

**Aus der Klinik für
Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie**

**Geschäftsführender Direktor:
Prof. Dr. med. Detlef K. Bartsch**

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Die Rolle der Hyaluronsäure
als Leberfunktionsparameter**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Phillips-Universität Marburg vorgelegt von
Andreas Stresemann aus Anklam

Marburg 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. Michael Ernst

1. Koreferent: PD Dr. Stief

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Problemstellung	3
1.2	Projektbeschreibung.....	4
2	Aussagekraft und Erläuterungen zu den einzelnen Leberfunktionsparametern	5
2.1	Die Leber als zentrales Stoffwechselorgan.....	5
2.2	Enzymdiagnostik der Leber	8
2.2.1	Zellständige Enzyme als Indikatoren für die Leberzellschädigung	8
2.2.2	Sekretions- und Exkretionsparameter	9
2.3	Syntheseparameter der Leber.....	9
2.4	Der Ammoniakserumspiegel als Leberinsuffizienzzeichen.....	11
2.5	Hinweisparameter für alkoholtoxische Leberschädigung.....	12
2.6	Hepatitisserologie	13
2.7	Der MEGX-Test als spezieller Leberfunktionstest.....	14
2.8	Die Rolle der Hyaluronsäure.....	17
2.9	Die Sonographie als bildgebendes Verfahren.....	21
2.10	Die Child-Klassifikation als Score-System für den Organfunktionszustand..	21
3	Material und Methode	24
4	Ergebnisse	27
4.1	Aufteilung und Auswertungsstrategie im Patientenkollektiv	27
4.2	Beziehung zwischen den einzelnen Leberfunktionsparametern und der Hyaluronsäure sowie dem MEGX-Test.....	28
4.2.1	Korrelation zu Leberenzymen.....	28
4.2.2	Korrelation zu Syntheseparametern	29
4.2.3	Korrelation zum Cholestaseparameter Bilirubin.....	29
4.2.4	Korrelation mit Ammoniak und alkoholtoxischem Parameter CDT ..	30
4.3	Korrelation von MEGX-Test und Hyaluronsäure zu bestehender Lebererkrankung	30
4.4	Zusammenhang zwischen der Child-Klassifikation und Hyaluronsäure als Leberfunktionsparameter	31
4.5	Zusammenhang zwischen Lebererkrankung und postoperativem Verlauf....	31
5	Diskussion.....	33

5.1	Aussagekraft der Hyaluronsäure gegenüber den Vergleichsparametern zur Lebererkrankung	33
5.1.1	Wertung zur Enzymkorrelation.....	33
5.1.2	Korrelationswertung zu Synthese- und Cholestaseparametern.....	33
5.1.3	Korrelationswertung zum MEGX-Test.....	34
5.1.4	Korrelationswertung zum Child-Pugh-Score	35
5.2	Einfluss von vorbestehender Lebererkrankung auf postoperativen Verlauf – Wertigkeit der Hyaluronsäure	35
6	Zusammenfassung	37
7	Summary	38
	Literaturverzeichnis	39
	Anhang.....	42
I.	Verzeichnis der Tabellen, Abbildungen und Formeln	42
II.	Vordrucke	43
III.	Danksagung.....	47
V.	Akademische Lehrer	48
VI.	Ehrenwörtliche Erklärung	49

1 Einleitung

1.1 Problemstellung

Der laborchemischen Diagnostik vor operativen Eingriffen zur Abschätzung und Beurteilung der Funktionalität von Organsystemen kommt eine große Bedeutung zu.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Aussagefähigkeit einer neuen Markersubstanz speziell für die Leberfunktion. Die Leberfunktion trägt neben vielen anderen Parametern zur Erstellung eines Risikoprofils bei und beeinflusst damit wesentlich die chirurgische Indikationsstellung, die präoperative Vorbereitung sowie das postoperative Management.

Es herrscht allgemeine Übereinstimmung darin, dass bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen aufgrund der eingeschränkten Leberfunktion ein deutlich erhöhtes perioperatives Risiko besteht. Dies erklärt sich aus der Störung der für Heilungsprozesse essentiellen Proteinsynthese ebenso wie aus verzögerter Metabolisierung von Pharmaka und Anästhetika. Postoperativ sind so neben einer weiteren Verschlechterung der Leberfunktion selbst, beispielsweise durch kumulative, medikamentös-toxische Nebenwirkungen oder eine anästhesiologisch-operativ bedingt veränderte Hämodynamik (Abnahme der portalvenösen Durchblutung, arterielle Minderperfusion), besonders chirurgische, infektiöse und blutungsbedingte Komplikationen zu berücksichtigen.

So kann bei elektiven Eingriffen die Leberfunktion die Entscheidung zu einer Operation bestimmen oder die Methodenwahl beeinflussen.

Neben den üblichen Untersuchungsverfahren zur Beurteilung der Leberfunktion wie der laborchemischen Enzymdiagnostik, der Bestimmung einzelner Syntheseparameter oder auch der Ultraschalldiagnostik zur Beurteilung der Organmorphologie soll die Aussagekraft der Hyaluronsäure als Markersubstanz für die Leberfunktion mit entsprechender Sensitivität und Spezifität untersucht werden. Es soll sich herausstellen, ob der Hyaluronsäureserumspiegel für die präoperative Leberfunktionsdiagnostik geeignet und sinnvoll ist, das heißt eine gleichwertige Aussage bei geringerem Testaufwand und möglicherweise niedrigeren Kosten hat und somit andere Funktionstests ersetzen kann.

Als spezieller, etablierter Leberfunktionstest wurde zusätzlich der MEGX-Test zum Vergleich gegenübergestellt.

Die Bedeutung der neuen Markersubstanz ergibt sich nicht nur aus der dann einfachen und effektiven Bestimmung der Leberfunktion, sondern auch aus einer daraus mög-

licherweise ableitbaren, frühzeitigen Vorhersage der Organveränderung durch unterschiedliche Noxen wie Alkohol, Virusinfektionen, Stoffwechselstörungen oder andere chronische Erkrankungen, die bis zur Leberzirrhose führen können [Nyberg et al. 1988/92, Gibson et al. 1992, Pares et al. 1996, Pontinha et al. 1999].

Somit könnte die Bestimmung eines einzelnen sensitiven Markers wertvolle Hinweise nicht nur bei der präoperativen Diagnostik oder beim Screening von zu erwartenden Organveränderungen bei chronischen Prozessen liefern, sondern auch den Funktionszustand beispielsweise nach Lebertransplantationen beurteilen [Shimizu et al. 1994], ohne dass dafür wie bisher relativ aufwendige Tests, wie der zum Beispiel genannte MEGX-Test, durchgeführt werden müssen.

1.2 Projektbeschreibung

In der vorliegenden Arbeit soll eine Einschätzung über die Eignung der präoperativen Bestimmung von Hyaluronsäure als Markersubstanz für die Leberfunktion erfolgen. Untersucht wurde dies im Rahmen einer klinisch prospektiven Studie, welche an der Universitätsklinik in Marburg durch die theoretische Vorbereitung und Logistikerstellung initiiert wurde. Die Durchführung erfolgte dann im Klinikum Neubrandenburg im Rahmen einer Promotionsarbeit. Nach bereits vorliegender Genehmigung zur Absolvierung der Studie von der Ethikkommission in Marburg wurde ein nochmaliger Antrag bei der Ethikkommission der Ärztekammer Mecklenburg-Vorpommern ebenfalls mit einem positiven Votum bestätigt.

Bei einem ausgewählten Patientengut wurde in einer umfangreichen, gezielten Leberdiagnostik neben bildgebenden Verfahren und den zu erfassenden Laborparametern ein spezieller Leberfunktionstest durchgeführt.

Neben diesen präoperativ erfolgten Untersuchungen wurde dann der postoperative Krankheitsverlauf beurteilt, um eine Aussage über die Bedeutung von Leberfunktionsstörungen bei postoperativen Komplikationen zu machen.

Vergleiche und Auswertungen sollen unter der Fragestellung erfolgen, ob der Serumspiegel von Hyaluronsäure ein hochempfindlicher Marker für Leberfunktionsstörungen und Organveränderungen beispielsweise im Sinne einer Zirrhose ist.

Daraus schlussfolgernd soll die routinemäßige Anwendung dieses Parameters sowohl für die präoperative Labordiagnostik bei größeren Eingriffen als auch für ein generelles Screening von Organveränderungen der Leber durch verschiedenste Ursachen diskutiert werden.

2 Aussagekraft und Erläuterungen zu den einzelnen Leberfunktionsparametern

2.1 Die Leber als zentrales Stoffwechselorgan

Bereits im Altertum beanspruchte die Leber besonderes medizinisches Interesse. Im 6. vorchristlichen Jahrhundert nahmen die griechischen Ärzte an, aus ihr entspringe die gelbe Galle, einer der vier Körpersäfte, deren harmonisches Gleichgewicht als Grundlage der Gesundheit betrachtet wurde. Galen aus Pergamon entwickelte bereits im 2. Jahrhundert vor Christus die Vorstellung, dass die Nährstoffe aus dem Darm in die Leber gebracht und dort unter dem Einfluss von „Spiritus naturales“ in Blut umgewandelt würden [Meyer zum Büschenfelde et al. 1989].

Dies unterstreicht die bereits damalige, wesentliche Erkenntnis über die Rolle der Leber als zentrales Stoffwechselorgan.

Sie nimmt über den Pfortaderkreislauf nicht nur den überwiegenden Anteil der aus dem Verdauungstrakt resorbierten Stoffe auf, sondern filtert als Entgiftungsorgan das gesamte Blut aus dem großen Kreislauf bei einer Durchflussmenge von ein bis zwei Litern pro Minute.

Die zentrale Rolle der Leber wird nicht nur durch die Verwertung und den Umbau sämtlicher Nährstoffe im Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel deutlich, sondern auch durch eine gleichzeitig enorme Synthese- und Speicherfunktion unterstrichen.

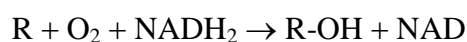
Im Kohlenhydratstoffwechsel beispielsweise wird das Polysaccharid Glykogen als Energiereserve aus Glukose synthetisiert und gespeichert. Selbst aus Nichtkohlenhydraten (glykoplastische Aminosäuren, Lipolysemetaboliten) kann über den Weg der Glukoneogenese Glukose neugebildet und damit ein konstanter Blutzuckerspiegel aufrechterhalten werden. Der gesamte Glukosebedarf des Organismus (etwa 7,5g/h, wobei 6g/h auf das Gehirn und 1,5g/h auf die Erythrozyten entfallen), wird durch die Leber gedeckt, indem diese durch Glykogenabbau und Glukoneogenese die erforderliche Glukosemenge bereitstellt [Siegenthaler 1994]. Auch der Umbau von Glukose in andere Monosaccharide ist möglich.

Übergreifend zum Aminosäurestoffwechsel bleibt die Bildung der Glykoproteine und Proteoglykane (auch Glykosaminoglykane) als lebenswichtige Struktur- und Enzymeiweiße mit somit ubiquitärem Vorkommen zu erwähnen. Die Einordnung der Hyaluronsäure in die Stoffklasse der Glycosaminoglycane sei hier hervorgehoben. Im reinen

Aminosäurestoffwechsel ermöglicht die Leber neben dem Um- und Abbau auch die Neubildung der nichtessentiellen Aminosäuren zur Aufrechterhaltung eines konstanten Spiegels. Harnstoffsynthese als Möglichkeit der Ammoniakentgiftung, Kreatinsynthese zur Lieferung des entscheidenden Substrats für die Energiegewinnung in der Muskulatur und die Bildung von Blutplasmaeiproteinen einschließlich der hepatogenen Gerinnungsfaktoren sind weitere wesentliche Leberleistungen im Aminosäurestoffwechsel.

Entscheidende Prozesse im Lipidstoffwechsel sind neben der Neubildung von Fettsäuren die Synthese der Lipoproteine als eine spezielle Transportform für Fette im Blut, die Cholesterinbiosynthese und die Bildung von Gallensäuren, welche wiederum wichtige Verdauungsfunktionen besitzen. Neben den Gallensäuren sei an dieser Stelle auch die Produktion der Galle erwähnt, mit der diese letztendlich ausgeschieden werden. Sie stellt durch die enthaltenen Gallensäuren und eine enzymaktivierende Wirkung ein entscheidendes Substrat für den Verdauungsprozess dar.

Die Biotransformationsleistungen der Leber ermöglichen die Entgiftung oder Inaktivierung schädlicher oder nicht mehr verwertbarer Substanzen für den Organismus und deren Ausscheidung über die Nieren beziehungsweise die Galleflüssigkeit. Der entscheidende Schritt hierbei ist die Umwandlung fettlöslicher Stoffe in wasserlösliche Metabolite, die im endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle in zwei Phasen stattfinden kann. Die Phase I der Biotransformation umfasst die Oxidation, Reduktion oder Hydrolyse als die drei Reaktionstypen, die oftmals schon ausreichen, um Substanzen nierengängig und damit eliminationsfähig zu machen. Dabei ist die Oxidation mit dem mikrosomalen Cytochrom P 450 von großer Bedeutung, da die durch dieses Enzym katalysierte Hydroxylierung vor allem bei Arzneimitteln und Giften aber auch zur Metabolisierung endogener Substanzen, wie der Hyaluronsäure, abläuft. Die allgemeine Reaktionsgleichung lautet [Buddecke 1989]:



An diese chemischen Veränderungen in der ersten Stufe schließen sich meist in der Phase II die Konjugationsreaktionen an, bei denen durch Kopplung mit physiologischen Stoffwechselprodukten wasserlösliche und ausscheidungsfähige Verbindungen entstehen.

