

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung diagnostische und interventionelle Radiologie

**Benefit der Volumen Perfusions-Computertomographie
am Beispiel der HCC- und Leberfibrosediagnostik**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Sannwald, Leopold Josèphe

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. M. S. Horger
2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. F. Eckert

Tag der Disputation: 12.03.2021

Diese Dissertation widme ich allen Menschen, die mich in meinem Leben bis hierher begleitet und unterstützt haben. Allen voran meinen Eltern, insbesondere meiner Mutter. Danke.

Inhaltsverzeichnis

Inhalt

1	Einleitung	7
1.1	Allgemeine Einführung.....	7
1.2	Die Leber.....	8
1.3	Leberzirrhose	8
1.3.1	Epidemiologie	8
1.3.2	Ätiologie und Risikofaktoren	9
1.3.3	Pathophysiologie	10
1.3.4	Einteilung.....	12
1.3.5	Klinik	13
1.3.6	Komplikationen	14
1.3.7	Diagnostik.....	15
1.4	Zielsetzung	25
2	Material und Methoden	26
2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv.....	26
2.2	VPCT-Bildgebungsprotokoll	27
2.3	Modell zur Berechnung der Perfusionsparameter	28
2.3.1	Maximum Slope Modell	28
2.3.2	Lebermodell.....	30
2.4	Bildauswertung und quantitative Beurteilung der Perfusion	31
2.5	Perfusionsparameter	33
2.5.1	Berechnung der Perfusionsparameter	34

2.6	Histologisches Staging.....	35
2.7	Statistische Auswertung	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Perfusionsparameter ALP, PVP und HPI.....	39
3.2	Laborparameter, klinische Parameter und Serumindex der Fibrose.....	49
4	Diskussion.....	52
5	Zusammenfassung	66
6	Literaturverzeichnis.....	69
7	Tabellenverzeichnis.....	76
8	Abbildungsverzeichnis.....	76
9	Erklärung zum Eigenanteil	77
10	Veröffentlichung	78

Abkürzungsverzeichnis

A. hepatica	Arteria hepatica
ALP	Arterielle Leberperfusion
ALT	Alanin-Aminotransferase
APRI	AST-Platelet Ratio Index
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
AST	Aspartat-Aminotransferase
BF	Blutfluss
BV	Blutvolumen
CT	Computertomographie
CTDI	Computed Tomography Dose Index
CT-Protokoll	Computertomographieprotokoll
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECM	Extrazelluläre Matrix
et al.	Und andere
HAI	Histology Activity Index
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HPI	Hepatischer Perfusionsindex
HSC	Hepatische Sternzellen
HU	Hounsfield-Einheiten
i.v.	intravenös
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
INR	International normalized Ratio
IRF	Impulse Residue Function
KM-Aufnahme	Kontrastmittelaufnahme
KM-Injektion	Kontrastmittelinjektion
KM-Konzentration	Kontrastmittelkonzentration
MDCT	Multidetektor-Computertomographie

MDR-CT	Multidetektorreihen-Computertomographie
MIP	Maximum Intensity Projections
MR-Elastographie	Magnetresonanz-Elastographie
MTT	Mean Transit Time
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NASH CRN	Non-alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network
Perfusions-CT	Perfusions-Computertomographie
PLP	Portale Leberperfusion
PVP	Protalvenöse Perfusion
ROI	Region of Interest
Spiral-CT	Spiral-Computertomographie
TDC	Time Density Curve
TIPSS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TPG	Transplantationsgesetz
V. cava inferior	Vena cava inferior
VPCT	Volumen-Perfusions-Computertomographie
Vv. hepaticae	Venae hepaticae
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Die Leberfibrose und die Leberzirrhose als Endstadium dieser chronischen Erkrankung stellen mit weltweit knapp 1.300.000 Todesfällen im Jahr 2015 eine häufige Todesursache dar (Mortality and Causes of Death, 2016). Die Todesfälle stiegen von circa 676.000 im Jahre 1980 auf über 1 Millionen im Jahr 2010, was in etwa 2% aller Todesfälle weltweit entspricht (Mokdad et al., 2014). Als Leberfibrose bezeichnet man eine zunehmende Fibrosierung des Organs durch den Umbau von funktionellem Leberparenchym zu funktionslosem Bindegewebe. Dies geschieht im Rahmen einer „Wundheilung“ bei wiederholter Schädigung der Leber, meist durch chronische Prozesse (Bataller and Brenner, 2005). In fortgeschrittenem Stadium mündet die Leberfibrose in eine Leberzirrhose, einem nach aktuellem Kenntnisstand weitestgehend irreversiblen Zustand der chronischen Organdegeneration. Leberversagen und portale Hypertension mit konsekutiver Bildung von Kollateralkreisläufen sind mögliche Folgen (Herold, 2014). Des Weiteren zählt die Leberzirrhose, unabhängig von ihrer Ätiologie, zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Hepatozellulären Karzinoms (Balogh et al., 2016). Leberfibrose und Leberzirrhose stellen die gemeinsame Endstrecke fast aller chronischen Lebererkrankungen dar. Auf Grund der vielfältigen Ursachen sind Leberfibrose und Leberzirrhose auf der ganzen Welt anzutreffen, allerdings bestehen regional deutliche Unterschiede in der Ätiologie (Mokdad et al., 2014). In Deutschland zählen die alkoholische und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung sowie die viralen Hepatitiden B und C zu den häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose (Wigand and Berg, 2013). Bei der Therapie der Grunderkrankung besteht in manchen Fällen eine Chance auf Besserung. Eine Lebertransplantation kann als ultima ratio in Betracht gezogen werden (Herold, 2014).

1.2 Die Leber

Die Leber nimmt als größtes Stoffwechselorgan auf Grund ihrer Synthese- und Metabolisierungsfunktion eine zentrale Rolle in vielen Stoffwechselfvorgängen des menschlichen Körpers ein (Aumüller et al., 2010). Die Blutversorgung erfolgt sowohl arteriell über die A. hepatica aus dem Truncus coeliacus, als auch portalvenös über die Pfortader. Im physiologischen Zustand wird die Leber zu ca. 25% arteriell über die A. hepatica und zu 75% portalvenös über die Pfortader versorgt (Feng et al., 2014, Aumüller et al., 2010). Etwa 25% des Herzzeitvolumens fließen in die Leber, was ca. 100-130 ml/min pro 100g Lebergewebe entspricht (Feng et al., 2014). Hiervon befindet sich ca. 40% in den großen hepatischen Gefäßen wie der Pfortader und den Lebervenen, die übrigen 60% des hepatischen Blutvolumens befindet sich in den Sinusoiden (Feng et al., 2014). Das Blut der Pfortader enthält von den Bauchorganen kommend das nährstoffreiche Blut, welches in der Leber zuerst verstoffwechselt und gegebenenfalls entgiftet wird, bevor es über die Vv. hepaticae in die V. cava inferior und somit in den Körperkreislauf eingespeist wird (Aumüller et al., 2010). Dieser Vorgang nennt sich First-Pass-Effekt (Karow and Lang-Roth, 2014). Funktionell gliedert sich die Leber in acht Segmente, die jeweils von einem großen Gefäßast der portalen Trias aus A. hepatica, Pfortader und Gallengang versorgt, beziehungsweise drainiert werden (Aumüller et al., 2010). Die einzelnen Segmente werden physiologisch unterschiedlich mit Blut versorgt (Wang et al., 2013).

1.3 Leberzirrhose

1.3.1 Epidemiologie

Die Inzidenz der Leberzirrhose in Europa und den USA beträgt circa 250/100.000/Jahr (Herold, 2014). Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Koop, 2013). In Deutschland betrug die durch Leberzirrhose verursachte Todesrate im Jahre 2012 bei Frauen 7,8/100.000/Jahr, gegenüber 18,8/100.000/Jahr bei Männern (Global Health Observatory, 2014). Insgesamt

stellt die Leberzirrhose die fünfthäufigste Todesursache bei den 45- bis 64-Jährigen in Deutschland dar (Koop, 2013). Darüber hinaus ist die Leberzirrhose eine fakultative Präkanzerose für die Entstehung eines Hepatozellulären Karzinoms (Deutsche_Krebsgesellschaft, El-Serag and Rudolph, 2007). In circa 70-90% findet man bei der Diagnose eines HCC nebenbefundlich eine Leberzirrhose (El-Serag, 2012, El-Serag and Rudolph, 2007). Das 5-Jahres Erkrankungsrisiko an HCC liegt für Patienten mit Leberzirrhose bei 5-30%, je nach Ätiologie, Region, Ethnie und Stadium der Zirrhose (El-Serag, 2012). Die Ätiologie der Leberzirrhose spielt für die Entstehung eines HCC an sich keine Rolle, kann jedoch die Geschwindigkeit des Prozesses beeinflussen (El-Serag, 2012).

1.3.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Leberzirrhose ist die Spätfolge verschiedener Lebererkrankungen, die pathophysiologisch alle in einer gemeinsamen Endstrecke münden. Die Genese lässt sich in 7 Gruppen unterteilen (Wiegand and Berg, 2013b). Die häufigste Ursache einer Leberzirrhose in der westlichen Welt stellen mit ca. 55% die chronisch verlaufenden Hepatitiden B, C und D dar (El-Serag, 2012, Herold, 2014, Wiegand and Berg, 2013b). Gefolgt werden diese vom Alkoholabusus mit 40% (Herold, 2014). Die durch Alkoholabusus hervorgerufene alkoholische Steatohepatitis gehört zusammen mit der Nicht-alkoholischen Steatohepatitis zu den Fettlebererkrankungen (Herold, 2014). Mit ca. 5% weitaus seltener sind die übrigen Ursachen der Leberzirrhose, worunter die Autoimmunerkrankungen Autoimmunhepatitis, Primär biliäre Zirrhose und Primär sklerosierende Cholangitis, sowie die chronischen Gallenwegserkrankungen fallen (Wiegand and Berg, 2013b, El-Serag and Rudolph, 2007). Die Ursache bei der kardiovaskulären Genese beruht auf Ereignissen, die über einen Rückstau von Blut die Leber schädigen, wie die Rechtsherzinsuffizienz oder das Budd-Chiari-Syndrom (Herold, 2014). Die Pathogenese bei Speichererkrankungen wie Morbus Wilson oder Hämochromatose besteht aus einer Zellschädigung durch die Akkumulation von nicht-abbaubaren Stoffen oder Stoffwechselprodukten in den Hepatozyten. An letzter Stelle stehen die seltenen Ursachen. Bei Kleinkindern findet sich ein anderes Ursachenspektrum. Hier sind die Hauptursachen Gallengangsatre-

sien und hereditäre Stoffwechselerkrankungen (Pinto et al., 2015). Nimmt man nun die häufigsten Ursachen, so sind die Hauptrisiken in Deutschland an einer Leberzirrhose zu erkranken, ungeschützte sexuelle Kontakte, Alkoholabusus, Übergewicht und ungesunde Ernährung (Herold, 2018).

