

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

# Einfluss hochdosierter Probiotika auf die Leberregeneration

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tanja Kaneko  
aus Potsdam

Datum der Promotion: 25.10.2013



---

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. ABSTRAKT</b> .....	<b>5</b>
<b>2. EINLEITUNG</b> .....	<b>7</b>
<b>2.1. Leberchirurgie</b> .....	<b>7</b>
2.1.1. Epidemiologie.....	7
2.1.2. Indikationen.....	8
2.1.3. Komplikationen und Mortalität.....	8
<b>2.2. Leberregeneration</b> .....	<b>9</b>
2.2.1. Mechanismen.....	9
2.2.2. Einflussfaktoren.....	10
<b>2.3. Darm-Leber-Achse</b> .....	<b>11</b>
2.3.1. Intestinale Mikroflora .....	12
2.3.2. Prä- und Probiotika – Definition und Wirkmechanismen .....	12
<b>2.4. Leberfunktionstests</b> .....	<b>16</b>
<b>3. FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>18</b>
<b>4. METHODEN</b> .....	<b>19</b>
<b>4.1. Studiendesign</b> .....	<b>19</b>
4.1.1. Ethikkommission .....	19
4.1.2. Testsubstanzen.....	19
4.1.3. Ablauf.....	19
<b>4.2. Patientenkollektiv</b> .....	<b>20</b>
4.2.1. Einschlusskriterien .....	20
4.2.2. Ausschlusskriterien .....	20
4.2.3. Perioperative Patientencharakteristika.....	21
<b>4.3. <sup>13</sup>C-Methacetin-Atemtest / LiMAX-Test®</b> .....	<b>22</b>
<b>4.4. Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-Test)</b> .....	<b>23</b>
<b>4.5. Farbkodierte Duplexsonographie</b> .....	<b>24</b>
<b>4.6. Lebervolumetrie</b> .....	<b>24</b>
<b>4.7. Statistische Auswertung</b> .....	<b>25</b>
<b>5. ERGEBNISSE</b> .....	<b>26</b>
<b>5.1. Verträglichkeit der Substanzen</b> .....	<b>26</b>
<b>5.2. Demographische und operative Daten</b> .....	<b>26</b>

---

<b>5.3. Regenerationsuntersuchungen .....</b>	<b>31</b>
5.3.1. LiMAx-Test, ICG-Test und Pfortaderflussgeschwindigkeit .....	31
5.3.2. Laborwerte .....	34
5.3.3. Prozentualer Verlauf .....	39
5.3.4. Gruppenvergleich ohne und mit Komplikationen.....	43
5.3.5. Gruppenvergleich ohne Komplikationen .....	45
5.3.6. Darstellung ausgewählter individueller Verläufe.....	46
<b>6. DISKUSSION .....</b>	<b>50</b>
6.1. Verträglichkeit der Substanzen.....	50
6.2. Studienkollektiv.....	50
6.3. Präoperative Patientencharakteristika .....	51
6.4. Intra- und postoperative Patientendaten.....	51
6.5. Regenerationsuntersuchungen .....	53
6.5.1. LiMAx-Test, ICG-Test und Pfortaderflussgeschwindigkeit .....	53
6.5.2. Laborwerte .....	54
6.5.3. Prozentualer Verlauf .....	55
6.5.4. Gruppenvergleich ohne und mit Komplikationen.....	56
6.5.5. Gruppenvergleich ohne Komplikationen .....	56
6.6. Perspektive .....	57
6.7. Schlussfolgerung.....	57
<b>7. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>58</b>
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>59</b>
<b>9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>63</b>
<b>10. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>65</b>
<b>11. ANHANG .....</b>	<b>67</b>
11.1. Selbstständigkeitserklärung.....	67
11.2. Lebenslauf.....	68
11.3. Publikation .....	69
11.4. Danksagung .....	70

---

# 1. ABSTRAKT

Hintergrund: Mehrere Studien konnten bislang zeigen, dass die bakterielle Darmflora die Leberfunktion modulieren kann. Jüngst konnte durch den Einsatz von Synbiotika die reduzierte Mitoserate von Hepatozyten bei Ratten, die eine synchrone Leberresektion und eine Kolonanastomose erhielten, teilweise normalisiert werden. Unerforscht ist jedoch bislang der Effekt von Synbiotikagabe auf die Leberfunktion nach operativer Teilentfernung der Leber beim Menschen.

Methoden: In diese prospektive, randomisierte, doppelblinde Pilotstudie wurden zwischen April 2007 und Dezember 2008 19 Patienten, die eine Hemihepatektomie rechts erhalten sollten, aufgenommen. Diese bekamen zeitnah postoperativ eine enterale Ernährung. Verglichen wurde Gruppe A, welche eine Kombination aus vier Probiotikastämmen und vier Ballaststoffsubstanzen (Synbiotic 2000®) erhielt, mit der Gruppe B. Letztere erhielt als Plazebo lediglich die Ballaststoffmischung. Die Testformulierungen wurden beginnend am Tag vor der Operation bis zum 10. postoperativen Tag eingenommen. Primärer Endpunkt der Studie war die Leberfunktion, gemessen mittels des <sup>13</sup>C-Methacetin-Atemtests (LiMax®) und der Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR). Flussgeschwindigkeiten der Vena portae, Leber(-resektat-)volumen, Laborparameter, Länge des Krankenhausaufenthaltes, postoperative Komplikationen und Nebenwirkungen der Synbiotika wurden ebenso mit erfasst.

Ergebnis: Die Leberfunktionskapazität war in beiden Gruppen vergleichbar. Komplikationen hatten einen negativen Einfluss auf die Funktionsparameter. Da in der Verumgruppe mehr Komplikationen auftraten, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Hier zeigte sich bei unkompliziertem postoperativem Verlauf eine bessere Leberfunktionskapazität in der Synbiotikagruppe. Es traten keine schweren Nebenwirkungen bei der Substanzapplikation auf.

Schlussfolgerung: Diese Pilotstudie liefert Hinweise, dass Synbiotika die Leberregeneration bei Patienten mit Leberteilektomie positiv beeinflussen könnten. Jedoch war die Patientenzahl zu gering und der postoperative Verlauf zu heterogen, um definitive Schlussfolgerungen zu ziehen.

---

**Background:** Several studies have shown that the bacterial gut flora is able to modulate liver function. This could have a positive influence on liver regeneration after liver surgery. Previous observations on rat models undergoing synchronous liver resection and colon anastomosis demonstrated that synbiotics could partly reverse impaired mitosis rate of hepatocytes. The effect of synbiotics on liver function after hepatic resection in humans has not been analysed yet.

**Methods:** A prospective randomized double-blind pilot trial was undertaken in 19 patients scheduled for right hepatectomy between April 2007 and December 2008. All patients received enteral nutrition immediately postoperatively. Mixed by was either a combination of four probiotics and four fibers (Synbiotic 2000®) in group A or fibers only in the placebo group B both starting the day before surgery and continuing for 10 days. <sup>13</sup>C-Methacetin-breath-test (LiMax®) and indocyanine green plasma disappearance rate (ICG-PDR) was assessed to measure the liver function capacity which composed the primary study end point. Above that, portal vein flow, liver volumetry, laboratory parameters for liver function, length of hospital stay, postoperative complications and side effects of synbiotic therapy were recorded.

**Results:** Liver function capacity was comparable in both groups. Complications had a negative impact on liver function. Because complications were more severe in the verum group, a sub-analysis was performed. In case of an uncomplicated postoperative course, liver function capacity was better in the patients with synbiotics. No severe side effects occurred.

**Conclusion:** This pilot study provides an indication that synbiotics might be able to increase liver function capacity in patients after liver resection. But patient numbers were too small and the clinical courses too heterogeneous to draw any definite conclusions.

---

## 2. EINLEITUNG

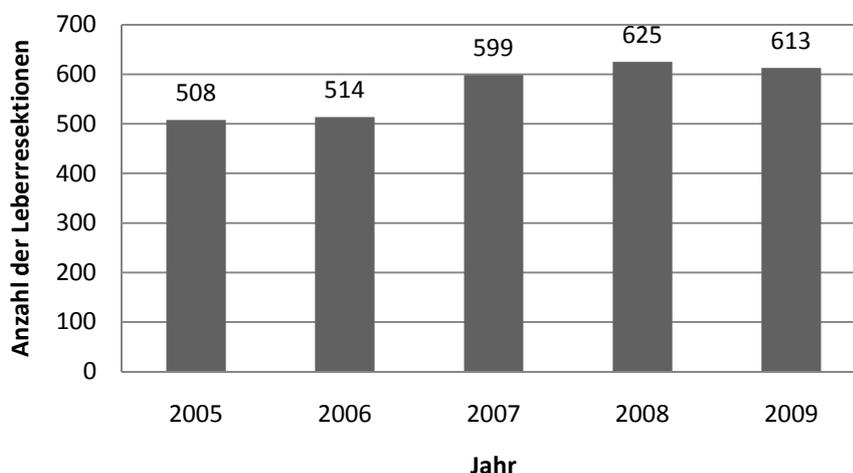
Die Leber ist die größte Drüse des menschlichen Körpers und erfüllt viele lebenswichtige Aufgaben. Im Gegensatz zu anderen Organen ist das Lebergewebe in der Lage, innerhalb kurzer Zeit nach Leberteilentfernung zu regenerieren. Binnen weniger Wochen nach einer Hepatektomie ist die normale Lebermasse annähernd wiederhergestellt [2].

Das Wissen oder die Ahnung um dieses Potential ist bis zu Zeiten griechischer Sagen zurückzuziehen. Der von Zeus bestrafte Prometheus wurde in die schlimmste Einöde des Kaukasus verschleppt und an einen Felsen gefesselt zurückgelassen. Ohne Nahrung und Schlaf musste er ausharren. Und jeden Tag erschien der Adler Ethon, um auf schmerzhafteste Weise ein Stück von Prometheus Leber zu fressen. In der Eigenschaft eines Unsterblichen regenerierte sich seine Leber über Nacht. So kam der Adler stets wieder, bis Ethon Jahrhunderte später durch Herakles aus Mitleid zu Prometheus erschlagen wurde. Diese Sage ist die Grundlage für die Benennung der Regenerationsfähigkeit der Leber als Prometheus-Effekt.

### 2.1. Leberchirurgie

#### 2.1.1. Epidemiologie

Laut einer Statistik des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus wurden in Deutschland im Jahr 2006 rund 17.000 Leberteilresektionen vorgenommen. Einer internen Statistikstelle zu Folge wurden 2009 allein an der Berliner Charité Campus



**Abbildung 1. Leberresektionsstatistik Campus Virchow Klinikum 2005-2009.**

---

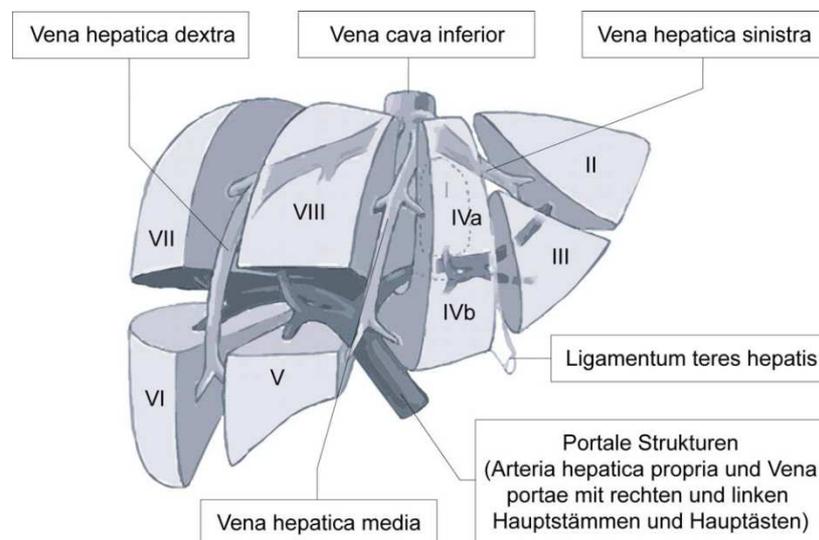
Virchow 613 Patienten und Patientinnen an der Leber operiert (Abbildung 1).

### 2.1.2. Indikationen

Für bösartige Tumoren wie das Hepatozelluläre Karzinom oder das Cholangiozelluläre Karzinom ist die chirurgische Entfernung, falls möglich, nach wie vor der Goldstandard in der Therapie. Darüber hinaus konnte in den letzten Jahren die Indikationsstellung mit kurativer Zielsetzung für sekundäre hepatische Neoplasien erweitert werden. In erster Linie wird diese Gruppe von kolorektalen Metastasen dominiert. Zu den benignen Neubildungen, die zu einer chirurgischen Intervention führen können, gehören u.a. Leberzelladenome, fokale noduläre Hyperplasien oder Hämangiome [3].

### 2.1.3. Komplikationen und Mortalität

Auf eindruckliche Weise hat sich die hepatobiliäre Chirurgie in den letzten 20 Jahren von einem risikoreichen, kostenintensiven Randgebiet zu einer chirurgischen Hauptströmung mit einem weiten Indikationsfeld etabliert. Faktoren, die zu dieser Entwicklung beigetragen haben, bestehen aus der Verbesserung chirurgischer und anästhesiologischer Techniken sowie dem gewachsenen Wissen um die Segmentanatomie (Abbildung 2) und die Erfahrungen damit.



**Abbildung 2. Lebersegmenteinteilung nach Couinaud [1957].  
Aus: Dissertationsschrift Dr. med. Martin Julius Brinkmann  
„Volumetrie des rechten Leberlappens vor und während der  
Leberspende“**

---

Zu den bedrohlichsten postoperativen Komplikationen gehört die temporäre oder dauerhafte Leberinsuffizienz. Diese ist meist auf vorbestehende Lebererkrankungen oder perioperative Störungen der Regeneration zurückzuführen [4].

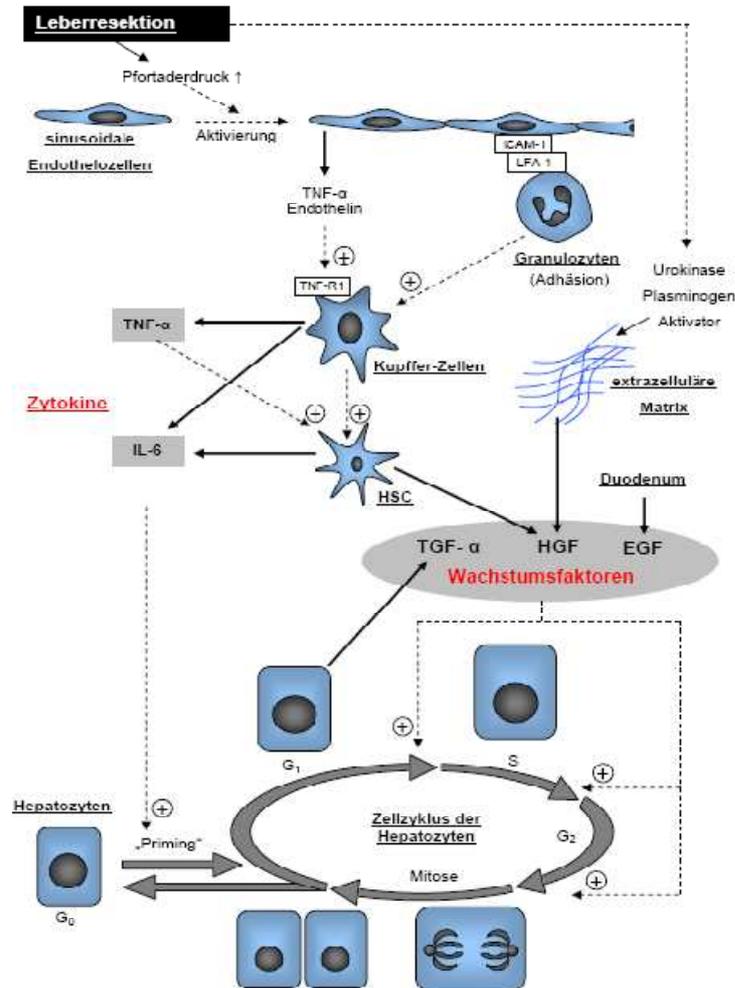
Eine multizentrische Studie zur Evaluierung prä- und postoperativer Chemotherapie bei kolorektalen Lebermetastasen ergab eine postoperative Komplikationsrate von 16 -25 % bei einer postoperativen Mortalität von 1 %. Neben direkt operativen Komplikationen wie z.B. biliäre Fistel (4 - 8 %) oder Blutungen (2%), bekamen 2 bis 7 % intraabdominelle Infektionen. Bei 5 bis 7 % stellte sich eine Leberinsuffizienz ein [5].

Andere Analysen der Morbidität nach Leberteileresektionen zeigen bis zu 30 % bakterielle Infektionen und ca. 10 % abdominelle Sepsis auf [6]. Handelt es sich um ausgedehnte Leberresektionen, klettert die Infektionsrate auf Werte bis zu 45 % [7]. Bei Patienten, bei denen eine Bakteriämie diagnostiziert wurde, steigt das Risiko für das Leberversagen auf über 50 % [6]. Die postoperative Leberinsuffizienz ist besonders gefürchtet, da sie mit einer hohen Mortalität assoziiert ist [6, 8, 9].

## **2.2. Leberregeneration**

### **2.2.1. Mechanismen**

Die Leberregeneration basiert auf einem komplexen Zusammenspiel von Hepatozyten und Nicht-Parenchymzellen der Leber, reguliert durch eine Vielzahl von Signalwegen. Dieses regulatorische Netzwerk besteht aus Zytokinen, Wachstumsfaktoren und metabolischen Faktoren, die zu einer kontrollierten Hypertrophie und Hyperplasie des Lebergewebes führen. Die Leber verfügt über ein erstaunliches Regenerationspotenzial, welches die Grundlage für Resektionen von bis zu 75 % bildet. Bereits nach sechs Monaten kann man eine komplette Rekonstruktion von normal funktionierendem Lebergewebe beobachten [10].



**Abbildung 3. Vereinfachte schematische Darstellung der Leberregeneration nach 70-prozentiger Leberresektion im Rattenmodell (- -> Aktivierung; → Freisetzung)**  
 [aus: Habilitationsschrift PD Dr. med. D. Seehofer 2006 Experimentelle Untersuchung zur Beeinflussung der Leberregeneration nach Resektion durch Infektionen und Inflamationsreaktionen] Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

### 2.2.2. Einflussfaktoren

Der Prozess der Leberheilung wird deutlich negativ beeinflusst durch einen fibrotischen oder zirrhotischen Umbau des Lebergewebes [11-13]. Eine klinisch relevante Vielzahl von Ursachen wie z.B. Alkoholabusus, chronische Hepatitis, Steatohepatitis durch metabolisches Syndrom oder vorhergehende Chemotherapie kann dem zugrunde liegen. Neben chirurgisch bedingten Störfaktoren wie dem sogenannten Pringle-Manöver stehen während des postoperativen Verlaufs Infektionen im Verdacht, einen negativen Einfluss auf die Leberheilung zu haben. Dieser bislang klinisch-empirisch gewonnene Eindruck konnte im Rattenmodell bestätigt werden [14].

---

Simultan durchgeführte Darmresektionen führten im Vergleich zur alleinigen Leberresektion laut Untersuchungen von [15] zu einer abgeschwächten Leberregeneration.

Bei Infektionen verändern insbesondere die aus der äußeren Membran gramnegativer Bakterien stammenden Lipopolysaccharide (LPS) den Regenerationsprozess [16]. Durch präoperative LPS-Applikation konnte über die Verstärkung des HGF(*hepatocyte growth factor*)-Effekts bzw. vermehrter HGF-Expression jedoch auch ein positiver Effekt auf die Regeneration erzielt werden [17]. Wiederum bei Überschreitung der Phagozytosekapazität der stromalen Kupffer-Zellen entsteht ein toxischer Effekt auf die Hepatozyten [18].

Neuere experimentelle Ansätze konnten durch bspw. die Applikation von Trijodthyronin [19] oder Erythropoetin [20] in Tiermodellen einen positiven Effekt auf die Leberregeneration zeigen.

### **2.3. Darm-Leber-Achse**

Darm und Leber nehmen in der Absorption und Metabolisierung von Nährstoffen eine zentrale Rolle ein. Sie stehen in einer vielfältigen Wechselbeziehung zueinander [21]. Beispielsweise durchlaufen Gallensäure, Medikamente und Toxine einen enterohepatischen Kreislauf. Auch in Bezug auf pathophysiologische Mechanismen ist ein Zusammenhang oft erkennbar: Aus dem Darm stammende Endotoxine und aktive Metabolite wie Ethanol oder Acetaldehyd können eine alkohol-bedingte oder nicht-alkoholisch-bedingte Steatohepatitis induzieren bzw. verschlechtern [22]. Patienten mit chronischen entzündlichen Darmerkrankungen leiden nicht selten an assoziierten Lebererkrankungen wie Primäre sklerosierende Cholangitis oder Autoimmunhepatitis. Im Falle der Erkrankung an einer Hämochromatose besteht ein Transporter-Defekt im Darmepithel. Die Leber ist hierbei der Ort der frühesten und stärksten Ablagerung des überschüssigen Eisens. Anders herum kann bei chronischen Lebererkrankungen die Motilität des Gastrointestinaltrakt beeinträchtigt sein [23]. Dies trägt zu einer bakteriellen Überwucherung bei, die wiederum das Risiko für spontane bakterielle Peritonitis bei Aszites erhöht. Im Rahmen von operativen Eingriffen beobachtet man Veränderungen am Darm, bei denen es vermehrt zur Translokation von Bakterien kommen kann. Diese können möglicherweise Infektionen verursachen. Darüber hinaus gelangen auch vermehrt Endo- und Enterotoxine in die Blutbahn. Diese Faktoren haben im Falle einer

---

Leberresektion einen negativen Einfluss auf die Regeneration. Hier zeigt sich ein wichtiger Ansatzpunkt. Rayes et al. [24] konnten zeigen, dass die Beeinflussung der intestinalen Mikroflora durch die Gabe von Probiotika die postoperative Infektionsrate bei allgemein chirurgischen Eingriffen zu senken vermag. Auch im Rattenmodell konnte die Applikation probiotischer Substanzen die Infektionsrate u.a. bei simultaner Leberresektion und Anlage einer Dickdarmanastomose signifikant senken [25].