Die Bildung von Harnstoff und Glutamin zählen zu den wichtigsten Entgiftungsmöglichkeiten der Leber für das aus dem Proteinstoffwechsel anfallende Ammoniak. Glutamin wird durch Ammoniumübertragung aus Glutamat gebildet und über die Niere ausgeschieden. Bei der Harnstoffsynthese, bei der aus Ammoniak und Kohlendioxid

letztlich nach mehreren Zwischenschritten Harnstoff und Wasser entstehen, werden zusätzlich Bicarbonationen verbraucht. Somit stellt die Möglichkeit der Blut-pH-Regulierung durch Änderung der Harnstoff- und Glutaminsyntheserate eine weitere Leistung der Leber dar.

Leberstruktur

Die funktionelle Einheit der Leber wird als Leberazinus bezeichnet. Dieser umfasst zwei benachbarte Leberläppchen mit gemeinsamer arterieller und portalvenöser Blutversorgung aus zwei Periportalfeldern. Ein periportales Feld ist ein Bindegewebsfeld mit einem arteriellen Ast, einem Portalvenenast und einem Gallengang. Dieses Dreigespann bezeichnet man auch als „Glissonsche Trias“ [Waldeyer 1993].

Die eigentliche morphologische Grundeinheit der Leber ist das Leberläppchen. Bausteine der Leberläppchen sind die Hepatozyten und die von Endothelzellen ausgekleideten Sinusoide. Es handelt sich bei den Sinusoiden um ein dreidimensionales Blutkapillarnetz, das aus radiär zum Läppchenzentrum verlaufenden Pfortaderästen (Venae interlobulares) gebildet wird. Die Hepatozyten sind in dieses Maschenwerk eingelagert und zu Leberzellbalken aneinandergereiht. Das in der Leber ankommende Blut wird vom Periportalfeld in die Leberläppchen geleitet und strömt über die Sinusoide entlang der Leberzellbalken zur Zentralvene. Auf dieser Strecke finden über einen mikroskopisch feinen Spalt zwischen fenestriertem Endothel und Hepatozyten – dem sogenannten „Dissesechen Raum“ – die eigentlich stoffwechselaktiven Prozesse statt. Die Endothelzellen der Sinusoide spielen dabei eine entscheidende Rolle bei der Clearance von Medikamenten und kleinen Proteinpartikeln. Der Endothelwand aufgelagert sind leberspezifisch phagozytosefähige Zellen, die in der Leber als Kupffersche-Sternzellen bezeichnet werden und zum retikuloendothelialen System (RES) gehören. Es sind gewebespezifische Makrophagen, die dem Pfortaderblut durch Phagozytose körpereigene und –fremde Substanzen entnehmen und somit der Abwehr dienen. Sind diese Strukturen durch Parenchymschädigung, Noxen oder Umbauvorgänge in der Leber in ihrer Funktion beeinträchtigt, lassen sich verschiedenste eliminationspflichtige Substanzen vermehrt nachweisen. Hierauf beruht letztlich das Prinzip des ansteigenden Serumspiegels bestimmter Protein- und Kohlenhydratverbindungen, wie der Hyaluronsäure, als frühes Zeichen einer Leberfunktionsstörung. Bei einer sich entwickelnden Zirrhose durch verschiedene Faktoren, die zu einer Stimulierung der Kollagensynthese in der Leber führen, kommt es zu einer vorwiegend im Dissesechen Raum vermehrten Bindegewebsablagerung mit konsekutiver Obliteration der Endothelzellporen [Siegenthaler 1994]. Dies erklärt den

Serumanstieg von Substanzen, die einer endogenen Clearance unterliegen, wozu neben genannter Hyaluronsäure, als einem Beispiel für körpereigene, abzubauen Kohlenhydratverbindungen, auch die Gallensäuren sowie Bilirubin und Ammoniak als wichtige Marker gehören.

2.2 Enzymdiagnostik der Leber

2.2.1 Zellständige Enzyme als Indikatoren für die Leberzellschädigung

Enzymaktivitätsbestimmungen im Serum sind für die Diagnose und Verlaufsbeobachtung von Erkrankungen und Funktionsstörungen der Leber und der ableitenden Gallenwege von entscheidender und unentbehrlicher Bedeutung. Das Prinzip der Enzymdiagnostik beruht dabei auf dem Übertritt zelleigener Enzyme vom Intra- in den Extrazellulärraum und damit in das Blutplasma bei einer organischen oder funktionellen Zellschädigung. Ihre Bestimmung stellt somit eine Prüfung der hepatozellulären Integrität dar. Als eines der größten und enzymreichsten parenchymatösen Organe bietet die Leber die umfangreichste Ausbeute an enzymatischer Diagnostik überhaupt [Domagk et al. 1978]. Wichtig bleiben zu beachtende Einschränkungen bei der Interpretation der Ergebnisse, da die gleichen Enzyme auch in anderen Organen vorkommen. Als ein wesentliches differentialdiagnostisches Beispiel sei die Aspartataminotransferase (ASAT) der Herzmuskelzellen und deren Serumanstieg beim Herzinfarkt erwähnt.

Zu den in der klinischen Labordiagnostik routinemäßig bestimmten Enzymen gehören die Transaminasen Alaninaminotransferase (ALAT – auch GPT für Glutamat-Pyruvat-Transaminase) und Aspartataminotransferase (ASAT – auch GOT für Glutamat-Oxalazetat-Transferase), die Glutamatdehydrogenase (GLDH), die γ -Glutamyl-Transferase (γ -GT) und die Alkalische Phosphatase (AP). Diese können durch ihre Lokalisation Auskunft über Art und Ausmaß einer vorliegenden Leberzellschädigung geben, da sie an bestimmte Zellstrukturen gebunden sind und die Höhe des Aktivitätsanstiegs im Blut mit der Schwere der Schädigung korreliert.

Bei geringen Schäden sind überwiegend die zytoplasmalen und membrangebundenen Enzyme erhöht. Hierzu zählt die in erster Linie zytoplasmatisch vorliegende Alaninaminotransferase (ALAT), deren Serumanstieg für einen hepatozellulären Schaden spricht, da ihre Aktivität in der Leber am höchsten ist.

In der nächsten Zellschädigungsstufe erfolgt die Freisetzung der zellorganellgebundenen Enzyme. Dazu gehören beispielsweise mitochondriale Enzyme wie die leberspezifische

sche Glutamatdehydrogenase (GLDH), die Aspartataminotransferase oder die an das endoplasmatische Retikulum und membrangebundene γ -Glutamyl-Transferase (γ -GT). Eine Aktivitätserhöhung der γ -GT im Serum gilt als empfindlichster der herkömmlichen Parameter für eine Lebererkrankung. Eine Spezifität für die Genese besteht dagegen nicht.

2.2.2 Sekretions- und Exkretionsparameter

Zu den wesentlichen Sekretionsleistungen der Leber gehört die der Galleflüssigkeit, die hauptsächlich aus Gallensäuren, Phospholipiden, Cholesterin und Bilirubin besteht. Die Angaben über die tägliche Galleproduktion schwanken zwischen 500 und 1000 ml. Die Galle wird von den Hepatozyten gebildet und in die interzellulären Kapillaren, als die kleinsten Gallekanälchen, sezerniert. Diese Ausscheidung stellt zugleich den wichtigen Schritt zur Elimination des Bilirubins dar.

Das prähepatische, unkonjugierte, indirekte Bilirubin, (für den Organismus eine toxische Substanz) wird an Albumin gebunden und in den Darm ausgeschieden. Durch enzymatischen und bakteriellen Einfluss im Darm wird ein geringer Anteil (ca. 20 %) als Urobilinogen rückresorbiert und unterliegt somit dem enterohepatischen Kreislauf. Aus diesem wiederum erfolgt die Ausscheidung zum Teil über die Niere.

Die Alkalische Phosphatase (AP) und γ -Glutamyl-Transferase (γ -GT) stellen als bekannte Cholestaseparameter Exkretionsenzyme dar, deren Serumanstieg durch eine reaktive Mehrsynthese bei Galleabflußstörungen zustande kommt. Gallensäuren und Bilirubin werden bei Cholestase verzögert ausgeschieden und sind somit ebenfalls vermehrt im Serum nachweisbar. Dabei spiegeln die Gallensäuren eine Doppelfunktion der Leber wieder, indem sie sowohl biliär sezerniert als auch im enterohepatischen Kreislauf wieder aus dem Portalblut extrahiert werden. Die Sensitivität und vor allem Spezifität der Serumgallensäurebestimmung zur Erfassung hepatobiliärer Erkrankungen liegt nach Literaturangaben im Bereich der Transaminasen und kann somit als endogener Leberfunktionstest angesehen werden [Siegenthaler 1994].

Dieser endogenen Clearance unterliegt auch die Hyaluronsäure.

2.3 Syntheseparameter der Leber

Neben Hinweisen über eine vorliegende Organschädigung lassen sich auch Aussagen über die Funktions- und Leistungsfähigkeit der Leber mittels der Syntheseparameter machen. Zu den üblicherweise bestimmten Parametern bei entsprechender Fragestellung

zur Syntheseleistung gehören die Cholinesterase als Enzym, Albumin als Plasmaprotein und der Quick-Wert (Thromboplastinzeit), der als partieller Gerinnungstest repräsentativ für die in der Leber synthetisierten Gerinnungsfaktoren ist. Durch die Bestimmung lassen sich Aussagen über das Vorliegen und den Schweregrad einer Lebererkrankung treffen. So werden sie beispielsweise auch zur Stadieneinteilung bei einer Leberzirrhose (Child-Klassifikation) genutzt.

Die Leber synthetisiert neben Albumin auch alle weiteren Plasmaproteine mit Ausnahme der Immunglobuline. Albumin stellt hierbei das entscheidende Plasmaprotein zur Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks dar und ist wichtigstes Transportprotein sowohl für körpereigene Stoffe, wie beispielsweise Bilirubin, als auch für körperfremde Substanzen wie Arzneimittel [Domagk et al. 1978].

Aussagen über den Funktionszustand der Leber mittels des Syntheseparameters Albumin sind aufgrund der langen Halbwertszeit von 3 Wochen und der Beeinflussbarkeit des Serumspiegels durch andere Faktoren jedoch relativ ungenau. Des Weiteren können auch Funktionsstörungen und Erkrankungen der Nieren einen erhöhten Eiweißverlust und damit ein Abfall des Serumalbumins bedeuten, ohne dass dies Ausdruck einer gestörten Leberfunktion ist. Aufgrund der genannten langen Halbwertszeit können vor allem akute Erkrankungen der Leber mit der Bestimmung der Albuminkonzentration nicht erfasst werden.

Die zahlreichen anderen von der Leber synthetisierten Plasmaproteine dienen dem Transport von Hormonen, Vitaminen, Enzymen, Lipiden und Metallen.

Mit Hilfe der Elektrophorese lassen sich die Plasmaproteine in 5 Hauptgruppen einteilen, wobei Albumin mit einem prozentualen Anteil von 60 % führend ist, gefolgt von γ -Globulinen als den Immunglobulinen mit 16 %, den β -Globulinen mit 12 %, den α_2 -Globulinen mit 8 und den α_1 -Globulinen mit 4 %. Dabei können die Immunglobulinmuster auch durch Lebererkrankungen verändert werden, was jedoch in der Diagnostik von Lebererkrankungen keine praktische Bedeutung hat.

Die Gerinnungsfaktoren als weiterer Syntheseparameter eignen sich aufgrund ihrer Kurzlebigkeit (2 Stunden bis max. 3 Tage) besonders zur Bestimmung kurzfristiger Leberfunktionsstörungen. Ein Großteil der zur Blutgerinnung benötigten Gerinnungsfaktoren wird in der Leber synthetisiert. Es sind vor allem die Faktoren des extrinsischen Gerinnungssystems – Faktor I, II, VII und X – die durch den Quick-Wert repräsentiert werden. Da für die Synthese dieser Gerinnungsproteine Vitamin K als Kofaktor notwendig ist, bleibt hier die differentialdiagnostische Einschränkung des Vitamin-

mangels bei erniedrigtem Quick-Wert zu beachten. Dieser kann durch eine Malabsorption dieses fettlöslichen Vitamins begründet sein, welche wiederum ihre Ursachen in Darmerkrankungen oder einem Mangel an den zur Fettverdauung notwendigen Gallensäuren (z. B. beim Verschlussikterus) findet.

Neben den Gerinnungsfaktoren sind zur Aufrechterhaltung eines Gleichgewichts zwischen Gerinnung und Fibrinolyse auch gerinnungshemmende Substanzen erforderlich, die ebenfalls in der Leber synthetisiert werden. Hierzu zählen das Antithrombin III (AT III), sowie Protein C und Protein S. So ist die AT III-Aktivität bei Leberzirrhose häufig auf Werte zwischen 30 und 60 % erniedrigt.

Als letztes bleibt von den am Kapitelanfang erwähnten drei Syntheseparametern auf die Cholinesterase einzugehen. Sie gehört zu den Sekretionsenzymen, die in den Parenchymzellen der Leber gebildet und in das Blut abgegeben werden. Ihre Aufgabe ist die enzymatische Spaltung und damit Inaktivierung der Transmittersubstanz Azetylcholin, welche der Impulsübertragung in den Synapsen des parasympathischen Nervensystems und der neuromuskulären Endplatten dient. Aufgrund einer mit Albumin verglichen kurzen Halbwertszeit von 3 bis 10 Tagen zählt die Cholinesterase mit den Gerinnungsfaktoren zu den sensiblen Parametern einer Leberschädigung, wenn diese akut oder subakut auftritt.