1.3.3 Pathophysiologie

Die Leberfibrose beschreibt die Zerstörung von funktionellem Leberparenchym und der Gefäßarchitektur der Leber durch bindegewebigen Umbau (Lee and Friedman, 2011). Sie ist das Produkt wiederholter „Wundheilungsprozesse“ bei wiederkehrender beziehungsweise dauerhafter Schädigung der Leber (Bataller and Brenner, 2005). Nach einer akuten Leberzellschädigung kommt es neben der Zellregeneration und dem Austausch nekrotischer und apoptotischer Leberzellen zu einer konsekutiven Entzündungsreaktion (Czaja, 2014, Bataller and Brenner, 2005). Hierbei handelt es sich um einen physiologischen und in gewissen Ausmaßen reversiblen Prozess (Lee and Friedman, 2011). Im Rahmen der Entzündungsreaktion kommt es zu einer begrenzten Ablagerung von extrazellulärer Matrix (ECM) (Bataller and Brenner, 2005). Diese besteht unter anderem aus den Proteinen Kollagen, Laminin, Elastin und Fibronectin (Sebastiani et al., 2014). Bei persistierender Leberschädigung erfolgte jedoch keine Regeneration des Leberparenchyms (Bataller and Brenner, 2005). In diesem Fall werden die Hepatozyten durch größere Mengen ECM ersetzt (Sebastiani et al., 2014, Bataller and Brenner, 2005). Verantwortlich für die überschießende Produktion von ECM sind die im Dissé-Raum lokalisierten Hepatischen Sternzellen (HSC) (Sebastiani et al., 2014). Durch die Inflammation der Leber werden sie aktiviert und transformieren sich in sowohl proliferative als auch kontraktile Myofibroblasten (Lee and Friedman, 2011, Sebastiani et al., 2014). So wird das Gleichgewicht zwischen Produktion und Abbau von ECM gestört und es kommt zur Bildung fibrotischer Narben (Sebastiani et al., 2014). Durch die Entzündungsprozesse kommt es weiterhin zu perisinusoidalen Ablagerungen, was die Diffusionsstrecke verlängert und so neben dem Untergang von Hepatozyten zusätzlich die Entgiftungsleistung der Leber einschränkt (Rabe et al., 2001). Bei fehlendem Rückgang der Entzündungsreaktion kann durch den persistierenden

Stimulus eine Leberzirrhose entstehen (Sebastiani et al., 2014). Je weiter die Erkrankung fortschreitet, desto größer wird der Anteil an funktionslosem Bindegewebe (Bataller and Brenner, 2005).

1.3.3.1 Einfluss auf die hepatische Hämodynamik

Auch die Leberperfusion wird durch das Fortschreiten des zirrhotischen Leberumbaus beeinflusst. Durch ECM-Ablagerungen verlieren die Sinusoide ihre Compliance, die Möglichkeit, sich bei einem größeren Volumenangebot zu erweitern und so die anfallende Blutmenge adäquat weiterleiten zu können (Rabe et al., 2001). Im Verlauf können die Gefäße auch obliterieren (Rabe et al., 2001). Zusätzlich können die sich bildenden bindegewebigen Septen die Architektur der Leberläppchen angreifen und durch Torquierung oder Kompression ebenfalls zum Verschluss von kleinen Portalgefäßen oder Lebervenen führen (Rabe et al., 2001). Das Zusammenspiel dieser Faktoren resultiert letztendlich in einer Verringerung des hepatischen Gefäßquerschnittes. Durch den verminderten Gefäßquerschnitt wiederum ist die Leber nicht mehr in der Lage, die gesamte anfallende Blutmenge zu verarbeiten oder passieren zu lassen. Es kommt zu einem Rückstau vor allem in das Gebiet der Pfortader mit konsekutiver portaler Hypertension, da das Blut aus den Eingeweiden einen deutlich niedrigeren Blutdruck aufweist als die arterielle Versorgung der Leber. Zusätzlich entwickeln sich funktionelle arterioportalvenöse Shunts entlang der bindegewebigen Septen (Rabe et al., 2001). Alles in allem kommt es mit zunehmendem Fibrosierungsgrad der Leber auf Grund des abnehmenden Gefäßquerschnittes bei höherem arteriellem Perfusionsdruck zu einer progredienten Arterialisierung der hepatischen Perfusion bei gleichzeitig abnehmendem portalvenösem Anteil an der hepatischen Gesamtperfusion (Thaiss et al., 2019).

1.3.4 Einteilung

1.3.4.1 Child-Pugh-Score

Der Child-Pugh-Score ist der gängigste Score zur klinischen Einteilung der Leberzirrhose. Er wurde 1964 von C. G. Child und J. G. Turcotte erstmals beschrieben (Child and Turcotte, 1964). Im klinischen Alltag findet heutzutage die nach R. N. Pugh modifizierte Version aus dem Jahre 1973 Verwendung (Pugh et al., 1973). Er verwendet die objektiven Laborparameter Bilirubin (gesamt) im Serum, Albumin im Serum und den Quick-Wert, aber auch die subjektiven klinischen Parameter Hepatische Enzephalopathie und Aszites (Kaplan et al., 2015, Peng et al., 2016). Die Einteilung der Zirrhose erfolgt in drei Schweregrade A, B und C, anhand welcher prognostische Aussagen bezüglich der Überlebenschancen und der perioperativen Mortalität im Falle eines Eingriffes getroffen werden können (Peng et al., 2016, Pugh et al., 1973, Child and Turcotte, 1964).

Tabelle 1: Child-Pugh-Score

Child-Pugh-Score	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin im Serum (g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Bilirubin im Serum (g/dl)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Quick (%)	> 70	40 – 70	< 40
Aszites (Sonographisch)	Keine	Leichtgradig	Mittelgradig
Enzephalopathie	Keine	Grad I – II	Grad III – IV
Addition der Punkte:	Child A = 5 - 6 Child B = 7 - 9 Child C = 10 - 15		

Angelehnt an G. Herold et al. (2014) (Herold, 2014)

1.3.4.2 MELD-Score

Der MELD-Score ist ein weiterer Score, um die Überlebenschancen bei Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen vorherzusagen (Londono et al., 2007, Kamath et al., 2007). Er verwendet mit den drei Laborparametern Bilirubin (gesamt) im Serum, Kreatinin im Serum und den INR (International normalized Ratio) ausschließlich objektive Parameter (Kamath et al., 2007, Kamath et al., 2001). In Deutschland wurde er wegen seiner hohen Aussagekraft bezüglich der 3-Monats-Mortalität von der Bundesärztekammer in ihren Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG als „Maß für die Dringlichkeit einer Transplantation“ festgelegt (Bundesärztekammer, 2016). Auch Eurotransplant verwendet den MELD-Score zur Evaluation der Dringlichkeit einer Transplantation (Quante et al., 2012). In den meisten Fällen stimmen der MELD-Score und der Child-Pugh-Score in ihren prognostischen Aussagen überein, in spezifischen Fällen gibt es jedoch kleine Unterschiede (Genda et al., 2016, Peng et al., 2016).

1.3.5 **Klinik**

Generell lässt sich die Leberzirrhose in ein kompensiertes und in ein dekompenziertes Stadium unterteilen (Alexander et al., 1999, Herold, 2014). Im kompensierten Stadium sind 20-30% aller Patienten mit einer Leberzirrhose zunächst beschwerdefrei (Alexander et al., 1999). Bei den übrigen Patienten dominieren in den meisten Fällen die unspezifischen Allgemeinsymptome (Alexander et al., 1999, Herold, 2014). 70% klagten über Schwäche, rasche Ermüdbarkeit und Abgeschlagenheit, 60% über Völlegefühl und Inappetenz (Alexander et al., 1999, Herold, 2014). Geschlechtsspezifisch häufig sind Libido- und Potenzstörungen (Alexander et al., 1999). Frauen entwickeln in der Regel eine Amenorrhö (Alexander et al., 1999). Bei einer floriden Hepatitis können begleitend Fieber, Schmerzen in der Lebergegend und Gewichtsverlust auftreten (Alexander et al., 1999). Im weiteren Verlauf können sich diverse Leberhautzeichen entwickeln. Hier sind vor allem Spider nävi, die Bauchglatze, sowie Palmar- und Plantarerythem zu nennen (Dogra and Jindal, 2011, Koop,

2013, Herold, 2014). Als dekompensiert gilt eine Leberzirrhose, wenn Komplikationen auftreten (Herold, 2014, Alexander et al., 1999). Auf Grund des langen asymptomatischen Verlaufes suchen Patienten häufig erst in diesem Stadium zielgerichtet einen Arzt auf (Alexander et al., 1999, Pinto et al., 2015).