### **2.3.1. Intestinale Mikroflora**

10 bis 100 Billionen Bakterien, aber auch Eukaryoten und Archaeen, bilden im Darm ein komplexes und dynamisches Ökosystem. Mit diesem steht der menschliche Organismus in einer Art symbiotischen Verhältnis. Die 400 bis 500 verschiedenen Bakterienspezies produzieren z.B. kurzkettige Fettsäuren wie Butyrat, Propionsäure und Essigsäure über die Verdauung von sogenannten Ballaststoffen und ernähren damit die Zellen der Darmmukosa und unterstützen die intestinale Motilität. Eine untergeordnete Bedeutung spielen entstehende Vitamine (Vitamin K, Vitamin B12, Thiamin, Riboflavin, Pyridoxin) oder Phyto-Östrogene aus Nahrungsvorstufen. Über die Veränderung der Barrierefunktion der Darmwand [26, 27] und Interaktion mit Toll-like-Rezeptoren der Mukosa [28] ist die bakterielle Mikroflora in der Lage, das Immunsystem zu modulieren [29].

### **2.3.2. Prä- und Probiotika – Definition und Wirkmechanismen**

Eine Möglichkeit, in das Ökosystem des Darms mit positiver gesundheitlicher Wirkung einzugreifen, wurde schon vor über 100 Jahren beschrieben. In seinem populärwissenschaftlichen Werk „The Prologation of Life“ von 1908 spekulierte Ilja Iljitsch Metschnikoff - Nachfolger von Louis Pasteur am gleichnamigen Pariser Institut - mittels Milchsäurebakterien den schädlichen Einfluss von putrefaktiven Darmbakterien bekämpfen und somit das Leben verlängern zu können. Ebenfalls 1908 erhielt Metschnikoff gemeinsam mit Paul Ehrlich den Nobelpreis für Medizin für seine Arbeit zum Thema Immunität.

#### **1.3.2.1 Präbiotika**

Unter Präbiotika versteht man Ballaststoffe, also unverdauliche Nahrungsbestandteile, die selektiv das Wachstum und die Aktivität von einem oder mehreren Bakterienstämmen im Kolon stimulieren und so dem Menschen nutzen [30, 31]. Für die Definition von Präbiotika sind nach Gibson et al. drei Aspekte entscheidend: die

---

Verdauungsresistenz, die Fermentation im Kolon durch die Mikroflora und der gesundheitsfördernde Effekt durch die selektive Wirkung auf die Darmflora [31]. Natürliche Darmbakterien bauen die Ballaststoffe um, wobei Omega-3-Fettsäuren entstehen [27]. Diese haben einen stabilisierenden Effekt auf die Darmmembran. Ebenso konnte nach Applikation von schwer verdaulichen Poly- oder Oligosacchariden eine Steigerung der DNA-Synthese der Enterozyten, der absorptiven Funktion und der intestinalen Gewebsmasse erzeugt werden [32].

Analysen zum alleinigen Effekt von Präbiotika auf die Leberfunktion bzw. Leberregeneration wurden bislang nicht veröffentlicht. Schließlich werden Präbiotika meist supportiv zusammen mit Probiotika verabreicht.

### **1.3.2.2. Probiotika**

Laut einer Definition aus dem Jahr 2001 einer Expertenkommission zur Anwendung von Milchsäurebakterien der Food and Agriculture Organization und der World Health Organisation der Vereinten Nationen sind Probiotika

*„lebende Mikroorganismen, die, wenn in ausreichender Menge verabreicht, dem Wirtsorganismus einen gesundheitlichen Nutzen bringen“.*

Synbiotika sind definiert als eine Kombination aus Pro- und Präbiotika.

Um eine Besiedlung des Darmes mit probiotisch wirksamen Bakterien zu erreichen, müssen die Mikroorganismen vielen Anforderungen gerecht werden. Nach einer erfolgreichen Magen-Dünndarm-Passage geschützt durch z.B. eine magensaftresistente Hartgelatine kapsel ist die Adhärenz an Strukturen des Darms ein wichtiges Kriterium. Auf dieser Eigenschaft beruht die unterschiedlich lang anhaltende Kolonisationsfähigkeit. Um auch ohne dauerhafte Ansiedlung eines Probiotikums einen Therapieerfolg zu erzielen, lässt sich durch periodische Gaben zumindest eine Persistenz, also eine temporäre Anwesenheit erzeugen.

Die wichtigsten gesundheitsfördernden Darmbakterien gehören den Gattungen Bifidobacterium und Lactobacillus an [33] und werden deshalb bevorzugt als Probiotika eingesetzt. Sie verfügen über ein breit angelegtes, aber individuell unterschiedliches, stammspezifisches Wirkspektrum.

Besonders gut untersucht wurden bislang u.a. Lactobacillus rhamnosus GG und E. coli Nissle 1917. Anhand von Untersuchungen an u.a. Lactobacillus rhamnosus GG und E.

---

coli Nissle 1917 konnten bislang viele Wirkmechanismen beschrieben werden. Durch die Fermentation von Kohlenhydraten produzieren probiotische Stämme Milch- und Essigsäure und erzeugen somit ein saures Milieu im Kolon. Dieses bewirkt eine Wachstumshemmung von potenziell pathogenen Mikroorganismen [Hammermann 2004]. Über die Produktion von Bakteriozinen werden in gewissem Ausmaß krankheitserregende Bakterien und Pilze auch abgetötet [34]. Zudem konkurrieren gesundheitsfördernde Mikroorganismen mit anderen Bakterien um Rezeptoren (Glykokonjugate) an der Epithelzelloberfläche zum Zwecke der Adhäsion.

Auf Ebene des sogenannten „Host cell signaling“, also der Interaktion zwischen bestimmten Probiotika und den Enterozyten, spielen vielfältige Effekte eine Rolle:

- Stärkung der Barrierefunktion über z.B. Muzin- und Defensininduktion [35] und Festigung der tight junctions [36-38]
- modulatorische Wirkung auf das darmassoziierte Immunsystem über u.a. Induktion von IL-10 [39] und TGF- $\beta$  [40]
- Makrophagenaktivierung, Stimulation der Ig-A-Sekretion und Steigerung der Neutrophilen mit einer Reduktion von inflammatorischen Zytokinen [40, 41]
- Hemmung von T<sub>1</sub>-Helferzellpopulationen durch dendritische Zellen [42]
- Invasionshemmung z.B. von Salmonellen, EIEC, AIEC, Shigellen, Yersinien etc. [43]

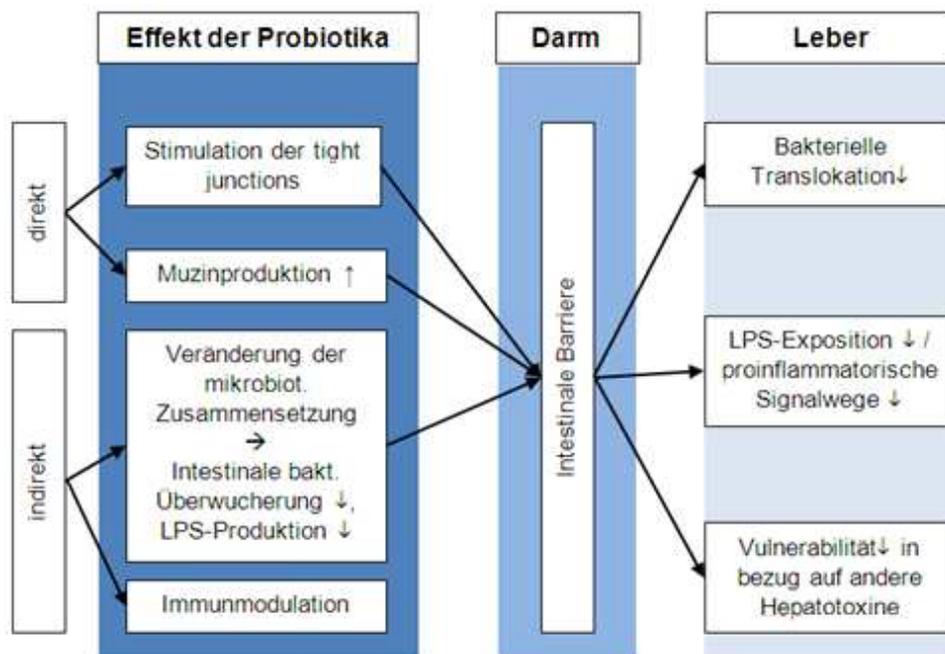
### **1.3.2.3. Einsatzbereich**

In einer Übersichtsarbeit von [44] zusammengefasst, verfügen Probiotika über eine enorme therapeutische Spannbreite. So konnten positive Effekte bei Diarrhoe, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Helicobacter pylori-Gastritis, Laktoseintoleranz, Reizdarmsyndrom über Vaginalmykosen, Harnwegsinfektion, Arthritis, Allergie hin zu Hypertonus, Fett- und Calciumstoffwechselstörungen nachgewiesen werden.

---

### 1.3.2.4. Probiotika und Leber

Zwar fehlen bislang prospektive, placebo-kontrollierte Studien zur Auswirkung von Probiotika auf Lebererkrankungen, jedoch gibt es mehrere positive Ansätze. In einem Mausmodell für nicht-alkoholische fettige Leberdegeneration führte die probiotische Kombination VSL#3 bestehend aus den Stämmen Bifidobacteria, Lactobazilli und Streptococcus thermophilus genauso wie TNF-Antikörper zu einer verminderten Steatosis und niedrigeren ALT-Werten [45] im Vergleich zu Kontrolltieren. Liu Q. et al. [46] konnten in einer prospektiv-randomisierten Studie bei Patienten mit Leberzirrhose und minimaler hepatischer Enzephalopathie durch die Applikation einer synbiotischen Kombination aus jeweils 4 Prä- und Probiotika u.a. erzielen, dass sich bei 50 % der Patienten die Enzephalopathie zurückbildete. Interessanterweise verbesserte sich auch



**Abbildung 4. Potenzielle Mechanismen positiver Auswirkungen von Probiotika über die Darmgesundheit auf die Leber. (nach Gratz, 2010 [1])**

die Leberfunktion bei der Hälfte der Patienten signifikant. Der perioperative Einsatz von Probiotika in der Leberchirurgie wurde in zwei japanischen prospektiv-randomisierten Studien untersucht. Kanazawa et al. [47] applizierten eine synbiotische Kombination 14 Tage postoperativ (n=21) im Vergleich zu nur enteraler Ernährung (n=23). Der Einfluss auf das Outcome in Bezug auf postoperative Infektionen unterschied sich deutlich. In der Synbiotika-Gruppe entwickelten 19 % bakterielle Infektionen, in der Kontrollgruppe

---

waren es 52 %. In einer Folgestudie wurde mit der Verabreichung der gleichen Kombination jedoch in höherer Konzentration ( $10^{10}$ ) schon 14 Tage präoperativ begonnen und bis zu 14 Tage postoperativ weitergeführt. Verglichen mit alleiniger postoperativer Gabe resultierte eine signifikant niedrigere Infektionsrate (12,1 % versus 30 %) [48]. Darüber hinaus kam es in der Gruppe mit der prä- und postoperativen Applikation zu einer verbesserten Immunantwort, gemessen an einer erhöhten Aktivität der natürlichen Killerzellen. Auch die systemische inflammatorische Antwort war, gemessen an einer niedrigeren IL-6-Konzentration im Blut, deutlich abgeschwächt.

Bislang gibt es jedoch keine Studien, die den Einfluss von pro- bzw. synbiotischen Substanzen auf die Leberregeneration nach Resektion beschreiben.

## **2.4. Leberfunktionstests**

Um die Regeneration der Leber sowohl quantitativ als auch qualitativ zu beurteilen, bedient man sich verschiedener Tests. Laborchemisch stehen zur Abschätzung der Syntheseleistung Albumin und Gerinnungsfaktoren bzw. die INR, für die Ausscheidungsleistung Bilirubin, für den hepatozellulären Schaden ALT und AST zur Verfügung. Die klassischen Cholestaseparameter bestehen aus  $\gamma$ GT, alkalischer Phosphatase und Bilirubin. Der Child-Pugh-Score ermittelt sowohl laborchemische Werte und als auch die Klinik des Patienten und stellt ein wichtiges Instrument zur präoperativen Abschätzung der Leberfunktion dar. Limitiert ist dieser Score v.a. durch die Abhängigkeit von der klinischen Erfahrung des Untersuchers. Darüber hinaus können sich andere Interpretationsschwierigkeiten ergeben: so können frühe Stadien der Leberzirrhose, die schon mit einer eingeschränkten Regenerationskapazität verbunden sein können, auch ohne laborchemische Veränderungen einhergehen [49]. Andererseits können Abnormalitäten auch durch andere Erkrankungen bedingt sein. Der Albumin-Wert ist beispielsweise bei konsumierenden Erkrankungen, Mangelernährung oder generellem Eiweißverlust erniedrigt. Dynamische Leberfunktionstests stellen hier eine wertvolle Ergänzung bei der Beurteilung der Leistung des Organs dar. Der Vorteil im Vergleich zu anderen Methoden liegt u.a. in der Bestimmung des Ist-Zustands der Leber. Dies macht eine genaue Verfolgung der postoperativen Regeneration möglich. In dieser Arbeit wurden der Indocyaningrün-Test und der  $^{13}\text{C}$ -Methacetin-Atemtest verwendet. Mit Hilfe der Computertomographie lässt sich das Ausmaß der Leberresektion im Voraus bestimmen. Dies korreliert zu einem

---

bestimmten Maß mit der postoperativen Funktion zumindest bei normalen Lebern [50, 51]. Studien zur Regeneration werden häufig durch volumetrische Daten ergänzt und konnten zeigen, dass bei normalem Verlauf nach einem Jahr zwischen 75 und 85 % des Ausgangsvolumens erreicht werden [52-54].

---

### **3. FRAGESTELLUNG**

In der Zusammenschau der hier dargestellten Sachverhalte ergibt sich die Frage:

Können Synbiotika die Leberfunktion bzw. die Regeneration nach komplikationsloser Hemihepatektomie positiv beeinflussen?

Wie verläuft die Leberregeneration bei Patienten mit postoperativen Komplikationen?

Zur Klärung dieser Fragestellung wurde eine prospektiv, randomisierte Studie durchgeführt. Primärer Studienendpunkt dabei war der Verlauf von Leberfunktionsparametern wie Transaminasen, Bilirubin, INR, Albumin, LiMAx-Wert, ICG-Plasmaverschwinderate und Leberdurchblutung.

---

## **4. METHODEN**

### **4.1. Studiendesign**

Bei der zwischen April 2007 und Dezember 2008 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Charité Campus Virchow in Berlin durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive, offene, randomisierte, stratifizierte, doppelblinde placebokontrollierte Therapieoptimierungsprüfung.

#### **4.1.1. Ethikkommission**

Im Vorfeld der klinischen Untersuchungen wurde die Genehmigung der Durchführung bei der lokalen Ethikkommission eingeholt.

#### **4.1.2. Testsubstanzen**

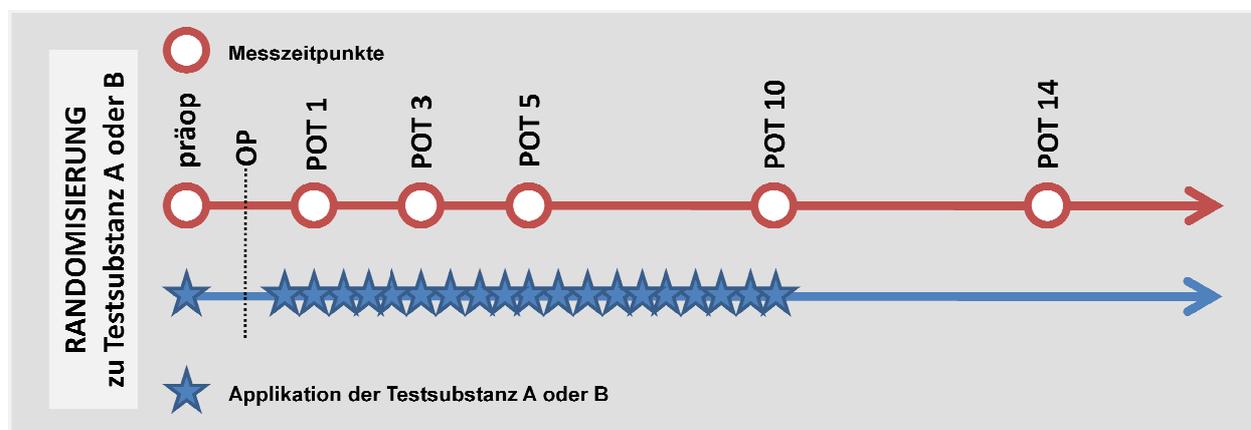
Die Randomisierung für eine der beiden Studienarme erfolgte über die Auswahl eines versiegelten Umschlags vor der ersten Applikation der jeweiligen Testsubstanz.

Substanzgemisch A besteht aus Synbiotika. Diese sind ein Produkt der Firma Medipharm, Kagerod, Schweden und bestehen aus je  $10^{10}$  Paediococcus pentoseceus 5-33:3, Lactococcus raffinolactis 32-77:1, Lactobacillus paracasei subspecies paracasei 19 und Lactobazillus plantarum 2362 sowie je 2,5 g Betaglukan, Inulin, Pektin und Stärke. Die Placebosubstanz (Gruppe B) setzt sich aus atenuierten Lactobazillen zusammen. Bei Verzicht auf die klinikübliche präoperative Darmspülung mit zwei Litern einer Polyethylenglycol 3350-Elektrolyt-Lösung wurde am Abend vor der Operation das erste Mal die Prüfsubstanz appliziert. Bis zum 10. Tag postoperativ wurde die Gabe zweimal täglich weitergeführt. Da es sich bei den Testsubstanzen um Trockensubstanzen handelt, wurden diese für die bessere Applikationsform in Fresubin energy fibre® (Fa. Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) 200 ml eingerührt.

#### **4.1.3. Ablauf**

Zur Einschätzung der Leberregeneration und ihrer beeinflussenden Faktoren wurde am Tag vor der Operation und am 1., 3., 5., 10. und 14. postoperativen Tag ein Messprotokoll angewandt, das sich aus der Bestimmung folgender Parameter zusammensetzt:

- Leberfunktionskapazität (<sup>13</sup>C-Methacetin-Atemtest oder LiMAx-Test®)
- Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-Test)
- Laborwerte (Natrium, Kalium, Glukose, Ammoniak, Kreatinin, Harnstoff, Protein, Albumin, Cholesterin, Triglyceride, HDL, LDL, CRP, AST, ALT, γGT, AP, PCHE, GLDH, TPZ, aPTT, Faktor II und VII, kleines Blutbild, Insulin, C-Peptid, IGF-1 und GH)
- Pfortaderflussgeschwindigkeit (farbkodierte Duplex-Sonographie)
- Anamnestisch-klinische Daten (u.a. Zeitpunkt und Art letzter Mahlzeit, Stuhlgang, Aszites, Enzephalopathie)



**Abbildung 5. Studienablauf (POT=postoperativer Tag).**

## 4.2. Patientenkollektiv

Über den Versuchszeitraum von April 2007 bis Dezember 2008 wurden insgesamt 44 Patienten und Patientinnen in die Studie eingeschlossen.

### 4.2.1. Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten und Patientinnen zwischen 18 und 75 Jahren, die leberreseziert werden sollten, und willens und in der Lage waren, am gesamten Verlauf der Studie teilzunehmen und nach vorheriger ausführlicher Aufklärung schriftlich eingewilligt hatten.

### 4.2.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten und Patientinnen,

1. die lebertransplantiert wurden,
2. mit porto-systemischen Shunt,
3. bei denen sich der operative Eingriff nicht auf eine Leberteilresektion beschränkte,
4. mit schweren Infektionskrankheiten oder mit Fieber >38,5 °C,
5. mit Niereninsuffizienz,
6. die in ihrer Fähigkeit in der Studie zu kooperieren eingeschränkt waren und
7. bei denen von einer verzögerten Regeneration auszugehen war, z.B. bedingt durch Oxaliplatin-basierte Chemotherapie in den letzten sechs Monaten oder durch fibrotischen oder zirrhotischen Umbau des Leberparenchyms aus anderen Gründen.

#### 4.2.3. Perioperative Patientencharakteristika

Zur genaueren Charakterisierung der Probanden wurden das Geschlecht, das Alter, die zur Operation führende Grunderkrankung, weitere Erkrankungen und die aktuelle Medikation dokumentiert. Ferner wurden der Body-Mass-Index, die ASA-Klasse und der Komplikationsgrad nach Dindo [55] (Tabelle 1) ermittelt.