2.4 Der Ammoniakserumspiegel als Leberinsuffizienzzeichen

Von den Substanzen, die bei einer Leberinsuffizienz in verminderter Form durch die Leber katabolisiert werden und damit im Blut ansteigen, steht Ammoniak aufgrund seiner einfachen Messbarkeit im Serum im Vordergrund.

Hauptquelle für den im Organismus entstehenden Ammoniakspiegel im Blut ist der Magen-Darm-Trakt. Hier fällt durch den bakteriellen Einfluss bei der Eiweißverdauung der überwiegende Anteil des im Körper entstehenden Ammoniaks an, welches nach dem Transport über das Pfortadersystem in der Leber entgiftet wird. Die Ammoniakentgiftung erfolgt zum einen durch die Harnstoffsynthese und zum zweiten durch die Glutaminbildung. Da bei Lebererkrankungen die Syntheseleistungen eingeschränkt sind, kommt es zu einem konsekutiven Anstieg des Ammoniaks im Serum. Bei einer Leberzirrhose kann dies durch das Vorbeileiten des ammoniakreichen Pfortaderblutes an der Leber über portocavale Anastomosen zusätzlich verstärkt werden [Siegenthaler 1994].

Die Entstehung der Enzephalopathie durch erhöhten Ammoniakspiegel ist nicht bis ins Detail geklärt. Vermutet wird eine kompetitive Hemmung des Aminosäuretransports ins Gehirn durch die vermehrte Glutaminsynthese als Entgiftungsversuch, eine Störung von Membranpotentialen durch blockierte Elektrolyttransfers und eine Beeinträchtigung des zerebralen Energiemetabolismus.

2.5 Hinweisparameter für alkoholtoxische Leberschädigung

Die besondere Gefährdung der Leber durch Alkohol ergibt sich aus ihrer zentralen Rolle beim Alkoholstoffwechsel. Da für eine mögliche Leberschädigung neben den in dieser Arbeit schon beschriebenen direkten, laborchemischen Leberparametern auch die Evaluierung eines möglichen Alkoholabusus von Bedeutung ist, können diesbezüglich leberunabhängige Laborparameter wichtige zusätzliche Hinweise auf einen eventuellen chronischen Alkoholmissbrauch liefern.

Zu diesen Parametern zählen beispielsweise das mittlere korpuskuläre Volumen der Erythrozyten (MCV) und das Carbohydrate Deficient Transferrin (CDT). Erhöhte Werte weisen hier auf einen chronischen Alkoholkonsum hin.

Bei dem CDT handelt es sich um Isomere des Serumtransferrins als eisentransportierendes Plasmaprotein. Bei Personen mit erhöhtem Alkoholkonsum treten verschiedene Isoformen des Transferrins in höheren Konzentrationen auf. Diese Isoformen werden als Carbohydrate Deficient Transferrin bezeichnet. Der CDT-Wert steigt an, wenn über einen Zeitraum von zwei Wochen durchschnittlich mehr als 60 g Ethanol pro Tag aufgenommen werden. Während einer Abstinenzzeit ist die erhöhte CDT-Konzentration noch zwei bis vier Wochen nachweisbar, abhängig von der Höhe des vorangegangenen Alkoholkonsums. In seltenen Fällen können durch schwere Lebererkrankungen wie primärer biliärer Zirrhose, chronisch aktiver Hepatitis oder seltener genetischer Varianten des Transferrins falsch positive Ergebnisse auftreten.

Insgesamt ist CDT der Marker mit der größten Spezifität bei der Erkennung einer chronisch erhöhten Alkoholzufuhr.

Für einen alkoholbedingten Leberschaden mit langfristiger Ausbildung einer Zirrhose werden als Richtwerte tägliche Alkoholmengen von 60 g beim Mann und 30 g bei der Frau angegeben. Obwohl die ätiologische Rolle des Alkohols in der Pathogenese der hepatozellulären Schädigung über die Alkoholfettleber oder Alkoholhepatitis bewiesen ist, bleibt der exakte Mechanismus bis heute ungeklärt. Pathogenetisch spielen der direkte toxische Effekt des Acetaldehyds, die Bildung von toxischen Radikalen und eine

verminderte Lipidoxidation und Lipoproteinbildung bei gleichzeitig gesteigerter hepatischer Fettsynthese eine Rolle.

2.6 Hepatitisserologie

Die im Rahmen der präoperativen Diagnostik durchgeführte Hepatitisserologie sollte Aufschluss über eine mögliche Leberverschädigung durch akute oder chronische Verlaufsformen der Virushepatitis geben. Die Hepatitisserologie diene somit lediglich als Vergleichsmittel, um eine eventuelle Korrelation bei pathologischen Leberwerten aufzuzeigen und eine Differenzierung zu einer hepatitisbedingten Leberschädigung zu ermöglichen. Hierzu erfolgte die serologische Bestimmung von Antigenen beziehungsweise Antikörpern für die Hepatitis A, B und C. Spezielle Bedeutung für die in der Studie untersuchten Leberfunktionsparameter haben hierbei die Hepatitis B und C, da sie bei chronischem Verlauf zu einer Leberzirrhose und damit einer Funktionseinschränkung des Organs führen können. Virushepatitiden können aber nicht nur eine chronische Organveränderung und damit Funktionseinschränkung bedeuten, sondern auch als fulminant verlaufende Virushepatitis Ursache für ein akutes Leberversagen sein.

Laborchemische Veränderungen betreffen in erster Linie die Transaminasen als herkömmliche Parameter. Neben einer obligaten exzessiven Erhöhung der Transaminasen können auch die alkalische Phosphatase und die γ -GT ansteigen. Bei der Bestimmung der Syntheseparameter hat sich die Cholinesterase als empfindlichster Parameter erwiesen. Ein Bilirubinanstieg betrifft zunächst das konjugierte und unkonjugierte Bilirubin zu gleichen Teilen. Nicht selten sind jedoch auch anikterische Verläufe bei der akuten Virushepatitis zu verzeichnen. Laut Literaturangaben bewegen sich diese je nach Virus-typ zwischen 30 bis 80 % [Meyer zum Büschenfelde et al. 1989, Siegenthaler 1994].

Der serologische Nachweis der Virushepatitis erfolgt wie anfangs erwähnt durch Antikörperbestimmung gegen die verschiedenen Hepatitisviren. Anhand der Immunglobulintypisierung in Ig G und Ig M ist bei der Hepatitis A eine Unterscheidung zwischen einer akut bestehenden und einer durchgemachten Infektion möglich. Bei der Hepatitis B gelingt dies durch Bestimmung von Antikörpern gegen spezielle virale Antigene. Neben der Antikörperbestimmung erfolgt hier auch der direkte Antigennachweis im Serum.

Über Beeinflussung und Verhalten der neuen Leberfunktionsparameter Hyaluronsäure und dem MEGX-Vergleichstest bei einer akuten oder chronischen Hepatitis lassen sich

in dieser Arbeit aufgrund fehlender Fallzahlen für eine B- oder C-Hepatitis bei den untersuchten Patienten keine Aussagen machen. Die in dem Patientengut aufgetretenen Fälle einer durchgemachten Hepatitis A sind aufgrund des fehlenden chronischen Verlaufs bei dieser Form und damit ausbleibenden Folgeschadens für die Leber ohne Relevanz. Desweiteren gab es keinen Fall einer akuten Virushepatitis und nur einen Fall eines Leberschadens im Sinne einer Zirrhose durch chronischen Verlauf einer Hepatitis C.

2.7 Der MEGX-Test als spezieller Leberfunktionstest

Der Monoethylglycinoxylidin(MEGX)-Test gehört neben zahlreichen früher durchgeführten Testverfahren wie der Indocyanin-Clearance oder dem Galactoseeliminaonstest zu den dynamischen Leberfunktionstests und wurde 1987 von Oellerich und Mitarbeitern eingeführt.

Das allgemeine Prinzip aller Tests besteht darin, dass exogene – also dem Körper zugeführte – Testsubstanzen selektiv von der Leber metabolisiert werden und eine Messung des dabei entstehenden Abbauprodukts im Blut erfolgt. Zu solchen Testsubstanzen gehören Farbstoffe wie Indocyanin, Galactose als Zucker und verschiedene Arzneimittel wie Aminopyrin, Koffein oder Lidocain.

Demgegenüber stehen körpereigene Substanzen, die leberfunktionsabhängig verstoffwechselt werden und somit eine Aussage über die endogene Clearancefunktion der Leber machen. Auf die dazugehörigen Parameter einschließlich der Hyaluronsäure wurde bereits in dem Kapitel über Sekretions- und Exkretionsparameter eingegangen. Die Bestimmung leberspezifischer Syntheseprodukte wie Gerinnungsfaktoren und Albumin erlauben aufgrund der Beeinflussbarkeit durch extrahepatische Faktoren nur semiquantitative Aussagen über die Leberfunktion.

Aus diesem Grund stellen exogene Clearancetests eine sinnvolle Ergänzung zur Erzielung repräsentativer Aussagen über die Leberzellfunktion dar. Obwohl exogene Clearancetests keine Screeningmethoden zur Erfassung von Lebererkrankungen sind [Meyer zum Büschenfelde 1989], können sie hilfreich zur Verlaufsbeurteilung chronischer Lebererkrankungen, Prognoseabschätzung fortgeschrittener Lebererkrankungen und bei Transplantationsvorhaben sein. Einige Testverfahren, beispielsweise mit erwähnten Farbstoffen oder Galactose als Zucker, konnten sich aufgrund ihrer Nebenwirkungsrate, Zeit- und Kostenintensität oder Ungenauigkeit nicht durchsetzen. Aus diesem Grund wurden verschiedene Arzneimittel als Testsubstanzen eingeführt, von denen vor allem

Aminopyrin und Lidocain klinische Anwendung finden. Mit Hilfe solcher dynamischen Leberfunktionstests ist sowohl indirekt eine Aussage über den Funktionszustand als auch eine direkte Beurteilung von Leberteilfunktionen möglich, da die Metabolisierung über bestimmte Enzymsysteme der Leber erfolgt. Dabei spielt das mikrosomale Cytochrom P450 eine wichtige Rolle, da es das entscheidende Enzym bei der Metabolisierung von Arzneimitteln und Giften durch oxydative Umwandlung im Sinne einer Hydroxylierung ist (Phase I der Biotransformation, Kap. 2.1). Die Aktivität dieses metabolischen Enzyms dient dabei als Maß für die gesamte metabolisch aktive Leberzellmasse.

Im Falle des MEGX-Tests wird die Cytochrom P450-abhängige Lidocaindeethylaseaktivität gemessen, die die Umwandlung von Lidocain zu Methylglycinoxylidin einleitet. Die Beeinträchtigung dieses Enzyms bei Lebererkrankungen soll nach Literaturangaben [Reichel et al. 1995] stärker sein als die beispielsweise ebenfalls Cytochrom P450-abhängige Metabolisierung von Antipyrin, woraus sich eine höhere Sensibilität dieses Tests ergibt.

Das Testprinzip des MEGX-Testes besteht darin, dass aus einer festgelegten Testdosis Lidocain die in einer bestimmten Zeit gebildete Menge an MEGX als Maß für die Leberfunktion herangezogen wird. Dazu erfolgt nach Entnahme einer Plasmaleerprobe für den 0-Wert die langsame intravenöse Applikation einer körperlsgewichtsbezogenen Lidocaindosis von 1mg/kg Körpergewicht und eine anschließende Blutentnahme nach 15 und 30 Minuten. Aufgrund der therapeutischen Dosis von Lidocain und der medikamentösen Eigenschaft als Antiarrhythmikum mit einer möglichen Beeinflussung der Herzfrequenz, erfolgt der Test unter Monitoring mit EKG-Kontrolle. Lidocain wird in der Leber vorwiegend durch eine mikrosomale, oxydative N-Deethylierung zu MEGX abgebaut. Die weiteren Abbauschritte können folgendem Metabolisierungsschema entnommen werden:



Abbildung 1: Metabolismusschema des Lidocain. MEGX=Monoethylglycinoxylidin

Auf die entsprechende Analytik zur Bestimmung der MEGX-Konzentration mittels Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay wird im Kapitel „Material und Methode“ eingegangen. Anzumerken bleibt, dass Serumverunreinigungen durch erhöhte Konzentration von Medikamenten oder auch körpereigener Substanzen, (z.B. Bilirubin), dieses sensible Messverfahren empfindlich beeinflussen können. Hierdurch entsteht eine relativ grosse Fehler- und Toleranzbreite der Werte.

Medikamente stören nicht nur durch eventuelle Kreuzreaktion mit der eigentlich zu bestimmenden Substanz (MEGX) die Serumanalyse, sondern können per se das Testverfahren durch Enzymbeeinflussung verfälschen, woraus sich relative Kontraindikationen bzw. Testeinschränkungen ergeben (z.B. Enzyminduktion durch Barbiturate, Enzyminhibition durch β -Blocker).

Die absoluten Kontraindikationen ergeben sich aus dem Wirkspektrum der eingesetzten Testsubstanz. Da es sich beim Lidocain um ein Antiarrhythmikum mit insgesamt kardiodepressiver Wirkung handelt, stellen schwere Herzinsuffizienz und bradykarde Rhythmusstörungen Kontraindikationen für die Durchführung des MEGX-Testes dar. Desweiteren kann bei einer erhöhten zerebralen Krampfbereitschaft (z.B. Epilepsie) und bei Allergien gegen Amid-Lokalanästhetika der Test nicht durchgeführt werden.

