweise auf das Pringle-Manöver verzichtet werden.
5. Der Einfluss des Pringle-Manövers auf das Redoxsystem GSH-/GSSG konnte unter diesen Studienbedingungen tendenziell gezeigt werden

5.1 Bedeutung von Leberresektionen/ Problematik

Bei Patienten mit primär malignen Lebertumoren oder Lebermetastasen machen sich klinische Symptome häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium bemerkbar, in dem die Therapiemöglichkeiten begrenzt sind. Ein kurativer Heilungsansatz bei der Behandlung maligner Lebererkrankungen ist lediglich durch Leberresektionen mit vollständiger Entfernung des tumorösen Gewebes möglich (Schnider 2002, Buell 2001). So konnte in jüngsten Studien eine 5 - Jahresüberlebensrate von 20- 40% nach radikaler Resektion (R0) beschrieben werden, während die mittlere Überlebenszeit ausschließlich chemotherapeutisch behandelte Patienten in der Literatur zwischen 12 - 24 Monaten angegeben wird (Malafosse 2001) und unbehandelte Patienten lediglich eine Lebenserwartung von 6-12 Monaten haben (Schnider 2002).

Diese guten Resultate der Lebermetastasenchirurgie, die in den letzten Jahren erreicht werden konnten, waren jedoch nur möglich aufgrund zahlreicher Fortschritte auf den Gebieten der chirurgischen Technik, der Intensivmedizin und den besseren radiologischen Diagnostikmöglichkeiten wie MRT und CT. Dennoch sollte die Indikation zur Resektion richtig gestellt werden, um die Patienten nicht unnötig in ihrer Lebensqualität einzuschränken.

Ein Hauptkriterium in der elektiven Leberchirurgie ist die Reduktion des operativen Blutverlustes und folglich auch die Vermeidung von Bluttransfusionen, da beide Faktoren maßgeblich den Kurz- und Langzeitverlauf nach Leberresektionen beeinflussen (Delva 1987; Nagorney 1998/Tanabe 1995). Um

das intraoperative Blutungsrisiko in der Leberchirurgie zu minimieren, werden Leberteilresektionen häufig bei vollständiger Unterbrechung der Blutzufuhr durchgeführt (sog. Pringle-Manöver). Bei schlechter Leberfunktion sind jedoch trotz eines selektionierten Patientenkollektivs die möglichen Abklemmzeiten eingeschränkt und die Toleranz des normalen Leberparenchyms gegenüber längeren Ischämiezeiten ist begrenzt (Schauer 2004). Der *Vorteil* des Pringle-Manövers besteht darin, dass es dem Operateur meist ein übersichtlicheres Operationsareal bieten kann, und somit ein subtileres Arbeiten mit Schonung umliegender Gewebestrukturen ermöglicht wird.

Nachteil ist jedoch die durch das Pringle-Manöver entstehende warme Ischämie, in deren Verlauf es zu hepatozellulären Schäden kommt (Clavien 1992). Dabei konnte experimentell mehrfach gezeigt werden, dass die Ischämiedauer direkt mit dem Ausmaß des hepatozellulären Schadens korreliert (Vollmar et al 1994). Ein zusätzlicher Schaden entsteht für die Leber während der Reperfusion.

Dabei kommt es in der Anfangsphase der Reperfusion (<2 Stunden) vor allem im Extrazellularraum, d.h. in den Sinusoiden der Leber (Mitchell 1987), zur Bildung reaktiver Sauerstoffradikale (ROS) hauptsächlich durch aktivierte Kupfferzellen (Makrophagen der Leber) und im weiteren Verlauf zur Akkumulation von neutrophilen Granulozyten im Sinusendothel, die die Gefäßbahn verstopfen und so zur Aggravation des Ischämie-Reperfusionsschaden führen (Jaeschke 1991). Es ist anzunehmen, dass eine sehr große

Vielfalt von Mediatoren an der Pathogenese des I/R-Schaden beteiligt sind, da in experimentellen Studien gezeigt werden konnte, dass auch nach Blockade diverser Signalmoleküle Reperfusionsschäden nicht gänzlich verhindert werden konnten. Inwiefern die Anwendung des Pringle-Manövers die postoperative Morbidität bzw. Mortalität beeinflusst, sollte anhand dieser Studie untersucht werden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Patienten

Beide untersuchten Patientenkollektive unterscheiden sich hinsichtlich demographischer Daten, zugrunde liegender Erkrankungen sowie der präoperativen Charakteristika (Laborparameter) nicht. Die Resektionsvolumina, die Resektionszeiten sowie die Dauer des Pringle-Manövers zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Darüber hinaus wurden in dieser Arbeit alle diejenigen Patienten ausgeschlossen, die unter einer Zirrhose oder starken Verfettung des Leberparenchyms leiden, da bei diesen Patienten eine erhöhte Morbidität zu erwarten ist (Karibori 2003).

5.2.2 Hepatozelluläre Schäden

Vergleicht man den Transaminasenverlauf in beiden Studiengruppen, so bestätigen sich die Befunde aus der Literatur (Taniguchi 1992). In beiden Studiengruppen kommt es zu einem ausgeprägten Anstieg der Transaminasen

(GOT/GPT) am ersten postoperativen Tag. Die Bestimmung der Transaminasen als Ausdruck des Leberzellschadens stützt sich unter Anderem auf die Erkenntnis von Lu et al 1997: er untersuchte in seinen Arbeiten mehrere Parameter für Leberzellschäden am isolierten Rattenperfusionsmodell und konnte zeigen, dass die AST (GOT) Freisetzung am Besten mit dem Ausmaß des Leberschadens korreliert. Dabei scheint das Ausmaß des Leberschadens einerseits von der Ischämiedauer, andererseits aber auch vom Resektionsvolumen abhängig zu sein.

Es muss jedoch erwähnt werden, dass die Transaminasen auch bei einer Reihe von anderen (Leber-) Erkrankungen erhöht sein können. Die wahrscheinlichste Erklärung für eine Transaminaseerhöhung ist dabei die Enzymfreisetzung durch geschädigte Leberzellen. Eine wesentlich jüngere Methode zur Quantifizierung des Leberschadens ist die alpha-GST (van Wangsfeld et al 1997), die bereits in der sehr frühen Reperfusionphase zu reagieren scheint. Die Bestimmung der alpha-GST ist jedoch zu aufwendig für den klinischen Alltag und die technischen Möglichkeiten fehlen in den meisten chirurgischen Zentren. Auch in anderen, in der Literatur vorliegenden Daten kommt es v.a. in den ersten 24 Stunden postoperativ zu einem deutlichen Transaminaseanstieg, der sich jedoch meistens im weiteren postoperativen Verlauf (innerhalb der ersten 7 Tage) normalisiert. Bei vorgeschädigtem Leberparenchym normalisieren sich dagegen die Transaminasen wesentlich langsamer (Nagasue 1995).