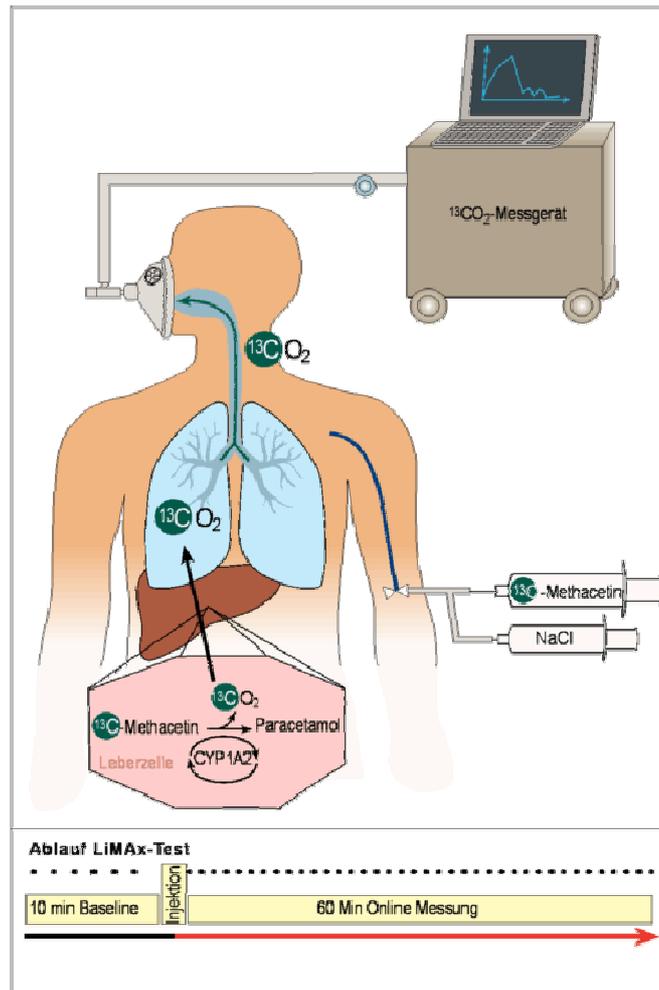
<b>Grad</b>	<b>Definition</b>
<b>I</b>	Jegliches Abweichen vom normalen postoperativen Verlauf ohne die Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung oder chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Eingriffen. Erlaubte Therapien sind: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Im Bett behandelte Wundinfektionen.
<b>II</b>	Notwendigkeit anderer pharmakologischer Behandlungen als in Grad I aufgeführt. Auch Bluttransfusionen und totale parenterale Ernährung.
<b>III</b>	Notwendigkeit von chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Eingriffen.
<b>IIIa</b>	Ohne Allgemeinanästhesie.
<b>IIIb</b>	Mit Allgemeinanästhesie.
<b>IV</b>	Lebensgefährliche Komplikationen ( auch des Zentralnervensystems) mit der Notwendigkeit der Aufnahme auf eine Intensivstation.

<b>IVa</b>	Dysfunktion eines Organs (auch Dialyse).
<b>IVb</b>	Multiorgandysfunktion.
<b>V</b>	Tod.

**Tabelle 1. Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Dindo.**

#### **4.3. <sup>13</sup>C-Methacetin-Atemtest / LiMAx-Test®**

Der <sup>13</sup>C-Methacetin-Atemtest / LiMAx-Test® ist eine Methode, die die Leberfunktionskapazität von Patienten anhand der Messung der <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>/<sup>12</sup>CO<sub>2</sub>-Ratio in der Ausatemluft mittels eines isotopenselektiven, nicht-dispersiven Infrarotspektrometers (FANci2-db16, Fischer Analyseinstrumente, Leipzig, Deutschland) bestimmen kann. Das <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> entsteht durch den Abbau des intravenös applizierten <sup>13</sup>C-Methacetins (2 mg/kg KG). Das <sup>13</sup>C-Methacetin wird durch das Cytochrom P450 1A2 zu Paracetamol und <sup>13</sup>C methyliert. Das bei Reaktion zu Paracetamol frei werdende stabile Kohlenstoffisotop <sup>13</sup>C bindet sich dann an Sauerstoff und wird mit der Atemluft als <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> ausgeschieden (Abb. 6). Das Cytochrom P450 1A2 wird ausschließlich in Hepatozyten exprimiert und kommt proportional zum Lebervolumen vor. Darüber hinaus bietet dieses Isoenzym den Vorteil, dass es kaum durch Medikamente oder genetische Varianten beeinflusst wird. Schon 1987 konnten Matsumoto et al. zeigen, dass diese Art der Leberfunktionskapazitätsmessung in der Lage ist, Patienten mit einer chronischen Hepatitis ohne oder mit Zirrhose in den unterschiedlichen Child-Pugh-Stadien von gesunden Probanden zu unterscheiden [56]. Für die Chirurgie von besonderem Interesse ist die Korrelation des LiMAx-Wert-Abfalls (in µg/h/kg KG) mit dem Verlust an Lebervolumen nach einer Resektion [57, 58]. Dies ermöglicht im klinischen Alltag eine exakte Verfolgung der Leberregeneration, was in dieser Studie zu Nutze gemacht wurde.



**Abbildung 6. Funktions- und Ablaufschema LiMax-Test.**

#### 4.4. Indocyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-Test)

Beim sogenannten ICG-Test wird die Elimination des Farbstoffes Indocyaningrün (ICG-Pulsion®, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) im Blut gemessen. Bei diesem seit Jahrzehnten etablierten Verfahren zur Bestimmung der Leberfunktionskapazität [59, 60] wird innerhalb von 15 Minuten nach initialer intravenöser Bolusinjektion des Farbstoffes (0,5 mg/kg KG) die Plasmaverschwinderate photospektrometrisch (DDG2001K, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) nach dem Prinzip der „pulse dye densitometry“ gemessen. Die zwischen Oxyhämoglobin und Indocyaningrün differierenden Absorptionsspektren (940 nm bzw. 805 nm) bilden die Grundlage für die Ermittlung der arteriellen ICG-Konzentration durch das Densitometer. Zur Berechnung der Plasmaverschwinderate benötigt das Gerät lediglich das Gewicht und den aktuellen

---

Hämoglobinwert. In Echtzeit wird dann nach Injektion die ICG-Konzentrationskurve ermittelt. Die Elimination dieses nicht toxischen Stoffes erfolgt zu 97 % über die Leber über einen aktiven Transportprozess vom Blut hinüber in die Galle. Es nimmt dabei nicht am enterohepatischen Kreislauf teil. Bei der Beurteilung des Wertes ist jedoch drauf zu achten, dass Faktoren wie z.B. akute intrahepatische Cholestase ein falsch niedriges Ergebnis bedingen können [61]. Ferner führen Bewegungen im Bereich des Messfühlers zu erheblichen Artefakten.

#### **4.5. Farbkodierte Duplexsonographie**

Die Pfortaderflussgeschwindigkeit wurde anhand von duplexsonographischen Untersuchungen ermittelt. Dafür wurde der Pfortaderdurchmesser und die mittlere Flussgeschwindigkeit - an den Verlauf des Gefäßes angepasst mittels Winkelkorrektur - bestimmt. Das benutzte Ultraschallgerät ATL HDI 5000 (Philips, Bothell, Washington, USA) verfügte über die dazu notwendigen Funktionen inklusive den Curved Array-Schallkopf (2 bis 5 MHz).

#### **4.6. Lebervolumetrie**

Das Organ Leber zeigt starke interindividuelle Schwankungen in Bezug auf Größe und Gewicht [62]. Will man herausfinden, wieviel Lebergewebe prozentual durch eine Resektion verloren gegangen ist, so muss man sowohl das Resektat als auch die unresezierte Leber volumetrieren. Dies ist insofern wichtig, als dass der Funktionsverlust der Leber mit dem Volumenverlust korreliert [57].

Die Volumetrie der Leber der Patienten und Patientinnen im präoperativen Zustand anhand von Schnittbildern erfolgte manuell mit Hilfe des Programms Amira 4.1. Hierbei kamen sowohl CT- als auch MRT-Bilder (WATS-Sequenzen) zur Anwendung. Zur Bestimmung des prozentualen Lebervolumenverlusts wurde am Tag der Resektion nach dem Prinzip von Archimedes eine Wasserverdrängungsvolumetrie des Resektats vorgenommen. Hierbei wird das Lebergewebe in einen bis zum Rand mit isotoner Flüssigkeit gefüllten Behälter gegeben. Die überschüssige Flüssigkeit kann einfach gemessen werden und stellt das Leberteilvolumen dar. Das ermittelte Volumen wurde mit dem Faktor 1,15 multipliziert, um den Perfusionsvolumenverlust des Resektats zu kompensieren [63]. Bei Patienten, bei denen keine Verdrängungsvolumetrie erfolgte (n=4), wurde das Resektatgewicht herangezogen und in Millilitern mit dem Faktor 1,07

---

approximativ umgerechnet. Dieser Umrechnungsfaktor geht aus Versuchen an Schweinelebern hervor [64].

#### **4.7. Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse wurde mit der SPSS-Version 15.0 (Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Für den Vergleich der nicht-parametrischen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Als statistisch signifikant galt ein p-Wert  $< 0,05$ .

Da die vorliegende Studie als Pilotstudie konzipiert worden ist, wurde auf die Berechnung eines Stichprobenumfangs verzichtet.

---

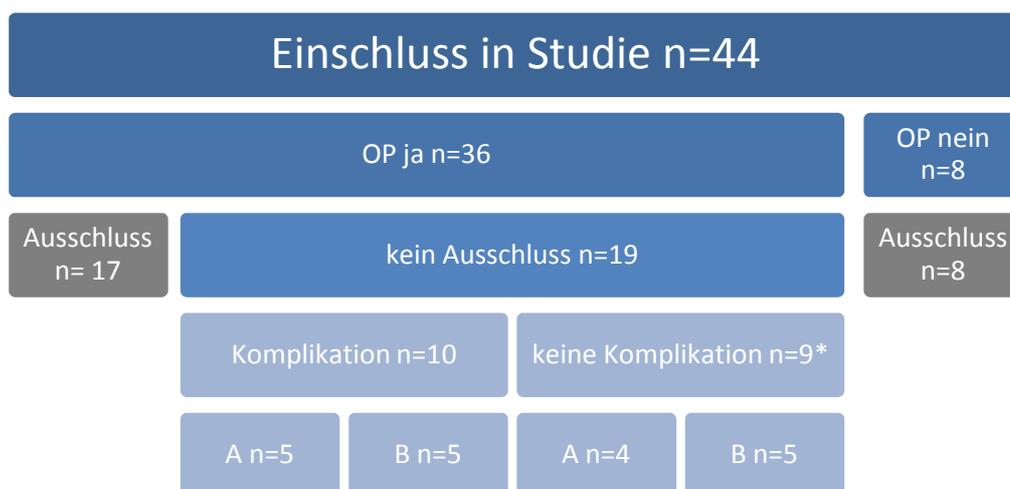
## 5. ERGEBNISSE

### 5.1. Verträglichkeit der Substanzen

In beiden Gruppen zeigten sich keine schweren Nebenwirkungen. Dies steht im Einklang mit anderen Untersuchungen, bei denen Synbiotika nach leberchirurgischen Eingriffen appliziert wurden.

### 5.2. Demographische und operative Daten

Von den 44 in die Studie präoperativ eingeschlossenen Patienten erhielten 36 eine Leberresektion. Bei den anderen 8 Patienten musste zumeist aufgrund eines fortgeschrittenen Tumorleidens von leberchirurgischen Maßnahmen mit kurativer Intention abgesehen werden. In der Gruppe der erfolgreich operierten Patienten konnten 19 in die Auswertung genommen werden. 17 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da das Studienprotokoll nicht eingehalten wurde. Gründe hierfür waren die operative Anlage einer biliodigestiven Anastomose, die eine postoperative Nahrungskarenz bedingte, die Notwendigkeit einer Relaparotomie, organisatorische Probleme, die dazu führten, dass die Patienten nicht ihre Prüfsubstanzen zweimal täglich bekamen, der Wunsch der Patienten auf Abbruch der Studie oder aber das zu geringe Resektatvolumen, dass eine Auswertung der Leberregenerationsvorgänge erschwert hätte. Bedauerlicherweise verstarb auch ein Patient am vierten postoperativen Tag an einem akuten Myokardinfarkt.



**Abbildung 7. Patientenakquise (\* keine Komplikationen definiert als Dindo-Grad  $\leq$  I).**

Von den 19 Patienten, die in die Auswertung einbezogen wurden, hatten zehn postoperative Komplikationen zu verzeichnen und wichen somit von einem normalen postoperativen Verlauf ab (Abbildung 7).

Hinsichtlich des mittleren Alters, des Geschlechts, des Body mass index, der ASA-Klassifikation und der ICG-Plasmaverschwinderate unterschieden sich die Patienten der Verum- und Placebo-Gruppe nicht. In Bezug auf den LiMAX-Wert jedoch verzeichneten die Patienten der Placebo-Gruppe einen signifikant höheren präoperativen Ausgangswert ( $476 \pm 164$  vs.  $360 \pm 68$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ;  $p=0,034$ ) (Tabelle 2).

	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Total</i>	<i>p</i>
Anzahl [n]	9	10	19	
Alter [a]	$59 \pm 11$	$61 \pm 16$	$60 \pm 14$	0,327
Geschlecht m/w	8/1	6/4	14/5	0,165
BMI	$26,9 \pm 4,7$	$23,7 \pm 2$	$25,2 \pm 3,8$	0,06
ASA	2,2	2	2,1	0,125
LiMAX [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ] präop	$360 \pm 68$	$476 \pm 164$	$421 \pm 138$	<b>0,034</b>
ICG [%/min] präop	$16,6 \pm 2,6$	$21,4$ $10,5$	$\pm 19,1 \pm 8$	0,438

**Tabelle 2. Demographische Daten und präoperativer Gesundheitsstatus (Mittelwert und Standard-Abweichung vom Mittelwert); (BMI=Body mass index; ASA=Klassifikation der American Society of Anaesthesiologists).**

Auch in Hinsicht auf die Verteilung präoperativ bestehender Begleiterkrankungen zeigten sich keine Unterschiede (Tabelle 3).

Studiengruppe	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Total</i>
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	4	5	9

Lungenerkrankungen	0	1	1
endokrine Erkrankungen	2	1	3
Nikotinabusus <sup>III</sup>	1	2	3
weitere Erkrankungen	4	4	8

**Tabelle 3. Anzahl der Begleiterkrankungen im Gruppenvergleich.**

Im Bereich der operativen Charakteristika unterscheiden sich die Gruppen signifikant in Bezug auf Operationszeit und Intensivaufenthalt. Gleich verteilt waren sie jedoch hinsichtlich des Aufenthalts insgesamt, der intraoperativ verabreichten Erythrozyten- und Fresh-Frozen-Plasma-Konzentrate und in puncto postoperative Komplikationen (Tabelle 4).

	<i>Verum</i>	<i>Placebo</i>	<i>Total</i>	<i>P</i>
OP-Zeit [min]	263 ± 81	191 ± 60	225 ± 78	<b>0,031</b>
Intensivaufenthalt [Tage]	1,3	1	1,16	<b>0,039</b>
Aufenthalt insg. [Tage]	20 ± 14	13 ± 4	16 ± 11	0,397
EK's [n] intraoperativ	0,25 ± 0,7	0,4 ± 1,3	0,35 ± 1,1	0,927
FFP's [n] intraoperativ	3 ± 4	0,4 ± 1,3	1,8 ± 3	0,126
<i>OP-Prozeduren</i>				
Hemihepatektomie rechts	4	8	12	
erweiterte Hemihepatektomie re.	3	2	5	
Hemihepatektomie links	1	0	1	
atypische Resektion	1	0	1	

<i>Ätiopathologie</i>			
Intrahepatische Metastasen	6	2	8
Cholangiozelluläres Karzinom	3	5	8
Hepatozelluläres Karzinom	0	1	1
Sonstige	0	2	2
<i>Komplikationen nach Dindo</i>			
keine	3	5	8
I	1	1	2
II	1	3	4
IIIa	4	1	5

**Tabelle 4. Perioperative Gruppencharakteristika (EK=Erythrozytenkonzentrat; FFP=Fresh-Frozen-Plasma).**

Komplikationen traten bei 5 Patienten in jeder Gruppe auf. Unter diesen waren eine Papillenstenose, die eine endoskopische Papillotomie mit postinterventioneller Pankreatitis nach sich zog, eine Biliom, Cholangitis, ein Leberabszess und eine Pneumonie (je n=1) in der Gruppe A. In der Plazebogruppe erlitt ein Patient einen Leberabszess mit Cholangitis. Darüber hinaus zeigten drei Patienten postoperative eine starke Aszitesentwicklung, die Aszitespunktionen und/oder Albumingaben notwendig machten.

In der Wahl des operativen Verfahrens besteht eine deutliche Heterogenität mit Auswirkung auf die Operationszeit.

<b>OP-Prozedur</b>	<b>n</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>SD</b>
Hemihepatektomie rechts	12	189	104	305	61
Hemihepatektomie links	1	263	263	263	0
erweiterte Hemihepatektomie re.	5	283	214	405	72
atypische Resektion	1	340	340	340	0
insgesamt	19	225	104	405	78

**Tabelle 5. Operationszeit in Minuten in Abhängigkeit von der Operationsprozedur. Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung (SD).**

Die residuale Leberfunktion gemessen mittels der LiMAX- und ICG-PDR-Tests und das verbleibende Lebervolumen unterschieden sich zwischen den beiden Studiengruppen nicht signifikant (Tabelle 6).

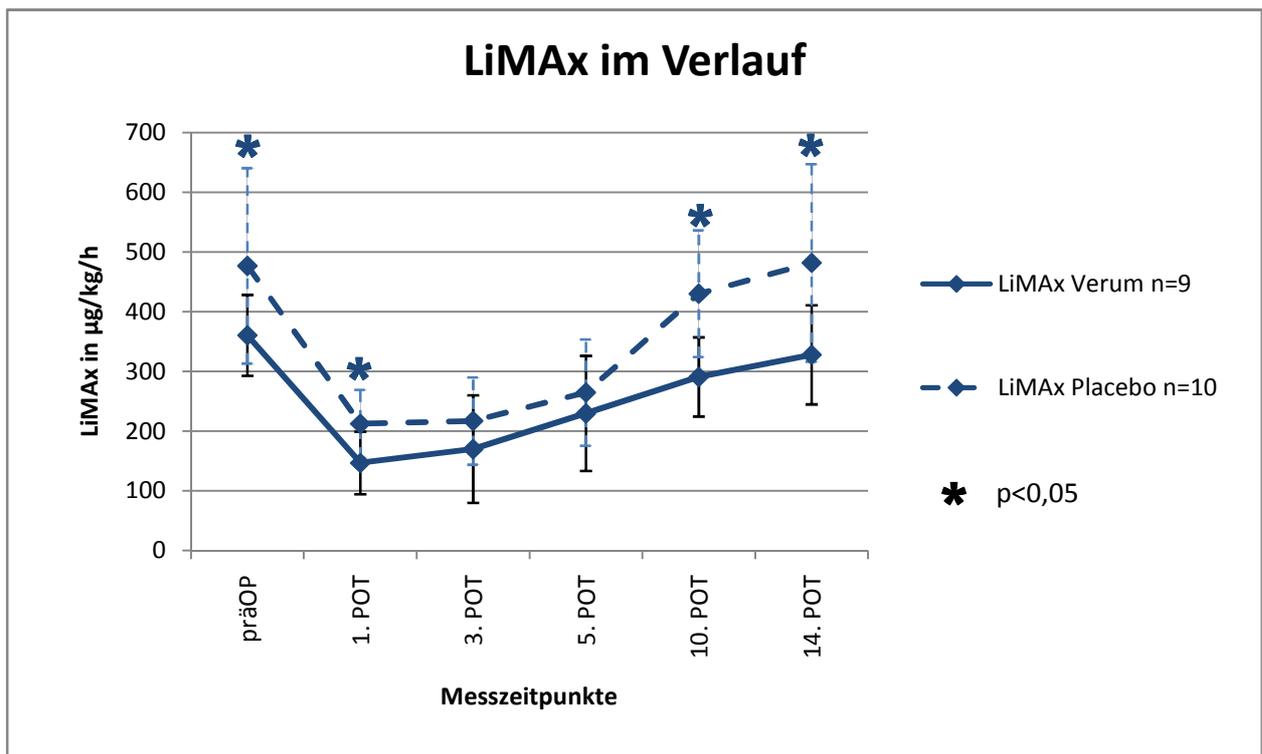
	<b>Verum</b>	<b>Placebo</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
Residualfunktion (LiMAX) [%]	42 ± 17 n=9	46 ± 12 n=10	44 ± 14 n=19	0,253
Residualfunktion (ICG) [%]	53 ± 22 n=9	59 ± 19 n=10	57 ± 21 n=18	0,462
Residualvolumen [%]	52 ± 14 n=7	56 ± 10 n=8	54 ± 12 n=15	0,643
Resektatvolumen in ml	990 ± 326 n=9	845 ± 312 n=9	918 ± 318 n=18	0,331

**Tabelle 6. Verbleibende LiMAX-, ICG-PDW und Lebervolumenwerte und Resektatvolumen im Gruppenvergleich. Residuärer LiMAX-Wert [%] = 100 \* LiMAX 1. POT [MW]/ LiMAX präop [MW]. ICG-Wert-Verlust [%]= 100 \* ICG 1. POT [MW] / ICG präop [MW]. Residuallebervolumen [%] = 100 – (100 \* Resektatvolumen [MW] / CT-Volumen präop [MW]).**

