

Sarah Wloka

Dr. med.

## **Evaluation der diagnostischen Genauigkeit nicht-invasiver Marker der nicht-alkoholischen Steatohepatitis und Entwicklung eines diagnostischen Tests bei Patienten mit morbidem Adipositas**

Fach: Chirurgie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Beat Müller

Die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms, ist durch eine Steatosis hepatis charakterisiert. Eine Progression in eine nicht-alkoholische Steatohepatitis mit entzündlichen Veränderungen und Leberzellschwellung ist typisch. Als mögliche Komplikationen können eine Leberzirrhose und, viel relevanter, ein durch die Steatohepatitis induziertes hepatozelluläres Karzinom auftreten. Diese spezielle Form des hepatozellulären Karzinoms entsteht dabei nicht zwingend auf dem Boden einer Leberzirrhose, was eine frühe Diagnose erschwert und somit einen negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat. Die Leberbiopsie ist bis heute der Goldstandard in der Diagnostik der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung und Steatohepatitis. Jedoch handelt es sich hierbei um eine invasive Methode, welche nicht zum Screening für große Populationen angewendet werden kann und nicht frei von möglichen Fehlerquellen ist.

Das Ziel dieser Arbeit war die Evaluation neuer Biomarker der Steatohepatitis und Erstellung eines nicht-invasiven Scores zur zuverlässigen Unterscheidung der Steatohepatitis von einer Fettlebererkrankung bzw. physiologischem Leberparenchym bei einem stark adipösen Patientenkollektiv.

Insgesamt wurden prospektiv 60 Patienten mit geplanter Adipositaschirurgischer Operation rekrutiert. Die Erfassung der klinischen Daten, sowie eine Blutentnahme erfolgten präoperativ. Die Blutproben wurden für umfangreiche laborchemische Untersuchungen, sowie für die Bestimmung der Serummarker Growth Differentiation Factor 15 und Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 verwendet. Die Biopsieentnahme erfolgte intraoperativ mithilfe der Keilbiopsie-Technik. Anhand eines histologischen Algorithmus konnten die Patienten zwei Diagnosegruppen (No NASH und NASH) zugeordnet werden.

Histologisch wurde bei 8 Patienten eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung und bei 35 Patienten eine Steatohepatitis diagnostiziert. 17 Patienten wiesen weder Kriterien der Fettlebererkrankung noch einer Steatohepatitis auf.

Nach einer ROC-Analyse von klinischen, laborchemischen und bildgebenden Verfahren, konnte mittels einer schrittweisen Regressionsanalyse und 5-facher Kreuzvalidierung ein Modell erstellt werden, welches mit einer Area under the curve von 0,851 Patienten mit einer Steatohepatitis von solchen ohne unterscheiden konnte. Der Cut-off-Wert wurde nach dem Youden-Index ausgewählt und lag bei 0,649. Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert lagen jeweils bei 77,1%, 88,0%, 21,1% und 98,9%. Bisher noch wenig erforschte Marker der Steatohepatitis, wie der Growth Differentiation Factor 15 oder der Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 zeigten eine zu geringe diagnostische Genauigkeit, sodass sie nicht in das Modell einfließen konnten.

Der in dieser Arbeit entwickelte Score erzielte bessere Ergebnisse in der Diagnose der Steatohepatitis als die für die Leberfibrose entwickelten indirekten Fibrosetests. Die Genauigkeit des Scores liegt ähnlich hoch wie andere, speziell für die Diagnose der Steatohepatitis entwickelte nicht-invasive Tests. Allerdings hat es bisher keiner der herkömmlichen Tests in die Routinediagnostik geschafft, da sie aufwendig zu bestimmen oder zu teuer sind. Dies sind Eigenschaften, die nicht für den in dieser Arbeit entwickelten Score zutreffen, da in ihn nur Routinelaborparameter und der Body-Mass-Index einfließen. Da das Modell an einem relativ kleinen Kollektiv entwickelt wurde, bedarf es in der Zukunft einer Validierung an einer unabhängigen, jedoch genauso spezifischen Patientenkohorte.

Die Etablierung einer nicht-invasiven und zuverlässigen Diagnostik der Steatohepatitis könnte für die Zukunft bedeuten, dass Risikopatienten in Früherkennungsprogramme eingeschlossen werden und von einer speziell gerichteten Therapie profitieren könnten. Zudem ist die nicht-invasive Diagnose der Steatohepatitis der Grundstein für eine weitere und ausgedehntere Forschung in Richtung Risikofaktoren für die Entwicklung des hepatozellulären Karzinoms und einer Steatohepatitis-spezifischen Therapie.