Als häufigste Nebenwirkungen werden Schwindel, Tinnitus, Parästhesien und Bradykardien nach intravenöser Applikation von Lidocain beschrieben. Selten kommt es zu Halluzinationen oder zerebralen Krampfanfällen. Von den genannten Nebenwirkungen waren bei unserem Patientengut von mehr als 40 Personen lediglich einmalig ein kurzzeitiger Tinnitus und eine vorübergehende Schwindelsymptomatik zu beobachten. Das entspricht einer Gesamtnebenwirkungsrate von circa 5 %. Somit kann aus unserer Sicht von einem sehr nebenwirkungsarmen Testverfahren ausgegangen werden.

Das vermehrte Auftreten von gut- und bösartigen Tumoren bei Ratten in einer Kanzerogenitätsstudie mit 2,6-Xylidin als einem Metaboliten des Lidocains konnte für eine einmalige Bolusgabe beim Menschen nicht bestätigt werden [Reichel et al. 1995].

Ein wesentlicher Einsatzbereich für den MEGX-Test liegt auf dem Gebiet der Lebertransplantation. Als dynamischer Test eignet er sich sowohl zur Funktionsprüfung in der postoperativen Transplantationsphase als auch zur Qualitätsbeurteilung von Spenderlebern sowie zur prognostischen Einschätzung von schweren Lebererkrankungen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde sein Spektrum erweitert und er wurde als Leberfunktionsstest vor großen operativen Oberbaucheingriffen eingesetzt. In diesem Fall fungierte er als Vergleichstest zur Hyaluronsäurebestimmung als neu zu untersuchenden Leberfunktionsparameter.

Problematisch bleiben neben Kontraindikationen medikamentöse und geschlechtliche Einflussfaktoren auf die Enzymmetabolisierungsrate und die nur eingeschränkte Anwendbarkeit in der klinischen Routine, da Lidocain als Testsubstanz und Diagnostikum nicht zugelassen ist und damit nur im Rahmen von Studien eingesetzt werden kann.

2.8 Die Rolle der Hyaluronsäure

Schon seit langer Zeit sucht man nach repräsentativen, biochemischen Markern, die den Funktionszustand und den Fibroseprozess bei Lebererkrankungen reflektieren noch bevor eine irreversible Zirrhose eingetreten ist.

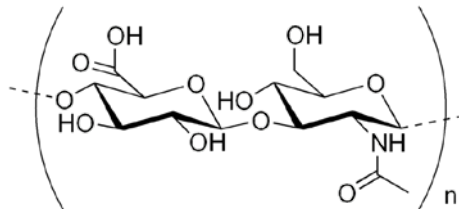
Die Anforderung an einen optimalen Marker wären eine einfache und schnelle Bestimmbarkeit sowie hohe Aussagekraft – analog beispielsweise zum Kreatininwert als Maß für die Nierenfunktion.

Bei der Suche nach so einem geeigneten Parameter stieß man auf die Hyaluronsäure. Es handelt sich hierbei um ein ubiquitär im Organismus vorkommendes Glykosaminoglykan (ältere Bezeichnung Mucopolysaccharid), also einer speziellen Kohlenhydratverbindung, von denen 8 verschiedene Typen bekannt sind. Diese stellen – in Verbindung mit Proteinen als Proteoglykane bezeichnet – die Grundbausteine von vielen verschiedenen Strukturproteinen dar, aus denen letztlich der gesamte Körper aufgebaut ist. So beteiligen sich die Glykosaminoglykane am Aufbau von Haut, Binde- und Stützgewebe, Knochen und Knorpel. Als wichtigste sind zu nennen Chondroitinsulfat, Dermatansulfat, Heparansulfat, Keratansulfat und Hyaluronat.

Hyaluronat (oder Hyaluronsäure) ist in der Nabelschnur, im Glaskörper des Auges, der Synovialflüssigkeit, der Grundsubstanz des Bindegewebes und auf der Zelloberfläche von fast allen Geweben zu finden [A. LLaneza et al. 2000].

Aufgrund dieses verbreiteten Vorkommens in nahezu allen Geweben erfolgt auch eine verbreitete Synthese in den Zellen des Bindegewebes und der Organe. Im Gegensatz zu allen anderen Glykosaminoglykanen wird es nicht in den Zellorganellen sondern von integralen Membranproteinen zusammengesetzt. Bei der Synthese bildet das Hyaluronat noch eine weitere Ausnahme, da es im Gegensatz zu den anderen Glykos-

aminoglykanen – die als Polysaccharidketten mit Proteinen zu Proteoglykanen verbunden werden – als proteinfreies, hochmolekulares Polysaccharid synthetisiert wird. Es ist eine makromolekulare Kette aus Disacchariden, die aus den zwei glykosidisch verbundenen Glucosederivaten D-Glucuronsäure und N-Acetyl-D-glykosamin besteht.



Formel 1: Disaccharideinheit; Summenformel: $C_6H_{10}O_7-C_8H_{15}NO_6$

Glykosaminoglykane weisen eine hohe Umsatzrate auf. Die biologische Halbwertszeit für Hyaluronsäure im Gewebe wird mit 2 bis 4 Tagen [Buddecke 1989] und mit nur 2,5–5min. im Plasma angegeben [Gibson et al. 1992, Shimizu et al.1994, Pontinha et al. 1999].

Beim enzymatischen Abbau spaltet die Hyaluronidase Bindungen innerhalb der Polysaccharidkette der Hyaluronsäure. Der weitere Abbau erfolgt durch Glykosidasen mit Abspaltung von Monosacchariden. Der Leber als zentrales Stoffwechselorgan kommt hierbei natürlich eine entscheidende Rolle zu. Die Metabolisierung erfolgt hier über die Leberendothelzellen in den Hepatozyten. Da die Hyaluronsäure hauptsächlich durch die Leber eliminiert wird, stellt deren Serumspiegel einen sensiblen Marker für eine Leberdysfunktion bzw. Umbau zur Zirrhose dar. Diese beginnt primär an den Endothelzellen durch Fibrosierungsprozesse im Disseschen Raum. Größere Protein- oder Kohlenhydratkomplexe, wie die Glykosaminoglykane, gelangen so nicht mehr durch den Endothelzellfilter zu den Hepatozyten sondern verbleiben im Blut. Die durch die chronische Leberschädigung bedingte fibröse Transformation des Organs bedingt also eine Umverteilung und Akkumulation von extrazellulären Matrixkomponenten.

Nach zahlreichen Literaturangaben soll der Hyaluronsäurespiegel mit der Schwere der Leberschädigung und dem Fibrosegrad korrelieren [Engström-Laurent et al. 1985(a), Frebourg et al. 1986, Gibson et al. 1992, Oberti et al. 1997, Pontinha et al. 1999].

Dies wurde auch in Zusammenhang mit der primär biliären Zirrhose untersucht, wobei sich die zunehmende Serumkonzentration der Hyaluronsäure als guter Marker für Schwere und Progression des Krankheitsbildes herausstellte [Nyberg et al. 1988/92].

In anderen Arbeiten zeigten sich signifikante Zusammenhänge nicht nur zum Fibrose- sondern auch zum Regenerationsgrad der Leber [Ogata et al. 1999]. Mit der Hyaluronsäurebestimmung war somit ein nützlicher Vorhersagewert für das postoperative Regenerationspotential nach Teilhepatektomien und damit auch die Möglichkeit einer präoperativen Abschätzung von OP-Indikation und Resektionsausmaß gegeben. Auch nach Transplantationen wurde im Falle einer Abstoßung ein früher, signifikanter Anstieg des Hyaluronsäurespiegels beobachtet, noch bevor andere Leberfunktionsparameter anstiegen und ein Leberversagen signalisierten [Shimizu et al. 1994]. Hieraus wird bereits die mögliche Bedeutung des neuen Markers auch insbesondere auf dem Gebiet der Leberchirurgie ersichtlich.

Oberti et al. veröffentlichten unter dem Titel „Nichtinvasive Diagnostik der Leberfibrose und -zirrhose“ in der „Gastroenterology“ 1997 bereits eine Studie, in der sie eine breite Diagnostikpalette einschließlich klinischer, bildgebender und laborchemischer Untersuchungen verglichen und feststellten, dass der Prothrombin-Index und die Hyaluronsäure die Parameter mit dem höchsten Prädiktionswert bezüglich einer Leberschädigung waren. Dabei wies die Hyaluronsäure mit 97 % die höchste Sensitivität auf. Andere Arbeiten [Pontinha et al. 1999] beschreiben eine Sensitivität von 73 %, so dass ein realistischer Wert zwischen 70 und 95 % anzunehmen ist.

Aufgrund dieser hohen Sensitivität eignete sich die Hyaluronsäure besonders bei Screening-Verfahren für verschiedenste Lebererkrankungen, einschließlich einer Fibrose oder Zirrhose. Darüber hinaus wurden auch Korrelationen mit anderen Bindegewebsbestandteilen wie Laminin oder bestimmten Prokollagenen (Kollagentypen III und IV) bei chronischen Leberschäden in Zusammenhang mit einem Hyaluronsäureanstieg beobachtet [Babbs et al. 1990, Ramadori et al. 1991, Nyberg et al. 1992, Körner et al. 1996]. Zu berücksichtigen bleibt, dass natürlich beispielsweise bei einer Gewebserneuerung im Rahmen der Wundheilung ebenfalls physiologischerweise erhöhte Spiegel der genannten Verbindungen auftreten können.

Neben den erwähnten Anwendungsgebieten in der Leberchirurgie und Diagnostik zur Erkennung einer Leberschädigung untersuchen interessanterweise neuere klinische Studien den Zusammenhang des Hyaluronsäurespiegels mit Wachstum und Progression von malignen Tumoren. Erhöhte Konzentrationen wurden bereits für verschiedene Tumoren entdeckt. Die Erklärung hierzu basiert auf der Entdeckung, dass sich die Krebszellen zum Selbstschutz (z.B. vor zytotoxischen Immunzellen oder Chemotherapeutika)

mit einem Hyaluronsäuremantel umhüllen. Bekanntermaßen dienen Mucopolysaccharide, wozu die Hyaluronsäure zählt, im allgemeinen zur Zellmembranstabilisierung.

Im „British Journal of surgery“ 2000 wurde unter dem Titel „Hyaluronic acid as prognostic marker in resectable colorectal cancer“ von A. LLaneza et al. soweit bekannt die erste klinische Studie zur Hyaluronsäurebestimmung bei kolorektalen Karzinomen veröffentlicht. Hierin wurde der Zusammenhang zwischen dem intrazellulären (zytoplasmalen) Hyaluronsäurespiegel bei Tumorzellen kolorektaler Karzinome und dem Grading und Staging – also dem Schweregrad der Tumorerkrankung – untersucht. Dabei war signifikant ein hoher Tumorzellhyaluronsäureanteil mit einer schlechteren Prognose aufgrund eines fortgeschritteneren Tumorstadiums verbunden.

Insgesamt ist jedoch das Wissen über die Expression der Hyaluronsäure und die immunhistochemischen Zusammenhänge bei Karzinomzellen noch sehr hypothetisch und nicht unwidersprochen.

2.9 Die Sonographie als bildgebendes Verfahren

Dem Ultraschall kommt als Basisuntersuchung bei der bildgebenden Diagnostik der Leber eine grundlegende Bedeutung zu. Aufgrund der fehlenden Invasivität und relativ geringer Kosten stellt die Sonographie das bildgebende Verfahren der Wahl bei der Abklärung von Erkrankungen der Leber und Gallenwege dar.

Von Vorteil ist die hohe Sensitivität bezüglich fokaler Veränderungen wie Zysten, Hämangiomen, Metastasen oder anderen Tumoren und bezüglich der Echogenitätsänderung bei diffusen Lebererkrankungen wie Verfettung oder Zirrhose.

Nachteilig können sich Eindringtiefe und Artefakte beispielsweise bei der Beurteilung der Leberoberfläche oder des linken Leberlappens auswirken. Außerdem besteht eine wesentliche Beeinflussung und Abhängigkeit vom Stand der Gerätetechnik und vom Untersucher.

Die Treffsicherheit der sonographischen Diagnostik bei schweren Fällen von Leberzirrhose liegt bei etwa 85 %, in 5-10 % sind falsch negative Befunde zu erwarten [Meyer zum Büschenfelde 1989]. Andere Autoren beschreiben mit einer Sensitivität von 87,5 % und einer Spezifität von 81,5 % [Ferral et al. 1992] ähnliche Zahlen für die Prädiktion der Leberzirrhose durch Veränderung der Oberflächenmorphologie, aber auch eine wesentlich schlechtere Sensitivität von knapp 20 % für nichtzirrhotische Lebererkrankungen. Ladenheim et al. beschreiben 1992 dagegen wesentlich limitierendere Ergebnisse mit einem prädiktiven Wert von nur 17 % für die Sonographie bei Zirrhose.

Diese hier entstandene diagnostische Lücke bei so folgeschweren Lebererkrankungen wie der Zirrhose sollte möglichst durch andere diagnostische Verfahren und Untersuchungsparameter geschlossen werden. Dies impliziert die Verwendung von neuen, potenten Markern, wie der Hyaluronsäure, für die Leberfunktions- und Organzustandsbestimmung. Gerade das Vorliegen einer Leberzirrhose beeinflusst nicht unwesentlich beispielsweise eine chirurgische Indikationsstellung.

2.10 Die Child-Klassifikation als Score-System für den Organfunktionszustand

Eine gute und klinisch relevante Stadieneinteilung zur Beurteilung der Leberfunktion und des Schweregrades einer Leberzirrhose stellt die Child-Klassifikation dar.

Ursprünglich von Child und Turcotte im Jahre 1964 zur Beurteilung der hepatischen Funktionsreserve bei Zirrhose vorgeschlagen, wurde sie von Pugh und Christensen noch

modifiziert. Der Pugh-Score bewertet zusätzlich die einzelnen Kriterien der Klassifikation nach Punkten und bedingt somit die Einstufung in das Child-Stadium.