## 5.3. Regenerationsuntersuchungen

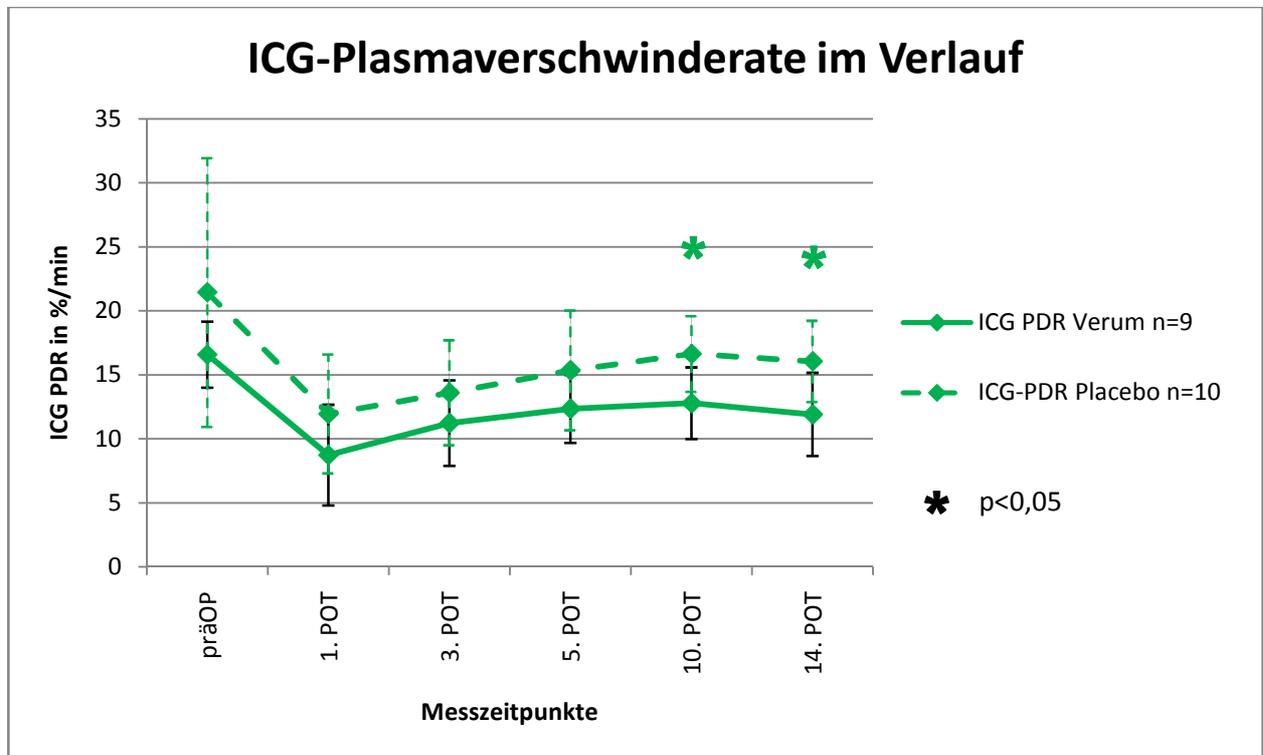
### 5.3.1. LiMAx-Test, ICG-Test und Pfortaderflussgeschwindigkeit

Über die Zeit von der präoperativen Untersuchung bis zum 14. postoperativen Tag gibt es kaum signifikante Unterschiede. Bezüglich des LiMAx-Wertes hat die Placebo-Gruppe einen signifikant höheren Ausgangswert. Auch die Werte am ersten, zehnten und 14. postoperativen Tag sind signifikant höher.



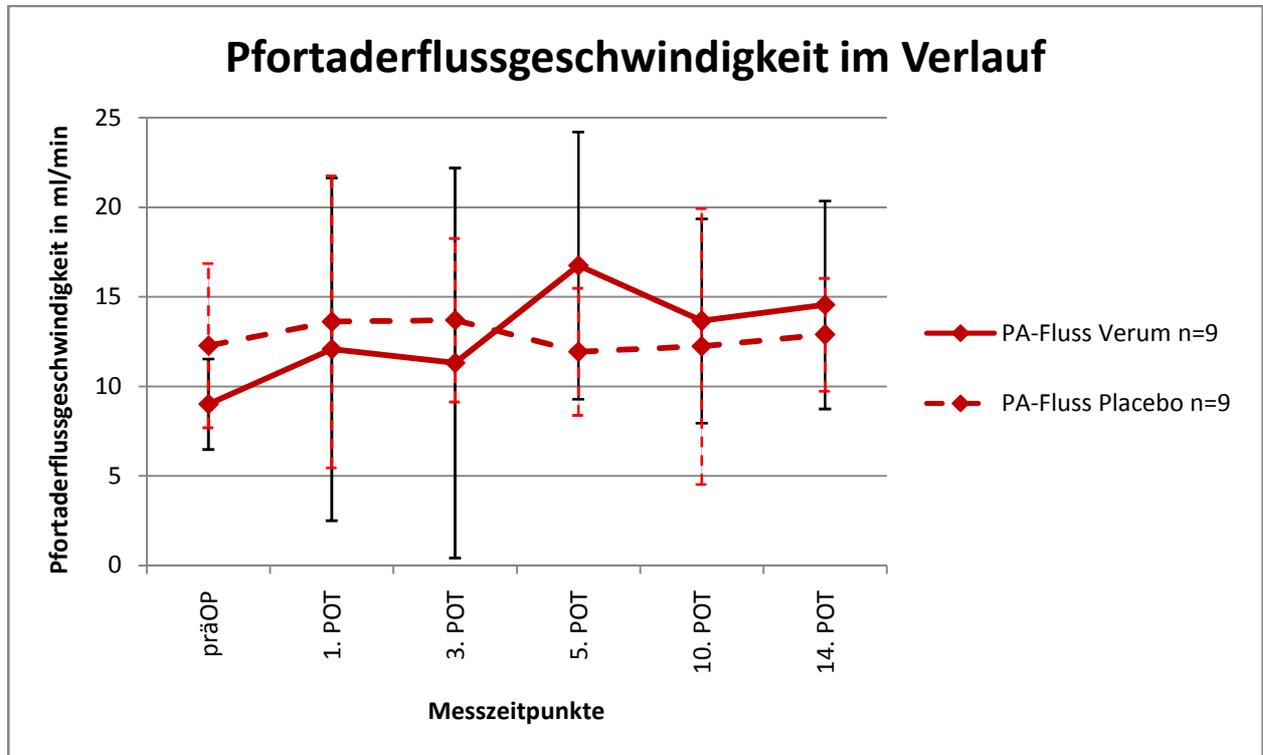
**Abbildung 8. Gemittelte LiMAx-Werte im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf mit Standardabweichungen.**

Ein ähnliches Bild liefert die Untersuchung der ICG-Plasmaverschwinderate im Verlauf. In der Placebogruppe sind die gemittelten Ausgangswerte, wenn auch nicht signifikant, höher. Am zehnten und 14. postoperativen Tag sind diese Unterschiede signifikant.



**Abbildung 9. Gemittelte ICG-Plasmaverschwinderate-Werte im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf mit Standardabweichungen.**

Der Verlauf der mittels Duplexsonographie ermittelten Pfortaderflussgeschwindigkeit zeigt keine Korrelationen zwischen den Gruppen und keine signifikanten Unterschiede.



**Abbildung 10. Gemittelte Pfortaderflussgeschwindigkeit im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf mit Standardabweichungen.**

### 5.3.2. Laborwerte

Die AST- und GLDH-Mittelwerte der Verum-Gruppe zeigen ein signifikant höheres Niveau am ersten postoperativen Tag.

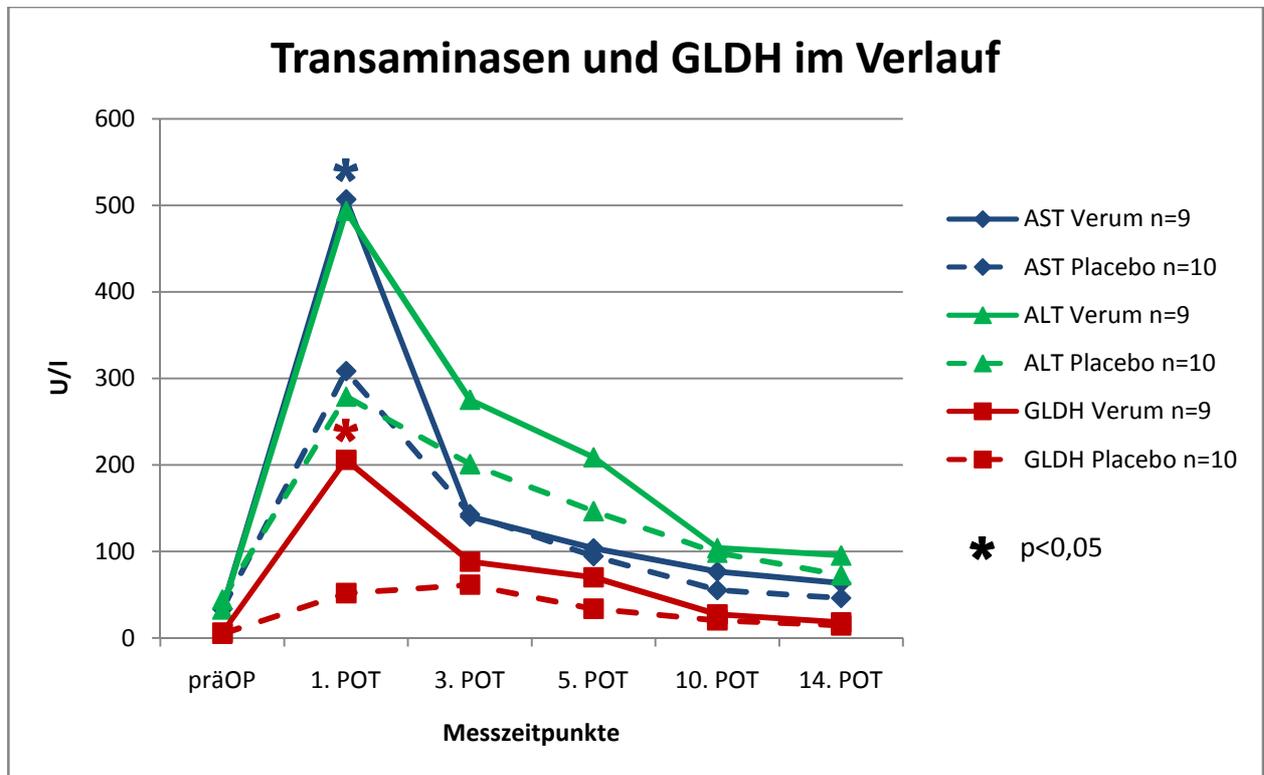
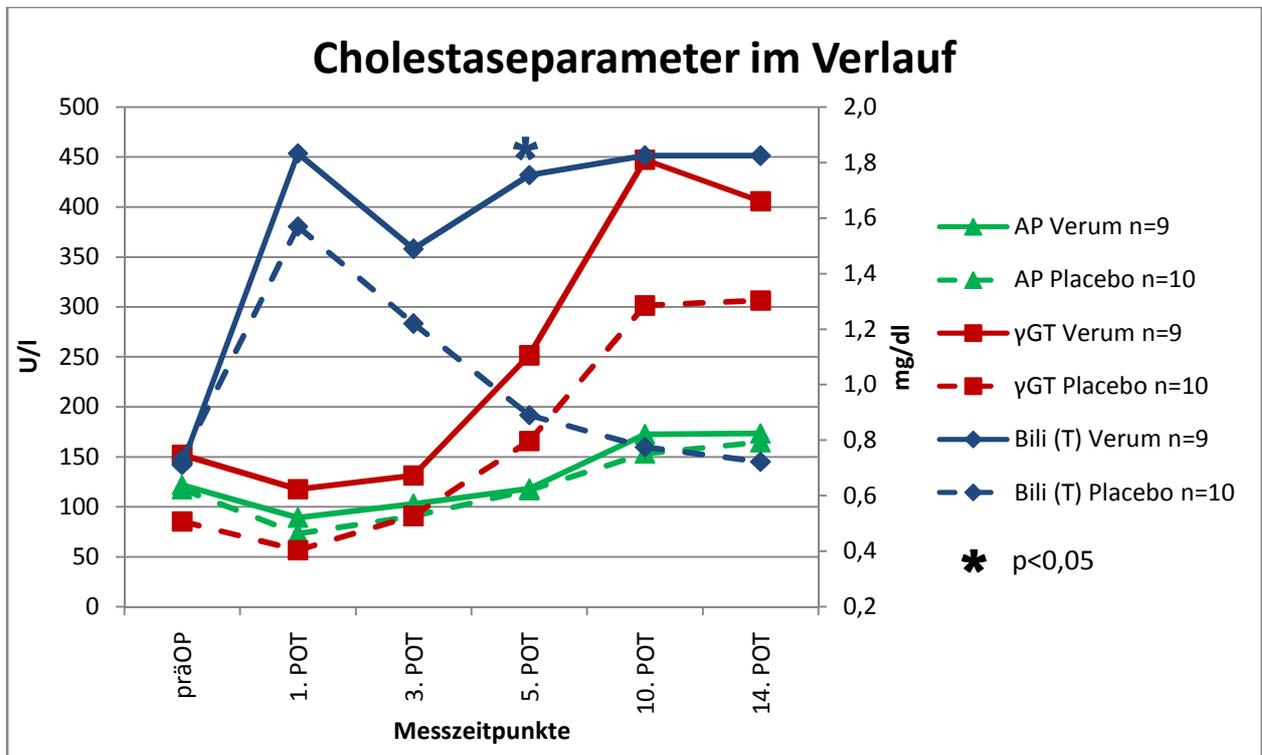


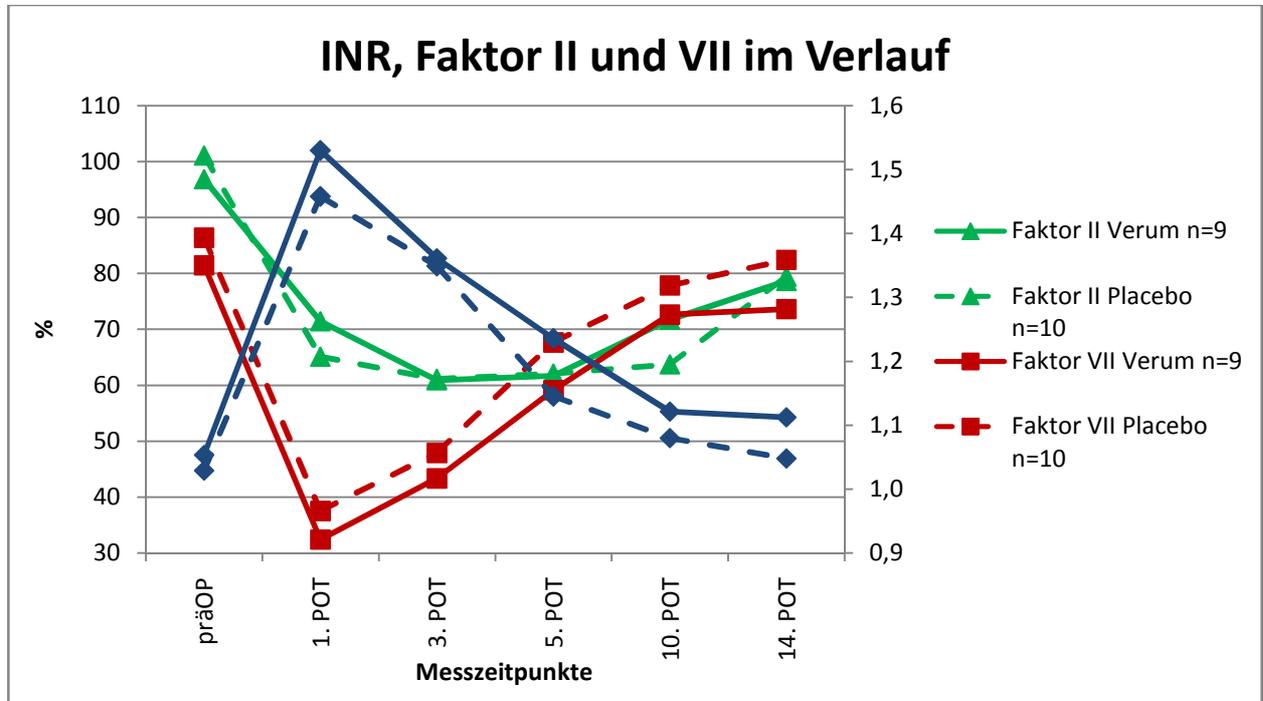
Abbildung 11. Transaminasen und GLDH gemittelt im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf.

Im Bereich der Cholestaseparameter ergibt die Datenanalyse für das gemittelte Gesamt-Bilirubin der Verum-Gruppe einen signifikant höheren Wert am fünften postoperativen Tag.

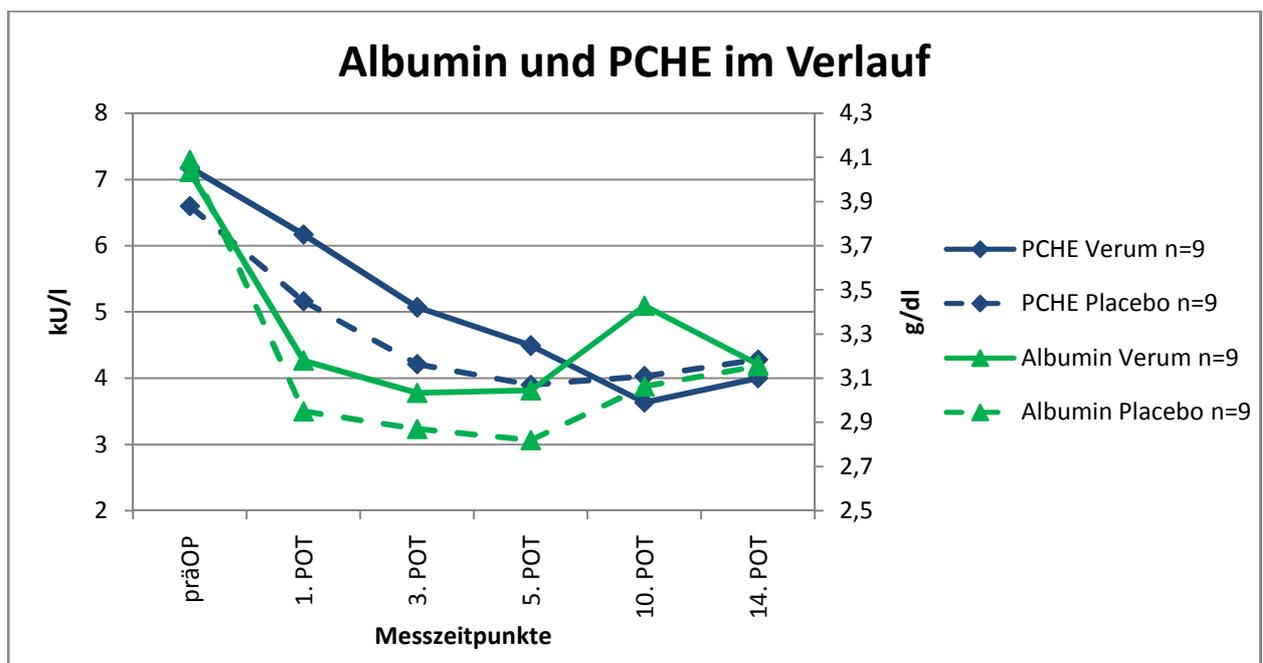


**Abbildung 12. Gemittelte Cholestaseparameter im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf.**

Bei den Laborparametern zur Einschätzung der Syntheseleistung INR, Faktor II und VII, Albumin und PCHE zeigen sich keinerlei Unterschiede zwischen der Verum- und Placebo-Gruppe.