1.3.6 Komplikationen

Die Komplikationen der Leberzirrhose sind vielfältig. So kann es zu einem erhöhten Blutungsrisiko mit teils zu akut vital bedrohlichen Blutungskomplikationen kommen. Hierfür verantwortlich ist unter anderem eine Koagulopathie bei abnehmender Syntheseleistung der Leber, welche sich negativ auf die Bildung der Gerinnungsfaktoren auswirkt (Herold, 2018). Bei sekundärer Splenomegalie kann es zusätzlich zu einer Thrombopenie kommen. Bei einer portalen Hypertension mit gastrointestinalen Varizen ergeben sich bei bereits deutlich erhöhtem Blutungsrisiko zusätzlich anatomische Blutungsrisiken. Je nach Child-Stadium resultiert dies in einer für eine Varizenblutung bestehende Letalität von <10% bei Child A bis ca. 50% bei Child C (Herold, 2018). Bei Insuffizienz der hepatischen Metabolisierungs- und Entgiftungsfunktion kann es zu vielen Komplikationen kommen. Erwähnenswert ist hier die häufig auftretende hepatische Enzephalopathie bei insuffizienter hepatischer Ammoniakelimination, welche über eine progrediente Vigilanzminderung bis zum hepatischen Koma führen kann (Herold, 2018). Bei vermindertem Processing von Bilirubin kommt es zum Ikterus, eines der in der Bevölkerung am besten bekannten Zeichen einer Leberfunktionsstörung. Weitere Komplikationen stellen Aszites und ein akut auf chronisches Leberversagen mit konsekutivem Leberausfallkoma dar (Zimmermann, 2016, Herold, 2018).

Bei Aszites kann es zu einer weiteren potenziell schweren Komplikation kommen, der spontanen bakteriellen Peritonitis. Hiervon sind ca. 15% aller Patienten mit portalem Aszites betroffen (Herold, 2018). Das Risiko steigt mit abnehmendem Proteingehalt im Aszites (Herold, 2018) und somit auch mit progredienter Lebersynthesestörung. Die Letalität beträgt bis zu 50% (Herold, 2018).

Im Rahmen einer akuten Exazerbation einer bereits bestehenden, chronischen Leberinsuffizienz kann es auch zu einem akut auf chronischen Leberversagen kommen. Dieses unterscheidet sich von der akuten Dekompensation einer bekannten Leberzirrhose durch ein zusätzliches extrahepatisches Organversagen. Beim Versagen von 2 oder mehr Organen steigt die Mortalität auf über 50% (Zimmermann, 2016).

Häufig leiden die Patienten stark unter der mit einhergehenden Kachexie (Herold, 2014).

1.3.7 Diagnostik

Goldstandard der Leberfibrosediagnostik ist nach wie vor die Leberbiopsie mit anschließender histologischer Aufarbeitung (Alexander et al., 1999, Strassburg and Manns, 2006). Allerdings geben eine oder mehrere Biopsien immer nur über ein sehr limitiertes Areal des Gesamtorganes Auskunft. Dementsprechend liegt die Gefahr eines Sampling-Errors vor, welcher im Folgenden noch genauer erklärt wird (Regev et al., 2002).

Für die Leberfibrosediagnostik gibt es alternativ auch nicht-invasive Methoden, die zur Diagnosestellung beitragen können (Lurie et al., 2015).

1.3.7.1 Leberbiopsie

Die Leberbiopsie ist ein Verfahren, welches heutzutage im klinischen Alltag regulär zur Anwendung kommt (Van Leeuwen et al., 2008). Sie erlaubt eine Vielzahl von Aussagen zum Leberparenchym, unter anderem zu Architekturveränderungen, zum Grad von Entzündungsaktivität und Nekrose, dem Fibrosegrad und vielem mehr (Van Leeuwen et al., 2008). Auch können auf diese Weise diverse Krankheitsursachen einer Leberzirrhose überprüft werden (Van Leeuwen et al., 2008). Zur Gewinnung einer Leberbiopsie gibt es verschiedene Verfahren. Die Probenentnahme erfolgt entweder per Aspiration oder durch das Herausschneiden von Lebergewebe (Strassburg and Manns, 2006). Die drei gängigen Zugangswege sind die perkutane, die transjuguläre und sehr selten die laparoskopische Leberbiopsie (Grant and Neuberger, 1999). Je nach Voraussetzungen und Begleiterscheinungen werden bestimmte Biopsiearten be-

vorzuzug (Rockey et al., 2009). Bei der transkutanen Biopsie können diverse bildgebende Verfahren zur Unterstützung herangezogen werden. Die wichtigsten Komplikationen sind Blutungen, das Verschleppen von Tumorzellen mit konsekutiver peritonealer Aussaat, Infektionen und die Verletzung anderer Abdominalorgane (Strassburg and Manns, 2006). Die Mortalität beträgt zwischen 0,1% und 0,01% (Strassburg and Manns, 2006).

Probleme gibt es beim Gewinnen der Biopsie, dem sogenannten Sampling. Hier zieht man eine oder mehrere Stichproben, um repräsentative Fakten über die Zusammensetzung des Organs zu erhalten. Wie im Kapitel Histologie beschrieben, ist die Leberzirrhose ein inhomogen voranschreitender Prozess. Das führt dazu, dass entnommene Biopsien das eigentliche Ausmaß der Erkrankung sowohl stark über- als auch deutlich unterschätzen können. Ist dies der Fall, so spricht man von einem Sampling Error. Dieser kann neben Ungenauigkeiten beim Staging im schlimmsten Fall zu Fehldiagnosen führen (Ratziu et al., 2005).

Sampling Error

Bei einer Leberbiopsie wird etwa 1/50.000 des Organs entnommen und untersucht (Sumida et al., 2014). Um einen Sampling Error möglichst zu vermeiden, wird empfohlen, eine größere Anzahl an Gewebeprobe(n) zu entnehmen (Sumida et al., 2014). Dies sollte durch eine dickere Nadel und die Entnahme von mindestens 2 Biopsien realisiert werden (Sumida et al., 2014). Auch sollte die Probe eine Mindestlänge von 15-16 mm aufweisen, um aussagekräftig zu sein (Sumida et al., 2014). Eine Studie von Ratziu et al. ermittelte bei der transkutanen Leberbiopsie lediglich eine moderate bis schlechte Übereinstimmung zwischen 2 entnommenen Biopsien, unter anderem hinsichtlich perisinusoidaler Fibrose und Inflammation (Ratziu et al., 2005). Je nach Kriterium hatte die Doppelbiopsie eine bis zu 20% bessere Sensitivität im Vergleich zu den Einzelbiopsien (Ratziu et al., 2005). Insgesamt zeigte keines der sieben angelegten Kriterien eine hohe Übereinstimmung zwischen den beiden parallel entnommenen Biopsien (Ratziu et al., 2005). Der Fibrosegrad variierte bei 41% der Patienten, in 35% der Fälle wurde bei fortgeschrittener Fibrose in der einen Biopsie keine

oder nur milde Fibrose in der anderen Biopsie gefunden (Ratziu et al., 2005, Sumida et al., 2014). Für perisinusoidaler Fibrose wird ein negativ prädiktiver Wert von 60% angegeben (Ratziu et al., 2005).

1.3.7.2 Histologie

Das Staging der Leberfibrose ist eine quantitative Analyse und beschreibt den Erkrankungsfortschritt über den Grad der Vernarbung mit der Leberzirrhose als finale Grad (Goodman, 2007). Es hat relevante Auswirkungen auf Prognose und Therapie der Erkrankung (Desmet et al., 1994). Das Grading wiederum beschreibt als qualitative Analyse die Schwere des Krankheitsprozesses und damit die Geschwindigkeit des Erkrankungsfortschritts (Goodman, 2007). Nekrose und Inflammation fließen hier mit ein (Schirmacher et al., 2004). Eine zweite Probenentnahme mit Histologie 3-5 Jahre nach der initialen Leberbiopsie hat derzeit die höchste Aussagekraft bezüglich des Progresses der Leberfibrose (Marcellin et al., 2002). Zum Staging der Leberzirrhose gibt es aktuell mehrere Scores, die parallel verwendet werden. Ihr gemeinsamer Nachteil ist, dass ihre einzelnen Grade als Kategorien zu verstehen sind und kein quantitatives Ausmaß an bereits fibrosiertem Gewebe beinhalten oder ermitteln (Shiha and Zalata, 2011, Goodman, 2007). Bisher ist es nicht gelungen, sich auf einen gängigen Score für den Alltagsgebrauch zu einigen (Guido et al., 2011). Zielsetzung der meisten Autoren ist eine einfache Anwendbarkeit für den Pathologen und eine gute Kommunizierbarkeit für den Kliniker als praktischen Anwender (Brunt, 2000, Lefkowitz, 2007).

Staging nach Ishak

Der Ishak-Score ist eine Weiterentwicklung des von Knodell et al. 1981 erstmals beschriebenen Histology Activity Index (HAI) (Ishak et al., 1995, Goodman, 2007). Für das individuelle Staging hat sich der Score nicht großflächig etablieren können (Goodman, 2007). Er wird wegen seiner größeren Anzahl an Parametern in großen klinischen Studien angewendet, die auf Grund einer großen Anzahl an Biopsien eine statistische Auswertung erfordern, um dort statistische Unterschiede sichtbar zu machen (Goodman, 2007). Da man

bei der Leberzirrhose von einem langsam voranschreitenden Prozess ausgeht, haben die meistens Scores relativ wenige Graduierungen, was zur Evaluation der Fibrose einen Nachteil darstellt (Goodman, 2007). Hier ist der Ishak-Score mit seinen sechs Graden am sensitivsten (Goodman, 2007). Diesen Vorteil kann er unter anderem ausspielen, wenn das histologische Bild in der Probe uneinheitlich ist (Lefkowitz, 2007). In diesen Fällen erlaubt er eine genauere Klassifizierung der Vernarbung (Lefkowitz, 2007). Außerdem kann seine Graduierung leicht in die anderen Scores übersetzt werden (Goodman, 2007).