In der vorliegenden Arbeit lassen sich beim Vergleich beider Studiengruppen folgende Dinge erkennen: Insbesondere am ersten postoperativen Tag zeigen sich die deutlich höheren ALT(GOT) und AST (GPT) Werte in der Gruppe der Patienten, bei denen die Resektion unter Pringle-Manöver stattfand: die GOT-Werte in dieser Gruppe sind dabei mit 332 U/l im Vergleich zu 140 U/l in der Kontrollgruppe (Resektion ohne Pringle-Manöver) um mehr als 50% höher ($p < 0,05$). Mit diesem Ergebnis ist vereinbar, dass die Anwendung des Pringle-Manövers zu einer wesentlich massiveren Beeinträchtigung der Leberzellen im Rahmen von Leberresektionen führt. Unter der Annahme, dass sich durch das Pringle-Manöver der Blutverlust nicht signifikant reduzieren lässt, kann der Nutzen dieses Vorgehens als Routinemaßnahme in Frage gestellt werden.

Gleiches gilt für die GPT-Werte: hier sind in der Pringle-Gruppe GPT-Werte von 450U/l im Vergleich zu GPT- Werten 200U/l in der Kontroll-Gruppe. Diese Ergebnisse unterstreichen eindrucksvoll, dass der Transaminaseanstieg in der Pringle- Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht ist. Im weiteren Verlauf reduziert sich allerdings dieser Unterschied, am 7. POD sind in beiden Gruppen beinahe die präoperativen Ausgangswerte erreicht, so dass davon ausgegangen werden muss, dass nach 7 Tagen eine Erholung des Restlebergewebes stattgefunden hat, unabhängig vom Operationsverfahren.

In der Literatur werden ebenfalls nach Anwendung des Pringle-Manövers zunächst erhöhte AST/ALT-Werte am ersten postoperativen Tag angegeben,

die sich in den folgenden 7 Tagen normalisieren (Nuzzo 2001) und so die große Regenerationsfähigkeit der Leber unterstreichen.

5.2.3 Bilirubin

Die Bilirubin-Konzentration ist ein Parameter zur Quantifizierung einer postoperativ eingeschränkten Leberfunktion. Dies zeigt sich nicht zuletzt in der klinischen Relevanz der Bilirubinkonzentration zur Klassifizierung einer Leberdysfunktion.

Die Kapazität des Restlebergewebes, physiologische Funktionen wie z.B. den Abbau von anfallendem Bilirubin zu gewährleisten, ist jedoch oft nach Leberresektionen eingeschränkt (Kwan-Man 1997). Das freie, wasserunlösliche Bilirubin wird dabei in der Leber nach Bindung an Liganden mit Glucuronsäure konjugiert und dadurch wasserlöslich gemacht. Von dort aus wird es durch aktiven Transport mit der Galle ausgeschieden und unterliegt zu ca. 20% dem enterohepatischen Kreislauf. Dadurch wird verständlich, wie sehr Leberfunktionsstörungen mit erhöhten Bilirubinwerten verknüpft sein können.

Es können jedoch sowohl Störungen des Bilirubinabbaus als auch vermehrte Bilirubinentstehung (z.B. durch Bluttransfusionen) zu erhöhten Bilirubinwerten führen.

In Untersuchungen von Jarnagin et al (Jarnagin 2002) konnten in einer großen Studie an 1802 Leberresektionspatienten nachgewiesen werden, dass ein

kausaler Zusammenhang zwischen der Hyperbilirubinämie und der perioperativen Morbidität /Mortalität existiert.

In unseren beiden Gruppen erreichten die Bilirubinkonzentrationen am ersten postoperativen Tag Werte von 1,44 mg/dl in der Pringle-Gruppe im Gegensatz zu Werten von 1,1 mg/dl in der Kontrollgruppe. Im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten (0,5 mg/dl in der PR-Gruppe vs. 0,8 mg/dl in der Kontrollgruppe), die in der Kontrollgruppe etwas höher sind, sind die Bilirubinkonzentrationen in der Gruppe der Patienten mit Pringle-Manöver doch wesentlich stärker angestiegen. Am zweiten postoperativen Tag fallen die Bilirubinkonzentrationen auf annähernd vergleichbare Werte (1,1 mg/dl vs. 0,9 mg/dl) und zeigen eine Normalisierung innerhalb von 7 Tagen auf die präoperativen Ausgangswerte (mit Ausnahme von zwei Patienten in der Pringle-Gruppe). Die erhöhten Bilirubinkonzentrationen am ersten bzw. zweiten postoperativen Tag sind wahrscheinlich Ausdruck einer verkleinerten Lebermasse, die zunächst anfallendes Bilirubin nur eingeschränkt verstoffwechseln bzw. ausscheiden kann. Der vermehrte Anfall von Bilirubin in der Gruppe der Patienten mit Pringle-Manöver lässt sich ggf. dadurch erklären, dass in dieser Gruppe durchschnittlich mehr Lebervolumen reseziert wurde (426 ml vs. 343 ml) und zudem durch die Verabreichung von Transfusionsblut vermehrt rote Blutkörperchen abgebaut werden mussten und dies zusätzlich von einem reduzierten Leberzellvolumen. Die anhaltende Differenz zwischen den Bilirubinwerten am 7. postoperativen Tag zwischen der Pringle- Gruppe und der

Kontrollgruppe lässt sich damit erklären, dass in der Pringle-Gruppe zwei Patienten ein Leberversagen entwickelten (s. auch Diagramm im Ergebnisteil) und Bilirubinwerte von 2,42 mg/dl und 8,98 mg/dl erreichten. Übereinstimmend mit anderen Studien (Nuzzo et al 2001) lässt sich jedoch in dieser Studie feststellen, dass die postoperativen Veränderungen der Bilirubinkonzentrationen stärker mit der Größe und Komplexität des Eingriffes korrelieren als mit der Dauer des Pringle-Manövers.