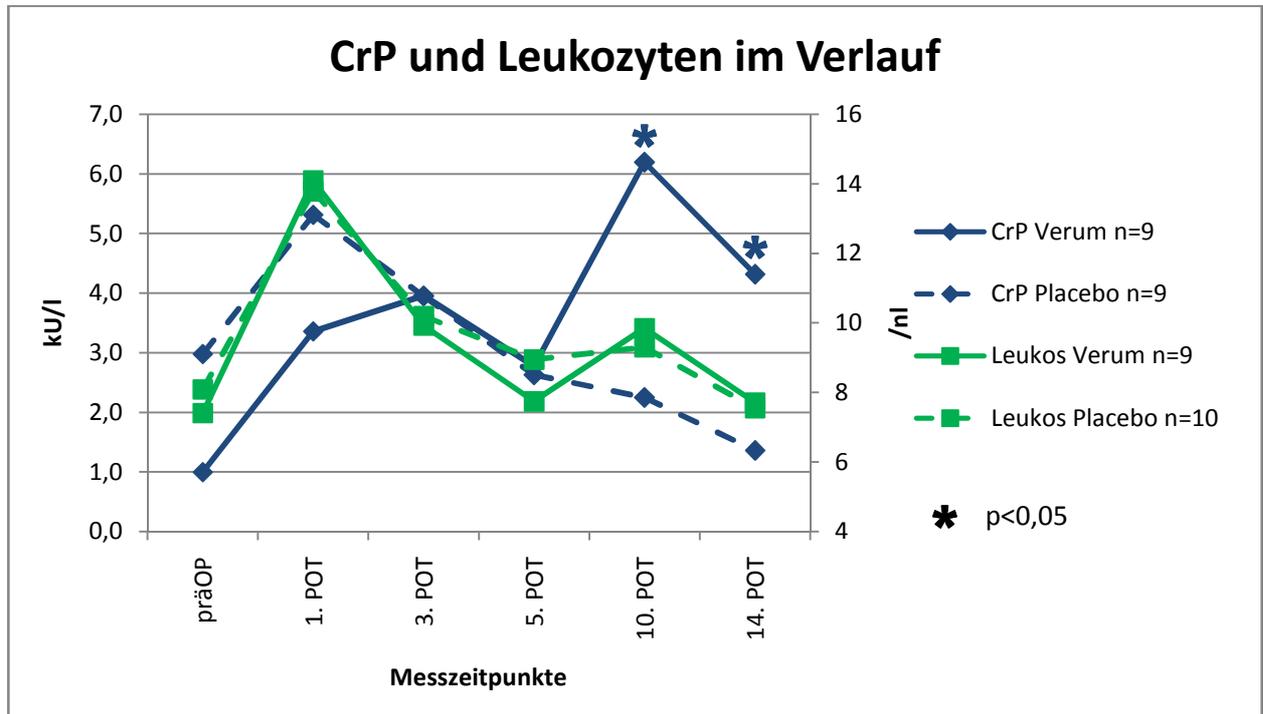


**Abbildung 13.** INR, Faktor II und VII gemittelt im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf.



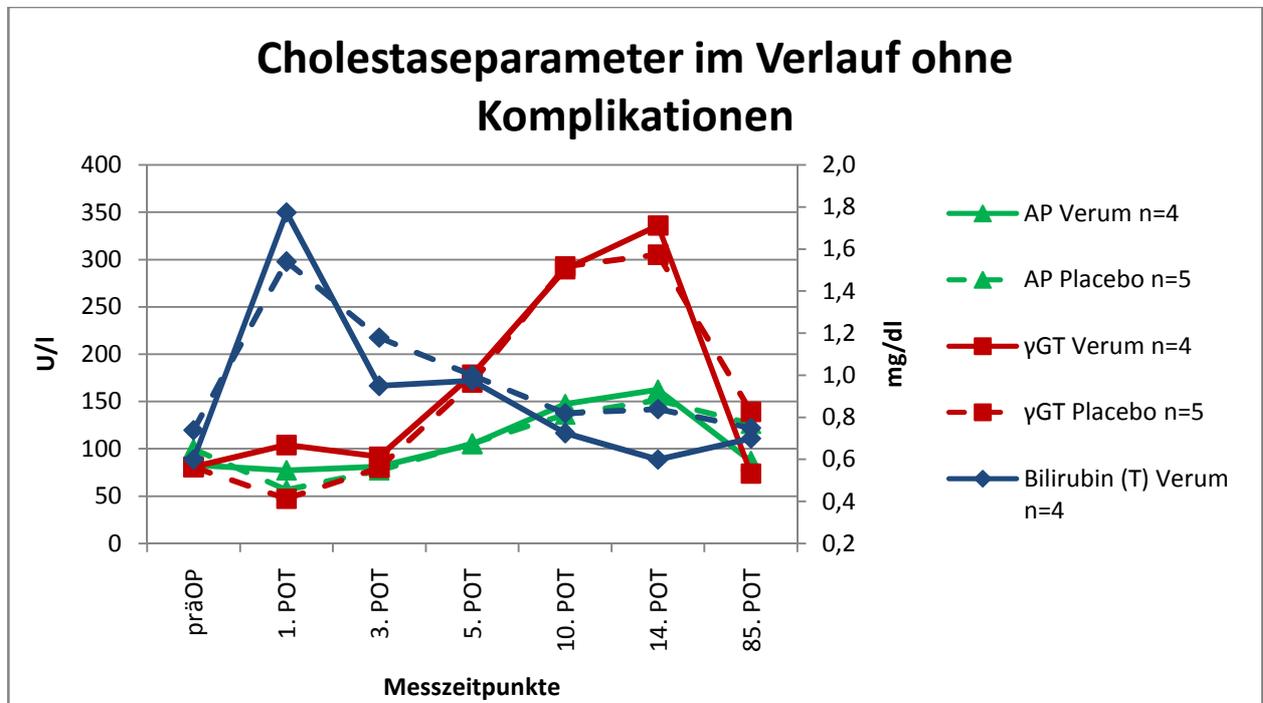
**Abbildung 14.** Albumin und PCHE gemittelt im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf.

Bei den Infektionsparametern weicht der CrP-Mittelwert-Verlauf der Verum-Gruppe signifikant vom Verlauf der Placebo-Gruppe am zehnten und 14. postoperativen Tag ab.



**Abbildung 15. CrP und Leukozyten gemittelt im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf.**

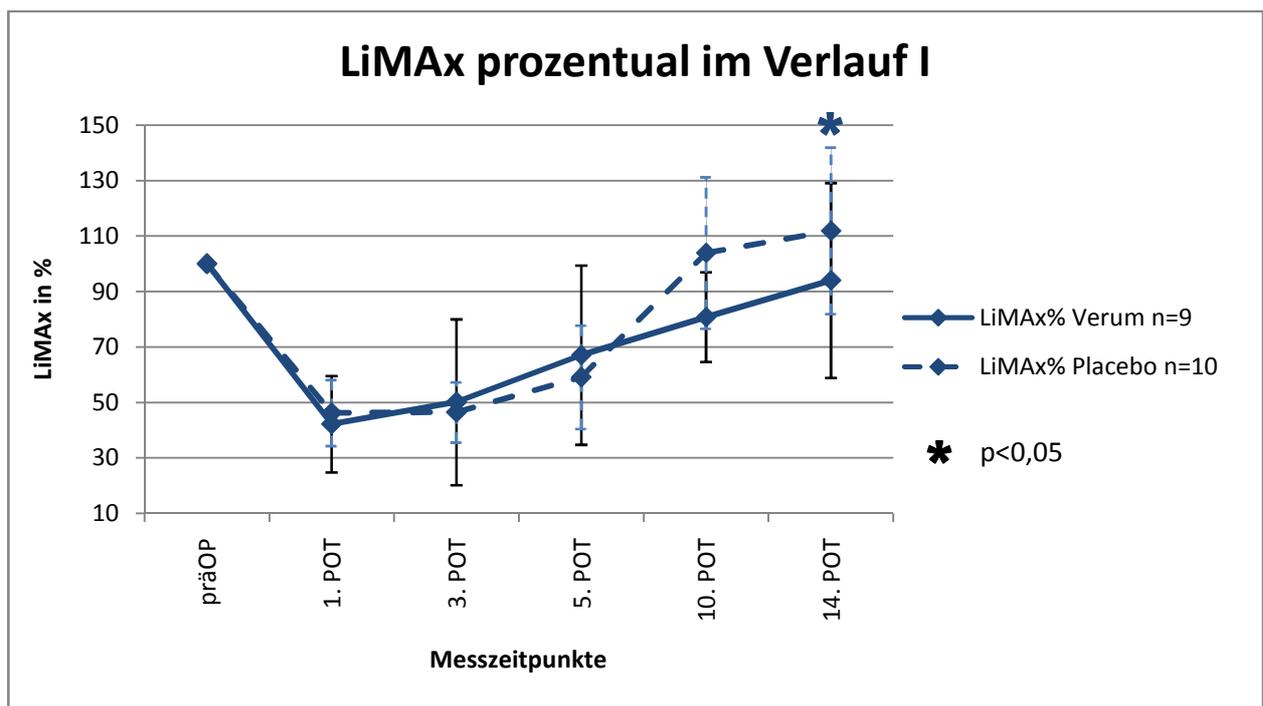
Bei den Cholestaseparametern Bilirubin, Alkalische Phosphatase (AP) und Gamma-Glutamyl-Transferase ( $\gamma$ GT) zeigen sich bei den Patienten ohne komplizierten Verlauf keine Unterschiede zwischen der Verum- und Placebo-Gruppe.



**Abbildung 16. Cholestaseparameter im Gruppenvergleich. PatientInnen ohne Komplikationen (Dindo < II).**

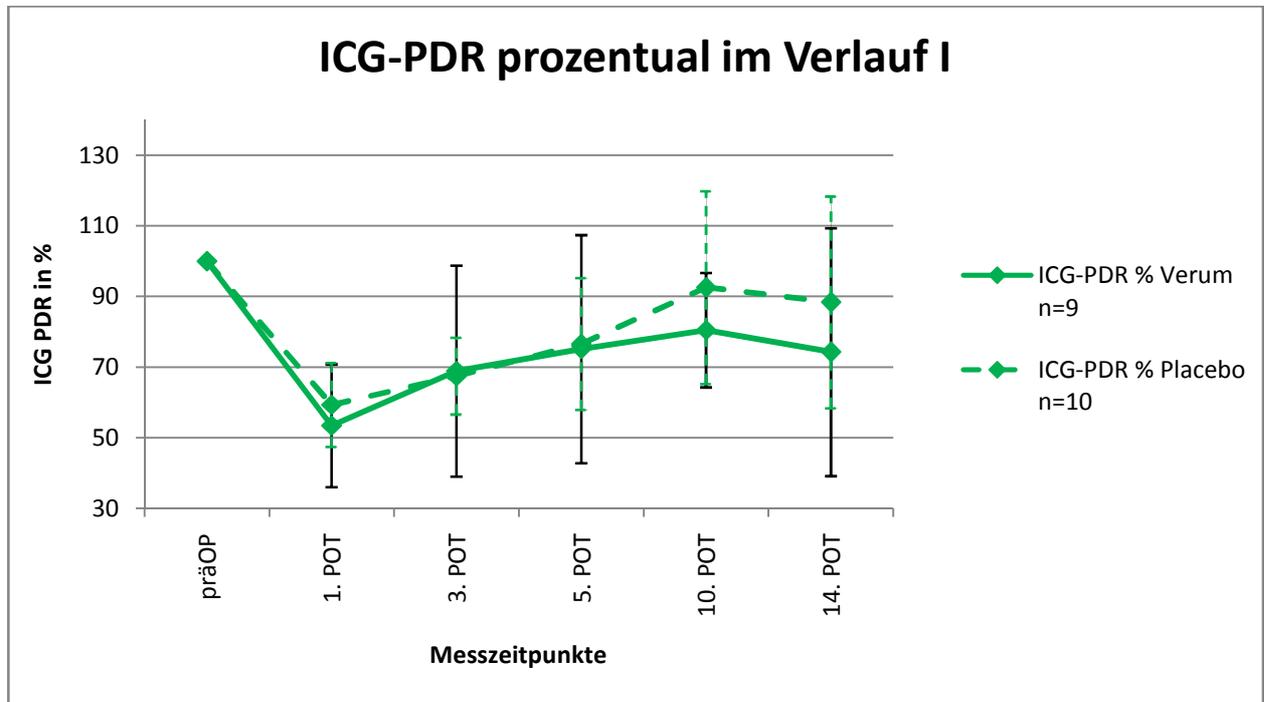
### 5.3.3. Prozentualer Verlauf

Um die Ergebnisse vergleichbarer zu machen, wurde der prozentuale Verlauf beurteilt. Die folgenden zwei Abbildungen zeigen den Verlauf, wenn man den präoperativen Wert als 100 Prozent definiert und die folgenden Messergebnisse in Bezug setzt. Hierbei zeigt der prozentuale LiMAx-Wert der Placebo-Gruppe am 14. postoperativen Tag ein signifikant höheres Level für die Placebogruppe.



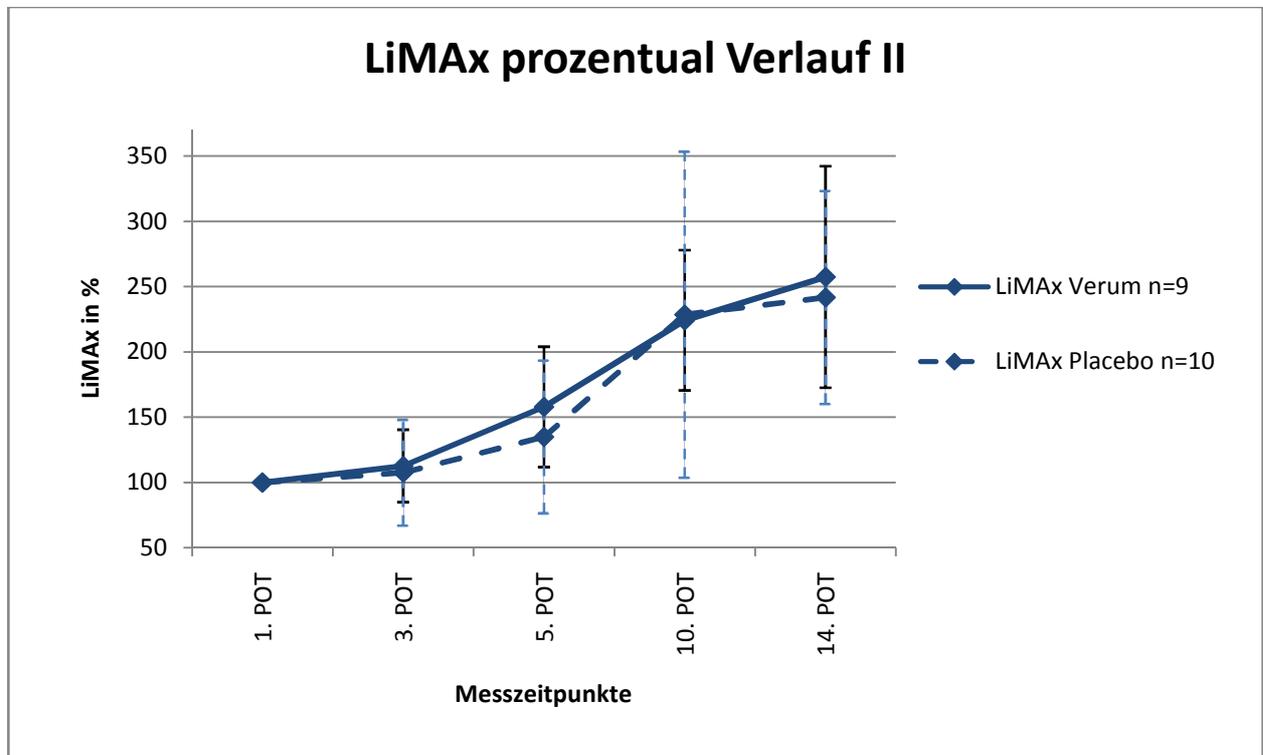
**Abbildung 17. LiMAx-Wert prozentual und gemittelt im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf.**

Auch zeigt sich ein Trend für die bessere Exkretionsleistung gemessen an der ICG-Plasmaverschwinderate am 10. und 14. postoperativen Tag in der Placebo-Gruppe. Hier ergibt der Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz. Wie im Vergleich der LiMax-Verlaufskurve zwischen den Gruppen (Abbildung 17) fällt hier ebenso ein geringere prozentualer Verlust bei der direkt postoperativen Messung (1. POT) auf.



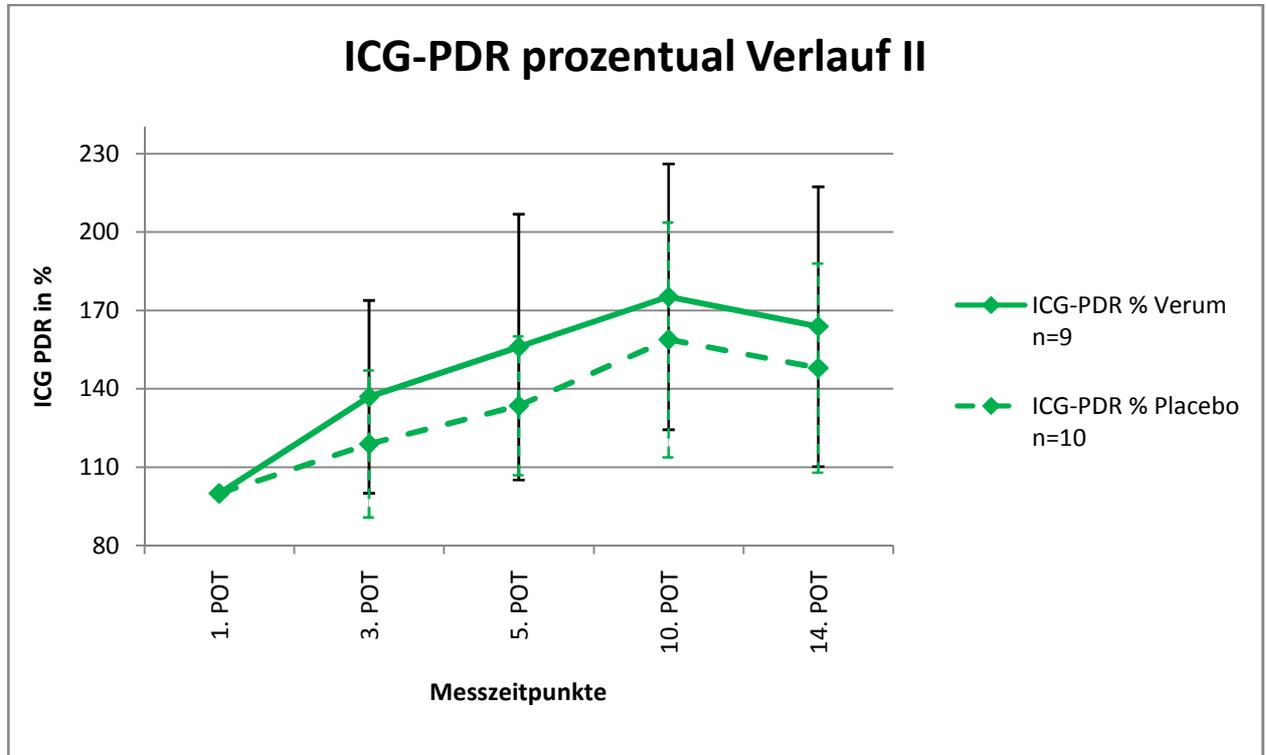
**Abbildung 18. ICG-PDR-Wert prozentual und gemittelt im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf. Präop = 100 %.**

Um den Effekt des unterschiedlichen prozentualen Funktionsverlustes am ersten postoperativen Tag auf den weiteren Verlauf auszuklammern, wurde im Folgenden der erste postoperative Tag als 100 % definiert und die Werteentwicklung in Bezug gesetzt. Bei der LiMax-Wert-Entwicklung zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.



**Abbildung 19. LiMax-Wert-Verlauf prozentual und gemittelt im Gruppenvergleich. 1. POT = 100 %.**

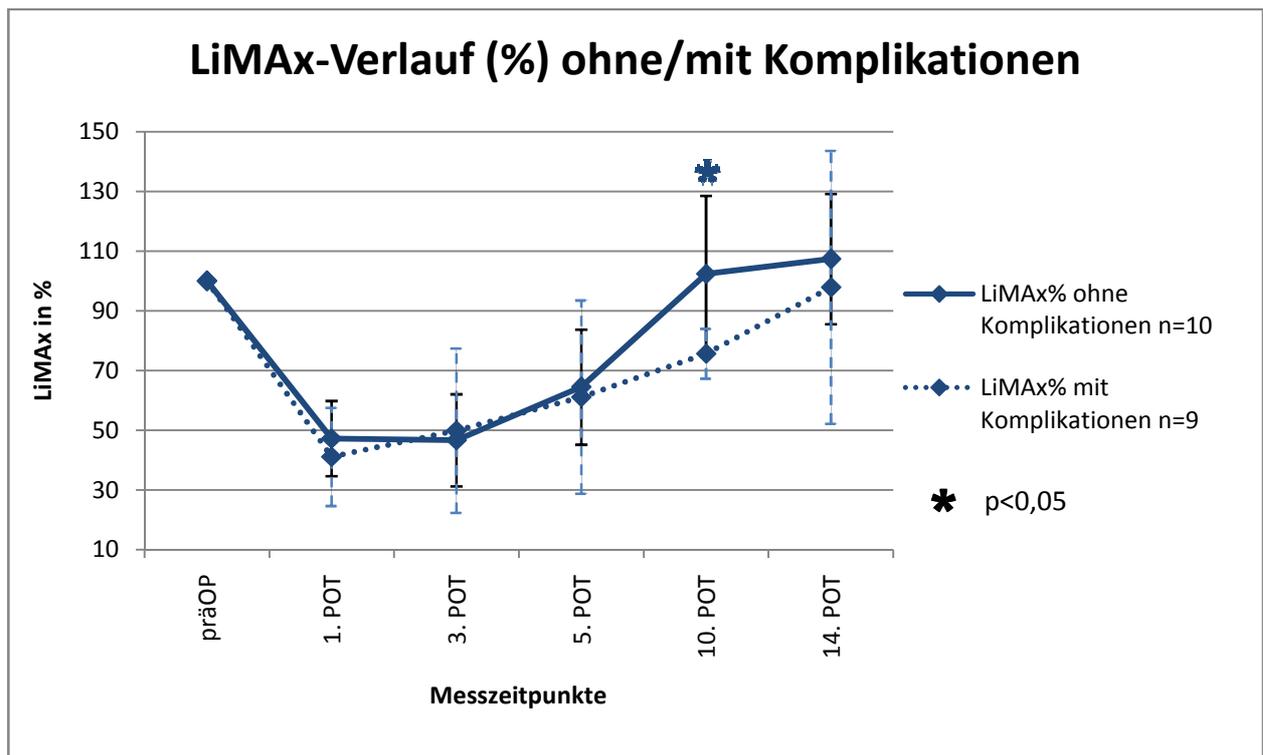
Zwar ergeben sich auch bei der Plasmaverschwinderate des ICG zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe keine signifikanten Unterschiede, jedoch zeichnet sich hier ein Trend zugunsten der Synbiotika ab.