Tabelle 2: Ishak-Score

Stadium	Verbal	Histologische Merkmale
0	Keine Fibrose	Keine Fibrose
1	Minimale Fibrose	Faservermehrung einiger Portalfelder mit oder ohne kurze Septen
2	Leichte Fibrose	Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne kurze Septen
3	Fibrose	Portale Faservermehrung mit portoportalen Septen
4	Fortgeschrittene Fibrose	Portale Faservermehrung mit ausgeprägten portoportalen oder portozentralen Septen
5	Beginnende Zirrhose	Ausgeprägte Septenbildung (portoportal oder portozentral) mit einzelnen Knoten
6	Zirrhose	Wahrscheinliche oder definitive Zirrhose

Angelehnt an J. Lörke et al. (2007) (Lörke et al., 2007)

1.3.7.3 Serummarker

Es werden derzeit viele neue Serummarker für die Diagnose und das Monitoring der Leberzirrhose erforscht. Die gängigen, bereits etablierten Serummarker werden im Folgenden vorgestellt.

AST-Platelet Ratio Index (APRI)

Der APRI ist ein unkompliziert aus gängigen Laborparametern zu errechnender Marker, um eine fortgeschrittene Leberfibrose festzustellen, auch als mögliche Alternative zur Biopsie und Histologiegewinnung (Houot et al., 2016). Er ist auch in Ländern mit weniger finanziellen Mitteln im Gesundheitssystem anwendbar, da er sich auf 2 gängige Laborparameter der Routinediagnostik beschränkt. Deren Bestimmung dauert je nach Gerät maximal einige Stunden, sie sind also auch zeitnah verfügbar.

Der APRI berechnet sich aus dem Verhältnis von gemessener Aspartat-Aminotransferase (AST) [U/L] zu einem AST- Referenzwert [U/L] geteilt durch die Thrombozytenzahl [$10^9/L$] x 100 (Lörke et al., 2007, Wai et al., 2003).

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST} \left[\frac{\text{U}}{\text{L}} \right] / \text{ReferenzAST} \left[\frac{\text{U}}{\text{L}} \right]}{\text{Thrombozytenzahl} \left[\frac{10^9}{\text{L}} \right]} \times 100$$

Der APRI lässt sich jedoch nicht auf Ursachen der Leberzirrhose übertragen, die selbst mit einer erhöhten AST einhergehen können, wie exemplarisch die alkoholische Fettlebererkrankung (ASH). Des Weiteren ist der APRI bisher hauptsächlich für die Virushepatitiden evaluiert worden (Lin et al., 2011, Lörke et al., 2007). Dennoch wird er von der WHO aktuell in Bereichen mit wenigen Ressourcen, in denen keine Elastographie oder Fibrotest vorhanden sind, empfohlen (Lurie et al., 2015, WHO, 2016).

Andere Serummarker

AST/ALT-Quotient

Die auch als Transaminasen bezeichneten Laborwerte AST und ALT werden bei Zellschädigung aus dem Zellinneren freigesetzt, sind für sich alleine genommen allerdings nicht sehr aussagekräftig (Gowda et al., 2009, Lurie et al., 2015). Zusammen genommen bilden sie einen Enzymaktivitäts-Quotient und ergeben ein Bild über das Ausmaß der Leberzellschädigung (Lurie et al., 2015). Im klinischen Alltag ist der AST/ALT-Quotient auch unter dem Namen De-Ritis-Quotient bekannt (De Ritis et al., 1957). Ein Quotient <1 spricht eher für eine entzündliche, ein Quotient >1 eher für eine nekrotische Genese, da die hepatische AST zu etwa 80% im Mitochondrium lokalisiert ist und nur bei schwerer Zellschädigung freigesetzt wird (Gowda et al., 2009, Gressner and Arndt, 2007). Auf Grund eines negativ prädiktiven Wertes von $>90\%$ ab einem Cut-off-Wert von 0,8 bei mäßigem positiv prädiktivem Wert, eignet sich der AST/ALT-Quotient zum Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose der Leber und kann so zu einem gezielteren Einsetzen der Leberbiopsie zur Diagnosesicherung eingesetzt werden (McPherson et al., 2010).

FIB-4-Index

Der FIB-4-Index benötigt 4 Variable. Neben AST, ALT und Alter fließt die Thrombozytenzahl mit ein. Berechnet wird er mittels der Formel $[\text{Alter (Jahren)} \times \text{AST (IU/L)}] / [\text{Thrombozytenzahl (} 10^9/\text{L)} \times \text{ALT (IU/L)}]^{1/2}$ (Lurie et al., 2015). In einer Studie aus dem Jahr 2011 lieferte er vergleichbare Ergebnisse wie der FibroTest (Lurie et al., 2015, Stibbe et al., 2011). Auch er wird von der WHO aktuell in Bereichen mit wenigen Ressourcen, in denen keine Elastographie oder Fibrotest vorhanden sind, empfohlen (WHO, 2016).

Fibrotest

Fibrotest ist eine Kombination aus den 5 Serum-Biomarkern Alpha-2-Makroglobulin, Apolipoprotein A1, Haptoglobin, γ -Glutamyltranspeptidase und Bilirubin (Lurie et al., 2015). Von einigen Studien wird er bereits für den klinischen Alltag als Alternative zur Leberbiopsie empfohlen (Stibbe et al., 2011,

Poynard et al., 2004). Konkret sei er vor allem für die Hepatitiden B und C, sowie für die alkoholische Fettlebererkrankung ASH und die Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung NASH geeignet (Poynard et al., 2007). Hier könne er sowohl die intermediären als auch die fortgeschrittenen Fibrosestadien differenzieren (Poynard et al., 2007).

1.3.7.4 Radiologische Verfahren

Computertomographie

Die Computertomographie (CT) wurde 1967 von dem englischen Physiker Hounsfield entwickelt und 1979 mit dem Nobelpreis prämiert (Goodman, 2010). In den 1980er Jahren fand sie Eingang in den klinischen Alltag. Sie zählt als Röntgenschnittverfahren zu den Schnittbildgebungen und basiert auf der indirekten Messung der Schwächung von Röntgenstrahlen (Hofer, 2016, Kauffmann et al., 2006). Vorteil ist die Akquisition überlagerungsfreier Schichtbilder (Kauffmann et al., 2006). Eine in der sogenannten Gantry befindliche Röntgenröhre mit korrespondierenden Detektoren rotiert mehrmals pro Sekunde kontinuierlich um den auf einem Tisch hindurchfahrenden Patienten (Hofer, 2016, Kauffmann et al., 2006). Die abgegebenen Röntgenstrahlen werden von den Detektoren erfasst (Hofer, 2016, Kauffmann et al., 2006). Standard ist heute das Spiral-CT mit einem kontinuierlichen Tischvorschub in Längsachse. Geräte der neuesten Generation verwenden Multidetektorreihen-Computertomographie (MDR-CT) (Kauffmann et al., 2006). Auf Grund mehrerer Detektorreihen liefern sie über eine schnellere Bildfolge eine höhere zeitliche Auflösung (Hofer, 2016, Kauffmann et al., 2006). Dadurch wird die Darstellung von Organen und deren Perfusion möglich (Kauffmann et al., 2006).

Der aktuelle Standard hinsichtlich der CT-Durchführung in der Leberbildgebung ist die mehrphasische, kontrastmittelverstärkte CT. Sie beinhaltet die native Bildgebung, sowie die i.v. Applikation von iodhaltigem Kontrastmittel und umfasst eine arteriell-dominante Phase (15-20s nach KM-Injektion) und eine portalvenöse Phase (50-70s nach KM-Injektion) (Reiser et al., 2011), sowie einer zusätzlichen Spätphase bei Verdacht auf ein Hepatozelluläres Karzinom.

Qualitative Zeichen der Zirrhose

Leberfibrose und vor allem Leberzirrhose lassen sich auch CT-morphologisch darstellen. Es kommt zu einem inhomogenen und knotigen Parenchymbau, ggf. mit Regeneratknoten und höckeriger oder gewellter Organoberfläche (Hofer, 2016). Ein abgerundeter linker Leberrand ist ebenfalls ein Hinweis auf einen zirrhotischen Umbauprozess in der Leber (Herold, 2014). Der inhomogene Umbau äußert sich in einer normalen bis inhomogenen Dichte, die teilweise nodulär imponiert, sowie einer inhomogenen KM-Aufnahme (Reiser et al., 2011). Eine perfusionsbedingte Hypertrophie des linken Leberlappens und des Lobus caudatus bei gleichzeitiger Atrophie des rechten Leberlappens und einer Verringerung des hepatischen Gesamtvolumens sind in vielen Fällen ebenfalls feststellbar (Reiser et al., 2011, Kauffmann et al., 2006). Bei zunehmendem Verlust des Gefäßquerschnittes sind in der CT neben einer weiten Pfortader auch mögliche Kollateralkreisläufe sichtbar (Herold, 2014). Hierzu gehören Splenomegalie, Fundusvarizen, Ösophagusvarizen und eine reperfundierte V. umbilicalis (Aumüller et al., 2010). In fortgeschrittenem Stadium findet sich häufig Aszites (Reiser et al., 2011). Regeneratknoten sind ein Zeichen einer hepatischen Parenchymregeneration. Sie können in dysplastische Knoten dedifferenzieren, welche wiederum als HCC-Vorstufe gelten (Quaglia, 2018). Sowohl die Makroregeneratknoten als auch die dysplastischen Knoten müssen von einem HCC abgegrenzt werden (Reiser et al., 2011).