5.2.4 Blutgerinnung (Quick)

Betrachtet man die Syntheseparameter der Leber, so kann letztlich eine Aussage über die Produktionskapazität des verbleibenden Restgewebes gemacht werden, da die meisten Gerinnungsfaktoren (Vitamin K-abhängig) in der Leber produziert werden. So reflektieren die Aktivitäten die Fähigkeit der Hepatozyten zur Neusynthese und damit die hepatozelluläre Funktionsfähigkeit.

Es muss jedoch bedacht werden, dass gerade im frühen postoperativen Verlauf diese Werte nur bedingt den Funktionszustand der Leber als Syntheseorgan widerspiegeln, da der Aktivitätsabfall auch dem starken Verbrauch der Faktoren zugeschrieben werden kann (Himmelreich et al 1994).

Eine erhöhte Gerinnungsbereitschaft mit Aktivierung der Blutgerinnung und intravasaler Bildung von Mikrothromben während Leberresektionen ist eine mögliche Ursache des hohen Verbrauches von Gerinnungsfaktoren (DIC, disse-

minierte intravasale Koagulopathie). Deshalb sollte die Aktivität des Quickwertes nur indirekt in Verbindung mit anderen Parametern zur Bestimmung hepatozellulärer Funktionen dienen.

Die in unserer Studie präoperativ gemessenen Quickwerte in beiden Gruppen entsprechen Normalwerten (PR: 95% vs. NPR: 119%). Dagegen sind die am 1. postoperativen Tag gemessenen Quickwerte in beiden Gruppen signifikant niedriger (58%, PR vs. 64 % Kontrollgruppe) und spiegeln damit die verkleinerte Lebermasse wider. Jedoch normalisieren sich diese Werte in beiden Gruppen innerhalb der folgenden sieben Tage nahezu auf die präoperativ gemessenen Ausgangswerte.

Diese Ergebnisse lassen sich folgendermaßen werten: gerade am ersten postoperativen Tag ist die Leber nur in begrenztem Maße fähig zur Neusynthese der Gerinnungsfaktoren. Diese Fähigkeit nimmt jedoch im weiteren postoperativen Verlauf zu, da sich das verbliebene Restlebergewebe regeneriert.

5.2.5 Blutverlust

Vergleicht man den intraoperativen Blutverlust beider Gruppen, so kann man feststellen, dass das Pringle-Manöver nicht bei jedem Eingriff eine wirksame Methode zur Reduzierung des intraoperativen Blutverlustes darstellt.

In der Gruppe der Patienten mit Pringle-Manöver, bei denen Ischämiezeiten von 8-67 Minuten durchgeführt wurden, kam es überraschenderweise sogar zu etwas höheren Blutverlusten als in der Kontrollgruppe (1940 ml PR vs. 1820 ml NPR), und so erhielten auch vergleichbar viele Patienten aus der PR-Gruppe Bluttransfusionen zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Hämoglobinwertes. Der Blutverlust bei Leberresektionen wird u.a. durch retrograde Blutungen aus intrahepatisch venösen Gefäßen verursacht, deren Ausmaß z.B. vom intraoperativen zentralvenösen Druck beeinflusst wird. Dieser wurde jedoch vom Anästhesisten stabil bei 10 mm Hg gehalten. Zudem spielt die individuelle Erfahrung des Chirurgen eine große Rolle (Buell 2001).

In vielen bisher veröffentlichten Studien wurden die Leberresektionen teils nur von einem Operateur durchgeführt, in dieser Arbeit jedoch von 4 unterschiedlichen Chirurgen. Auch spielt die Dissektionstechnik bei Eingriffen dieser Art eine entscheidende Rolle: in beiden Gruppen erfolgte die Dissektion mit Hilfe des Water-Jets. Grundlage für die Verwendung des Water-Jets waren Untersuchungen von Rau et al (Rau 2001), die zeigen konnten, dass der Blutverlust bei Verwendung des Water-Jets signifikant niedriger ausfiel als bei Anwendung anderer Methoden (z.B. stumpfe Dissektion oder Ultraschall-aspirator).

Darüber hinaus kommt der Anästhesieform eine entscheidende Bedeutung zu: deshalb wurde - unabhängig von der Behandlungsform - bei allen Patienten ein einheitliches Anästhesieverfahren gewählt und der ZVD auf einem Niveau von

10 mmHg gehalten. Dies spielt insofern eine große Rolle, da hohe ZVD- Drücke Blutungen aus den Lebervenen begünstigen (Smyrniotis 2003). In einer publizierten Studie von Kim (Kim 1995) wurde erstmals betont, dass die retrograden Blutungen aus den Lebervenen nicht ausschließlich negativ gewertet werden sollten: diese können zwar zu einer Erhöhung des Blutverlustes beitragen, sorgen aber unter Umständen zur Aufrechterhaltung metabolischer Funktionen der durch das Pringle-Manöver hypoxischen Leber.

Eine weitere Erklärung für den höheren Blutverlust in der Gruppe mit Pringle-Manöver könnte die größere Resektionsfläche bzw. das Resektionsvolumen in dieser Gruppe sein. Während bei den Patienten mit Pringle-Manöver im Durchschnitt 426 ± 453 ml reseziert wurden, betrug das Volumen in der Kontrollgruppe nur 365 ± 427 ml.

5.2.6 Postoperative Komplikationen

In den letzten Jahren konnte die operative Morbidität und Mortalität signifikant reduziert werden aufgrund vielfach verbesserter Techniken in der Chirurgie und Anästhesie. Dennoch gibt es eine Reihe von Früh- und Spät komplikationen, die den Heilungsverlauf nach Leberresektionen erheblich beeinflussen können (Tanabe 1995). Eine der schwerwiegendsten Komplikationen nach Leber-

resektionen ist die Entwicklung eines Leberversagens, verursacht durch eine Insuffizienz des verbleibenden Restlebergewebes (Man 1997/ Belghiti 1998).

Obwohl keine einheitliche Definition dieses Begriffes existiert, entwickeln fast alle Patienten eine temporäre Hyperbilirubinämie, in deren Folge meist zerebrale Komplikationen auftreten.