**Abbildung 20. ICG-PDR-Wert-Verlauf prozentual und gemittelt im Gruppenvergleich. 1. POT = 100 %.**

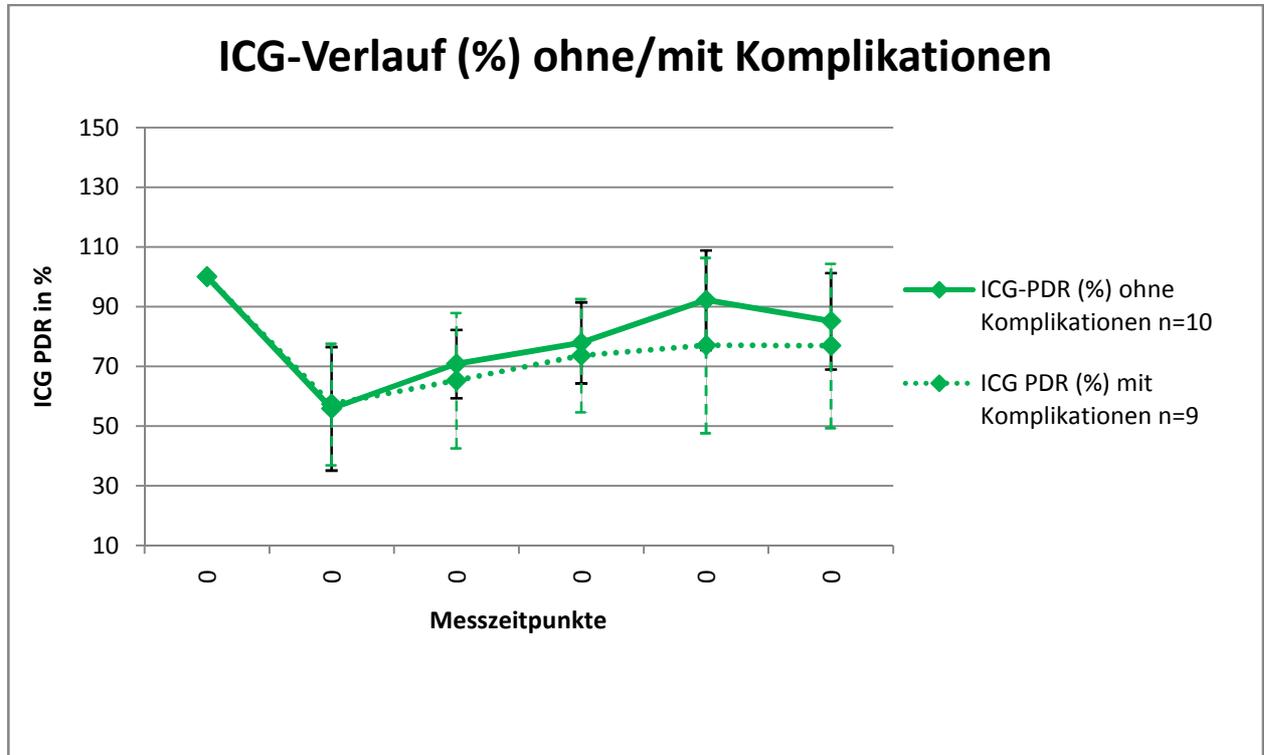
### 5.3.4. Gruppenvergleich ohne und mit Komplikationen

Hier dargestellt ist der LiMAx- und ICG-PDR-Verlauf, wobei nunmehr aus dem Pool der 19 ausgewerteten Patienten solche mit Komplikation mit jenen ohne verglichen werden. Patienten ohne Komplikationen sind hier definiert als Dindo-Gruppe  $\leq$  I. Die Patientengruppen ohne Komplikationen zeigen am zehnten Tag nach der Operation einen signifikant höheren, prozentualen LiMAx-Wert.



**Abbildung 21. LiMAx-Wert-Verlauf prozentual und gemittelt im Gruppenvergleich ohne bzw. mit Komplikationen (Dindo > I).**

Auch im prozentualen Verlauf der ICG-Plasmaverschwinderate zeigt sich der statistisch nicht signifikante Trend zur besseren Exkretionsleistung in der Gruppe ohne Komplikationen.

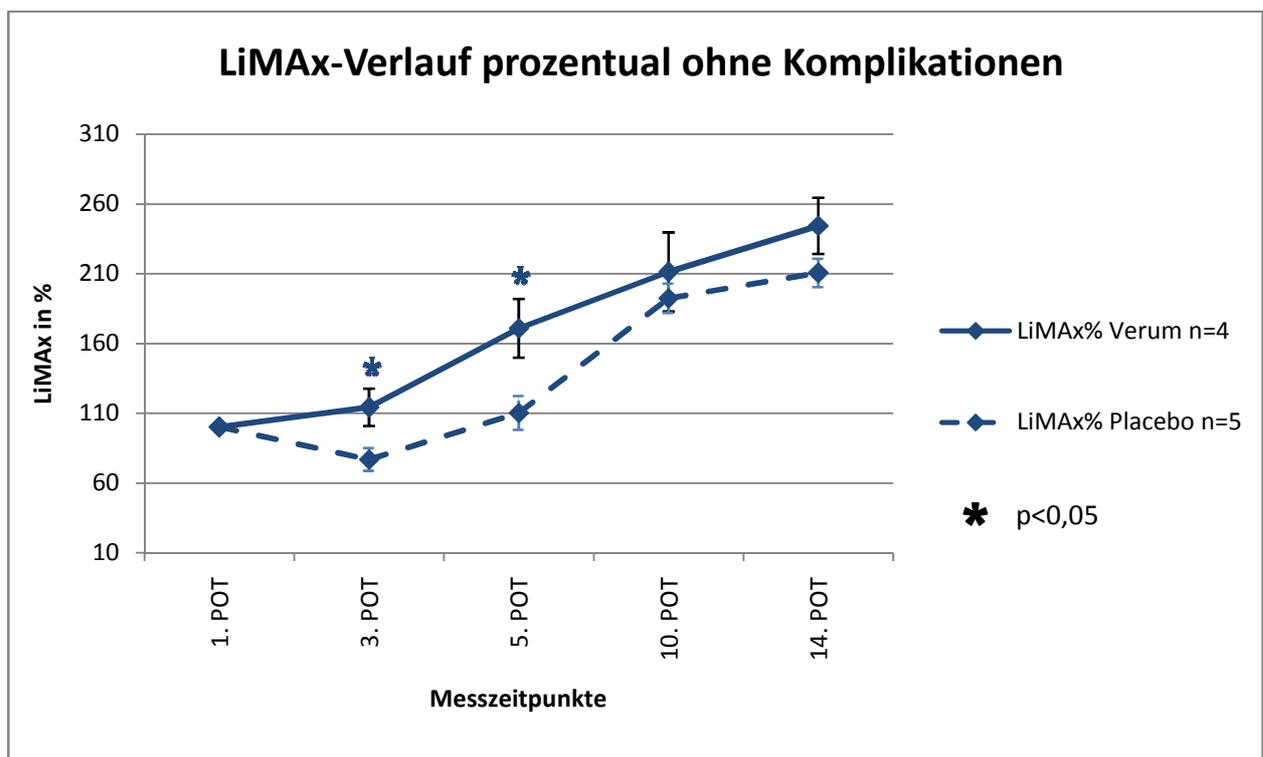


**Abbildung 22. ICG-PDR-Wert-Verlauf prozentual und gemittelt im Gruppenvergleich ohne vs. mit Komplikationen.**

### 5.3.5. Gruppenvergleich ohne Komplikationen

Da die Komplikationen einen Einfluss auf die Regeneration haben und die Komplikationen nicht gleich verteilt waren, führten wir trotz der kleinen Zahlen eine Subgruppenanalyse durch.

In der folgenden Abbildung ist der prozentuale LiMAx-Wert-Verlauf anhand von Patienten ohne Komplikationen ( $Dindo \leq I$ ) aus der Verum- und Placebogruppe dargestellt, wobei der Wert des ersten postoperativen Tages mit 100 Prozent gleichgesetzt wurde. Dabei wurde die Patientin „JK\_P\_27“ (siehe Abb. 26) aufgrund des auffälligen Verlaufes und der fehlenden Werte nicht in die Beurteilung eingeschlossen. Es ergeben sich signifikante Unterschiede für die Werte des dritten und fünften postoperativen Tages.



**Abbildung 23. Prozentualer LiMAx-Verlauf im Vergleich Synbiotika- und Placebogruppe bei PatientInnen ohne Komplikationen ( $Dindo < II$ ).**

### 5.3.6. Darstellung ausgewählter individueller Verläufe

Im Folgenden werden einzelne Patienten dargestellt, da diese durch ihren besonderen Verlauf Einfluss auf die Gesamtbetrachtung haben.

Zwar unterscheiden sich die Patienten in den unterschiedlichen Gruppen hinsichtlich vieler Charakteristika wie Alter, Geschlechtsverteilung, BMI, ASA-Score und Komorbiditäten statistisch nicht signifikant, jedoch zeigt der präoperativ erhobene LiMAx-Wert in der Verum-Gruppe einen deutlich niedrigeren, jedoch normwertigen gemittelten Ausgangswert. Beeinflusst wurde dieser vergleichsweise niedrige Ausgangswert durch die Integration des Patienten „SR\_P\_08“ aus der Verumgruppe, dessen präoperativer LiMAx-Wert mit 288  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  unterhalb des Normbereichs ( $> 315 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ). Dieser Patient hatte bei kolorektalen Lebermetastasen eines Sigma-Karzinoms bis zwei Monate vor der Leberoperation Chemotherapie mit Bevacizumab und Capecitabin erhalten. Da jedoch seine Regeneration unauffällig verlief, wurde er trotzdem in die Analyse mit einbezogen.

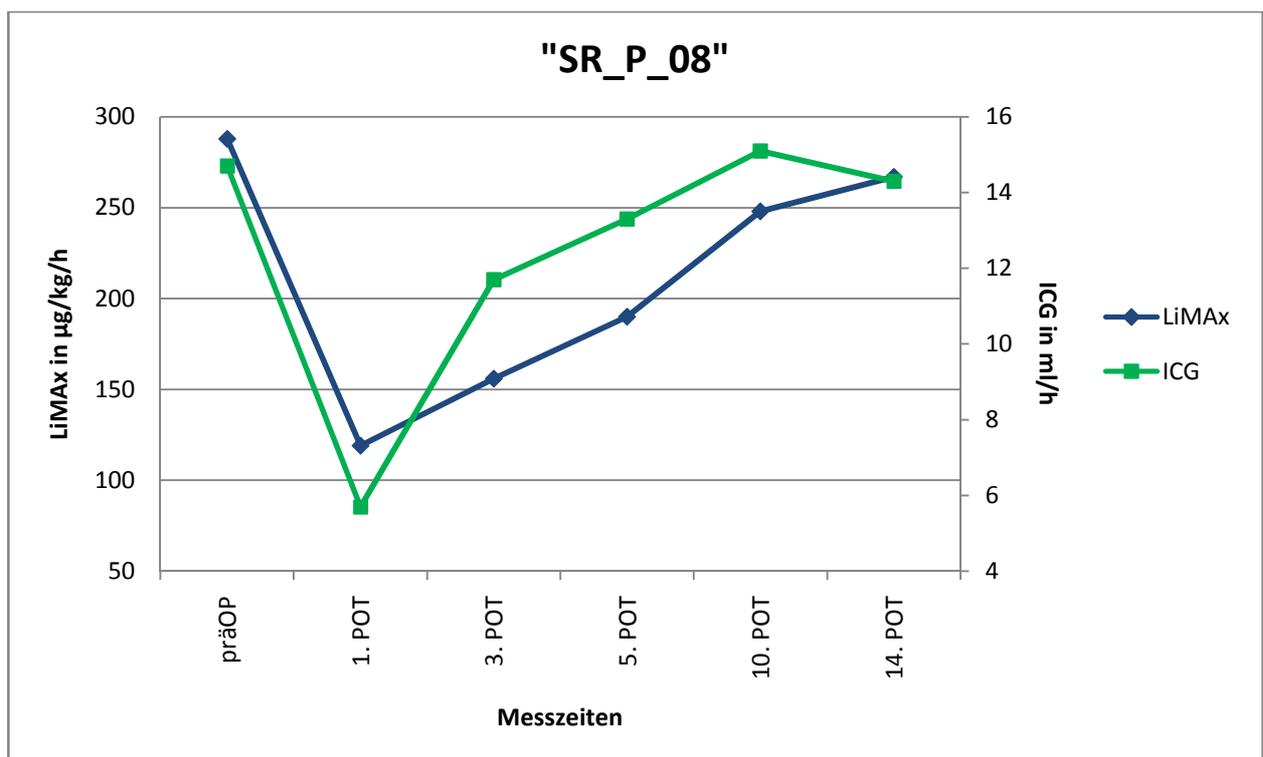
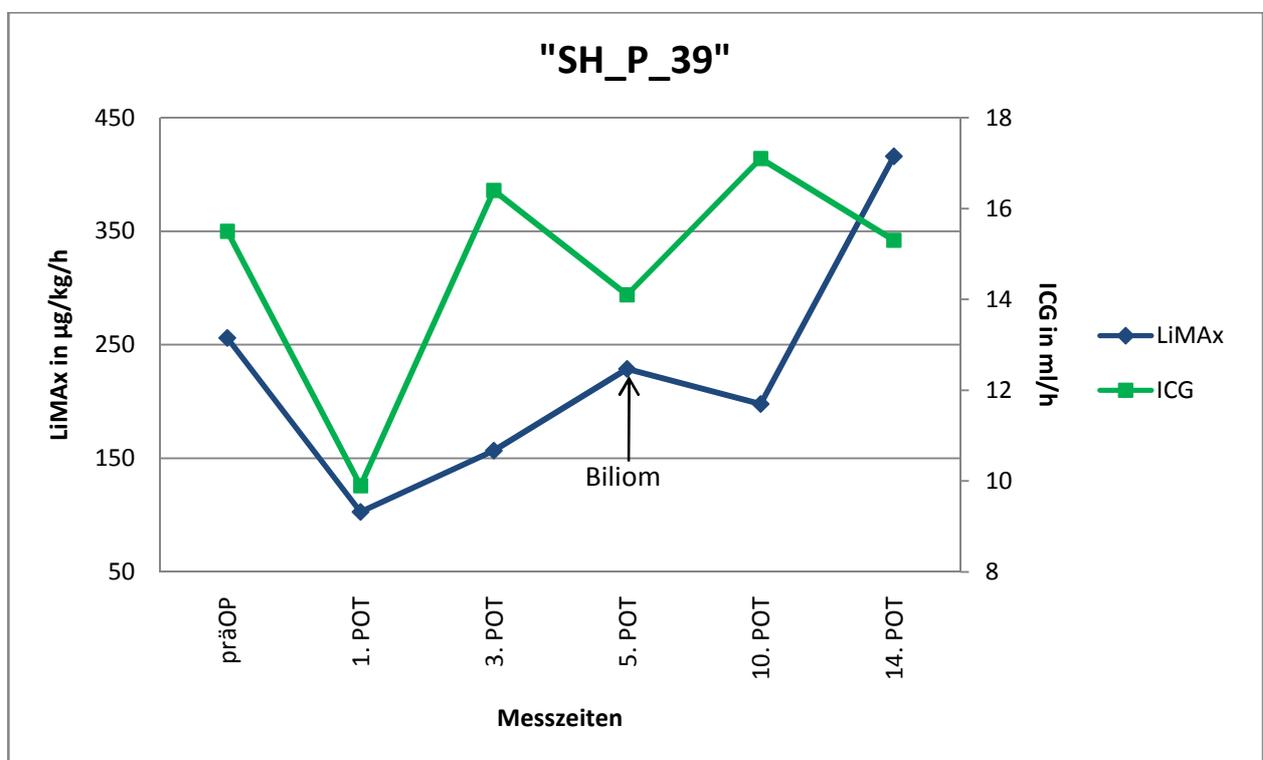


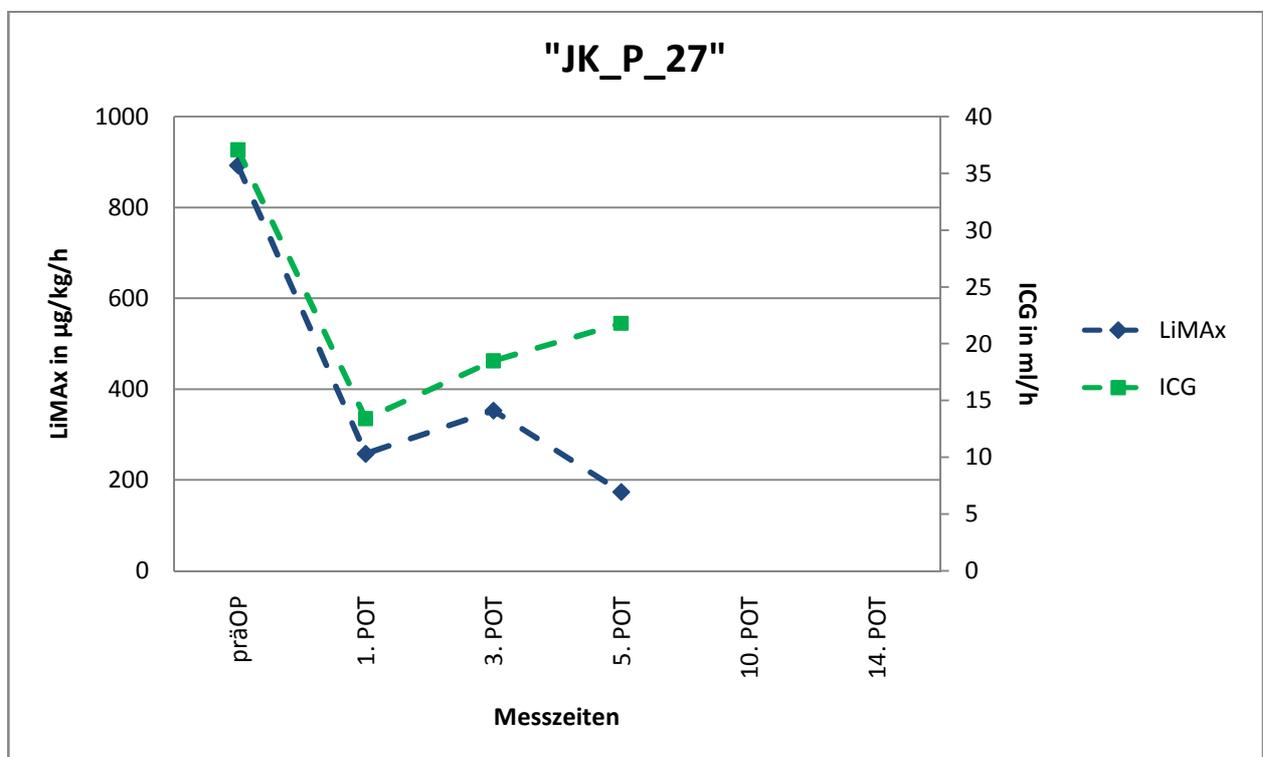
Abbildung 24. LiMAx- und ICG-Verlauf des Patienten "SR\_P\_08".

Der Patient „SH\_P\_39“ – ebenfalls aus der Verumgruppe – hatte präoperativ einen LiMAx-Wert von 256  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Dieser Patient litt an einem Cholangiozellulärem Karzinom bei Caroli-Syndrom. Am 5. postoperativen Tag wurde ein subphrenisches Biliom mit begleitender Entzündungsreaktion als Komplikation festgestellt, welches deutlich den Verlauf des ICG-PDR-Wertes und später auch den LiMax-Wert negativ beeinflusst hat. Das Biliom wurde CT-gesteuert punktiert und drainiert. Nach der T-Drainageentfernung 4 Wochen nach der Operation verzögerte ein Galleleck mit Begleitperitonitis, das mittels Gallengangsstent erfolgreich behandelt wurde, die Entlassung des Patienten und hatte somit auch starken Einfluss auf die Verweildauer im Krankenhaus.



**Abbildung 25. LiMAx- und ICG-Verlauf des Patienten "SH\_P\_39".**

In der Placebo-Gruppe hingegen gab es einen Ausreißer nach oben. Die Patientin „JK\_P\_27“ erzielte einen LiMAx-Ausgangswert von 893  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ . Der LiMAx-Test, der einen feinstofflichen Konzentrationsunterschied in der Ausatemluft erfasst, wird erfahrungsgemäß von Zigarettenrauch beeinflusst. Raucher erzielen einen falsch-hohen Wert. Wahrscheinlich ist der Ausgangs-LiMAx-Wert auch in diesem Fall falsch-hoch, da die Patientin „JK\_P\_27“ Raucherin war und am Tag der präoperativen Messung 3 Zigaretten geraucht hatte. Die Messungen konnten am 10. und 14. postoperativen Tag nicht durchgeführt werden, da die Patientin am 9. POT entlassen werden konnte. Die geplanten ambulanten Messungen fanden nicht statt, da die Patientin heimatortnah erneut aufgrund einer Aszitesbildung mit Leckage aus der Wunde in ein Krankenhaus aufgenommen werden musste.



**Abbildung 26. LiMAx- und ICG-Verlauf der Patientin "JK\_P\_27".**

---

Bei Patient „MF\_P\_19“ aus der Verumgruppe musste vor der Hemihepatektomie rechts eine ausgedehnte Adhäsiolyse mit Resektion des Jejunums erfolgen. Seine OP-Zeit belief sich auf 305 Minuten. Der Patient war bereits zuvor bei einer singulären kolorektalen Lebermetastase an der Leber operiert worden. Da es sich hierbei jedoch nur um eine kleine Eukleation gehandelt hatte, konnte „MF\_P\_19“ trotzdem in die Analyse eingeschlossen werden.

