

Stefanie Adolf  
Dr. med.

## **Fibroseunabhängige Faktoren der Lebersteifigkeit: Einfluss von Lage, Atemmanöver und venösem Füllungsdruck**

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Sebastian Mueller

Chronische Lebererkrankungen führen zu einem Umbau von Lebergewebe und schließlich zur Ausbildung einer Leberzirrhose. Bisher ist die Leberbiopsie der Goldstandard zur Diagnosestellung einer Leberzirrhose. Allerdings ist die Biopsie ein invasives Verfahren, welches mit einem hohen Probenfehler behaftet ist. Mit der Entwicklung der Transienten Elastographie (FibroScan®) wurde erstmals ein unblutiges und einfach durchzuführendes Verfahren zur quantitativen Messung der Lebersteifigkeit und damit zur Diagnose der Leberzirrhose eingeführt. Beim FibroScan® wird durch einen transkutanen mechanischen Impuls Lebergewebe in Schwingung versetzt und die Ausbreitungsgeschwindigkeit der entstandenen Scherwelle sonografisch gemessen. Mittels eines speziellen Algorithmus kann daraus die Festigkeit des Lebergewebes (Lebersteifigkeit) in Kilopascal (kPa) errechnet werden. Erste Studien zeigten eine exzellente Korrelation von Lebersteifigkeit und histologischem Fibrosegrad der Leber.

Die Ergebnisse erster Arbeiten zeigten allerdings auch schnell, dass die mittels Transienter Elastographie gemessene Lebersteifigkeit, auch von zirrrose-unabhängigen Faktoren abhängt. Dazu zählen vor allem die Leberentzündung (Hepatitis) und die mechanische Cholestase. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, weitere, die Lebersteifigkeit beeinflussende Faktoren zu identifizieren und näher zu untersuchen.

Beobachtungen an Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz hatten gezeigt, dass eine akute Leberstauung ein weiterer wichtiger modulierender Faktor der Lebersteifigkeit sein könnte. Daher wurde im ersten Teil der vorliegenden Arbeit der Zusammenhang zwischen zentralvenösem Druck und Lebersteifigkeit untersucht. Dazu wurde die Lebersteifigkeit von herzinsuffizienten Patienten vor und nach kardialer Rekompensation mit dem FibroScan® gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass der zentralvenöse Druck direkt mit der Höhe der Lebersteifigkeit korreliert. Damit ist die Leberstauung eine wichtige Interferenz und sollte vor einer nichtinvasiven Zirrhosedagnostik mittels Transienter Elastographie, zum Beispiel im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung, ausgeschlossen werden.

Weiterführend stellte sich die Frage, inwieweit sich kurzfristige Änderungen des zentralvenösen Druckes, zum Beispiel durch Atmung oder Körperposition, auf die Lebersteifigkeit auswirken. Daher wurde im zweiten Teil der Arbeit untersucht, welchen Einfluss Lage- und Atemmanöver auf die Lebersteifigkeit haben. Bei 39 gesunden Probanden wurde mittels Transienter Elastographie die Lebersteifigkeit in unterschiedlichen Körperpositionen und beim Durchführen eines Valsalvamanövers gemessen. Das Ergebnis zeigte, dass Orthostase- und Valsalvamanöver zu einer beträchtlichen Erhöhung der Lebersteifigkeit führen können. Diese Untersuchungen bestätigten damit, dass die horizontale Position bei ruhiger Atmung die optimale Untersuchungslage für den Einsatz der Transienten Elastographie ist. Es bleibt allerdings zu klären, ob eine direkte Erhöhung des intraabdominellen Druckes oder indirekt, eine Leberstauung, zur Erhöhung der Lebersteifigkeit beim Atemmanöver führt. Hier sind weiterführende Untersuchungen

erforderlich. Desweiteren haben Messungen an gesunden Probanden (20-60 Jahre) in Ruheposition ergeben, dass die mediane Lebersteifigkeit bei  $4,5 \pm 1,5$  kPa liegt.

Im dritten Teil der Arbeit wurde untersucht, wie hoch die Prävalenz einer erhöhten Lebersteifigkeit ( $>8$  kPa) bei Patienten ist, die für chirurgische Eingriffe vorgesehen sind. Langfristiges Ziel dieser Pilotstudie war es, das perioperative Risikoprofil dieser Patienten besser abschätzen zu können. Wir bestimmten die Höhe der Lebersteifigkeit von 100 Patienten (ASA I bis III), die sich präoperativ in der Anästhesiesprechstunde vorstellten. Neben der Ermittlung der Prävalenz von Patienten mit unbekannt erhöhter Lebersteifigkeit, sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen Höhe der Lebersteifigkeit und operativem Risiko festgestellt werden. Insgesamt 16 der 100 untersuchten Patienten hatten eine Lebersteifigkeit von  $>6,0$  kPa, 3 sogar von  $>12,5$  kPa. Bei letzteren war eine Erkrankung der Leber bereits bekannt und histologisch gesichert. Eine genaue Interpretation der erhöhten Lebersteifigkeit bei den übrigen Patienten war allerdings nicht möglich, da keine Leberbiopsie durchgeführt werden konnte. Außerdem konnten, aufgrund der niedrigen Fallzahl der Studie und der geringen chirurgischen Komplikationsrate, mit den ermittelten Daten keine sicheren Aussagen zum Lebersteifigkeits-assoziierten perioperativen Risiko getroffen werden.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit der zentralvenöse Druck, die Körperposition sowie die Atmung als wichtige Einflussfaktoren auf die Höhe der Lebersteifigkeit identifiziert werden. Diese Erkenntnisse haben bereits jetzt zu neuen Standards beim Einsatz der Transienten Elastographie geführt und die Herzinsuffizienz als wichtige Differentialdiagnose einer erhöhten Lebersteifigkeit etabliert. Die Bedeutung der Lebersteifigkeit zur Abschätzung des leberbedingten perioperativen Risikos sollte in weiteren Studien, vor allem im Rahmen größerer chirurgischer Eingriffe, untersucht werden.