Dabei scheinen jedoch mehrere Faktoren mit der Entwicklung eines Leberversagens assoziiert zu sein: neben vorbestehenden Lebererkrankungen spielen auch intraoperative Faktoren wie die Dauer der Ischämiezeit, das Resektionsausmaß und Blutverluste eine Rolle (Tanabe 1995). In der vorliegenden Arbeit verstarben zwei der Patienten aus der Gruppe mit Pringle-Manöver aufgrund eines Leberversagens, zwei weitere Patienten entwickelten eine schwere Leberdysfunktion. In der Kontrollgruppe entwickelte dagegen nur ein Patient eine leichte Leberdysfunktion. Dabei variierten die Pringle-Zeiten in dieser Gruppe zwischen 8 und 67 Minuten, die Dauer der Ischämie hatte jedoch keinen direkten Einfluss auf die Leberdysfunktion. Da keiner dieser Patienten eine relevante Vorschädigung der Leber hatte und bei diesen Patienten vergleichbare Resektionsvolumina entfernt wurden, deutet dies auf einen ungünstigen Effekt des Pringle-Manövers auf verbleibendes Restlebergewebe hin.

Biliäre Komplikationen können nach Leberresektionen auftreten und können mitunter zu Sepsis und Leberversagen bis hin zum Tode führen. Der tote Raum

nach Leberresektionen unter Anwesenheit von Blut, Galle und devitalem Gewebe gewährt den Bakterien ideale Wachstumsbedingungen. Dabei schwanken in der Literatur die Angaben über die Inzidenz zwischen 4,8% bis 7,6% (Bismuth 1995/ Tsaer 1994). Gewisse Risikofaktoren, wie die Dauer der Operation, das Alter und die Art der Resektion scheinen das Auftreten dieser Komplikationen zu begünstigen (Chung-Mau 1998).

In der Gruppe mit Pringle-Manöver gab es insgesamt 6 Galleleckagen, bei 2 Patienten musste eine operative Intervention erfolgen, während bei den übrigen 4 Patienten eine konservative Behandlung ausreichend war.

In der Kontrollgruppe traten dagegen nur bei 3 Patienten biliäre Komplikationen auf. Die Gallefisteln erwiesen sich jedoch als minimal und kamen alle konservativ zum Verschluss. Die Rate biliärer Komplikationen liegt in der vorliegenden Arbeit mit 19% (Gruppe mit Pringle-Manöver) vs. 10 % (Gruppe ohne Pringle-Manöver) etwas höher als in der gängigen Literatur. Ein Grund dafür liegt in der besonders sorgfältigen, prospektiven Erhebung und Dokumentation bereits minimaler Gallesekretionen: so wurden auch kleine Mengen in den Wunddrainagen berücksichtigt, unabhängig von der Dauer des Auftretens (zwischen 1 und 12 Tagen). Zudem beinhaltet die vorliegende Arbeit einige Patienten mit sehr großen und ungünstig gelegenen Tumoren.

In einer im Februar 1998 publizierten Studie von Chung-Mau et al wird beschrieben, dass sich trotz signifikanter Reduktion der operativen Mortalität

und Morbidität der letzten Jahre die Rate biliärer Komplikationen nicht verändert hat (Chung-Mau 1998). In dieser Publikation wird eine linksseitige Hemihepatektomie als Risikofaktor für die Ausbildung biliärer Komplikationen angegeben. Dies könnte die höhere Komplikationsrate in der Gruppe der Patienten mit Pringle-Manöver erklären, da hier die Zahl der linksseitigen Hemihepatektomien doppelt so hoch war wie in der Kontrollgruppe. In der hier vorliegenden Studie lagen die Pringle-Zeiten all derjenigen Patienten, die biliäre Komplikationen aufwiesen, über 25 Minuten. Dennoch besteht keine direkte Korrelation zwischen der Dauer der Ischämie und dem Schweregrad der biliären Komplikationen. So müssen zusätzliche Faktoren an der Pathogenese dieser Galleleckagen eine Rolle spielen

5.2.7 Postischämische Glutathion-Plasmaspiegel

Das endogene Tripeptid Glutathion, welches sich in nahezu allen lebenden Zellen in unterschiedlicher Konzentration befindet, spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation zahlreicher enzymatischer Reaktionen und bei der Entgiftung freier Radikale, die in verschiedenen Stoffwechselprozessen unter physiologischen Bedingungen anfallen. Wiederholt wurde auch berichtet, dass Glutathion die (Nephro-)Toxizität verschiedener Zytostatika mildert, ohne deren antitumorale Effizienz zu beeinträchtigen (Aebi et al 1990).

Die Synthese des Glutathions erfolgt hauptsächlich in der Leber durch die Glutathionsynthetase in einer ATP-abhängigen Reaktion, der Abbau von GSH

überwiegend in der Niere mit einer Halbwertszeit von ca. 15 Minuten. Das so in der Leber produzierte GSH wird dann über Carrier-vermittelte Transportprozesse in den Lebersinusoidalraum (=Plasma) transportiert (Fernandez-Checa 1986). Dabei fällt jedoch auf, dass die extrazelluläre Konzentration an GSH nur bei ca. 10 $\mu\text{mol/l}$ liegt und um ein Vielfaches geringer ist als in den Hepatozyten (10 mM/l) (Bilzer 2000). Während der frühen Reperfusion sind hauptsächlich die Kupfferzellen für die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale (ROS) verantwortlich (Jaeschke 1993). Intrazellulär erfolgt zunächst die enzymatische Verwandlung von O_2 zu H_2O_2 durch die Superoxiddismutase (SOD) und wird im weiteren Verlauf durch peroxisomale Katalasen zu H_2O detoxifiziert (Bilzer 2000/ Jaeschke 1993). Gleichzeitig erfolgt zu dieser Zeit ein postischämischer Anstieg von GSH im Plasma um den Faktor 5-10 durch hepatozelluläre Freisetzung und eine gesteigerte Oxidation von Glutathion zu Glutathiondisulfid (=GSSG). Dies muss als antioxidativer Verteidigungsmechanismus gewertet werden, um die vermehrt anfallenden Sauerstoffradikale im Extrazellularraum unschädlich zu machen. Verschiedene Studien belegten dabei, dass das durch die Hepatozyten freigesetzte GSH Reperfusionsschäden abzuschwächen vermag (Jaeschke 1992). Allerdings ist die antioxidative Kapazität des Plasmas aufgrund der niedrigen Konzentration limitiert. Bisher konnte der postischämische Anstieg der Plasma-GSH-Konzentration nur im Tierversuch an Ratten dargestellt werden (Jaeschke, 1999). Untersuchungen, ob es auch beim Menschen nach Leberresektionen unter Pringle-Manöver zu einem postischämischen Anstieg der GSH-Konzentration im Plasma kommt,

fehlten. Auch gab es keine Daten hinsichtlich des Verlaufs der GSH-/GSSG Konzentration nach Leberresektionen ohne Pringle- Manöver.