Perfusions-CT

Die Perfusions-CT (auch Volumen Perfusions CT (VPCT)) ermöglicht eine Quantifizierung der Gewebepfusion (Ogul et al., 2014). Diese erfolgt über eine wiederholte Akquisition von Bildern in einem vorgegebenen Untersuchungsgebiet und generiert so zusätzlich zur räumlichen Auflösung eine zeitliche Dimension (Alkadhi et al., 2011). Dabei wird die temporäre Dichteänderung im Gewebe nach schneller intravenöser Gabe eines iodhaltigen Kontrastmittels gemessen, wobei die Dichteänderung in Hounsfield-Einheiten (HU) direkt proportional zur KM-Konzentration ist (Okada et al., 2011, Garcia-Figueiras et al., 2013, Ogul et al., 2013). Die Dichteänderung in einer vorher festgelegten Region of

Interest (ROI) wird über die Zeit in einer Time Density Curve (TDC) Aufgetragen (Okada et al., 2011). Ermöglicht wird dieses Untersuchungsverfahren durch die hohe räumliche und zeitliche Auflösung moderner MDCT-Geräte (Kauffmann et al., 2006, Ogul et al., 2014). Die bei der Untersuchung mittels Perfusions-CT akquirierten Bilder werden zur Weiterverarbeitung an eine Workstation geschickt (Garcia-Figueiras et al., 2013, Ogul et al., 2014). Über das Setzen von Regions of interest (ROI) können für die Leber u.a. die Perfusionsparameter Arterielle Leberperfusion (ALP – arterial liver perfusion), Portalvenöse Perfusion (PVP – portal venous perfusion bzw. PLP – portal liver perfusion und der Hepatische Perfusionsindex (HPI – hepatic perfusion index) errechnet werden. Sie geben Auskunft über die derzeit bestehenden Perfusionsverhältnisse in der Leber. Auf ihre Berechnung wird in den folgenden Textabschnitten noch genauer eingegangen. Die Perfusionsparameter werden nun in funktionellen 3D-Karten der Leber farbig dargestellt (Ogul et al., 2014), (Abbildung 2 + 3). Vorteile der Perfusions-CT sind die relativ kurze Untersuchungszeit, die gute Bildqualität auch bei Aszites, die Möglichkeit der Quantifizierung des zirrhotischen Gewebes sowie die geringen Kosten (Ogul et al., 2013). Nachteilig sind die - verglichen mit monophasischen CT-Protokollen - etwas höheren Strahlendosen, sowie die bei der Applikation von Kontrastmittel möglichen Nebenwirkungen, wobei diese Einschränkung für alle CT Untersuchungen mit Gefäßdarstellung gilt (Ogul et al., 2014). Dazu gehören neben Unwohlsein, Wärmegefühl und Juckreiz auch schwere Komplikationen wie Bronchospasmen, anaphylaktische Reaktionen, Nierenschäden und Hyperthyreosen bis zu thyreotoxischen Krisen (Beckett et al., 2015, Eng et al., 2016).

Modelle zur Berechnung der Perfusionsparameter

a. Kompartimentanalyse

Einkompartimentanalyse

Intra-und Extrazellulärraum werden als ein Kompartiment definiert (Garcia-Figueiras et al., 2013). Die Perfusion wird über die maximale Steigung (maxi-

mum slope) oder die maximale Höhe (peak height) der Gewebskonzentrationskurve berechnet, indem sie auf die arterielle Einflussfunktion normalisiert werden (Garcia-Figueiras et al., 2013).

Zweikompartimentanalyse

Die Zweikompartimentanalyse geht davon aus, dass sich das verabreichte Kontrastmittel in einem intravasalen und einem extravasalen Kompartiment verteilt und sich dort gut vermischt (Garcia-Figueiras et al., 2013). Mit Hilfe eines Patlak-Modells kann nun die Diffusionsrate von intra- nach extravasal berechnet werden (Garcia-Figueiras et al., 2013).

b. Dekonvolutionsanalyse

Die Dekonvolutionsanalyse nutzt zur Berechnung der IRF (Impulse Residue Function) die Zeit-Konzentrationskurven (TDC) von Aorta und Gewebe (Garcia-Figueiras et al., 2013). Darüber lässt sich der Anteil des Kontrastmittels berechnen, der nach der Injektion eines KM-Bolus über die Zeit im Gewebe verbleibt (Garcia-Figueiras et al., 2013). Diese Methode ist nicht so anfällig für Rauschen wie das Maximum Slope Modell. Die Strahlenbelastung ist bei beiden Methoden annähernd identisch. Weiterhin von Vorteil ist, dass die Dekonvolutionsanalyse im Gegensatz zum Maximum Slope Modell nicht so stark vom Bolusvolumen und der Injektionsrate abhängt, was die Wahrscheinlichkeit für qualitativ gute Bilder erhöht.

Tabelle 3: Bestimmung der Perfusionsparameter - Übersicht

Modell	Kompartimente	Generierte Messwerte
Einkompartimentanalyse	Ein	BF,
Lebermodell	Ein (aber mehrfach)	ALP, PVP, HPI
Zweikompartimentanalyse	Dual	BV, k-trans (Permeabilität)
Dekonvolutionsanalyse	Dual	BF, BV, MTT

Angelehnt an R. García-Figueiras et al. (2013) (Garcia-Figueiras et al., 2013)

1.4 Zielsetzung

Ziel der retrospektiven Studie war es, eine Korrelation zwischen dem histologischen Grad der Leberfibrose und den im Perfusions-CT nachweisbaren Veränderungen der intrahepatischen Perfusionsparameter herzustellen.

Die Leberfibrose geht mit einer zunehmenden Veränderung der makroskopischen wie mikroskopischen Leberarchitektur einher. Relevant für diese Studie ist vor allem die Zunahme des intrahepatischen Flusswiderstandes durch den fortschreitenden bindegewebigen Umbau.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher, die Transformation der hepatischen Blutversorgung mittels Perfusions-CT im fibrotischen Gewebe zu quantifizieren und mit den histologischen Stadien der Leberfibrose gemäß Ishak-Score zu korrelieren. Somit erfolgt eine nicht-invasive Bestimmung des hepatischen Fibrosegrades in Perfusions-CTs, welche im Rahmen eines Tumorstagings oder zum Tumorausschluss vor Lebertransplantation durchgeführt werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Diese retrospektive Studie über die Anwendung der Perfusions-CT zur Bestimmung des Fibrosegrades wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (Ethiknummer 291/2016BO2).

Die Durchführung erfolgte in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Tübingen.

Es wurde eine Vorauswahl getroffen mit dem Ziel, ein Patientenkollektiv zu identifizieren, in welchem die Patienten an einer chronischen Lebererkrankung litten. Weiterhin mussten alle Patienten eine Perfusionscomputertomographie zum Ausschluss eines HCC oder Staging eines HCC erhalten haben. Im Anschluss an die Perfusionscomputertomographie musste entweder einer Leber- teilresektion oder Lebertransplantation erfolgt sein. (Thaiss et al., 2019).

Im Rahmen der ambulanten und stationären Kontrollen vor möglicher Transplantation oder Teilresektion erfolgten neben der Perfusions-CT auch die Entnahme von Blutproben zur Erhebung von hämatologischen und biochemischen Laborparametern inklusive Leberparameter (Thaiss et al., 2019).

Zusätzlich wurden der Child-Score, der MELD-Score und der APRI bestimmt (Thaiss et al., 2019).

APRI – Werte $< 0,5$ wurden als keine Fibrose, zwischen $0,5$ und $1,5$ als moderate Fibrose und Werte $> 1,5$ als ausgeprägte Fibrose gewertet (Houot et al., 2016, Wai et al., 2003).

Der zeitliche Abstand zwischen Bildgebung und OP betrug im Median $31,7$ Tage bei einer Spanne von minimal 6 bis maximal 42 Tagen (Thaiss et al., 2019).

Die so gewonnene große Menge an Lebergewebe wurde im Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Tübingen ausführlich und systematisch hinsichtlich des histologischen Fibrosegrades nach Ishak untersucht. Die Begutachtung erfolgte durch Herrn Dr. Bösmüller, einem Experten für hepatologischen Erkrankungen (Thaiss et al., 2019).

Die Proben wurden in 3 Gruppen eingeteilt, Patienten mit Fibrose (F3 nach Ishak), inkompletter Zirrhose (F5 nach Ishak) und kompletter Zirrhose (F6 nach Ishak) (Thaiss et al., 2019).

In der Zwischenzeit wurden die hepatischen Perfusionsparameter aus den Perfusions-CTs errechnet und postoperativ mit dem histologischen Fibrosegrad korreliert (Thaiss et al., 2019).

Tabelle 4: Patientengruppen nach Fibrosegrad (n. Ishak)

Fibrosegrad		Patienten
Fibrose	(F3)	10
Beginnende Zirrhose	(F5)	5
Zirrhose	(F6)	26

THAISS, W., SANNWALD, L., KLOTH, C., EKERT, K., HEPP, T., BÖSMÜLLER, H., KLAG, T., NIKOLAOU, K., HORGGER, M. & KAUFMANN, S. 2019. Quantification of Hemodynamic Changes in Chronic Liver Disease: Correlation of Perfusion-CT Data with Histopathologic Staging of Fibrosis. *Acad Radiol*, 26, 1174-1180.

2.2 Perfusions-CT-Bildgebungsprotokoll

Die Untersuchung aller Patienten wurde in einem 128-Zeilen Computertomographen

(Somatom Definition AS+, Siemens Healthineers, Forchheim) durchgeführt (Thaiss et al., 2019). Das CT-Protokoll umfasste eine initial durchgeführte native abdominelle low-dose CT zur Lokalisation der Leberpforte (40 mAs, 100 kVp, Schichtdicke 5,0 mm, Kollimation 128 x 0,6 mm, tube rotation time 0,5 s, pitch 0,6) (Thaiss et al., 2019).

Eine definierte scan range von 6,9 cm zur Abdeckung der z-Achse wurde benutzt, um einen Großteil der Leber zu erfassen. Im Anschluss erfolgte eine Perfusions-CT in adaptiver spiral scan Technik (80 kVp, 100120mAs - in Abhängigkeit des Patientengewichtes, Kollimation 64 x 0.6 mm mit z-flying focal spot und

26 Wiederholungen der CT der Leber in einer Gesamtzeit von 40 s) (Thaiss et al., 2019).

50 ml CT Kontrastmittel (Ultravist 370, Bayer Vital Leverkusen) wurden mit einer Flussrate von 5 ml/s intravenös substituiert gefolgt von einem 50 ml Bolus NaCl mit einer Flussrate von ebenfalls 5 ml/s (Thaiss et al., 2019). Die intravenöse Applikation erfolgte über eine dual-head Einspritzpumpe (Stellant, Medtron, Saarbrücken) (Thaiss et al., 2019). Es wurde eine Startverzögerung von 7 Sekunden verwendet (Thaiss et al., 2019).

