

Omar Ahmed Elshaarawy

Dr. med.

Modulation of spleen stiffness by different pharmacological interventions

Fach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Sebastian Mueller

Lebersteifigkeit (LS) und Milzsteifigkeit (SS) werden weltweit genutzt, um die Leberfibrose und die portale Hypertension zu messen. Es ist aber nicht über die Reaktion der LS und SS auf die Gabe von vasoaktiven Substanzen bekannt. Außerdem ist der Einfluss der Ätiologie, oder besser gesagt, der genauen Lokalisation der Entzündung (portal oder lobulär) auf die LS und SS ungeklärt.

In dieser Arbeit wurde im experimentellen Teil der Einfluss von Medikamenten, die den portalen Druck absenken, auf die LS und SS im Kleintiermodell an Ratten mit Leberzirrhose untersucht. Zusätzlich wurde in einer Patientenstudie mit Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung (ALE) und Hepatitis C (HCV) der Einfluss der Ätiologie auf die LS und SS erforscht.

Im experimentellen Teil wurden fünf verschiedene Medikamente untersucht, die den portalen Druck absenken: Metoprolol, Udenafil, Enalapril, Carvedilol und Terlipressin. Dazu wurde mit einem TAA-Modell Zirrhose in Ratten induziert. Die Reaktion auf die Medikamente wurde nichtinvasiv mit LS und SS mittels μ FibroScan überwacht und mit portalem und arteriellem Druck korreliert, welche invasiv mittels des PowerLab-Geräts gemessen wurden. Bei allen Medikamenten zeigte sich ein signifikanter Abfall des portalen Drucks. Auch LS und SS zeigten einen signifikanten Abfall außer bei Terlipressin. Interessanterweise ist im Vergleich zur LS, die SS besser mit portalem und arteriellem Druck korreliert. Diese Ergebnisse erlauben die Schlussfolgerung, dass die optimale nichtinvasive Überwachung des Effektes der portalen Drucksenker den Puls, den arteriellen Druck, die LS und die SS beinhalten sollte.

Im klinischen Teil der Studie wurden LS und SS prospektiv in 411 Patienten mit ALE und HCV mittels FibroScan gemessen und deren Verhalten in Bezug auf Behandlung (Alkoholentzug, HCV Therapie) untersucht. Weiterhin wurde LS und Milzgröße retrospektiv in 449 Patienten mit Langzeitdaten über Dekompensation oder Tod analysiert. Die Studie zeigte, dass Patienten mit HCV eine höhere SS und einen höheren portalen Druck haben als ALE Patienten mit demselben Fibrosegrad oder gleicher LS. Das Verhältnis SS-zu-LS ist signifikant höher in HCV als in ALE. HCV Patienten hatten auch häufiger mit portalem Druck

assoziierte Komplikationen (z. Bsp. Varizenblutung) als ALE Patienten, bei welchen häufiger Zeichen für Leberversagen zu beobachten waren (z. Bsp. Ikterus). Aus diesem Teil der Studie kann geschlussfolgert werden, dass das SS-zu-LS Verhältnis ein nützliches Werkzeug ist, um krankheitsspezifische Komplikationen vorherzusagen und mehr Informationen über die Krankheitsäthiologie zu erhalten.

In der Gesamtanalyse der Daten zeigte sich ein gleichförmiger Zusammenhang zwischen SS und Milzgröße im Kleintier- sowie in der Patientenstudie. Interessanterweise zeigte das Zirrhosemodell in Ratten das gleiche Verhalten wie die humane Studie, wenn die SS gegen die normalisierte Milzgröße aufgetragen wurde. Zusätzlich war die Milzgröße und die SS unabhängig von der Äthiologie gut korreliert. Zusammenfassend zeigen die in der Studie erhaltenen Daten, dass die Aussagekraft der nichtinvasiven Messung der SS und LS über die bloße Bestimmung des Fibrosegrades und der portalen Hypertension hinausgehen.