Die zur Bewertung herangezogenen Kriterien umfassen den Ikterusgrad mittels Bilirubinwert, den Serumalbuminwert und den Quick-Wert (Thromboplastinzeit) als Laborparameter – den Aszitesgrad als klinisches und sonographisches Kriterium – und die Enzephalopathie als wiederum klinischen Parameter.

Für jedes einzelne der genannten Kriterien werden entsprechend der Quantität oder Qualität 1 bis 3 Punkte vergeben. Die Gesamtpunktzahl bestimmt die Zuordnung in die Gruppen A, B und C und damit das Child-Stadium. Hiermit wird letztlich eine Schweregraduierung und Prognoseabschätzung der Leberzirrhose sowie die Einstufung eines operativen Risikos ermöglicht. Eine Punktzahl von mehr als 10 bis maximal 15 bedeutet ein Child-Stadium C und somit die schlechteste Prognose mit einer 1-Jahres-Letalität von 50 - 80 % und einem OP-Risiko von >50 %. Nachfolgend eine Übersicht zur Einteilung:

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin (g/l)	> 35	28-35	< 28
Bilirubin (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Quick (%)	> 70	40-70	< 40
Aszites	kein	mäßig; therapierbar	stark; therapieresistent
Enzephalopathie	keine	Stad. I-II (leicht)	Stad. III-IV (Präkoma, Koma)
Child-Stadium	A: 5-6 Punkte	B: 7-9 Punkte	C: 10-15 Punkte

Tabelle 1: Child-Pugh-Klassifikation der Leberzirrhose

Weil auch die Child-Pugh-Kriterien für die Leberzirrhose verschiedenen Einflüssen (in entsprechenden Kapiteln beschrieben) und damit prognostischen Einschränkungen unterliegen, werden weitere Screeningmarker für die Leberzirrhose gesucht.

Mittlerweile gibt es eine Reihe von Laborparametern, die als Einzelwert oder in Kombination den Fibrosegrad der Leber beschreiben [Lörke et al. 2007].

Neben der zu untersuchenden Hyaluronsäure werden auch verschiedene Kollagene (Prokollagen-III-Peptid, Kollagen Typ IV), Bindegewebssubstanzen wie Laminin sowie

Thrombozyten und deren hormonellen Mediatoren (Thrombopoetin, TGF β 1) zur Bestimmung des Leberfibrosestadiums herangezogen [Körner et al. 1996, Park et al. 2003, Kawamoto et al. 2006]. Neben diesen Einzelparametern gibt es eine Reihe von **Kombinationsmarkern**, aus denen **Fibrosescores** ermittelt werden. Hierzu zählen der Pohl-Score (Verhältnis von ASAT zu ALAT und Thrombozytenzahl), der APRI-Index (Verhältnis von ASAT zu Thrombozyten), der Forns-Index (Berechnung mit Thrombozytenzahl, GGT, Alter und Cholesterinspiegel) und der Fibrotest, dem ein mathematischer Algorithmus verschiedener Serumparameter zugrunde liegt [Lörke et al. 2007]. Daneben gibt es mit der „transienten Elastografie“ ein neues, nicht invasives Verfahren zur Leberfibrosebestimmung, deren Prinzip auf einer ultraschallgestützten Fibrationsmessung des Lebergewebes beruht. Erste Studien beschreiben für die Diagnose einer Leberzirrhose Sensitivitäten von 77 - 87 % und Spezifitäten von 91 - 97 % [Ziol et al. 2005, Foucher et al. 2006, Friedrich-Rust 2007]. Somit scheinen dies sinnvolle, ergänzende Untersuchungen zur Child-Klassifikation und zur Früherkennung eines Leberumbaus zu sein.

3 Material und Methode

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine klinisch prospektive Studie, in deren Rahmen 48 Patienten (35 Männer, 13 Frauen, Alter 36 bis 78 Jahre) vor geplanten größeren Oberbaucheingriffen beziehungsweise Operationen im kolorektalen Bereich hinsichtlich ihrer Leberfunktion und des postoperativen Verlaufs untersucht wurden.

Bei weiteren 18 Patienten außerhalb des Untersuchungskollektivs (internistische Patienten) wurde bei gesicherter Leberzirrhose die Höhe des Hyaluronsäurespiegels in Abhängigkeit vom Child-Stadium untersucht.

Nach Ausgabe eines **Patienteninformationsblattes** (siehe Anhang), dessen Inhalt Ziel und Vorgehensweise der Studie verständlich beschrieb, wurde nach dem Aufklärungsgespräch eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten eingeholt.

Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte die Anlage zweier **Testbögen** (siehe Anhang). Auf einem Bogen wurden die allgemeinen Patientendaten mit Haupt- und Nebendiagnosen, chronischen Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme, die ASA-Klassifikation als allgemeine präoperative Risikoeinschätzung, der durchgeführte Eingriff sowie der weitere Verlauf mit eventuellen Komplikationen erfasst.

Auf einem zweiten Bogen erfolgte die Notierung der zu bestimmenden Labor- und Testergebnisse einschließlich Ultraschalldiagnostik und eventueller Histologieergebnisse. Die letztgenannte histologische Untersuchung einer Lebergewebsprobe erfolgte nicht routinemäßig, sondern nur in Ausnahmefällen, wie bei überraschenden intraoperativen Befunden.

Einschlusskriterien waren größere viszeralkirurgische Eingriffe einschließlich Leberresektionen.

Ausschlusskriterien waren Notfalleingriffe sowie Begleiterkrankungen, die eine intravenöse Applikation von Lidocain und damit die Durchführbarkeit des MEGX-Testes unmöglich machten (Herzrhythmusstörungen, zerebrale Krampfbereitschaft, Allergie).

Neben einer umfangreichen laborchemischen **Leberdiagnostik** (Enzyme, Synthese- und Cholestaseparameter, Ammoniak und CDT als alkoholtoxische Leberparameter und der Hyaluronsäure als dem eigentlichen Testparameter) wurde der MEGX-Test als vergleichender Leberfunktionstest durchgeführt. Der Patient wurde über Testablauf, erforderliches Monitoring sowie mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt. Die Labordaten wurden auf dem entsprechenden Testbogen tabellarisch erfasst (siehe Anlage, Testbo-

gen 2 mit Normwertangaben). Zur späteren Auswertung erfolgte die Übertragung in eine Excel-Tabelle.

Bei jedem Patienten wurden die Bestimmung der Hepatitisserologie sowie eine Serum-elektrophorese vorgenommen.

Aus den Albumin-, Bilirubin- und Quickwerten sowie Hinweis auf vorliegendem Aszites und bestehender Enzephalopathie erfolgte die Ermittlung des Child-Pugh Scores.

Die **Sonographie** der Leber erfolgte als routinemäßige, bildgebende Standarddiagnostik durch einen Facharzt für Radiologie.

Für die **laborchemischen Untersuchungen** in der klinischen Chemie, d.h. die übliche Serundiagnostik, wurden die Geräte „HITACHI 911“ und der Hämatologieautomat „STKS Fi. Coulter“ verwendet.

Die prozentuale CDT(Carbohydrate Deficient Transferrin)-Messung erfolgte als Immunoassay der Firma BIO-RAD am Behring Nephelometer BN II.

Die Hyaluronsäurebestimmung erfolgte mit Verwendung einer Serummonovette durch das Prinzip eines Radioimmunoassays (RIA) von der Firma Pharmacia & Upjohn (Pharmacia HA Test) in einem auswärtigen Labor (MVZ Heidelberg).

Die Auswertung des MEGX-Testes basierte auf dem Prinzip eines Fluoreszenzpolarisationsimmunoassays. Die Messung wurde an dem TDx der Firma Abbott durchgeführt. Nachdem Abbott den Test einstellte, wurde er in einem anderem auswärtigen Labor (Göttingen) chromatographisch durchgeführt. Hier basierte das Prinzip auf einer Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) mit wasserspektrometrischer Detektion. Trotz der geänderten Nachweisverfahren blieben Nachweisgrenzen und Normwerte bei vergleichbarer Sensitivität und Spezifität beider Verfahren unverändert und die Auswertung damit unbeeinflusst.

Bei der Hepatitisserologie kam ein ELISA-Testverfahren mit photometrischer Auswertung zur Anwendung.

Das Monitoring für den Test erfolgte mit dem Siemens SC 6000.

Zur **statistischen Auswertung** wurden der Konkordanzindex Kappa (κ) als spezieller Vierfeldertest für das Korrelationsmaß zweier Größen (Maß der Übereinstimmung) und der H-Test von Kruskal und Wallis zum Vergleich unabhängiger Stichproben angewendet [Altman 1991].

Kappa-Bestimmung (Herleitung):

A, B: 2 zu vergleichende Leberwerte aus Gesamtkollektiv

A: Anzahl pathologischer und normaler Ergebnisse von A unter Bedingungen von B

B: Anzahl pathologischer und normaler Ergebnisse von B unter Bedingungen von A

	B _{path.}	B _{norm.}	Summen A
A _{path.}	a	b	a + b
A _{norm.}	c	d	c + d
Summen B	a + c	b + d	n _{ges.} (A+B)

Tabelle 2: Modell zur Korrelationsbestimmung

- fb** = Quotient aus der Summe der Übereinstimmungen und Gesamtkollektiv
 $fb = [(a + d) / n_{ges.}] \times 100 = \text{Übereinstimmung in \%}$
- fz** = Anteil der Übereinstimmungen bei zufälliger Bewertung (ergibt sich aufgrund der Produkte der gegebenen Randhäufigkeiten durch Quadrat von n_{ges.})
 $fz = [(a + b)(a + c) + (c + d)(b + d)] / 4n^2$
- 1 - fz** = theoretisch möglichen Übereinstimmungen über den Zufall hinaus
- fb - fz** = tatsächlich möglichen Übereinstimmungen über den Zufall hinaus
- Für den Kappa-Koeffizient gilt:**
 $\kappa = \text{Quotient aus tatsächlich möglichen Übereinstimmungen und theoretisch möglichen Übereinstimmungen über den Zufall hinaus}$

Interpretation:

- $\kappa < 0,20$ keine
- $\kappa = 0,21 - 0,4$ schwache
- $\kappa = 0,41 - 0,6$ deutliche
- $\kappa = 0,61 - 0,8$ starke
- $\kappa = 0,81 - 1,0$ volle Übereinstimmung

$$\kappa = \frac{fb - fz}{1 - fz} = \frac{2(ad - bc)}{(a + c)(c + d) + (a + b)(b + d)}$$

Formel 2: Korrelationskoeffizient Kappa

4 Ergebnisse

4.1 Aufteilung und Auswertungsstrategie im Patientenkollektiv

20 von insgesamt 48 Patienten (41,6%) hatten eine klinisch bekannte Vorschädigung der Leber im Sinne einer Fettleber (n = 5), einer Zirrhose (n = 7) oder Metastasen (n = 8).

Die Einteilung der Zirrhose erfolgte entsprechend der Child-Klassifikation, wobei auf das Stadium Child A 4 Fälle und Child B 3 Fälle entfielen.

Die 18 internistischen Zirrhosepatienten wurden nur hinsichtlich des Direktvergleichs zwischen Child-Stadium und Hyaluronsäureserumspiegel ausgewertet (siehe 4.4).

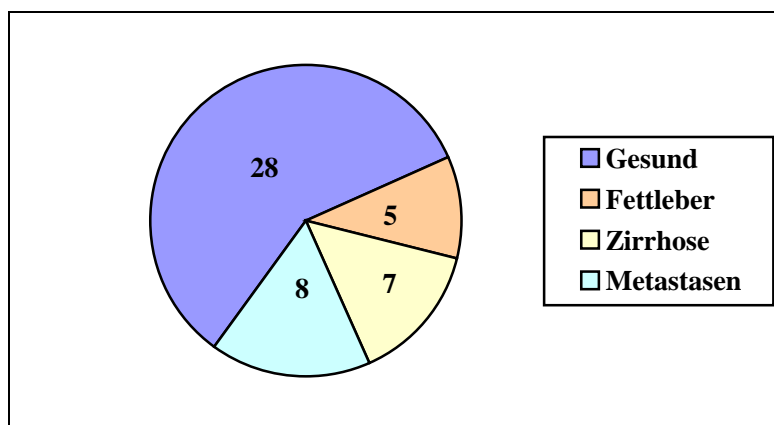


Abbildung 2: Verteilung von Lebererkrankungen im Gesamtkollektiv

In der laborchemischen Auswertung wurde eine Eigendefinition für „*leberkrank*“ festgelegt. Dazu wurden Patienten mit *mindestens zwei pathologischen Leberwerten* gezählt. Dabei wurden die Enzyme, Synthese- und Cholestaseparameter als Parameter 1.Ordnung und Ammoniak und CDT als Parameter 2.Ordnung (also maximal als Zweitwert bei mindestens einem aus 1.Gruppe) gewertet.

Diese Kriterien erfüllten 15 von den 20 mit klinisch bekannter Leberschädigung (n = 15) und 8 Patienten ohne bekannte Vorschädigung (n = 8), so dass sich eine Gesamtzahl „leberkrank“ von n = 23 ergab.

Der postoperative Verlauf wurde in „normal“ (n = 38) und „schwer“ (n = 8) eingeteilt. Bei 2 Patienten kam es zu keiner Operation.

Als **schwere Verläufe** wurden chirurgische Komplikationen (Anastomoseninsuffizienz, Peritonitis, Wundinfektion, Nachblutung oder Hämatom, komplikationsbedingte Zweit-

eingriffe) und auch allgemeine, intensivmedizinische Probleme (Sepsis, respiratorische Insuffizienz, Reintubation, kardiopulmonales oder Multiorganversagen) gewertet.