Axiale Bilder mit einer Schichtdicke von 3 mm wurden ohne Überschneidung aus den Rohdaten der Perfusions-CT rekonstruiert. Hierfür wurde der weiche Weichteil-Kernel (B10f) verwendet (Thaiss et al., 2019).

Sowohl die angenommene CTDIvol für die Perfusions-CT, in welcher der volumetrische Scan durchgeführt wurde, als auch das korrespondierende Dosislängenprodukt wurden aufgezeichnet (Thaiss et al., 2019).

2.3 Modell zur Berechnung der Perfusionsparameter

2.3.1 Maximum Slope Modell

Das Maximum Slope Modell ist eine Kompartimentanalyse. Sobald das Kontrastmittel das zu untersuchende Organ oder Gewebe über ein zuführendes arterielles Gefäß erreicht, beginnt es, sich gleichmäßig in den Blutgefäßen und dem Extrazellulärraum zu verteilen. Kurze Zeit später beginnt bereits die Drainage des Kontrastmittels über eine abführende Vene. Die Perfusion wird als Maximum Slope Model über die maximale Steigung (Maximum Slope) und die maximale Höhe (Peak Height) berechnet. Für den Maximum Slope werden aus den TDCs des arteriellen Zustroms und des venösen Abflusses Integrale gebildet, mit deren Hilfe die KM-Konzentration im zu untersuchenden Organ oder Gewebe anhand folgender Formel errechnet werden kann:

$$\frac{F}{V} = \frac{c(t)}{\int_0^t a(t)dt - \int_0^t v(t)dt}$$

wobei F / V die Perfusion und c die KM-Konzentration im Gewebe darstellt. Nachteile des Maximum Slope sind die langen Untersuchungszeiten und die damit verbundene Strahlenbelastung, da die TDCs zur Berechnung komplett sein müssen.

Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich daraus, dass es fast unmöglich ist, die Iodkonzentration gleichzeitig in Arterie, Vene und Gewebe zu überwachen. Aus diesem Grund nimmt man an, dass zum Zeitpunkt der Messung der venöse Abfluss noch nicht begonnen hat, oder für einen kurzen Zeitraum zu vernachlässigen ist. Mit dieser Annahme ist es ausreichend, nur die arterielle TDC zu verwenden. Damit lässt sich die Formel entscheidend vereinfachen:

$$\frac{F}{V} = \frac{c(t)}{\int_0^t a(t)dt}$$

Diese Annahme gilt nun auch für das Maximum der arteriellen TDC. Hiermit lässt sich mittels der maximalen KM-Aufnahme im Gewebe und dem Zeitpunkt der maximalen KM-Aufnahme im Gewebe die Peak Height berechnen:

$$\frac{F}{V} = \frac{c(t)|_{max}}{\int_0^{t_{max}} a(t)dt}$$

Fasst man die beiden Modelle zusammen, so erhält man das Maximum Slope Model. Ergibt sich die Perfusion als Ergebnis aus dem Quotienten des maximalen Anstieges der Gewebs-TDC und der maximalen arteriellen KM-Anreicherung:

$$Perfusion = \frac{\text{Maximum Slope Tissue TDC}}{\text{Maximum arterial Enhancement}}$$

Ein Vorteil des kombinierten Modells ist, dass einerseits die Informationen der venösen TDC zur Berechnung der Perfusion nicht notwendig sind. Darüber hinaus können die Untersuchungszeiten wesentlich verkürzt und auf eine Phase des Atemanhaltens beschränkt werden, da nur der Spitzengradient der Gewebskurve und die maximale arterielle KM-Anreicherung akquiriert werden müssen.

Von Nachteil sind das eventuell höhere Rauschen (Noise) und die sehr kurzen Scanintervalle von weniger als einer Sekunde, da sonst die maximale arterielle Anreicherung oder der maximale Gewebeanstieg verpasst werden könnten. Die starke Abhängigkeit von Bolusvolumen, Injektionsrate und Herzzeitvolumen machen die Planung und Durchführung der Aufnahme komplizierter und erhöhen das Risiko, keine aussagekräftigen Bilder zu erhalten.

2.3.2 Lebermodell

Eine Perfusions-CT der Leber ist komplex, da diese sowohl arteriell (über die A. hepatica), als auch portalvenös (über die V. portae) mit Blut versorgt wird. Aus diesem Grund muss die Gesamt-TDC der Leber in eine arterielle und eine portalvenöse TDC unterteilt werden. Beide werden einzeln mittels des Maximum Slope Modells berechnet. Hierfür setzt man ROIs in die Aorta, die Milz und die Pfortader. Zur Abgrenzung der arteriellen von der portalvenösen Anreicherung wird die maximale Anreicherung (Peak Height) in der Milz herangezogen. Die arterielle hepatische TDC stellt den ersten Teil der gesamtheptischen Leber-TDC dar. Um die arterielle hepatische TDC von der gesamtheptischen TDC zu erhalten, wird zusätzlich zur TDC der Aorta die TDC der Milz hinzugezogen. Hierfür wird angenommen, dass das applizierte Kontrastmittel gleichzeitig arteriell an Leber und Milz ankommt und die beiden Organe auch gleich schnell passiert. Die venöse hepatische TDC wird mittels der gesamtheptischen TDC unter Hinzunahme der TDC der Pfortader errechnet. Die TDC der Milz wird solange normalisiert, bis sie dieselbe Steigung wie der arterielle Teil der gesamtheptischen TDC hat. Wenn man nun die normalisierte Milz-TDC von der gesamt-

hepatischen TDC abzieht, so erhält man die portalvenöse TDC. Ermittelbare Werte des Lebermodells sind ALP, PVP und HPI.

2.4 Bildauswertung und quantitative Beurteilung der Perfusion

Zur Perfusionsanalyse wurden die Bilder der Perfusions-CT an eine geeignete Workstation (Syngo MMWP, VE 36A, Siemens Healthineers) transferiert. Dort erfolgte das Post-Processing des Datensatzes, wofür zuerst eine Bewegungs- und Rauschkorrektur der Datensätze durchgeführt wurde. Im Anschluss wurden zur Unterscheidung von arterieller und venöser Phase Regions of Interest (ROI) in Aorta abdominalis, Pfortader und die Milz gesetzt. Nach Berechnung der funktionellen 3D-Karten für die einzelnen Perfusionsparameter wurden jeweils 3 ROIs im linken und rechten Leberlappen platziert. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die einzelnen ROIs nur Leberparenchym einschließen und intrahepatische Läsionen sowie Gefäße vermieden werden. Sowohl das Setzen der ROIs als auch die weiterführende Auswertung erfolgte getrennt durch drei unabhängige Untersucher (Thaiss et al., 2019).



Abbildung 1: MIP nach Postprocessing

2.5 Perfusionsparameter

Folgende quantitative Perfusionsparameter wurden in der Leber analysiert:

Arterial liver perfusion (ALP)

Portal venous perfusion (PVP)

Hepatic perfusion index (HPI)

Zur Bestimmung von ALP, PVP und HPI wurde eine Kompartimentanalyse verwendet. Aus den drei Einzelmessungen wurde jeweils deren Standardabweichung bestimmt.

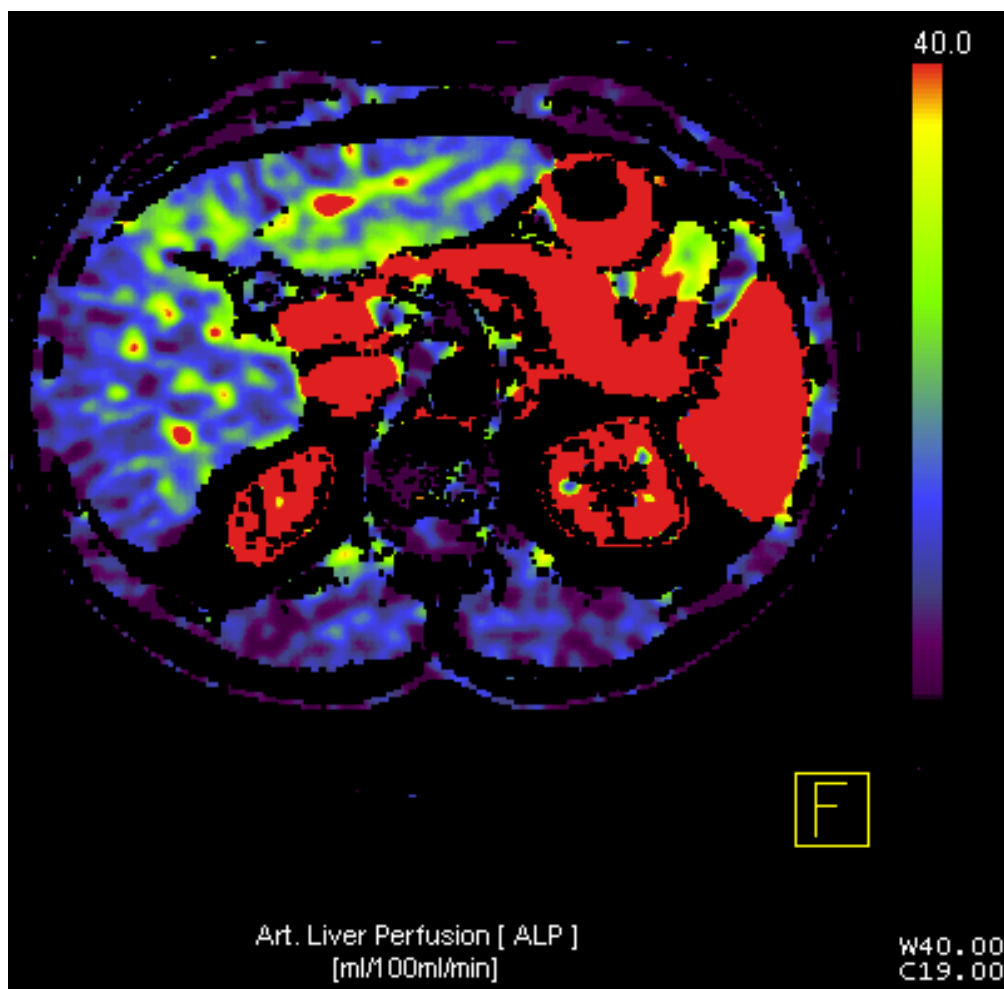


Abbildung 2: ALP nach Postprocessing

2.5.1 Berechnung der Perfusionsparameter

Die ALP errechnet sich aus dem maximalen Anstieg (maximum slope) der hepatischen Time-density curve (TDC) vor der maximalen Anreicherung (peak height) der Milz, welcher durch die maximale Anreicherung (peak height) der Aorta abdominalis geteilt wird.