Die verlängerte Dauer des Intensivaufenthaltes in der Verumgruppe ist bedingt durch drei Patienten, die jeweils zwei Tage postoperativ auf einer Intensivstation verweilten. Patient „BN\_P\_37“ erlitt postoperativ eine Hyperkaliämie und eine Laktatazidose, Patient „SA\_P\_18“ hatte nach der Operation einen ungewöhnlich starken Transaminasenanstieg, der vermehrt Diagnostik nach sich zog und Patient „MF\_P\_19“ hatte einen verlängerten Intensivaufenthalt aufgrund einer akuten Blutungsanämie, Hypokaliämie und Gerinnungsfaktormangel.

Die zwei Ausreißer „DH\_P\_12“ bzw. „SH\_P\_39“ aus der Synbiotikagruppe verblieben 38 bzw. 49 Tage im Krankenhaus. „DH\_P\_12“ erlitt nach der Entfernung der Lebermetastasen eines gastrointestinalen Stromatumors eine Papillenstenose, die interventionell therapiert werden musste und eine ERCP-assoziierte Pankreatitis nach sich zog. Der mit Komplikationen einhergehende Verlauf dieser Patienten ist jedoch am ehesten chirurgisch bedingt und ist also nicht auf die Gabe von Synbiotika zurückzuführen.

---

## 6. DISKUSSION

Der Einfluss hochdosierter Synbiotika auf die Leberregeneration nach leberchirurgischen Eingriffen ist ein bislang noch unerforschtes Thema. Es gibt jedoch zahlreiche Hinweise, dass probiotische Substanzen einen positiven Effekt auf die Leber haben, insbesondere bei Lebererkrankungen wie NAFLD, NASH, hepatischer Enzephalopathie, Zirrhose oder aber auch bei akuter Leberschädigung [65].

In der vorliegenden prospektiven randomisierten Doppelblindstudie konnte mit den zur Verfügung stehenden Messverfahren die These, Synbiotika würden sich günstig auf die Leberregeneration postoperativ auswirken, nicht belegt werden. Warum jedoch einige Messdaten sich in den Gruppen signifikant voneinander unterscheiden und andere wiederum nicht, soll im Folgenden diskutiert werden.

### 6.1. Verträglichkeit der Substanzen

Im Gegensatz zu der guten Verträglichkeit der Substanzen war in einer Multizenterstudie bei PatientInnen mit akuter Pankreatitis bei jenen, die Probiotika erhielten, eine höhere Mortalität zu verzeichnen [69]. Gründe hierfür könnten darin liegen, dass unterschiedliche Probiotika eingesetzt wurden und diese auch bei PatientInnen mit Versagen von einem oder mehreren Organen eingesetzt wurden. Obgleich dies der einzige Bericht über schwere adverse events von Probiotika ist, so sollte der Einsatz dieser im Voraus intensiv beforscht werden und nicht bei kritisch Kranken eingesetzt werden.

### 6.2. Studienkollektiv

Über 1200 leberchirurgische Eingriffe fanden in den Jahren 2007 bis 2008 insgesamt in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie Campus Virchow statt. Von diesen wurden lediglich 44 Patienten und Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Dies hatte vielfältige Gründe. Auf der einen Seite stehen die strengen Einschlusskriterien. Diese zielten darauf ab, möglichst „Lebergesunde“ zu rekrutieren, um v.a. eine eingeschränkte Regenerationsfähigkeit bei Leberparenchymerkrankungen als Einflussfaktor auszuschließen. Auf der anderen Seite war es das Ziel, vergleichbare Lebereingriffe zu untersuchen. Zu den standardisiertesten Verfahren gehört die rechtsseitige Hemihepatektomie. Sie eignet sich besonders gut für Regenerationsuntersuchungen, da hier soviel Gewebe entfernt wird, dass dieser

---

Stimulus deutliche Regenerationsvorgänge in Gang setzt. Hinzu kommt, dass bei dieser Operation keine komplikationsreichen Methoden wie die Anlage einer biliodigestiven Anastomose angewendet werden müssen. Durch diese starke Selektion fielen viele Patienten und Patientinnen raus. Seitens des Patientenkollektivs gab es jedoch auch diverse Gründe, nicht an der Studie teilzunehmen. Einige fühlten sich teilweise emotional nicht stabil genug, diese zusätzliche Last der Studienteilnahme neben den Bürden, die eine Operation mit sich bringe, auf sich zu nehmen. Andere kamen mit dem Tragen der Atemmaske bedingt durch das Engegefühl nicht zurecht. Weitere Gründe waren sprachliche Barrieren, Angst vor Flatulenz und logistische Probleme, die v.a. bei der Einhaltung der Messtermine am 14. und 85. Tag nach der Operation eine Rolle spielten. Warum Patienten nach Einschluss in die Studie ausgeschlossen werden mussten, wurde bereits im Ergebnisteil erörtert. Die im Endeffekt zusammengekommene Zahl von 19 PatientInnen, von denen 9 gegen 10 verglichen werden, ist sehr klein. Um einen Trend ablesen zu können, waren wir davon ausgegangen, dass mindestens 40 PatientInnen benötigt worden wären. Dies hätte auch dazu beigetragen, dass Ausreißer nicht so sehr ins Gewicht fallen und Unterschiede sich eher als statistisch signifikant herauskristallisieren.

### **6.3. Präoperative Patientencharakteristika**

Der präoperative LiMax-Wert ist nicht von der Gabe von Synbiotika oder Placebo beeinflusst, da einerseits die Applikation erst nach der Messung erfolgte und andererseits zu diesem Zeitpunkt noch nicht mit einer Wirkung zu rechnen ist. Dies ist bei der Betrachtung der LiMax-Verlaufskurven zu berücksichtigen.

### **6.4. Intra- und postoperative Patientendaten**

Bei der Betrachtung der operativen Charakteristika fällt auf, dass die PatientInnen der Synbiotika-Gruppe länger operiert wurden und einen längeren Intensivaufenthalt hatten – hier liegt eine statistische Signifikanz vor – und insgesamt auch einen längeren stationären Aufenthalt zu verbuchen hatten. Dies wird maßgeblich durch die Wahl des operativen Verfahrens beeinflusst. Wie in Tabelle 4 deutlich wird, erfolgten in der Verumgruppe nur halb so viele Hemihepatektomien rechts im Vergleich zur Placebogruppe. Dies wirkt sich direkt auf die gemittelte Operationszeit aus, da jede Abweichung von dem standardisierten, chirurgischen Verfahren der Hemihepatektomie rechts mehr Zeit bedarf. Die Darstellung der Abhängigkeit der Operationszeit vom

---

chirurgischen Vorgehen innerhalb des Patientenkollektivs dieser Studie verdeutlicht diesen Zusammenhang (Tabelle 5).

Darüber hinaus wird die Operationszeit auch beeinflusst durch Verklebungen im Situs. Dies wird durch die Konstellation wie im Fall des Patienten „MF\_P\_19“ (siehe Ergebnisteil) demonstriert.

Tendenziell hatten die PatientInnen der Verumgruppe insgesamt ebenso einen verlängerten Krankenhausaufenthalt, wenn auch ohne dass hier eine statistische Signifikanz erreicht wurde. Demonstriert wird dies anhand der klinischen Verläufe von „DH\_P\_12“ und „SH\_P\_39“.

Die unterschiedliche Verteilung von Komplikationen zwischen den Gruppen spiegelt sich auch in der Auflistung der Komplikationen nach Dindo in Tabelle 4 wider. Dieser Punkt erfordert eine differenzierte Betrachtung der Daten. Eine Subgruppenanalyse zeigte einen signifikanten Unterschied im prozentualen LiMAX-Verlauf am zehnten postoperativen Tag. Patienten mit Komplikationen (Dindo > I) - egal ob mit oder ohne Synbiotika - erzielten einen niedrigeren LiMAX-Wert (Abbildungen 21 und 22). Dies spielt für die Interpretation der Regenerationsparameter eine wichtige Rolle und machte somit die Subgruppenanalyse der Verläufe von PatientInnen ohne Komplikationen trotz geringer Fallzahlen notwendig.

Wie bereits erwähnt hatten die PatientInnen der Verumgruppe deutlich längere Operationszeiten und erhielten häufiger nicht eine klassische Hemihepatektomie rechts. Die Analyse der residualen Leberfunktion- und des residualen Volumens spiegelt dieses Verhältnis wider. Auf der einen Seite haben die PatientInnen der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe mehr Leberfunktion verloren. Andererseits fiel auch der Lebervolumenverlust größer aus. Die Unterschiede zwischen den Gruppen erreichten keine statistische Signifikanz. Einschränkend für die Beurteilung ist dabei die nicht vollständige präoperative Untersuchung aller mittels CT-Volumetrie zu erwähnen ( $n_{\text{total}}=16$ ). Das Problem in der Akquise der Computertomographiedatensätze bestand in erster Linie darin, dass die CT-Bilder nicht in digitalisierter Form vorlagen und auf eine erneute Röntgenstrahlenexposition verzichtet wurde. Die vorhandene Korrelation zwischen Funktions- und Volumenverlust reiht sich in die aktuelle Studienlage ein. Die internen Beobachtungen passen zu den hier ermittelten Werten, denn sie zeigen, dass

---

der prozentuale LiMAx-Wert-Verlust in den ersten 24 Stunden nach der Operation größer ist als der eigentliche Volumenverlust.

## **6.5. Regenerationsuntersuchungen**

### **6.5.1. LiMAx-Test, ICG-Test und Pfortaderflussgeschwindigkeit**

Die Darstellung der gemittelten LiMAx-Werte im Gruppenvergleich (Abbildung 8) zeigt signifikante Unterschiede, die kritisch in Hinblick auf den Einfluss der Synbiotika zu bewerten sind. Wenn schon die präoperativen und unmittelbar postoperativen Werte sich deutlich unterscheiden, so ist fraglich, ob die folgenden Werte überhaupt mit einander verglichen werden können. Denn ein Effekt der Synbiotika vor und kurz nach dem chirurgischen Eingriff ist auszuschließen. Hier sind die prä- und intraoperativen Einflüsse maßgeblich für die Unterschiede verantwortlich. Interessant ist jedoch der nur gering ausfallende Unterschied am dritten und fünften postoperativen Tag, der somit keine statistische Signifikanz erreicht. An diesen Messpunkten weichen die Verläufe der Gruppen voneinander ab. Der Funktionsgewinn in diesem für die Leberregeneration bedeutsamen Bereich verläuft in der Placebogruppe scheinbar träger als in der Verumgruppe. Dieser Punkt könnte darauf hinweisen, dass die Applikation von Synbiotika einen positiven Effekt hat. Dieser Aspekt wird bei der Diskussion der prozentualen Verläufe noch einmal aufgegriffen.

Ein ähnlicher Sachverhalt stellt sich in Abbildung 9 bezüglich der gemittelten ICG-Plasmaverschwinderate-Werte dar mit dem Unterschied, dass die unmittelbar perioperativen Werte nicht signifikant von einander abweichen (1. POT erreicht  $p=0,08$ ). Interessanterweise sinken die Werte am 14. postoperativen Tag im Vergleich zur Vormessung leicht ab. Dies zeigt sich jedoch in beiden Gruppen und steht möglicherweise im Zusammenhang mit den ab dem fünften POT zunehmend steigenden Cholestaseparametern (Abbildung 12). Möglicherweise reflektieren diese eine intrahepatische Cholestase, die bekanntermaßen einen negativen Einfluss auf das ICG-Test-Ergebnis hat [61]. Andererseits ist auch vorstellbar, dass zwischen dem zehnten und 14. POT bereits ein Regenerationsplateau bezüglich des ICG-Wertes erreicht wird.

Die Untersuchung der Pfortaderflussgeschwindigkeit mittels farbkodierter Duplexsonographie in besagtem Zeitraum führte zu keinen weiterführenden Ergebnissen. Dies hat sicherlich mehrere Ursachen. Zum einen musste die Methode

---

der Ultraschalluntersuchung für diese Studie von der Untersucherin neu erlernt werden, damit unterliegt die Qualität der Ergebnisse einer Lernkurve. Zum anderen ist die Beurteilung des Pfortaderflusses gerade direkt postoperativ besonders schwierig, da in dieser Situation die durch die Laparotomie bedingte freie Luft und die veränderte Leberanatomie die Schallbedingungen erschweren. Dies spiegelt sich in der Abbildung 10 durch die ausgeprägt hohen Standardabweichungen insbesondere am ersten und dritten postoperativen Tag wider.

### **6.5.2. Laborwerte**

Die Interpretation des Transaminasen- und GLDH-Verlaufs als Ausdruck untergegangenen Lebergewebes ist maßgeblich von der starken Divergenz am ersten postoperativen Tag beeinflusst. An diesem Messtag unterscheiden sich die Ergebnisse bezüglich des AST- und des GLDH-Wertes signifikant, wobei die Werte der Verumgruppe deutlich höher sind als die der Placebogruppe. Wie bereits erwähnt kann dies nicht ein Effekt der Synbiotika sein. Vielmehr kommt hier erneut die Heterogenität des Patientenkollektivs und des Operationsverfahrens zum Tragen. Den PatientInnen der Verumgruppe wurde im Durchschnitt mehr Lebervolumen reseziert. Desto höher der Volumenverlust, umso höher kann der Transaminasenanstieg sein, denn mit dem höheren Volumenverlust ist gleichzeitig zumeist auch eine größere Resektatfläche assoziiert. Resektatflächennah geht aufgrund von gründlicher Thermokoagulation Lebergewebe zugrunde. Dies kann sich dann im Transaminasenanstieg widerspiegeln. Zudem erhielten die PatientInnen der Synbiotikagruppe auch häufiger eine andere Operation als eine Hemihepatektomie, darunter auch atypische Resektionen, bei denen zum Beispiel Wedgeresektionen oder Enukleationen eine höhere Resektatfläche bedingt haben können. Der postoperative Verlauf nach dem ersten Messtag unterscheidet sich nicht signifikant und lässt hier keine weitere Schlussfolgerung zu.

Die Cholestaseparameter weichen bezüglich der Gruppenanalyse voneinander ab. Der signifikant höhere Gesamt-Bilirubin-Wert der Synbiotikagruppe am fünften postoperativen Tag lässt die Frage aufwerfen, ob Synbiotika eine Galleproduktions-, -sekretions- oder eine Gallengangsstörung verursachen. Dies ist jedoch unwahrscheinlich. Eine Studie an 14 PatientInnen mit Primär sklerosierender Cholangitis konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen Synbiotika und Placebo bezüglich der Leberwerte, darunter auch Bilirubin, zeigen [66]. Am ehesten ist die hier beschriebene Bilirubinwertabweichung zwischen den Gruppen auf die Komplikationen

---

innerhalb der Verumgruppe zurückzuführen. Diese waren häufiger biliärer Genese: Wie bereits beschrieben wurde bei dem Patienten „SH\_P\_39“ (Abbildung 25) wurde am fünften postoperativen Tag ein Biliom diagnostiziert, der Patient „DH\_P\_08“ entwickelte eine Papillenstenose. Untersucht man nur die PatientInnen ohne Komplikationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den Gruppen.

Die Laborwerte für die Synthesefunktion der Leber – INR, Faktor II und VII, Albumin und PCHE – zeigen im Verlauf keine signifikanten Unterschiede. Der weniger stark ausgeprägte Wertverlust bei Albumin und PCHE in der Verumgruppe bei annähernd gleichem Ausgangsniveau ist nicht auf die Synbiotikaapplikation zurückzuführen, da diese feine Differenz bereits am ersten postoperativen Tag besteht. Die Umkehrung des Verhältnisses am zehnten Tag nach der Operation ist möglicherweise bedingt durch Patient Patientin „JK\_P\_27“ (Abbildung 26) aus der Placebogruppe, die aufgrund von verstärkter Aszitesproduktion nicht die Messtermine am 10. und 14. POT wahrnehmen konnte. Sie hatte mit 2,97 g/dl am 3. POT und 2,72 kU/l am 5. POT überdurchschnittlich niedrige PCHE-Werte. Das Wegfallen ihrer Werte kann der relativ positiven Entwicklung der PCHE-Werte im Bereich der Placebogruppe zugrunde liegen.

Der Verlauf der Entzündungswerte, CrP und Leukozytenzahl, verdeutlicht den bereits zuvor beschriebenen Aspekt, dass in der Verumgruppe deutlich mehr Komplikationen mit entzündlicher Komponente abliefen im Vergleich zur Placebogruppe. Die signifikant schlechteren LiMax-Werte der Synbiotikagruppe am zehnten und 14. postoperativen Tag gehen mit signifikant höheren CrP-Werten an eben diesen Messtagen einher.

### **6.5.3. Prozentualer Verlauf**

Definiert man den präoperativen Wert als 100 Prozent und setzt die folgenden Messergebnisse in Bezug, so wird dadurch der Einflussfaktor des signifikant divergierenden Ausgangswertes gemildert. Unter dieser Prämisse zeigt sich ein zunächst leicht steilerer Anstieg des LiMax-Wertes in der Verumgruppe während der ersten fünf Tage nach Operation. Dieser Effekt ist möglicherweise durch den höheren prozentualen LiMax-Wert-Verlust beeinflusst, denn desto mehr Lebervolumen bzw. -funktion verloren geht, umso stärker ist der Regenerationreiz [67]. Am zehnten und 14. POT verliert sich dieses Verhältnis und kehrt sich sogar um. Am 14. POT erreicht der Unterschied zwischen den Gruppen statistische Signifikanz. Die PatientInnen, die Synbiotika erhalten haben, regenerierten gemessen am LiMax-Wert im späteren

---

Verlauf schlechter als PatientInnen der Placebogruppe. In der Zusammenschau liegt hier in erster Linie ein Selektionsbias vor, da die PatientInnen der Verumgruppe häufiger größere Operationen und häufiger operationsbedingte Komplikationen erlitten. Diese Komplikationen haben einen Einfluss auf den LiMax-Wert-Verlauf wie Abbildung 21 (ohne/mit Komplikationen) verdeutlicht.

Im Verlauf der prozentualen ICG-Plasmaverschwinderate (Abbildung 22) gestaltet sich das Verhältnis von Verum- zu Placebogruppe sehr ähnlich. Die Unterschiede am zehnten und 14. POT erreichen jedoch keine statistische Signifikanz.

Definiert man den Wert des ersten postoperativen Tages als 100 Prozent und setzt die folgenden Messergebnisse in Bezug, so wird dadurch der Einflussfaktor unterschiedlichen Volumen- und Funktionsverlusts gemildert. In Bezug auf den prozentualen LiMax-Verlauf weichen die Graphen kaum voneinander ab. Es ist jedoch erstaunlich, dass die Werte des zehnten und 14. POT trotz des nicht herausgerechneten Einflusses der Komplikationen für die Synbiotikagruppe nicht schlechter ausfallen als für die Placebogruppe. Die prozentualen ICG-Plasmaverschwinderatekurven (Abbildung 20) unterscheiden sich deutlich zu Gunsten der Synbiotikagruppe, ohne dass jedoch statisch signifikante Differenzen zu verzeichnen sind. Ob dies als Hinweis auf einen Regenerationsvorteil für die Verumgruppe aufgrund der Synbiotikaapplikation zu werten ist oder ob dies allein durch den stärkeren Regenerationsreiz bedingt durch den höheren Funktionsverlust zu erklären ist, kann anhand dieser Darstellung jedoch nicht eruiert werden.

#### **6.5.4. Gruppenvergleich ohne und mit Komplikationen**

Die deutliche Differenz des prozentualen LiMax-Wertes am zehnten POT zeigt den negativen Einfluss von Komplikationen auf das LiMax-Testergebnis. Interessanterweise ist dieser Effekt bei dem ICG-PDR-Test nicht so sehr ausgeprägt. Zu diskutieren ist, ob der LiMax-Test das sensitivere Verfahren zur Bestimmung der Leberfunktion darstellt. Studien zu dieser Fragestellung gibt es jedoch derzeit nicht.

#### **6.5.5. Gruppenvergleich ohne Komplikationen**

Schließt man Einflussfaktoren wie den Ausgangswert und Komplikationen aus der Betrachtung der Daten aus, so ergeben sich signifikante Unterschiede im LiMax-Wert-Verlauf für den dritten und fünften POT. Die Verlaufskurve der Verumgruppe ist hier deutlich besser, insbesondere in den ersten Tagen nach dem chirurgischen Eingriff,

---

also in der vulnerablen Phase der Regeneration. Anhand dieser Ergebnisse zeigt sich nun eventuell doch ein möglicher Effekt der Synbiotika. Einschränkend ist hier jedoch einerseits die geringe n-Zahl von insgesamt neun, durch die allenfalls ein gewisser Trend abzulesen sein mag, und andererseits der Einfluss durch den unterschiedlich starken Volumen- bzw. Funktionsverlust zu erwähnen.

## **6.6. Perspektive**

Es gibt Hinweise, dass der frühzeitige Einsatz von Synbiotika vor einer Operation oder Intervention den Nutzen dieser Darmbakterien potenzieren kann. So konnten Sugawara et al. [48] bei PatientInnen, die aufgrund eines hepatobiliären, hilusnahen Tumors hepatektomiert wurden, zeigen, dass der frühzeitige Beginn der Applikation bereits zwei Wochen vor der geplanten Operation (Gruppe A) der rechtzeitigen Gabe zur und nach der Operation (Gruppe B) die Infektionsrate im Vergleich senken konnte (A: 30 %, 12 von 40; B: 12,1 %, 5 von 41). Zukünftige Studien sollten also neben größeren Fallzahlen auch die frühzeitige Applikation von Synbiotika erwägen.