4.2 Beziehung zwischen den einzelnen Leberfunktionsparametern und der Hyaluronsäure sowie dem MEGX-Test

4.2.1 Korrelation zu Leberenzymen

Im chirurgischen Gesamtkollektiv von $n = 48$ Patienten errechnete sich eine Übereinstimmung zwischen der **Hyaluronsäure** und der **Aspartataminotransferase (ASAT)** von $\kappa = 0,41$. Dies wird in der Interpretation der κ -Werte als deutlich gewertet (siehe Formel 1) Die anderen Enzyme zeigen keine oder nur geringe Übereinstimmung mit den Testparametern Hyaluronsäure und MEGX-Test (siehe Tab.3).

	HYAL ($\kappa \approx$)	MEGX ($\kappa \approx$)
ASAT	0,41	0,12
ALAT	0,26	0,21
GGT	0,25	0,17

Tabelle 3: Korrelation der Leberenzyme zu HYAL und MEGX

Eine starke Übereinstimmung spiegelt sich in der hohen *Spezifität* von ASAT und HYAL von 100 % bei den als „leberkrank“ definierten Patienten wider. Bei pathologischen Werten beider Parameter bestand also mit Sicherheit eine im Kollektiv definierte „Lebererkrankung“.

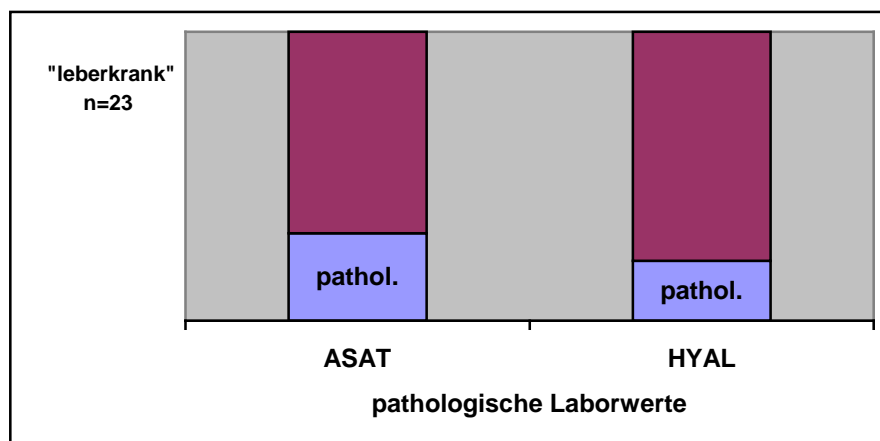


Abbildung 3: Erkennung der „Leberkranken“ durch ASAT und HYAL

Die *Sensitivität* betrug dagegen für die Hyaluronsäure nur 26 % und für die ASAT 43 %, da im Gesamtkollektiv der „Leberkranken“ von 23 Patienten lediglich 10 einen pathologischen ASAT-Wert und nur 6 eine pathologische Hyaluronsäure hatten (siehe Abb.3).

4.2.2 Korrelation zu Syntheseparametern

Eine schwache Übereinstimmung zeigt bei den Syntheseparametern lediglich die Hyaluronsäure mit dem Albumin, dessen Sensitivität für die Erkennung der „Leberkranken“ bei 92,8 % liegt, womit für die Hyaluronsäure hier eine untergeordnete Rolle besteht.

	HYAL ($\kappa \approx$)	MEGX ($\kappa \approx$)
Quick-Wert	0,15	0,06
CHE	0,20	0,10
Albumin	0,39	- 0,04

Tabelle 4: Korrelation der Syntheseparameter zu HYAL und MEGX

4.2.3 Korrelation zum Cholestaseparameter Bilirubin

Das Bilirubin weist eine Sensitivität von 52,2 % zur „definierten Leberkrankheit“ mit einer deutlichen Gesamtübereinstimmung ($\kappa \approx 0,52$) zur Hyaluronsäure auf, während zum MEGX-Test keine Übereinstimmung im untersuchten Kollektiv besteht.

Abbildung 4 zeigt die Empfindlichkeit der einzelnen Parameter und die Korrelation der pathologischen Werte.

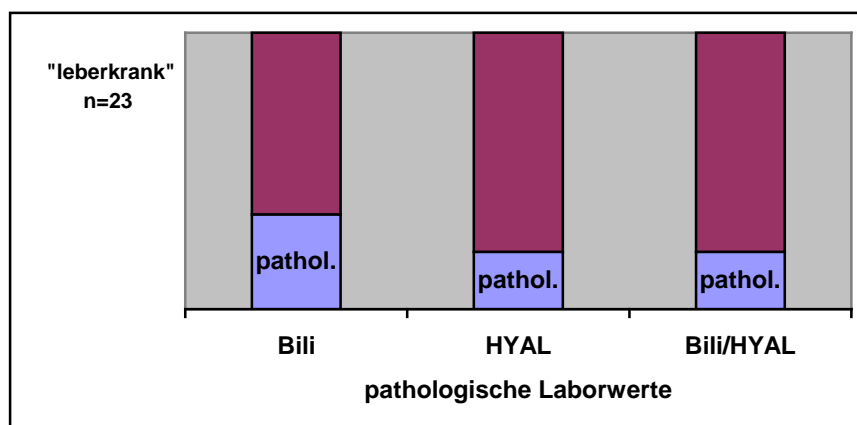


Abbildung 4: Erkennung der "Leberkranken" durch Bili, HYAL u. in Korrelation

	HYAL ($\kappa \approx$)	MEGX ($\kappa \approx$)
Bili	0,52	0,05

Tabelle 5: Korrelation von Bilirubin zu HYAL und MEGX

4.2.4 Korrelation mit Ammoniak und alkoholtoxischem Parameter CDT

Aufgrund fehlender Korrelation mit diesen Parametern wird hier nicht auf deren Sensitivität für eine Leberschädigung eingegangen, da sich keine praktische Relevanz für den zu untersuchenden Testparameter (HYAL) ergeben würde.

	HYAL ($\kappa \approx$)	MEGX ($\kappa \approx$)
CDT	-0,03	-0,04
AMM	0,10	0,04

Tabelle 6: Korrelation von alkoholtoxischen Parametern zu HYAL und MEGX

4.3 Korrelation von MEGX-Test und Hyaluronsäure zu bestehender Lebererkrankung

Beide Parameter zeigten im untersuchten Gesamtkollektiv von 48 Patienten nur eine schwache Sensitivität und Korrelation.

Die Korrelation beider Größen untereinander beträgt $\kappa \approx 0,28$, die Übereinstimmung zur selbstdefinierten „Leberkrankheit“ ist in nachfolgender Tabelle aufgeführt.

	HYAL ($\kappa \approx$)	MEGX ($\kappa \approx$)
„leberkrank“	0,27	0,04

Tabelle 7: Korrelation von HYAL und MEGX zu "leberkrank"

Der Korrelationskoeffizient der Hyaluronsäure zeigt hierbei eine nur schwache, der für den MEGX-Test gar keine Übereinstimmung mit den als leberkrank definierten Personen.

Die **Sensitivität** der Hyaluronsäure beträgt 26 %, die des MEGX-Testes 47 % in unserem untersuchten Kollektiv. Trotz der schlechteren Sensitivität der Hyaluronsäure

zeigt diese eine bessere Korrelation mit der definierten Lebererkrankung, was in der verhältnismäßig höheren Zahl an Fehlergebnissen beim MEGX-Test begründet liegt.

Die **Spezifität** der Hyaluronsäure erreicht dagegen mit 100 % maximale Aussagekraft, das heißt keine falsch positiven Ergebnisse bezüglich „Leberkrankheit“. Der MEGX-Test liefert bei einer Spezifität von 57 % mit vielen falsch positiven Ergebnissen eine scheinbar hohe Ungenauigkeit. Berücksichtigt werden muss hierbei aber die hohe Störanfälligkeit des Tests und individuelle, enzyminduktionsbedingte Schwankungsbreite (siehe Kap. 4.1).

4.4 Zusammenhang zwischen der Child-Klassifikation und Hyaluronsäure als Leberfunktionsparameter

Hierbei zeigt sich eine lineare Abhängigkeit der Schwere der Leberzirrhose von der Höhe des Hyaluronsäurespiegels, welches nebenstehendes Boxplotdiagramm wiedergibt.

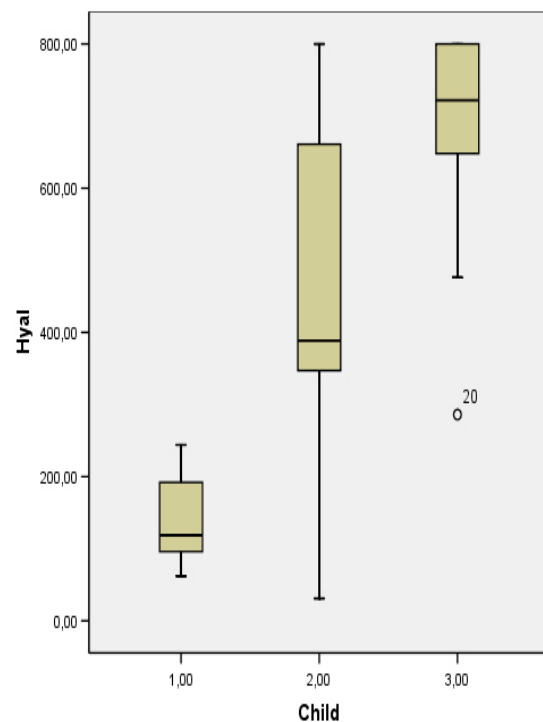


Abbildung 5: Hyaluronsäurespiegel in Abhängigkeit vom Child-Stadium

4.5 Zusammenhang zwischen Lebererkrankung und postoperativem Verlauf

Von den nach Eigendefinition „Leberkranken“ (n=23) hatten 5 Patienten einen schweren postoperativen Verlauf (Def. siehe Kap. 4.1), 2 davon verstarben, einer aus der Gruppe der Leberkranken wurde nicht operiert.

Die „normalen“ Verläufe hatten im Durchschnitt einen ITS-Aufenthalt von 5,05 Tagen ohne die unter 4.1 genannten Majorkomplikationen.

Es zeigt sich hier auch ohne rechnerische Untermauerung mittels Kappa-Test in unserem untersuchten Kollektiv **keine** Korrelation zwischen Leberkrankheit und Schwere des Verlaufs, da lediglich 5 von 22 operierten und laborchemisch leberkranken Patienten einen schwereren Verlauf zeigten. Demgegenüber stehen ebenfalls 3 schwere Verläufe bei den laborchemisch Lebergesunden.

Der errechnete Korrelationskoeffizient Kappa für die 46 operierten Patienten beträgt für die Übereinstimmung von laborchemischer Leberkrankheit mit der Schwere des postoperativen Verlaufs ~ 0,11.

Vergleichend sei hier noch die Hyaluronsäure als zu untersuchender Hauptparameter zu erwähnen. Auch hier zeigt sich mit einem Korrelationswert von aufgerundet 0,18 keine Übereinstimmung von pathologischer Hyaluronsäure zu ungünstigerem, postoperativem Verlauf.

In der nachfolgenden Tabelle sind die 5 postoperativ schweren Verläufe der eigendefiniert „Leberkranken“, die sich auf Infektionen, Anastomoseninsuffizienz und Hämatom beliefen, nach ihren pathologischen Laborparametern untersucht:

Fall	Synthese			Enzyme			Cholestase		Schädigung		MEGX	Hyal
	Quick	CHE	Alb.	ASAT	ALAT	GGT	AP	Bili	CDT	NH3		
1	+		+	+		+	+	+			+	
2		+				+				+	+	
3				+	+	+	+	+			+	
4			+	+	+	+	+			+		
5		+				+	+			+		

Tabelle 8: Lebererkrankung und postoperativer Verlauf, + = pathologisch; Fall 1 und 3 verstorben

5 Diskussion

5.1 Aussagekraft der Hyaluronsäure gegenüber den Vergleichsparametern zur Lebererkrankung

5.1.1 Wertung zur Enzymkorrelation

Die höchste Übereinstimmung weist die Hyaluronsäure mit der ASAT auf, jedoch haben beide im untersuchten Kollektiv bei maximaler Spezifität eine zu schlechte Sensitivität, also keine gute Erkennung der selbstdefiniert Leberkranken. Es zeigen sich in der Auswertung nur schwache bis gar keine Übereinstimmungen von MEGX-Test zu den Leberenzymen bzw. von Hyaluronsäure zu den übrigen Enzymen neben der ASAT ($\kappa \leq 0,2$ bzw. $\kappa \leq 0,4$, siehe Tab. 3).

Obwohl bei allen pathologischen Hyaluronsäurewerten auch die GGT pathologisch war, kommt wegen der hohen Sensitivität der GGT mit 95,6 % gegenüber der Hyaluronsäure mit nur 26 %, auch hier keine Korrelation zustande (GGT bei Erkennung der Lebererkrankung deutlich überlegen).

Bei maximal *positiv prädiktivem Wert* von 100 %, also *keinen falsch positiven Werten* der Enzyme (außer GGT = 91,6 %) und der Hyaluronsäure, werden viele „Leberkranke“ wegen der *geringen Sensitivität* nicht erkannt. Eine hohe Sensitivität (95,6 %) bei entsprechender Spezifität weist lediglich die GGT auf, die aber wie erwähnt eine schlechte Übereinstimmung mit dem Testparameter HYAL zeigt, so dass insgesamt eine *laborpraktische Relevanz der Hyaluronsäure für Erkennung einer Leberschädigung in Korrelation zu den Leberenzymen bei dem untersuchten Gesamtkollektiv zu fehlen scheint*.