Die PVP ergibt sich aus dem maximalen Anstieg der hepatischen TDC vor der maximalen Anreicherung der Milz, welcher durch die maximale Anreicherung der Pfortader geteilt wird.

Der HPI ist der Quotient aus ALP und PVP (s. Tabelle 5).

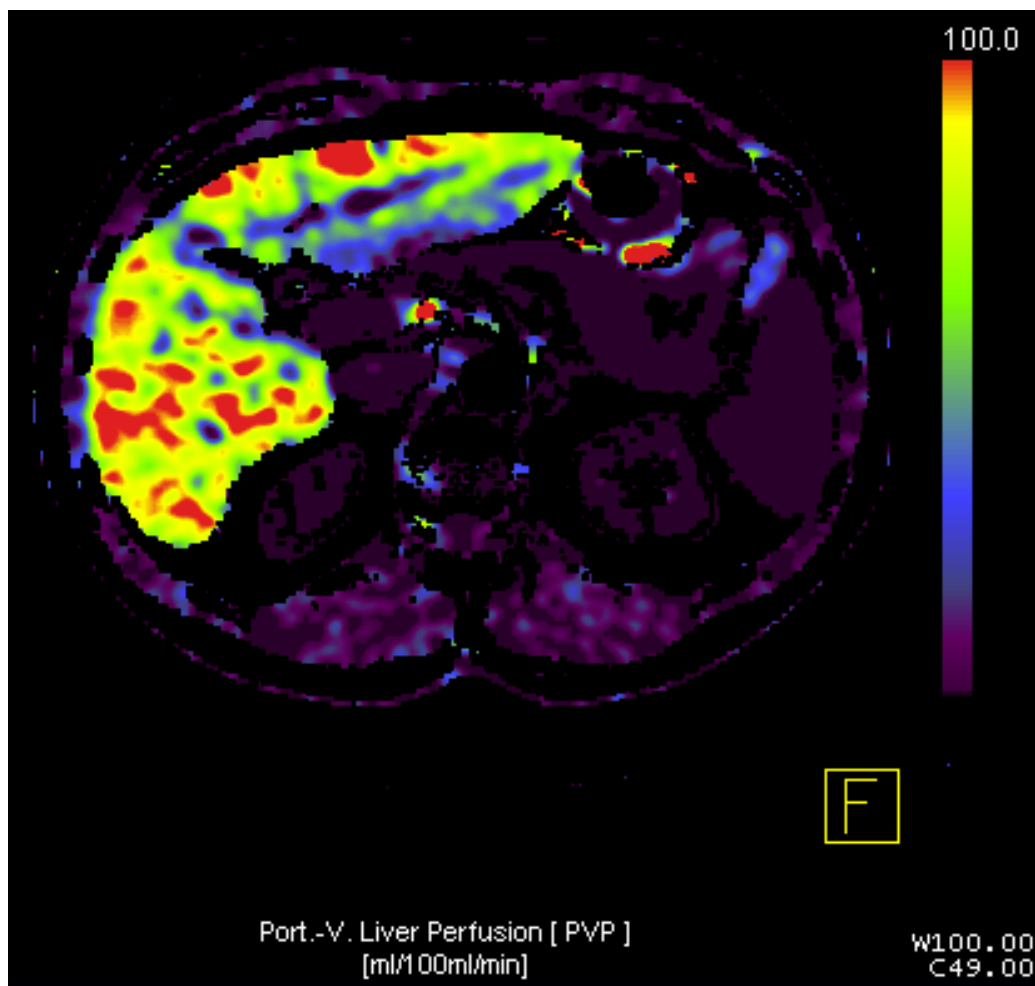


Abbildung 3: PVP nach Postprocessing

Tabelle 5: Berechnung der Perfusionsparameter

Perfusionsparameter	Formel	Einheit
Arterial liver perfusion	$ALP = \frac{\text{Max. Steigung Leber (arteriell)}}{\text{Max. Anreicherung Aorta}}$	[ml/100ml/min]
Portal venous perfusion	$PVP = \frac{\text{Max. Steigung Leber (portalvenös)}}{\text{Max. Anreicherung Pfortader}}$	[ml/100ml/min]
Hepatic perfusion index	$HPI = \frac{ALP}{ALP + PVP} \times 100\%$	[%]

2.6 Histologisches Staging

Die histologische Untersuchung des Lebergewebes erfolgte im Institut für Pathologie des Universitätsklinikum Tübingen. Nach erfolgter operativer Entnahme wurden die Proben hier angeliefert. Es erfolgten eine initiale makroskopische Begutachtung und ein makroskopischer Zuschnitt (Pathologie, 2016). Im Anschluss wurden die Proben nach Protokoll FB-HIS-018_1 in mehreren Stufen mit Ethanol entwässert, über das Zwischenmedium Xylol für die Paraffineinbettung vorbereitet und schließlich mit Paraffin ausgegossen (Pathologie, 2016). Im nächsten Schritt erfolgte die Herstellung der Gewebsschnitte von in der Regel 2 – 2,5 µm Schichtdicke mittels Rotations- und Schlittenmikrotomen, welche im Anschluss auf den Objektträger aufgezogen wurden (Pathologie, 2016). Für die im Rahmen dieser Studie durchgeführte histologische Beurteilung des Lebergewebes erfolgten anschließend mehrere Färbungen im Färbeautomaten Sakura Tissue-Tek Prisma nach Arbeitsanweisung AA-HIS-007. Die genauen institutsinternen Prozessanweisungen der einzelnen Färbungen folgen in Klammern. Bei den Färbungen handelte es sich um Hämatoxilin-Eosin-Färbung (RPH-HIS-001_1), eine Perjodsäure-Schiffs-Reagenz-Reaktion (RPH-HIS-

002_1), eine Fe-Reaktion (RPH-HIS-005_1), sowie eine Masson Tri-chrom-Färbung (RPH-HIS-006_1). Nach Fertigstellung der Präparate erfolgte eine Begutachtung mittels Durchlichtmikroskopie durch einen auf dem Gebiet erfahrenen Facharzt für Pathologie. Klassifiziert wurde der Fibrosegrad der hergestellten Proben anhand des Ishak-Scores.

2.7 Statistische Auswertung

Die Übersichtsstatistik der gemessenen Leberperfusionswerte (ALP, PVP und HPI) sind als Mittelwerte und Range aus den drei unabhängigen Messungen, jeweils aus dem linken und rechten Leberlappen angegeben. Zur Detektion statistischer Unterschiede zwischen den Fibrose-Graden wurde eine einfaktorische Varianzanalyse (one-way ANOVA) gewählt. Zur Korrelationsanalyse wurde der Pearson's Koeffizient gewählt. Die Übereinstimmung verschiedener Auswerter wurde mittels des Intraklassen-Korrelationskoeffizient (Intraclass correlation coefficient, ICC) und wiederholter ANOVA bestimmt. Die Messwerte wurden mittels Bonferroni Korrektur für multiples Testen adaptiert. P Werte < 0.05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

Die Kalkulationen wurden mittels Prism 7 (GraphPad Software, La Jolla California USA) für Korrelationsanalyse und ANOVA, bzw. mit MedCalc Statistical Software version 12.6.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) für ICC und wiederholter ANOVA durchgeführt.

3 Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits publiziert (Thaiss et al., 2019).

In die Studie eingeschlossen wurden über einen Zeitraum von 3 Jahren insgesamt 41 Patienten. Es handelte sich hierbei um 30 Männer und 11 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 66 Jahren bei einer Spanne von 50 bis 88 Jahren. Die Auswertung erfolgte retrospektiv. Alle Patienten hatten eine bekannte chronische Lebererkrankung und wurden nach erfolgter Perfusionscomputertomographie entweder Leberteilreseziert oder Lebertransplantiert.

Die chronische Lebererkrankung resultierte im Patientenkollektiv aus verschiedenen Ursachen. Die größte Gruppe von insgesamt 27 Patienten hatte entweder eine Hepatitis B- oder Hepatitis C Infektion (HBV n = 4, HCV n = 23), die zweite große Gruppe stellten die Fettlebererkrankungen mit chronischem Alkoholabusus (n = 12) und nichtalkoholischer Steatohepatitis (n = 2) dar.

Tabelle 6: Ätiologien der Leberzirrhose

Ätiologie	Patientenzahl
Hepatitis B	4
Hepatitis C	23
ASH	12
NASH	2
Gesamt	41

THAISS, W., SANNWALD, L., KLOTH, C., EKERT, K., HEPP, T., BÖSMÜLLER, H., KLAG, T., NIKOLAOU, K., HORGER, M. & KAUFMANN, S. 2019. Quantification of Hemodynamic Changes in Chronic Liver Disease: Correlation of Perfusion-CT Data with Histopathologic Staging of Fibrosis. *Acad Radiol*, 26, 1174-1180.

Da die Perfusionscomputertomographie bei Verdacht auf - beziehungsweise zum Ausschluss eines HCC vor Lebertransplantation - durchgeführt wurde, zeigten 28 von 41 Patienten ein lokalisiertes HCC nach Milan-Kriterien ohne vorher einer regionalen oder systemischen Therapie zugeführt worden zu sein. Bei den übrigen 13 Patienten wurde weder im Rahmen der Bildgebung noch nach histologischer Aufarbeitung des Leberresektates ein HCC entdeckt.

Leberresektionen erfolgten bei umschriebenem HCC mit Resektabilität.

Die Indikationsstellung für die Lebertransplantation erfolgte entweder auf dem Boden einer fortgeschrittenen Leberzirrhose oder bei nicht-resektablem HCC nach Milan-Kriterien.