Bei der Betrachtung der GSH-/GSSG Konzentration in beiden Gruppen fällt auf, dass die Konzentration des GSH im Plasma in der Kontrollgruppe unwesentlich höher ist als in der Pringle-Gruppe. Lediglich bei der oxidierten Form des Glutathion kommt es in der Gruppe der Patienten mit Pringle-Manöver einige Minuten nach Reperfusionbeginn zu einem Anstieg der Werte deutlich oberhalb derer aus der Kontrollgruppe (NPR), der jedoch im weiteren Verlauf wieder auf das Niveau des Vergleichskollektiv fällt. So lässt sich anhand dieser Daten bezüglich der Detoxifizierung freier Sauerstoffradikale während der Reperfusion lediglich eine Tendenz dahingehend erkennen, dass diese vermehrt bei Patienten aktiviert wird, die unter Anwendung des Pringle-Manövers an der Leber reseziert wurden und somit hier vermehrt schädliche Sauerstoffradikale entstehen. Die Bildungsrate an GSSG ist jedoch abhängig von der Konzentration des Plasma-GSH und möglicherweise zu gering, um unter den gewählten Bedingungen eine eindeutige Korrelation zwischen Radikalentstehung und körpereigenem Abwehrversuch zu zeigen.

Umso wichtiger wäre es jedoch, Patienten in zukünftigen Studien während der Reperusionsphase Glutathion intravenös zu applizieren, um mögliche protektive Effekte des Glutathions (konzentrationsabhängig) aufzuzeigen, wie dies in experimentellen Untersuchungen an Ratten demonstriert werden konnte.

5.2.8 Einfluss des Pringle-Manövers auf die Leberperfusion

Eine ganze Reihe von Hormonen und Medikamenten können den Blutfluß der Leber und dessen Verteilung zwischen Pfortader und A. hepatica beeinflussen. Einige dieser vasoaktiven Substanzen verändern dabei direkt den Gefäßwiderstand von A. hepatica und Pfortader, andere indirekt (Richardson 1981). Dabei spielt der Ernährungszustand der Leberparenchymzellen - zumindest was den Blutfluss der A. hepatica angeht - eher eine untergeordnete Rolle (Lautt et al 1985). Vielmehr wird die Durchblutung der Leber von einer Art arteriellem Puffersystem konstant gehalten, indem die Leberarterie per se auf Veränderungen des portalvenösen Blutflusses antwortet. Ein völlig anderer Mechanismus scheint für die Perfusionsstörungen der Leber nach Anwendung des Pringle-Manövers verantwortlich zu sein: diese Ischämie-Reperfusionstörungen beruhen auf oxidativen Schäden nach Reperfusion, die zur Aktivierung und Adhäsion der Leukozyten in den Lebersinusoiden führen (Clavien 1992). Verantwortlich dafür sind komplexe Entzündungsvorgänge durch aktivierte Kupfferzellen, die bereits in der frühen Reperusionsphase zur Anreicherung von neutrophilen Granulozyten (PMN) am Sinusendothel der Leber führen und im weiteren Verlauf ins Lebergewebe abwandern.

Dabei werden zwei Formen der Leukozyten-Endothel-Interaktionen unterschieden: Zunächst setzen sich die Leukozyten am mikrovaskulären Endothel fest (sog. „roller“) und führen so zu einer deutlichen Reduktion der Fließgeschwindigkeit. Daraufhin erfolgt die Aktivierung der PMN's mit

Entstehung einer festen Bindung der Zellen am Endothel sog. „sticker“). Da diese aktivierten PMN zusätzlich eine Reihe chemotaktisch wirkender Mediatoren freisetzen, wandern weitere aktivierte Leukozyten ein, die die kapilläre Leberperfusion maßgeblich verschlechtern (Menger 1991).

Da die Messung der hepatischen Mikrozirkulation bei Menschen nicht ausreichend valide möglich ist, wurde in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe von Flowsonden die Abhängigkeit des arteriellen und portalvenösen Blutflusses (= Makrozirkulation) während der Reperfusion von der Art des operativen Vorgehens (Pringle versus Non-Pringle) bestimmt. In der PR-Gruppe kam es in der Reperusionsphase zu einer nachhaltigen Einschränkung der Pfortaderperfusion ($1123 \pm 130 \text{ ml/min}$ vor Ischämie versus $762 \pm 120 \text{ ml/min}$ nach Ischämie), was einen Rückgang um ca. 30% bedeutet. Dagegen blieb der arterielle Flow fast unverändert.

Bei den Non-Pringle Patienten kam es dagegen nur zu einem minimalen Abfall sowohl der Pfortaderperfusion ($1079 \pm 587 \text{ ml}$ vs. $920 \pm 462 \text{ ml}$) als auch der arteriellen Durchblutung ($348 \pm 203 \text{ ml}$ vs. $328 \pm 171 \text{ ml}$). Anhand der Flowwerte kann möglicherweise davon ausgegangen werden, dass es nach Anwendung des Pringle-Manövers zu einer deutlich stärkeren Aktivierung der Leukozyten-Adhärenz kommt, in deren Folge die hepatische Mikrozirkulation wesentlich massiver eingeschränkt zu sein scheint als beim Vergleichkollektiv.

6. Zusammenfassung

Bei kaum einem anderen Körperorgan sind bereits in der Antike derart exakte Befunde und Krankheitsprozesse erkannt worden wie bei der Leber. So kannte man schon zur Zeit des Hippokrates (460-377 v. Christus) Symptome wie Gelbsucht, Teerstuhl und Entfärbung des Stuhles. Man betrachtete die Leber als mächtigstes und blutreichstes Organ überhaupt und sah darin das Zentrum vielseitiger und wichtiger Vorgänge des Lebens. Diese herausragende Stellung im menschlichen Organismus nimmt die Leber heute mehr denn je ein und umso verständlicher ist es, dass Diagnosen und Therapien von Lebererkrankungen ihren festen Platz in der heutigen Medizin haben. Die großen Fortschritte, die in den letzten Jahren im Bereich der Leberchirurgie gemacht wurden, führten dabei zu einer wesentlichen Verbesserung klinischer Ergebnisse. Insbesondere im Bereich der Metastasenchirurgie verbessern kurative Resektionen die Überlebensraten betroffener Patienten. So werden die derzeitigen 5-Jahres-Überlebensraten nach Leberresektionen abhängig vom Tumortyp in der Literatur zwischen 20-40 % angegeben.