5.1.2 Korrelationswertung zu Synthese- und Cholestaseparametern

Die höchste Korrelation zeigt die Hyaluronsäure bei den Syntheseparametern mit Albumin und bei den Cholestaseparametern mit Bilirubin.

Da die Übereinstimmung mit Albumin nur schwach ist und der Syntheseparameter eine doppelt so hohe Sensitivität aufweist, ergibt sich in unserem Kollektiv für die Hyaluronsäure weder Gleichwertigkeit noch Vorteil gegenüber den Syntheseparametern.

Ähnliches gilt für den Vergleich mit dem Cholestaseparameter Bilirubin. Bei deutlicher Übereinstimmung im Gesamtkollektiv sind die Sensitivitäten beider Parameter zu schlecht, so dass sich auch hieraus kein laborchemischer Diagnostikvorteil der Hyaluronsäure bei

Erkennung einer Lebererkrankung ableiten lässt. Die Spezifitäten aller Parameter sind vergleichbar hoch, so dass sich auch hieraus kein diagnostischer Zugewinn der Hyaluronsäure ergeben würde.

5.1.3 Korrelationswertung zum MEGX-Test

Die Hyaluronsäure zeigte nur eine schwache, der MEGX-Test keine Übereinstimmung mit den definiert „Leberkranken“ im Gesamtkollektiv, welche sie aufgrund geringer Sensitivität auch noch schlecht erkennen. Beide scheinen damit für die Vorhersage einer Lebererkrankung ungeeignet.

Etwas anders verhält es sich bei der Spezifität, also der Sicherheit eines vorliegenden pathologischen Wertes. Hier versagt der MEGX-Test gegenüber der Hyaluronsäure mit einer Spezifität von 100 %. Die fehlenden falsch positiven Ergebnisse der Hyaluronsäure scheinen für eine Art „Spätreaktion“ bei Vollmanifestation oder Endstadium einer Lebererkrankung zu sprechen. Die Problemstellung der Arbeit bezieht sich jedoch aufs Gegenteil, der Früherkennung der Leberkrankheit.

Die eingeschränkte Spezifität des MEGX-Testes von 57 % in unserem Kollektiv könnte neben schon erwähnter Störanfälligkeit und Schwankungsbreite auch in einer Falschannahme der als lebergesund Eingestuften liegen, da der histologische Beweis für eine Leberschädigung nicht erfolgte. Es bleibt also auch die Möglichkeit einer Funktionseinschränkung bei sonst paraklinisch noch nicht fassbarer Lebererkrankung zu diskutieren. Hieraus könnte man hypothetisch schlussfolgern, dass der MEGX-Test Funktionsstörungen noch vor manifester Lebererkrankung erfasst und die Hyaluronsäure erst bei fortgeschrittener Erkrankung reagiert. Dies ist aufgrund vorliegender Datenmengen nicht zu beweisen.

Vergleichende Literaturangaben bestätigen unsere Ergebnisse mit eingeschränkter Sensitivität und Spezifität des MEGX-Testes. Hiernach ist dieser eher zur Verlaufsbeobachtung nach Lebertransplantationen als zur Differenzierung von Krankenkollektiven geeignet. Bei Verlaufskontrollen nach Lebertransplantationen werden bessere Ergebnisse mit einer Sensitivität von 73 % und Spezifität von 78 % [Oellerich et al. 2001] und bei Kombinationsverfahren erreicht (MEGX- und Indocyanin-Test mit Spezifität von 97 %, MEGX-Test und Child-Pugh-Score mit Sensitivität von 82%) [Stein/Wehrmann 2006].

5.1.4 Korrelationswertung zum Child-Pugh-Score

Bei geringer Sensitivität der Hyaluronsäure in der Früherkennung der Lebererkrankung besteht ein deutlicher, stadienabhängiger Zusammenhang der Höhe des Hyaluronsäurespiegels bei manifester Lebererkrankung. Dies bestätigt die bei der „Korrelationsauswertung von HYAL und MEGX-Test zur Lebererkrankung“ (Kap.5.1.3.) aufgestellte Hypothese der sicheren Spätreaktion der Hyaluronsäure im Endstadium der Lebererkrankung. Auch in einer aktuelleren Übersichtsarbeit [Lörke et al. 2007], ist die Hyaluronsäure als ein Serumfibrinogenmarker neben der Thrombozytenzahl und dem Prokollagen-III-Peptid angegeben.

5.2 Einfluss von vorbestehender Lebererkrankung auf postoperativen Verlauf – Wertigkeit der Hyaluronsäure

Aus den in Kapitel 4.5 aufgeführten Ergebnissen zeigt sich in unserem Untersuchungskollektiv kein Zusammenhang zwischen definierter Lebererkrankung und Schwere des postoperativen Verlaufs, welches sicher mit den niedrigen Fallzahlen der Komplikationen zu begründen ist.

Da dieser Zusammenhang jedoch in der klinischen Praxis weithin bewiesen ist, ergibt sich hier als mögliche Schlussfolgerung, dass die Aussagekraft von einigen auch pathologisch ausfallenden Laborparametern, einschließlich der Hyaluronsäure, bei der operativen Risikoabschätzung nicht überbewertet werden sollte und Laboruntersuchungen bezüglich der Leberfunktion auf ein sinnvolles Maß reduziert werden können.

Daneben war der Beweis des Zusammenhangs zwischen Lebererkrankung und Schwere des postoperativen Verlaufs auch nicht das Hauptziel der Arbeit, sondern die *Erkennung* der Lebererkrankung zur präoperativen Risikoabschätzung. Hierbei hat die Hyaluronsäure im Rahmen der Früherkennung in unserem Untersuchungskollektiv versagt.

Auch die pathologische Hyaluronsäure, als laut Eigenstatistik sicherer Hinweis für eine Lebererkrankung, zieht in keinem Fall einen komplikativen Verlauf nach sich, was den fehlenden Zusammenhang zwischen Leberkrankheit und postoperativen Komplikationen in unserem Kollektiv unterstreicht.

Auffallend unter den komplikativen, postoperativen Verläufen mit laborchemisch angezeigter Leberschädigung (Tab.8) ist der durchgehend pathologische Enzymwert der GGT, was seine höchste Sensitivität unter den Enzymen bezüglich einer Lebererkrankung widerspiegelt.

Das heißt im Umkehrschluss, dass das höchste Risiko für einen komplikativen Verlauf nach OP in unserem Kollektiv bei einer Leberschädigung mit pathologischer GGT liegt.

Die Hyaluronsäure versagt bei der Vorhersage. Aufgrund ihrer schlechten Sensitivität hat sie auch keine Leberschädigung von denen mit schwerem postoperativem Verlauf angezeigt.

Im Ergebnis dieser Arbeit zeigt sich also *weder* ein signifikanter Zusammenhang zwischen pathologischer Hyaluronsäure und Früherkennung einer Lebererkrankung *noch* ein Zusammenhang zur Schwere des postoperativen Verlaufs.

6 Zusammenfassung

Zusammenfassend scheint bei den Untersuchungsergebnissen dieser klinischen Studie die Hyaluronsäure zur Bestätigung oder Schweregraduierung einer Lebererkrankung gut geeignet, zur Früherkennung jedoch ungeeignet zu sein.

Wie alle vorausgehenden Berechnungen und Auswertungen zeigen, besteht bei der Hyaluronsäure kein hoher Korrelationskoeffizient zu herkömmlichen Leberparametern und ebenfalls eine in unserem Kollektiv zu geringe Sensitivität bezüglich bestehender Lebererkrankung. Hier zeigt die Hyaluronsäure bei einer Gesamtzahl von 20 klinisch bekannten Lebererkrankungen (Steatosis, Zirrhose und Metastasen) nur viermal einen pathologischen Wert (Sensitivität von 20 %) und bei den selbstdefiniert „Leberkranken“ (Mindestanzahl pathologischer Leberwerte mit oder ohne Lebererkrankung) eine Sensitivität von 26 %.

Trotz hoher Übereinstimmung zur Aspartataminotransferase (ASAT) aus der Enzymgruppe und zum Albumin aus der Synthesegruppe stellt die Hyaluronsäure - wegen ebenfalls zu schlechter Sensitivität der ASAT (43 %) und der deutlichen Unterlegenheit zur Sensitivität des Albumins (92,8 %) - keinen diagnostischen Zugewinn dar. Auch die deutliche Übereinstimmung mit dem Bilirubin als Cholestaseparameter wird durch dessen mäßige Sensitivität in seiner Aussagekraft eingeschränkt. Die höchste Sensitivität und Spezifität zur Erkennung von Leberfunktionsstörungen lässt sich vermutlich durch die Kombination bestimmter Laborparameter, z.B. zu wie in Kapitel 2.10 beschriebenen Fibrosescores, und nicht durch Einzelparameter erzielen.

Bei schlechter Sensitivität der Hyaluronsäure wies diese eine maximale Spezifität von 100% auf, d.h. keine falsch positiven Werte. Der vergleichende MEGX-Test zeigte eine bessere Sensitivität aber schlechte Spezifität mit 50% falsch positiven Ergebnissen, was in hoher Störanfälligkeit des Tests begründet liegt. Da es um die sensitive Früherkennung von Leberfunktionsstörungen ging, konnte die Hyaluronsäure bei unseren Untersuchungen auch den aufwendigen Leberfunktionstest nicht ersetzen und scheint als hochsensitive, präoperative Markersubstanz für die Leberfunktion nicht geeignet. Aufwendigere, dynamische Funktionstests nach Transplantationen scheinen ebenfalls durch die schlechte Sensitivität der Hyaluronsäure durch diese nicht abgelöst zu werden.

7. Summary

Concluding from our results of this clinical study, the hyaluronic acid seems useful for the confirmation or the classification of the severity of liver diseases, but is not helpful in the early detection of liver diseases.

As all preceding calculations and evaluations have demonstrated, there is no significant correlation between hyaluronate and other standard liver function tests. The sensitivity in our group is also too low to detect any existing liver diseases.

With a total number of 20 clinically detected liver diseases such as steatosis, cirrhosis or metastasis, hyaluronic acid indicated only in four cases pathologic values (sensitivity of 20%) and a sensitivity of 26% in the group of “self defined” liver disease (pathological liver function test with or without liver disease).

Although there is a high correlation to ASAT and to albumin, the hyaluronic acid does not provide any additional diagnostic advantages. Also the high correlation of elevated bilirubin as a sign of cholestasis restricts the significance of hyaluronic acid because of its low sensitivity. The highest sensitivity and specificity for recognizing liver malfunctioning is presumably best achieved by combining certain lab tests, as described in the fibrosis scores in chapter 2.10, but not by a single test.

Despite the low sensitivity of the hyaluronic acid, its specificity is 100%. The comparative MEGX test showed a higher sensitivity, however a lower specificity of only 50% of wrong positive results. This can be explained by the high sensitivity of the test.

Since the aim of this study was to find a sensitive diagnostic tool for the early detection of liver dysfunction, hyaluronic acid could not substitute the combination of different liver function tests. Therefore, it is not suitable as a highly sensitive marker for liver function.

Literaturverzeichnis

1. Altman Douglas G.: Practical statistics for medical research; Chapman&Hall, London (1991)
2. Arrigoni et al.: Monoethylglycinexylidide test: a prognostic indicator of survival in cirrhosis; Hepatology 1994; 20: 383-387
3. Babbs et al.: Endothelial Cell Transformation in Primary Biliary Cirrhosis: A Morphological and Biochemical Study; Hepatology 1990; 5: 723-729
4. Bechstein W.O., Golling M.: Chirurgische Resektion kolorektaler Lebermetastasen. Was ist Standard?; Chirurg 2005; 76: 543-551
5. Buddecke E.: Grundriss der Biochemie – Für Studierende der Medizin, Zahnmedizin und Naturwissenschaften; 8. Auflage; de Gruyter; Berlin, NewYork (1989)
6. Dancygier H.: Klinische Hepatologie; Springer, Berlin, Heidelberg (2003)
7. Domagk G.F., Eisenburg J., Heldt H.W.: Leber; 2. Auflage; Urban und Schwarzenberg; München, Wien, Baltimore (1978)
8. Engström-Laurent et al.: Increased Serum Levels of Hyaluronate in Liver Disease; Hepatology 1985(a); 4: 638-642
9. Engström-Laurent et al.: Concentration of sodium hyaluronate in serum; Scand.J.Clin.Lab.Invest 1985(b); 45: 497-504
10. Foucher et al.: Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study; Gut 2006; 55: 403-408
11. Frebourg et al.: Serum Hyaluronate in Liver Diseases; Hepatology 1986; 3: 392-395
12. Friedrich-Rust: Nichtinvasive Beurteilung des Leberfibrosestadiums mit der transienten Elastografie (FibroScan) – Aktueller Stand und Perspektiven; Gastroenterology 2007; 45: 387-394
13. Gibson et al.: Hemodynamic and Liver Function Predictors of Serum Hyaluronan in Alcoholic Liver Disease; Hepatology 1992; 6: 1054-1059
14. Ferral et al.: Cirrhosis – Diagnosis by Liver Surface Analysis with High-Frequency Ultrasound; Gastrointestinal Radiology 1992; 17: 74-78
15. Kawamoto et al.: Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient elastography and biochemical markers; World Journal of Gastroenterology 2006; 12 (27): 4325-4330
16. Kobayashi et al.: Hyaluronic Acid – A Specific Prognostic Indicator of Hepatic Damage in Biliary Atresia; Journal of Pediatric Surgery 1999; 12: 1791-1794