## **6.7. Schlussfolgerung**

Die hier dargelegte Pilotstudie konnte keinen signifikanten nutzenbringenden Effekt von Synbiotika auf die Leberregeneration beweisen. Eine positive Tendenz lässt sich jedoch möglicherweise aus einer Subgruppenanalyse an PatientInnen ohne chirurgische Komplikationen ablesen. Weitere Studien mit größerer Fallzahl sind nötig, um diesem Trend nachzugehen. Denn sollte sich ein Effekt bestätigen, so würde der Leberchirurgie somit ein günstiges, nebenwirkungsarmes Produkt zur Verfügung stehen, welches vor allem PatientInnen zugute kommt, die vor einer kritischen Lebervolumenreduktion stehen. Es könnte damit möglicherweise das Risiko für die Entwicklung einer postoperativen Leberinsuffizienz reduziert werden.

---

## 7. ZUSAMMENFASSUNG

Ergebnisse vorausgehender Studien wiesen auf einen möglichen Effekt hochdosierter Synbiotika auf die Leberfunktion vor allem früh postoperativ nach Leberteilektomie hin. Diese Annahme war der Anlass, eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Pilotstudie durchzuführen. Bisher wurde noch nie der Effekt von Synbiotika auf die Echtzeit-Leberfunktion und damit Leberregeneration beim Menschen untersucht. In dieser Studie wurde diese Hürde durch die Anwendung des neu entwickelten LiMAX-Tests überwunden. Dieser stellt eine verlässliche, einfach durchzuführende bedside-Methode zur Erfassung der Leberfunktionskapazität dar und ist somit ein geeigneter Surrogatparameter für die Erfassung der Leberregeneration [57]. Darüber hinaus wurde der ICG-Test als bisher etablierte Kontrollmethode durchgeführt.

In dieser vorliegenden Studie wurden PatientInnen mit gesunder Leber mit anstehender Hemihepatektomie rechts mit entsprechend geringem Risiko für die Entwicklung einer postoperativen Leberinsuffizienz eingeschlossen. Anhand eines solchen homogenen Klientels sollte somit auf die Leberregeneration als solche fokussiert werden. Wie zu erwarten war zeigten PatientInnen mit postoperativen Komplikationen eine signifikant stärkere Einschränkung der Leberfunktion.

Leider ergaben sich in beiden Gruppen weitaus mehr postoperative Komplikationen als aus vorherigen Studien zu erwarten war, sodass viele PatientInnen aufgrund operativer Gründe ausgeschlossen werden mussten. Darüber hinaus traten mehr schwere, chirurgische Komplikationen in der Verumgruppe auf. Möglicherweise zeigte sich aufgrund dieses Bias kein eindeutiger Effekt der Synbiotika auf die Leberregeneration im Vergleich zu Placebo. Nur in einer kleinen Subgruppenanalyse mit Patienten, die einen komplikationsfreien Verlauf hatten, zeigten jene aus der Verumgruppe eine signifikant höhere Leberfunktionskapazität in der frühen postoperativen Phase. Die Ergebnisse müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden. Weitere Studien mit einem homogenen Patientenkollektiv sollten folgen, um den dargestellten Trend nachzugehen. Sollte sich dieser bestätigen, könnten vor allem PatientInnen, die sich einer erweiterten Hemihepatektomie unterziehen und somit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer postoperativen Leberinsuffizienz haben, von der Einnahme von Synbiotika profitieren.

---

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Gratz, S.W., H. Mykkanen, and H.S. El-Nezami, *Probiotics and gut health: a special focus on liver diseases*. World J Gastroenterol. **16**(4): p. 403-10.
2. Kobayashi, T., et al., *Morphological regeneration and hepatic functional mass after right hemihepatectomy*. Dig Surg, 2006. **23**(1-2): p. 44-50.
3. Jarnagin, W.R., et al., *Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade*. Ann Surg, 2002. **236**(4): p. 397-406; discussion 406-7.
4. Garcea, G. and G.J. Maddern, *Liver failure after major hepatic resection*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2008.
5. Nordlinger, B., et al., *Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial*. Lancet, 2008. **371**(9617): p. 1007-16.
6. Shigeta, H., et al., *Bacteremia after hepatectomy: an analysis of a single-center, 10-year experience with 407 patients*. Langenbecks Arch Surg, 2002. **387**(3-4): p. 117-24.
7. Togo, S., et al., *Perioperative infection control and its effectiveness in hepatectomy patients*. J Gastroenterol Hepatol, 2007. **22**(11): p. 1942-8.
8. Hasegawa, K., N. Kokudo, and M. Makuuchi, *Surgical management of hepatocellular carcinoma. Liver resection and liver transplantation*. Saudi Med J, 2007. **28**(8): p. 1171-9.
9. Nagino, M., et al., *Complications of hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma*. World J Surg, 2001. **25**(10): p. 1277-83.
10. Court, F.G., et al., *The mystery of liver regeneration*. Br J Surg, 2002. **89**(9): p. 1089-95.
11. Ezaki, T., et al., *Natural history of hepatectomy regarding liver function: a study of both normal livers and livers with chronic hepatitis and cirrhosis*. Hepatogastroenterology, 1998. **45**(23): p. 1795-801.
12. Chiappa, A., et al., *Factors affecting survival and long-term outcome in the cirrhotic patient undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma*. Eur J Surg Oncol, 2000. **26**(4): p. 387-92.
13. Mann, D.V., et al., *Human liver regeneration: hepatic energy economy is less efficient when the organ is diseased*. Hepatology, 2001. **34**(3): p. 557-65.
14. Seehofer, D., et al., *Intraabdominal bacterial infections significantly alter regeneration and function of the liver in a rat model of major hepatectomy*. Langenbecks Arch Surg, 2007. **392**(3): p. 273-84.
15. Nelson, L.A., et al., *Intestinal and hepatic response to combined partial hepatectomy and small bowel resection in mice*. Am J Surg, 2002. **183**(4): p. 435-40.
16. Diehl, A.M., *Cytokine regulation of liver injury and repair*. Immunol Rev, 2000. **174**: p. 160-71.
17. Masson, S., et al., *Up-regulated expression of HGF in rat liver cells after experimental endotoxemia: a potential pathway for enhancement of liver regeneration*. Growth Factors, 2001. **18**(4): p. 237-50.
18. Boermeester, M.A., et al., *Organ blood flow after partial hepatectomy in rats: modification by endotoxin-neutralizing bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI23)*. J Hepatol, 1999. **31**(5): p. 905-12.

- 
19. Bockhorn, M., et al., *Tri-iodothyronine as a stimulator of liver regeneration after partial and subtotal hepatectomy*. Eur Surg Res, 2007. **39**(1): p. 58-63.
  20. Schmeding, M., et al., *Erythropoietin promotes hepatic regeneration after extended liver resection in rats*. J Gastroenterol Hepatol, 2008. **23**(7 Pt 1): p. 1125-31.
  21. Loguercio, C., et al., *Gut-liver axis: a new point of attack to treat chronic liver damage?* Am J Gastroenterol, 2002. **97**(8): p. 2144-6.
  22. Salaspuro, V., et al., *Ethanol oxidation and acetaldehyde production in vitro by human intestinal strains of Escherichia coli under aerobic, microaerobic, and anaerobic conditions*. Scand J Gastroenterol, 1999. **34**(10): p. 967-73.
  23. Wang, X.D., et al., *The association between enteric bacterial overgrowth and gastrointestinal motility after subtotal liver resection or portal vein obstruction in rats*. Eur J Surg, 1994. **160**(3): p. 153-60.
  24. Rayes, N., et al., *Early enteral supply of fiber and Lactobacilli versus conventional nutrition: a controlled trial in patients with major abdominal surgery*. Nutrition, 2002. **18**(7-8): p. 609-15.
  25. Seehofer, D., et al., *Probiotics partly reverse increased bacterial translocation after simultaneous liver resection and colonic anastomosis in rats*. J Surg Res, 2004. **117**(2): p. 262-71.
  26. Guarner, F. and J.R. Malagelada, *Gut flora in health and disease*. Lancet, 2003. **361**(9356): p. 512-9.
  27. Bengmark, S., *Immunonutrition: role of biosurfactants, fiber, and probiotic bacteria*. Nutrition, 1998. **14**(7-8): p. 585-94.
  28. Rakoff-Nahoum, S., et al., *Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis*. Cell, 2004. **118**(2): p. 229-41.
  29. Farthing, M.J., *Bugs and the gut: an unstable marriage*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2004. **18**(2): p. 233-9.
  30. Gibson, G.R., *Dietary modulation of the human gut microflora using prebiotics*. Br J Nutr, 1998. **80**(4): p. S209-12.
  31. Gibson, G.R., et al., *Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics*. Nutr Res Rev, 2004. **17**(2): p. 259-75.
  32. Wang, X., et al., *Water-soluble ethylhydroxyethyl cellulose prevents bacterial translocation induced by major liver resection in the rat*. Ann Surg, 1993. **217**(2): p. 155-67.
  33. Penders, J., et al., *Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy*. Pediatrics, 2006. **118**(2): p. 511-21.
  34. Salminen, S., E. Isolauri, and E. Salminen, *Clinical uses of probiotics for stabilizing the gut mucosal barrier: successful strains and future challenges*. Antonie Van Leeuwenhoek, 1996. **70**(2-4): p. 347-58.
  35. Bourlioux, P., et al., *The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium "The Intelligent Intestine," held in Paris, June 14, 2002*. Am J Clin Nutr, 2003. **78**(4): p. 675-83.
  36. Meier, R. and M. Steuerwald, *Place of probiotics*. Curr Opin Crit Care, 2005. **11**(4): p. 318-25.
  37. Ukena, S.N., et al., *Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 inhibits leaky gut by enhancing mucosal integrity*. PLoS ONE, 2007. **2**(12): p. e1308.
  38. Putaala, H., et al., *Effect of four probiotic strains and Escherichia coli O157:H7 on tight junction integrity and cyclo-oxygenase expression*. Res Microbiol, 2008. **159**(9-10): p. 692-8.
-

- 
39. Cui, H.H., et al., *Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis*. World J Gastroenterol, 2004. **10**(10): p. 1521-5.
  40. Kim, D.H. and B. Austin, *Cytokine expression in leucocytes and gut cells of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* Walbaum, induced by probiotics*. Vet Immunol Immunopathol, 2006. **114**(3-4): p. 297-304.
  41. Sheih, Y.H., et al., *Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001*. J Am Coll Nutr, 2001. **20**(2 Suppl): p. 149-56.
  42. Hart, A.L., et al., *Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria*. Gut, 2004. **53**(11): p. 1602-9.
  43. Altenhoefer, A., et al., *The probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 interferes with invasion of human intestinal epithelial cells by different enteroinvasive bacterial pathogens*. FEMS Immunol Med Microbiol, 2004. **40**(3): p. 223-9.
  44. Parvez, S., et al., *Probiotics and their fermented food products are beneficial for health*. J Appl Microbiol, 2006. **100**(6): p. 1171-85.
  45. Li, Z., et al., *Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease*. Hepatology, 2003. **37**(2): p. 343-50.
  46. Liu, Q., et al., *Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis*. Hepatology, 2004. **39**(5): p. 1441-9.
  47. Kanazawa, H., et al., *Synbiotics reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy*. Langenbecks Arch Surg, 2005. **390**(2): p. 104-13.
  48. Sugawara, G., et al., *Perioperative synbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial*. Ann Surg, 2006. **244**(5): p. 706-14.
  49. Kooby, D.A., et al., *Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection*. J Gastrointest Surg, 2003. **7**(8): p. 1034-44.
  50. Vauthey, J.N., et al., *Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations*. Surgery, 2000. **127**(5): p. 512-9.
  51. Kubota, K., et al., *Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors*. Hepatology, 1997. **26**(5): p. 1176-81.
  52. Nadalin, S., et al., *Volumetric and functional recovery of the liver after right hepatectomy for living donation*. Liver Transpl, 2004. **10**(8): p. 1024-9.
  53. Nagino, M., et al., *Liver regeneration after major hepatectomy for biliary cancer*. Br J Surg, 2001. **88**(8): p. 1084-91.
  54. Haga, J., et al., *Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation*. Liver Transpl, 2008. **14**(12): p. 1718-24.
  55. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
  56. Matsumoto, K., et al., *[13C]methacetin breath test for evaluation of liver damage*. Dig Dis Sci, 1987. **32**(4): p. 344-8.
  57. Stockmann, M., et al., *Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity*. Ann Surg, 2009. **250**(1): p. 119-25.
  58. Lock, J.F., et al., *Function and volume recovery after partial hepatectomy: influence of preoperative liver function, residual liver volume, and obesity*. Langenbecks Arch Surg.
-

- 
59. Paumgartner, G., *The handling of indocyanine green by the liver*. Schweiz Med Wochenschr, 1975. **105**(17 Suppl): p. 1-30.
  60. Akita, H., et al., *Real-time intraoperative assessment of residual liver functional reserve using pulse dye densitometry*. World J Surg, 2008. **32**(12): p. 2668-74.
  61. Stockmann, M., et al., *Factors influencing the indocyanine green (ICG) test: additional impact of acute cholestasis*. Hepatogastroenterology, 2009. **56**(91-92): p. 734-8.
  62. Heinemann, A., et al., *Standard liver volume in the Caucasian population*. Liver Transpl Surg, 1999. **5**(5): p. 366-8.
  63. Lemke, A.J., et al., *Living donor right liver lobes: preoperative CT volumetric measurement for calculation of intraoperative weight and volume*. Radiology, 2006. **240**(3): p. 736-42.
  64. Niehues, S.M., et al., *Liver volume measurement: reason of the difference between in vivo CT-volumetry and intraoperative ex vivo determination and how to cope it*. Eur J Med Res. **15**(8): p. 345-50.
  65. Li, Y.T., et al., *Effects of gut microflora on hepatic damage after acute liver injury in rats*. J Trauma. **68**(1): p. 76-83.
  66. Vleggaar, F.P., J.F. Monkelbaan, and K.J. van Erpecum, *Probiotics in primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled crossover pilot study*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008. **20**(7): p. 688-92.
  67. Michalopoulos, G.K. and M.C. DeFrances, *Liver regeneration*. Science, 1997. **276**(5309): p. 60-6.
  68. Loguercio, C., et al., *Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases*. J Clin Gastroenterol, 2005. **39**(6): p. 540-3.
  69. Besselink, M.G., et al., *Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2008. **371**(9613): p. 651-9.

---

## 9. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1. Leberresektionsstatistik Campus Virchow Klinikum 2005-2009.....	7
Abbildung 2. Lebersegmenteinteilung nach Couinaud [1957]. Aus: Dissertationsschrift Dr. med. Martin Julius Brinkmann „Volumetrie des rechten Leberlappens vor und während der Leberspende“ .....	8
Abbildung 3. Vereinfachte schematische Darstellung der Leberregeneration nach 70-prozentiger Leberresektion im Rattenmodell (- - -> Aktivierung; → Freisetzung) [aus: Habilitationsschrift PD Dr. med. D. Seehofer 2006 Experimentelle Untersuchung zur Beeinflussung der Leberregeneration nach Resektion durch Infektionen und Inflammationsreaktionen] Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis. ....	10
Abbildung 4. Potenzielle Mechanismen positiver Auswirkungen von Probiotika über die Darmgesundheit auf die Leber. (nach Gratz, 2010 [1]).....	15
Abbildung 5. Studienablauf (POT=postoperativer Tag). ....	20
Abbildung 6. Funktions- und Ablaufschema LiMAx-Test. ....	23
Abbildung 7. Patientenakquise (* keine Komplikationen definiert als Dindo-Grad ≤ I). ...	26
Abbildung 8. Gemittelte LiMAx-Werte im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf mit Standardabweichungen. ....	31
Abbildung 9. Gemittelte ICG-Plasmaverschwinderate-Werte im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf mit Standardabweichungen. ....	32
Abbildung 10. Gemittelte Pfortaderflussgeschwindigkeit im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf mit Standardabweichungen.....	33
Abbildung 11. Transaminasen und GLDH gemittelt im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf. ....	34
Abbildung 12. Gemittelte Cholestaseparameter im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf.....	35
Abbildung 13. INR, Faktor II und VII gemittelt im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf.....	36
Abbildung 14. Albumin und PCHE gemittelt im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf. ....	36

---

Abbildung 15. CrP und Leukozyten gemittelt im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf.....	37
Abbildung 16. Cholestaseparameter im Gruppenvergleich. PatientInnen ohne Komplikationen (Dindo < II). .....	38
Abbildung 17. LiMAx-Wert prozentual und gemittelt im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf. ....	39
Abbildung 18. ICG-PDR-Wert prozentual und gemittelt im Gruppenvergleich Verum vs. Placebo im Verlauf. Präop = 100 %. ....	40
Abbildung 19. LiMAx-Wert-Verlauf prozentual und gemittelt im Gruppenvergleich. 1. POT = 100 %.....	41
Abbildung 20. ICG-PDR-Wert-Verlauf prozentual und gemittelt im Gruppenvergleich. 1. POT = 100 %.....	42
Abbildung 21. LiMAx-Wert-Verlauf prozentual und gemittelt im Gruppenvergleich ohne bzw. mit Komplikationen (Dindo > I).....	43
Abbildung 22. ICG-PDR-Wert-Verlauf prozentual und gemittelt im Gruppenvergleich ohne vs. mit Komplikationen.....	44
Abbildung 23. Prozentualer LiMAx-Verlauf im Vergleich Synbiotika- und Placebogruppe bei PatientInnen ohne Komplikationen (Dindo < II). ....	45
Abbildung 24. LiMAx- und ICG-Verlauf des Patienten "SR_P_08".....	46
Abbildung 25. LiMAx- und ICG-Verlauf des Patienten "SH_P_39".....	47
Abbildung 26. LiMAx- und ICG-Verlauf der Patientin "JK_P_27".....	48

---

## 10. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AIEC .....	adhärente, invasive E. coli
ALT .....	Alanin-Aminotransferase
AP .....	Alkalische Phosphatase
aPTT .....	activated partial thromboplastin time
ASA .....	American Society of Anesthesiology
AST .....	Aspartat-Aminotransferase
BMI .....	Body mass index
CrP .....	C-reaktives Protein
EGF .....	endothelial growth factor
EIEC .....	eteroinvasive E. coli
EK .....	Erythrozytenkonzentrate
ERCP .....	Endoskopische, retrograde Cholangiopankreatikographie
FFP .....	Fresh frozen plasma
GH .....	growth hormon
GLDH .....	Glutamatdehydrogenase
HDL .....	high density lipoprotein
HGF .....	hepatocyte growth factor
HSC .....	hepatic stellate cell (Ito-Zelle)
ICAM-1.....	intercellular adhesion molecule 1
ICG .....	Indocyaningrün
ICG-PDR.....	Indocyanin green-plasma disappearance rate
IGF-1 .....	Insulin-like growth factor 1
IL-6 .....	Interleukin 6
INR .....	international normalized ratio
LDL .....	low density lipoprotein
Leukos.....	Leukozyten
LFA-1 .....	Lymphozytenfunktionsantigen 1
LPS .....	Lipopolysaccharide
MW .....	Mittelwert
NAFLD.....	non-alcoholic fatty liver disease
NASH .....	non-alcoholic steatohepatitis
PCHE .....	Pseudocholinesterase
POT .....	postoperativer Tag

---

präop .....	präoperativ
TGF-alpha.....	transforming growth factor alpha
TNF-alpha.....	Tumornekrosefaktor alpha
TNF-R1.....	Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1
TPZ .....	Thromboplastinzeit
γGT .....	gamma-Glutamyl-Transferase

---

## 11. ANHANG

### 11.1. Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Tanja Kaneko, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss hochdosierter Probiotika auf die Leberregeneration“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum

---

Unterschrift

---

## **11.2. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

---

### 11.3. Publikation

Rayes, N., Pilarski, T. et al., *Effect of pre- and probiotics on liver regeneration after resection: a randomised, double-blind pilot study*. *Benef Microbes*. **3**(3): p. 237-44.

---

## 11.4. Danksagung

Meinem Doktorvater, PD Dr. med. Daniel Seehofer, danke ich herzlichst für die Möglichkeit zum wissenschaftlichen Arbeiten in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, für die Überlassung des interessanten Themas, die fortwährende Unterstützung in fachlichen Fragen sowie für ihr Vertrauen und ihre Motivation bis zum Schluss.

Die beeindruckende wissenschaftliche Energie, Geduld bei der Klärung von Fragen und Problemen sowie fachübergreifende Kompetenz meiner Betreuer, PD Dr. med. Martin Stockmann und PD Dr. med. Nada Rayes, trugen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei. Dafür bin ich zutiefst dankbar.

Ohne die Unterstützung des Leiters der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Prof. Dr. med. Peter Neuhaus, wäre diese Studie nicht möglich gewesen. Vielen Dank.

Darüber hinaus stand mir die gesamte AG Stockmann „Workgroup for the liver“ hilfsbereit, motivierend und in Vorbildfunktion zur Seite: Danke an Dr. med. Johan Friso Lock, Dr. med. Maciej Malinowski, Rhea Röhl, Sina Lehmann und vielen anderen. Ich schätze es sehr, Teil diese Gruppe gewesen sein zu dürfen.

Die Erstellung der CT-Lebervolumetriem wäre nicht ohne Dr. med. Stefan Markus Niehues, Oberarzt in der Radiologie, damals Campus Virchow der Charité, möglich gewesen, herzlichen Dank.

Ohne die liebevolle Unterstützung meiner Familie und insbesondere meines Ehemannes, Yuima Kaneko, hätte ich nicht die Ausdauer gehabt, das Projekt durchzuführen und zu Ende zu bringen.