Trotz dieser Fortschritte sollte die Indikationsstellung für jeden einzelnen Patienten sorgfältig erfolgen, da schwerwiegende Komplikationen nach Leberresektionen bis hin zum Leberversagen auftreten können. Aufgrund der ausgedehnten Resektionsvolumina, die heutzutage bei vielen Eingriffen entfernt werden (bis zu 75% der gesamten Lebermasse), muss deshalb eine

ausreichende funktionelle Reserve des verbleibenden Lebergewebes gewährleistet sein. Zusätzlich sollte der Blutverlust so gering wie möglich gehalten werden. Das hierfür angewandte Pringle-Manöver kann die Blutungsgefahr während der Parenchymdurchtrennung gerade bei sehr zentral sitzenden Tumoren verringern, verursacht jedoch aufgrund der auftretenden Ischämie und Reperfusion aber einen massiven Eingriff in die Makro- und Mikrozirkulation der Leber. Dabei wird ein Zusammenhang zwischen der Dauer des Pringle-Manövers und der Schwere der postoperativen Komplikationen vermutet. Wesentlicher Pathomechanismus des Ischämie-Reperfusionsschaden der Leber ist dabei die Aktivierung ortsständiger Makrophagen (Kupfferzellen) mit nachfolgender extrazellulärer Freisetzung von reaktiven Sauerstoffradikalen und der Entwicklung schwerer Mikrozirkulationsstörungen. Die Anwendung des Pringle-Manövers hat also auch Nachteile für das Leberparenchym und muss deshalb sorgfältig abgewägt werden.

Grundlage der hier vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob das Pringle-Manöver einen relevanten Einfluss auf postoperative Mortalität und Morbidität besitzt. Dabei wurden im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie zwei Patientenkollektive verglichen, bei denen Leberresektionen unterschiedlichen Ausmaßes mit und ohne passageres Abklemmen des Leberhilus durchgeführt wurden. Wesentliche Erkenntnisse dieser Studie waren:

- 1.) dass die Anwendung des Pringle-Manövers den postoperativen Transaminaseanstieg um ca. 50% erhöht. Dies bedeutet, dass

Ischämie-Reperfusionsschäden durch das Pringle-Manöver für die oben genannten Komplikationen verantwortlich sind. Dieser Effekt scheint umso ausgeprägter, je länger die Dauer des Pringle-Manöver ist.

- 2.) konnte die vorliegende Arbeit zeigen, dass das Auftreten postoperativer Komplikationen einschließlich einer Leberdysfunktion bzw. Leberversagens nach Anwendung des Pringle-Manövers erhöht ist.
- 3.) konnte gezeigt werden, dass der intraoperative Blutverlust, der maßgeblich den postoperativen Heilungsverlauf nach resezierenden Eingriffen an der Leber beeinflusst, nicht signifikant durch das Pringle-Manöver reduziert werden kann.
- 4.) dass das Pringle-Manöver keinen wesentlichen Einfluß auf die Operationszeit hat.

Die Ergebnisse dieser Studie können keinen wesentlichen Vorteil in der Anwendung des Pringle-Manövers in diesem prospektiv randomisierten Patientenkollektiv zeigen, vor allem im Hinblick auf die Reduzierung des intraoperativen Blutverlustes und postoperativer Komplikationen. In der Konsequenz bedeutet dies, dass das Pringle-Manöver nur selektiv bei besonders komplexen Resektionen eingesetzt werden sollte, da die heute zur

Verfügung stehenden Operationstechniken zu erheblicher Optimierung des perioperativen Verlaufs beitragen. Zukünftige Arbeiten sollten sich noch mehr auf die Prävention von Ischämie-Reperfusionsschäden konzentrieren, damit in Zukunft auch Risikopatienten nicht mehr generell von Leberresektionen ausgeschlossen werden müssen, da sie aufgrund ihrer Leberparenchymveränderungen erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätskriterien aufweisen. Mögliche Ansätze dafür, wie z.B. die intraoperative i.v. Infusion von Glutathion während der Reperfusion sind in dieser Arbeit beschrieben worden.

7. Literaturverzeichnis

Aebi S, Assereto R, Lauterburg BH
High-dose intravenous glutathion in man. Pharmacokinetics and effects on
cysteine in plasma and urine
European journal of Clinical investigation(1991) 21, 103-110

Adson MH, van Heerden JA
Resection of hepatic metastases from colorectal cancer.
Arch Surg 1984;119:647-651

Baer HU, Kulli C, Jensen EX
Moderne chirurgische Behandlung von Lebermetastasen
Schweizerische Ärztezeitung 2000;81:Nr.44

Ballardini G, Degli S, Bianchi FB,
Correlation between Ito-cells and fibrogenesis in an experimental model of
hepatic fibrosis. A sequential stereological study.
Liver 1983;3: 58-63

Belghiti J , Noun R, Malafosse R, Jagot P
Continous versus intermittent Portal Triad Clamping for Liver Resection
Annals of surgery(1999)Vol. 229, No.3, 369-375

Bilzer M, Gerbes AL
Preservation injury of the liver: mechanism and novel therapeutic strategies
Journal of Hepatology(2000);32:508-515

Bilzer M, Paumgartner A, Gerbes AL
Glutathione protects the Rat Liver Against Reperfusion Injury After Hypothermic
preservation
Gastroenterology(1999);117:200-209

Bismuth H, Castaing D, Garden OJ

Major hepatic resection under total vascular exclusion
Ann Surg 1989;210:13-19

Bozzetti F, Gennari L, Regalia E et al
Morbidity and mortality after surgical resection of liver tumors. Analysis of 229 cases
Hepatogastroenterology 1992;39:237-41

Broelsch CE
Risiken in der Leberchirurgie
Leber

Buell JF, Koffron A, Yoshida A, Hanaway M
Is Any Method of Vascular Control Superior in Hepatic Resection of metastatic cancers?
Arch Surg(2001);Vol.136:569-570

Clavien PA, Harvey PRC, Strasberg EM
Preservation and reperfusion injuries in liver allografts
Transplantation 1992;53:957-78

Coletti LM, Kunkel SL, Walz A, Burdick MD,
The Role of Cytokine Networks in the Local Liver Injury Following Hepatic Ischemia/Reperfusion in the Rat
Hepatology Vol.23,No.3(1996)