17. Körner et al.: Klinischer Wert der Lamininbestimmung bei fortgeschrittener Leberzirrhose; Dtsch. med. Wschr. 1996; 121: 965-970
18. Ladenheim et al.: Limitation of Liver Surface US in the Diagnosis of Cirrhosis; Radiology 1992; 185: 21-24
19. LLaneza et al.: Hyaluronic acid as prognostic marker in resectable colorectal cancer; British Journal of Surgery 2000; 87: 1690-1696
20. Lörke et al.: Nichtinvasive Diagnostik der Leberzirrhose; Deutsches Ärzteblatt 2007; 24: 1752-1757
21. Meyer zum Büschenfelde, K.-H., Arnold, W., Hütteroth, Th.H.: Hepatologie in Klinik und Praxis – Grundlagen, Diagnostik und Therapie; Thieme; Stuttgart, New York (1989)
22. Nyberg et al.: Serum hyaluronan and aminoterminal propeptid of type III procollagen in primary biliary cirrhosis – relation to clinical symptoms, liver histopathology and outcome; Journal of Internal Medicine 1992; 231: 485-491
23. Nyberg, Engström-Laurent and Löf: Serum Hyaluronate in Primary Biliary Cirrhosis – A Biochemical Marker for Progressive Liver Damage; Hepatology 1988; 1: 142-146
24. Oberti et al.: Noninvasive Diagnosis of Hepatic Fibrosis or Cirrhosis; Gastroenterology 1997; 113: 1609-1616
25. Ogata et al.: Serum hyaluronan as a predictor of hepatic regeneration after hepatectomy in humans; European Journal of Clinical Investigation 1999; 29: 780-785
26. Oellerich et al.: The MEGX-Test: a tool for a real-time assesement of hepatic function; Ther. Drug Monit. 2001; 23: 81-92
27. Pares et al.: Serum Hyaluronate Reflects Hepatic Fibrogenesis in Alcoholic Liver Disease and is useful as Marker of Fibrosis; Hepatology 1996; 6:1399-1403
28. Park et al.: The Diagnostic Value of Serum Hyaluronic Acid, Type IV Collagen and AST/ALT Ratio as Markers of Hepatic Fibrosis, Hepatitis B and Cirrhosis Patients; The Korean Association for the Study of the Liver 2003; 2: 79-88
29. Pollard et al.: Hyaluronic Acid in the Assessment of Liver Graft Function; Transplantation Proceedings 1990; 5: 2301-2302
30. Pontinha et al.: Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in asymptomatic chronic viral hepatitis B; Scand. J. Clin. Lab. Invest 1999; 59: 343-348

31. Ramadori et al.: Serum hyaluronate and type III procollagen aminoterminal propeptide concentration in chronic liver disease. Relationship to cirrhosis and disease activity; *European Journal of Clinical Investigation* 1991; 21: 323-330
32. Rädle et al.: Übersichtsarbeit: Operatives Risiko bei hepatischen und gastroenterologischen Erkrankungen; *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 26: 1691-1699
33. Reichel et al.: Monoethylglycinoxylidin(MEGX)-Test - Ein Test zur Einschätzung der Prognose vor und nach Lebertransplantation; *Aktuelle Diagnostik und Therapie; Dtsch. med. Wschr.* 1995; 120: 179-183
34. Sachs Lothar: *Angewandte Statistik*; 9. überarbeitete Auflage; Springer; Berlin, Heidelberg (1999)
35. Shimizu et al.: Serum Hyaluronate in the Assessment of Liver Endothelial Cell Function after Orthotopic Liver Transplantation in the Rat; *Hepatology* 1994; 5: 1323-1329
36. Siegenthaler W., Antoni H.: *Klinische Pathophysiologie*; Walter Siegenthaler (Hrsg.); 7. Auflage; Thieme; Stuttgart, New York (1994)
37. Stein, Wehrmann: *Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie*; 2. Auflage; Springer, Heidelberg (2006)
38. Van Aken H., Reinhart K., Zimpfer M., Welte T.: *Intensivmedizin*; 2. überarbeitete Auflage; Thieme, Stuttgart (2007)
39. Waldeyer A., Mayet A.: *Anatomie des Menschen 1 – Allgemeine Anatomie, Rücken, Bauch, Becken, Bein*; Band 1; 16. Auflage; de Gruyter; Berlin, New York (1993)
40. Yachida et al.: Measurement of Serum Hyaluronate as a Predictor of Human Liver Failure after Major Hepatectomy; *World Journal of Surgery* 2000; 3: 359-364
41. Ziol et al.: Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C; *Hepatology* 2005; 41: 48-54

Anhang

I. Verzeichnis der Tabellen, Abbildungen und Formeln

Tabelle 1: Child-Pugh-Klassifikation der Leberzirrhose.....	22
Tabelle 2: Modell zur Korrelationsbestimmung.....	26
Tabelle 3: Korrelation der Leberenzyme zu HYAL und MEGX	28
Tabelle 4: Korrelation der Syntheseparameter zu HYAL und MEGX	29
Tabelle 5: Korrelation von Bilirubin zu HYAL und MEGX.....	30
Tabelle 6: Korrelation von alkoholtoxischen Parametern zu HYAL und MEGX	30
Tabelle 7: Korrelation von HYAL und MEGX zu "leberkrank".....	30
Tabelle 8: Lebererkrankung und postoperativer Verlauf	32
Abbildung 1: Metabolismusschema des Lidocain. MEGX=Monoethylglycinxyloidin.....	15
Abbildung 2: Verteilung von Lebererkrankungen im Gesamtkollektiv	27
Abbildung 3: Erkennung der „Leberkranken“ durch ASAT und HYAL.....	28
Abbildung 4: Erkennung der "Leberkranken" durch Bili, HYAL u. in Korrelation	29
Formel 1: Strukturformel der Hyaluronsäure	18
Formel 2: Korrelationskoeffizient Kappa.....	26

II. Vordrucke

Studie:

Die Bestimmung von Hyaluronsäure als Markersubstanz für die Leberfunktion

Patienteninformation

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

hiermit möchten wir Sie um Ihre Teilnahme an der im Folgenden geschilderten Studie bitten. Wir möchten Sie über Sinn, Zweck und Vorgehensweise der klinischen Studie zur präoperativen Bestimmung der Bindegewebssubstanz "Hyaluronsäure" informieren.

Es ist von großer Wichtigkeit, vor größeren operativen Eingriffen im Bereich des Magens, der Bauchspeicheldrüse, der Speiseröhre und der Leber eine exakte Abklärung der Funktion der Leber durchführen zu können.

Die Funktion der Leber als das größte Stoffwechselorgan des Körpers kann durch verschiedene Faktoren beeinträchtigt und herabgesetzt sein, z.B. durch angeborene Funktionseinschränkungen, Leberentzündungen, Infektionserkrankungen oder falsche Ernährungsgewohnheiten.

Zum Zweck der Beurteilung der Leberfunktion gibt es bereits bestimmte Methoden, die mehr oder weniger genaue Hinweise auf den Funktionszustand der Leber geben können: Ultraschalluntersuchung, Leberfunktionstests und spezielle Laboruntersuchungen.

Die Bestimmung der "Hyaluronsäure" ist in der chirurgischen Diagnostik vor Operationen noch nicht eingeführt, obwohl verschiedene wissenschaftliche Untersuchungen gezeigt haben, dass dieser Wert ein ausgezeichneter Hinweis für die Leberfunktion vor Operationen ist

Folgende Vorgehensweise ist dabei vorgesehen:

1. Vor der Operation werden bei Ihnen routinemäßig folgende Blutuntersuchungen durchgeführt: Bestimmung der Serumeiweißbestandteile (Serumelektrophorese), der Blutwerte zum Ausschluss oder Nachweis einer frischen oder älteren Leberentzündung (Hepatitisserologie) sowie mehrerer Blutwerte, die direkt oder indirekt Hinweise auf die Leberfunktion

geben. Im Rahmen dieser Routineblutentnahme kann auch der Wert für die "Hyaluronsäure" bestimmt werden.

2. Um den Funktionszustand Ihrer Leber bestimmen zu können, wird bei Ihnen ein Leberfunktionstest durchgeführt: Dabei wird eine Blutprobe entnommen, danach wird eine geringe Dosis Lidocain in eine Vene Ihres Armes injiziert, 15 und 30 min. nach Beginn der Injektion findet jeweils eine weitere Blutentnahme statt. Unerwünschte Wirkungen dieser Substanz sind Kopfdruck, Schwindel, Kribbelgefühle (Parästhesien), Ohrensausen (Tinnitus); selten: kurzzeitige Bewusstlosigkeit (Synkope), Störungen des Herzrhythmus und Verlangsamung des Herzschlages (Bradykardie).

3. Eine Ultraschalluntersuchung Ihres Oberbauches wird im Rahmen der Routinediagnostik vor der Operation durchgeführt. Diese Untersuchung dauert ca. 15 bis 20 Minuten.

4. Während der Operation erfolgt gegebenenfalls eine Probenentnahme von Lebergewebe durch eine Nadelpunktion, die vom Operateur durchgeführt wird. Sehr seltene Risiken dabei sind: Verletzung von Blutgefäßen, Nachblutung und infolgedessen unter Umständen die Gabe von Fremdblut mit dem sehr seltenen Risiko der Aidsinfektion und der Leberentzündung.

Die Verarbeitung der Daten dieser Studie geschieht völlig anonymisiert.

Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Zustimmung zur Studienteilnahme zurückziehen, ohne Nachteile irgendwelcher Art zu erleiden. Sie erhalten ein Exemplar dieses Informationsblattes für Ihre Unterlagen.

Im Anschluss an diese Information können Sie Ihre schriftliche Zustimmung zu diesen Maßnahmen geben.

Studie: Hyaluronsäure

Patientenbezogene Daten

Allgemeine Daten	
Patient Nr.:	
Datum der Klinikeinweisung:.....	
Einweisungsdiagnose:.....	
Begleiterkrankungen:.....	
.....	
.....	
Präoperatives Risiko:	ASA-Kl:.....
Hauptoperation:.....	
Zusatzeingriffe:.....	
.....	
OP-Datum:.....	Dauer der Operation:.....h

Stationärer Aufenthalt:

Gesamt:	von.....bis.....	Dauer:.....Tage
Intensivstation:	von.....bis.....	Dauer:.....Tage
	von.....bis.....	Dauer:.....Tage
Reoperation als Folge von Komplikation:	o ja o nein	
Wenn ja, welche:	
Verlauf auf Intensivstation:	o sehr gut o normal o schwer o verstorben	
Stat. Verlauf insgesamt:	o sehr gut o normal o schwer o verstorben	
Falls Patient verstorben:	Datum und Ursache angeben:.....	
	

Studie: Die präoperative Bestimmung der Hyaluronsäure

Serologie -/ Histologie Bogen

Patient Nr.:

Labor vom:

	Wert		
MCV		80-94	fl
Thrombozyten		150-350	G/l
Quick		70-130	%
CHE		3500-8500	U/l
GOT		5-17	U/l
GPT		5-23	U/l
GLDH		-4,0	U/l
GGT		6-28	U/l
AP		4-190	U/l
Bilirubin		0,2-1,0	mg/dl
Albumin		35-52	g/l
CDT		-20	mg/l
Ammoniak		15-60	µmol/l
Hyaluronsäure		-100	µg/l

Child-Pugh Score:..... ermittelt am:.....

Ergebnis der Histologie: Pathologie-Zeichen:..... vom:.....
 1.....
 2.....
 3..... Leberzirrhose: 0 ja 0 nein
 4.....

Ergebnis der präoperativen Elektrophorese: Abnahmedatum:.....

Ergebnis des MEGX-Tests: durchgeführt am:.....
 0 min:
 15 min: 42-90 µg/l
 30 min: 58-98 µg/l

Ergebnis der präoperativen Hepatitisserologie: Abnahmedatum:.....

III. Danksagung

Für die Überlassung und weitere Anregung zum Thema sowie die Geduld bei sehr langwieriger Umsetzung möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Michael Ernst bedanken.

Für die hilfsbereite Unterstützung und Beratung bei laborchemischen Fragen bedanke ich mich beim mittlerweile beruflich ausgeschiedenen Dr. Bertermann sowie bei Dr. Jäckel und Herrn Litschkow am Klinikum Neubrandenburg.

Ich danke Herrn Prof. Dr. phil. Thomas Kohlmann der Universität Greifswald für die freundliche und unkomplizierte Beratung bei der statistischen Auswertung

Nicht zuletzt möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern und Großeltern für die familiäre Unterstützung des gesamten Ausbildungsweges sowie meiner Lebenspartnerin Antje und den Freunden Toni und Tina für die Anregung zum Fortgang und Beendigung der Arbeit danken.

V. Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Prof. Dr. M.Ernst , Prof. Kohlmann sowie während des Studiums Prof. Fanghänel, Dr. Paul, Fr. Dr. Mieke, Prof. Hübner, Prof. Honig, Prof. Siegmund, Prof. Lorenz, Prof. Petermann, Prof. Feske, Dr. Schwesinger, Prof. Kraatz, Prof. Motz, Prof. Wiersbitzky, Prof. Pamboor, Prof. Werner, Prof. Feyerherd, Prof. Klebingat, Prof. Köhler und Dr. Straube, Frau Prof. Schütt und Straube, Prof. Kramer, Prof. Liegnitz, Prof. Herrmann und Frau Prof. Fricke.

VI. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: „Die Rolle der Hyaluronsäure als Marker für die Leberfunktion“ an der Klinik für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie unter Leitung von Prof. Dr. med. Michael Ernst ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt

Neubrandenburg, den 26.06.11

Andreas Stresemann