Decker K
Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells)
European Journal of Biochemistry(1990);192:245-26

Delva E, Camus Y, Nordlinger B
Vascular occlusion for liver resections. Operative management and tolerance to hepatic ischemia: 142 cases
Ann Surg 1989;209:211-18

Doci R, Gennari L, Bignami P, et al

One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: Analysis of prognostic determinants
Br J Surg 1991;78:797-801

Ertel W, Morrison MH, Ayala A
Hypoxemia in the absence of blood loss or significant hypotension causes inflammatory cytokine release

Fausto N
Liver regeneration
Journal of hepatology(2000);32:19-31

Fernandez-Checa JC, Yi JR
Plasma membrane and mitochondrial transport of hepatic reduced glutathione
Semin Liver Dis 1996;16:147-158

Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF
Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. Annals of Surgery(1999),Vol.230,No.3,309-321

Fong Y, Blumgart LH, Cohen AM
Surgical treatment of Colorectal metastases to the Liver
Cancer J Clin 1995;45:50-62

Glazier SS, O'Rourke DM, Graham DI, Welsh FA
Induction of ischemic tolerance following brief local ischemia in rat brain
J Cereb Blood Flow Metab 1994 Jul;14(4):545-53

Gotoh M, Monden M, Sakon M, Kanai T, Umeshita K
Hilar lobar vascular occlusion for hepatic resection
J Am Coll Surg. 1994 Jan;178(1):6-10

Gu M, Takada Y, Fukunaga K, Ishiguro S, Taniguchi H et al.
Role of Platelet-Activating Factor in Hepatectomy with Pringle's Maneuver
Journal of Surgical Research 96,233-238(2001)

Gutierrez G

Cellular energy metabolism during hypoxia
Critical Care Medicine ,Vol.19,No.5(1991)

Halliwell B, Gutteridge JM
Oxygen Free Radicals and Iron in Relation to Biology and Medicine :Some
Problems and Concepts
Archives Of Biochemistry And Biophysics,Vol.246,No.2:501-514(1986)

Hannoun L, Borie D, Delva E, Jones D
Liver resection with normothermic ischaemia exceeding 1 h
British Journal of Surgery(1993),Vol.80,September:1161-1165

Heiss MM
Die Bedeutung der Bluttransfusion in der Tumorchirurgie
Zentralbl Chir 125(2000);842-46

Heiss MM
Risk of allogenic transfusion
Br J Anaesth 1998;81(Suppl.1):16-19

Himmelreich G, Jochum M, Bechstein WO, et al
Mediators of leukocytes activation play a role in disseminated intravascular
coagulation during orthotopic liver transplantation
Transplantation 1994 Feb;57(3):354-8

Huguet C, Gavelli A, Addario CP, Bona S
Liver ischemia for hepatic resection: Where is the limit?
Surgery(1992)251-259

Huguet C, Gavelli A, Bona S.
Hepatic resection with ischemia of the liver exceeding one hour
J Am Coll Surg 1994;178:454-458

Iu S, Harvey PRC, Makowa L, Petrunka CN, et al

Markers of allograft viability in the rat
Transplantation 1987;45:562-69

Jaeschke H, Bautista AP, Spolarics Z, Spitzer JJ
Superoxide Generation By Kupffer Cells And Priming Of Neutrophils During
Reperfusion After Hepatic Ischemia
Free Rad.Res.Comms.Vol.15,No.5:277-284(1991)

Jaeschke H, Farhood A, Bautista AP, Spolarics Z
Complement activates Kupffer cells and neutrophils during reperfusion after
hepatic ischemia
Am.J.Physiol.264:G801-809(1993)

Jaeschke H
Enhanced sinusoidal glutathion efflux during endotoxin-induced oxidant
stress in vivo
Am.J.Physiol.26:G60-G68(1992)

Jaeschke H
Preservation injury:mechanism, prevention and consequences
Journal of Hepatology(1996);25:774-780

Jaeschke H, Farhood A
Neutrophil and Kupffer-cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion
injury in rat liver
Am. J. Physiol.260:G355-G362(1991)

Jansen PL, Chamuleau RA, van Leeuwen DJ, et al
Liver regeneration and restoration of liver function after partial hepatectomy in
patients with liver tumors
Scand J Gastroenterol 1990 Feb;25(2):112-8

Jarnagin WR, Gonen MM, Fong Y, De Matteo RP et al.
Improvement in perioperative outcome after hepatic resection:analysis of 1803
consecutive cases over the past decade
Ann Surg 2002 Oct;236(4):397-406;discussion:406-7

Kahn D, van Horn Hickman, Terblanche J

Liver blood flow after partial hepatectomy in the pig
J Surg Res 1984;37:290-4

Kaibori M, Matsui Y, Kitade H, et al
Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in severely cirrhotic liver
Hepatogastroenterology 2003 Mar-Apr;50(50):491-6

Kawada N, Tran-Thi TA, Klein H, Decker K
The contraction of hepatic stellate (Ito) cells stimulated with vasoactive substances. Possible involvement of endothelin 1 and nitric oxide in the regulation of the sinusoidal tonus
Eur J Biochem 1993 Apr 15;213(2):815-23

Kim YI, Ishii T, Aramaki M, Nakashima K, Yoshida T, Kobayashi M
The Pringle Manöver Induces only Partial Ischemia of the Liver
Hepato-Gastroenterology 42(1995):169-171

Kohli V, Madden JF, Bentley RC, Clavien PA
Calpain mediates Ischemic Injury of the Liver Through Modulation of Apoptosis and Necrosis
Gastroenterology 1999;116:168-178

Langenbuch
Ein Fall von Resektion eines linksseitigen Schnurlappens der Leber
Heilung Klin Wochenschr.25:37(1888)

Lautt E, Wayne W
Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: Hepatic arterial buffer response
Am.J.Physiol.249:G549-G556,1985

Man K, Fan ST
Prospective Evaluation of Pringle Maneuver in Hepatectomy for Liver Tumors by a Randomized Study
Annals of Surgery, Vol.226, No.6, 704-713(1997)

Makuuschi M., Mori T.

Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver
Surg Gynecol Obstet 1987;164:155-158

Malafosse R, Penna Ch, Sa Cunha A, Nordlinger B
Surgical management of hepatic metastases from colorectal malignancies
Ann of Oncology 2001;12:887-94

Matsumata T, Ikeda Y, Hayashi H, Kamakura T
The Association between Transfusion and Cancer-Free Survival after
Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma
Cancer September 15, 1993, Volume 72, No. 6

McCuskey RS, Reilly FD
Hepatic Microvasculature:Dynamic Structure and Its Regulation
Seminars in Liver Disease/Vol.13,No.1,(1993):1-12

Menger MD, Marzi I, Messmer K
In vivo fluorescence microscopy for quantitative analysis of the hepatic
microcirculation in hamsters and rats
Eur Surg Res 1991;23:158-69

Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Kakazu T
Criteria for Safe Hepatic Resection
The American Journal of Surgery,Volume 169,(1995):589-593

Murry CE, BS, Jennings RB, Reimer KA
Preconditioning with ischemia:a delay of lethal cell injury in ischemic
myocardium
Circulation 1986, Vol.74,No 5:1124-36

Nagasue N, Uchida M, Kubota H, Hayashi T
Cirrhotic Livers can Tolerate 30 Minutes Ischemia at Normal Environmental
Temperature
Eur J. Surgery(1995);161:181-186

Nagorney D, van Heerden JA, Ilstrup D, Adson MA

Primary hepatic malignancy: Surgical management and determinants of survival
Surgery 1989;106:740-9

Nolan JP
Endotoxin, Reticuloendothelial Function and Liver Injury
Hepatology, Vol.1, No. 5, (1981):458-463

Nunes FA, Kumar C, Chance B, Brass CA
Chemiluminescent Measurement of Increased Free Radical Formation After
Ischemia/Reperfusion
Digestive Diseases and Sciences, Vol 40, No.5, (May 1995):1045-1053

Nuzzo G, Giuliani F, Giovannini I, Tebala GD
Hepatic resections in normothermic ischemia
Surgery, Volume 120, Number 5, (1996).852-857

Nuzzo G, Giuliani F, Giovannini I
Liver resections with or without pedicle clamping
The American Journal of Surgery 181(2001)238-246

Pang CY, Forrest CR
Acute pharmacologic preconditioning as a new concept and alternative
approach for prevention of skeletal muscle ischemic necrosis
Biochem Pharmacol 1995 Apr 18;49(8):1023-34

Peralta C, Closa D, Xaus C
Hepatic Preconditioning In Rats Is Defined by a Balance of Adenosine and
Xanthine
Hepatology, volume 28, No 3, (1998)768-773

Post Pablo Palma S
Differential impact of Carolina Rinse and University of Wisconsin Solutions
on Microcirculation, Leukocyte Adhesion, Kupffer Cell Activity and Biliary
Excretion After Liver Transplantation
Hepatology Volume 18, No.6, (1993)1490-1496

Pringle JH

Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma
Ann Surg 1908;48:541-49

Rau HG, Schauer RJ, Pickelmann S, Angele MK, Zimmermann A
Dissektionstechniken in der Leberchirurgie
Chirurg (2001) 72:105-109

Rees M, Plant G, Wells J, Bygrave S
One hundred and fifty hepatic resections: evolution of technique towards
bloodless surgery
British Journal of Surgery(1996),83,1526-1529

Richardson PD, Withrington PG
Liver blood flow
Gastroenterology 1981;81:356-75

Rüttinger D, Vollmar B, Wanner GA
In vivo assessment of hepatic alterations following gadolinium chloride-
induced Kupffer-cell blockade
Journal of hepatology,(1996);25:960-967

Rymasa B., Wang JL, de Groot H.
O² release by activated kupffer cells upon hypoxia reoxygenation
Am J Physiol 1991;261:G602-G607

Saido TC, Sorimachi H, Suzuki K
Calpain: new perspectives in molecular diversity and physiological-pathological
involvement
FASEB J1994;8:814-22

Sakamoto Y, Makuuchi M, Takayama T
Pringle's Maneuver lasting 322 min
Hepatogastroenterology(1999);46:457-458

Schauer RJ, Gerbes AL, Vonier D, Meissner H et al.

Glutathione protects the rat liver against reperfusion injury after prolonged warm ischemia

Ann. Surg. 2004 Feb;239(2):220-31

Schnider A, Metzger U

Chirurgie der Lebermetastasen

Schweiz Med Forum Nr.49;Dez.2002

Smyrniotis V, M.D., Kostopanagiotou Georgia, Theodoraki K.

The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections

The American Journal of Surgery 187 (2004) 398-402

Stephenson KR, Steinberg SM, Hughes KS, Vetto JT

Perioperative blood transfusions are associated with decreased time to

recurrence and decreased survival after resection of colorectal liver metastases

Ann Surg 1988Dec;208(6):679-87

Suc B, Panis S, Belghiti J

'Natural history' of hepatectomy

Br.J.Surg.(1992),Volume 79,:39-42

Tanabe G, Sakamoto M

Intraoperative risk factors associated with hepatic resection

British Journal of Surgery(1995),82,1262-1265

Taniguchi H, Takahashi T, Shioaki Y

Vascular inflow exclusion and hepatic resection

British Journal of Surgery,1992,Volume 79,672-675

Tsao JI, Loftus JP, Nagorney DM, Adson MA; et al

Trends in morbidity and mortality of hepatic resection for malignancy. A matched comparative analysis

Ann Surg 1994 Aug;220(2):199-205

van Wagensveld BA, Scheepers JJ, van Gulik TM et al.

Alpha glutathione S-transferase as novel parameter for hepatocellular damage
in the isolated perfused rat-liver
Transplant Proc 1997 Dec;29(8):3449-51

Vollmar B, Glasz J, Leiderer R
Hepatic Microcirculatory Perfusion Failure Is a Determinant of Liver Dysfunction
in warm ischemia-reperfusion
American Journal of Pathology, Volume 145, No.6, 1994, 1421-1430

Zogafros GN, Kakaviatos ND, Skiattutis S
Total vascular occlusion for liver resection: pro and cons
J Surg Oncol 1999;72:50-55

8. Lebenslauf

Name: Mayer

Vorname: Margit, Elisabeth

Geburtsdatum: 30. Juni 1976

Geburtsort: München

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulbildung: 1982-1986 Grundschule Wolfratshausen
1986-1995 Gymnasium der Benediktiner Schäftlarn

Studium: 1986-2002 Studium der Humanmedizin an der
LMU München
10/2002 3. Staatsexamen

Ärztliche Tätigkeit: AiP seit 1/2004 in der Urologischen Klinik und Poliklinik
der LMU München (Direktor: Prof. Dr. Ch. Stief)