Von den 41 eingeschlossenen Patienten entsprachen insgesamt 19 Patienten einem Schweregrad der Leberzirrhose von Child A, 17 Patienten wurden als Child B eingruppiert und 5 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Studie eine Leberzirrhose Child C.

Der MELD-Score variierte zwischen 7 und 28 Punkten.

In der histologischen Aufarbeitung fand sich bei 10 Patienten eine Leberfibrose (Ishak F3, n = 10), bei 5 Patienten eine inkomplette Leberzirrhose (Ishak F5, n = 5) und bei 26 Patienten eine komplette Leberzirrhose (Ishak F6, n = 26).

Die durch die Perfusionscomputertomographie bedingte Strahlenexposition belief sich im Mittel auf einen CTDIvol $61,2 \pm 12,7 \text{ mSV} \times \text{mGy}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ und ein Dosislängenprodukt von $1105 \pm 251,8 \text{ mGy} \times \text{cm}^{-1}$.

3.1 Perfusionsparameter ALP, PVP und HPI

Die Auswertung der Perfusionscomputertomographie erfolgte durch 3 verschiedene Untersucher, welche ihre ROIs unabhängig voneinander in beide Leberlappen positionierten. Die ermittelten Werte zeigten eine gute Übereinstimmung der Untersucher mit einer ICC von 0,94 (95% - Konfidenzintervall: 0,93 – 0,95). Überprüfungen mittels ANOVA ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Untersuchern ($p = 0,87$).

Patienten mit Leberfibrose (F3) hatten eine mittlere PVP von $69,5 \pm 23,7$ ml/100 ml/min (Range 26,0 - 114,6 ml/100 ml/min). Die mittlere ALP betrug bei den F3-Patienten $14,5 \pm 7,5$ ml/100 ml/min (Range 2,5 - 29,5 ml/100 ml/min), der HPI lag im Mittel bei $19,1 \pm 10,7$ % (Range 6,9 - 52,8 %).

Tabelle 7: Ergebnis der Perfusionsparameter

Perfusionsparameter	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
ALP [ml/100ml/min] F3	2,5	29,5	14,5	7,5
ALP [ml/100ml/min] F5	10,5	26,4	18,2	4,3
ALP [ml/100ml/min] F6	4,4	52,0	17,8	9,6
PVP [ml/100ml/min] F3	26,0	114,6	69,5	23,7
PVP [ml/100ml/min] F5	7,1	86,7	52,9	25,7
PVP [ml/100ml/min] F6	6,3	112,0	46,4	24,8
HPI [%] F3	6,9	52,8	19,1	10,7
HPI [%] F5	12,2	87,0	38,5	24,3
HPI [%] F6	5,0	93,2	43,4	25,8

THAISS, W., SANNWALD, L., KLOTH, C., EKERT, K., HEPP, T., BÖSMÜLLER, H., KLAG, T., NIKOLAOU, K., HORGER, M. & KAUFMANN, S. 2019. Quantification of Hemodynamic Changes in Chronic Liver Disease: Correlation of Perfusion-CT Data with Histopathologic Staging of Fibrosis. *Acad Radiol*, 26, 1174-1180.

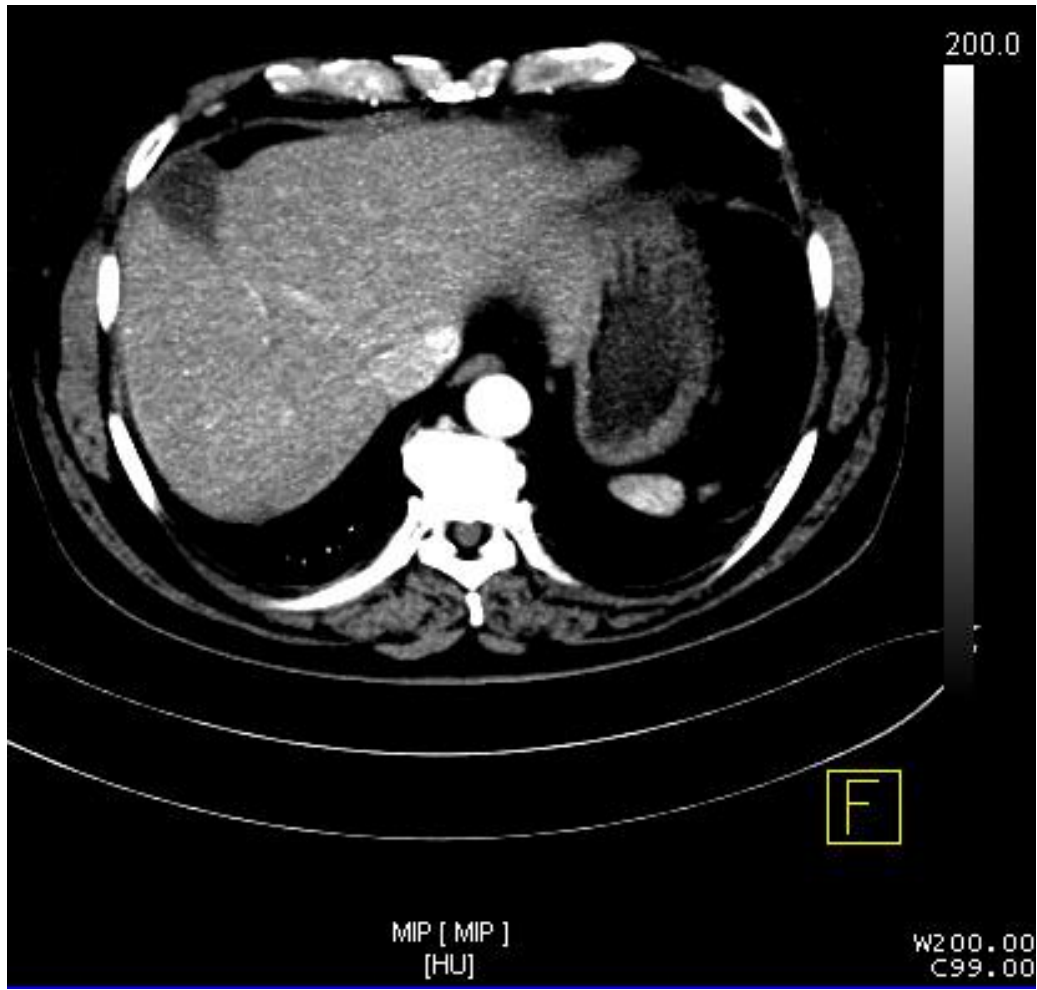


Abbildung 4: MIP bei Fibrose Grad F6 nach Ishak

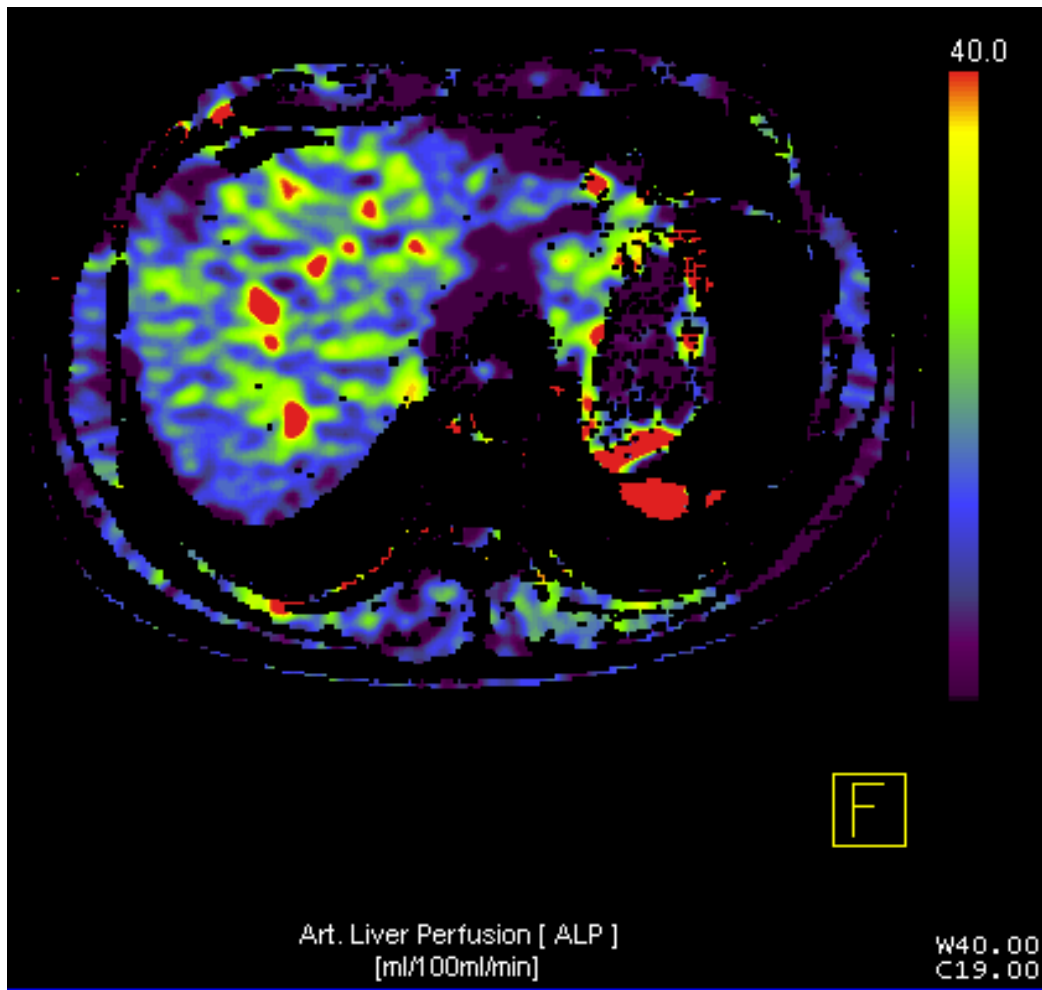


Abbildung 5: ALP bei Fibrose Grad F6 nach Ishak

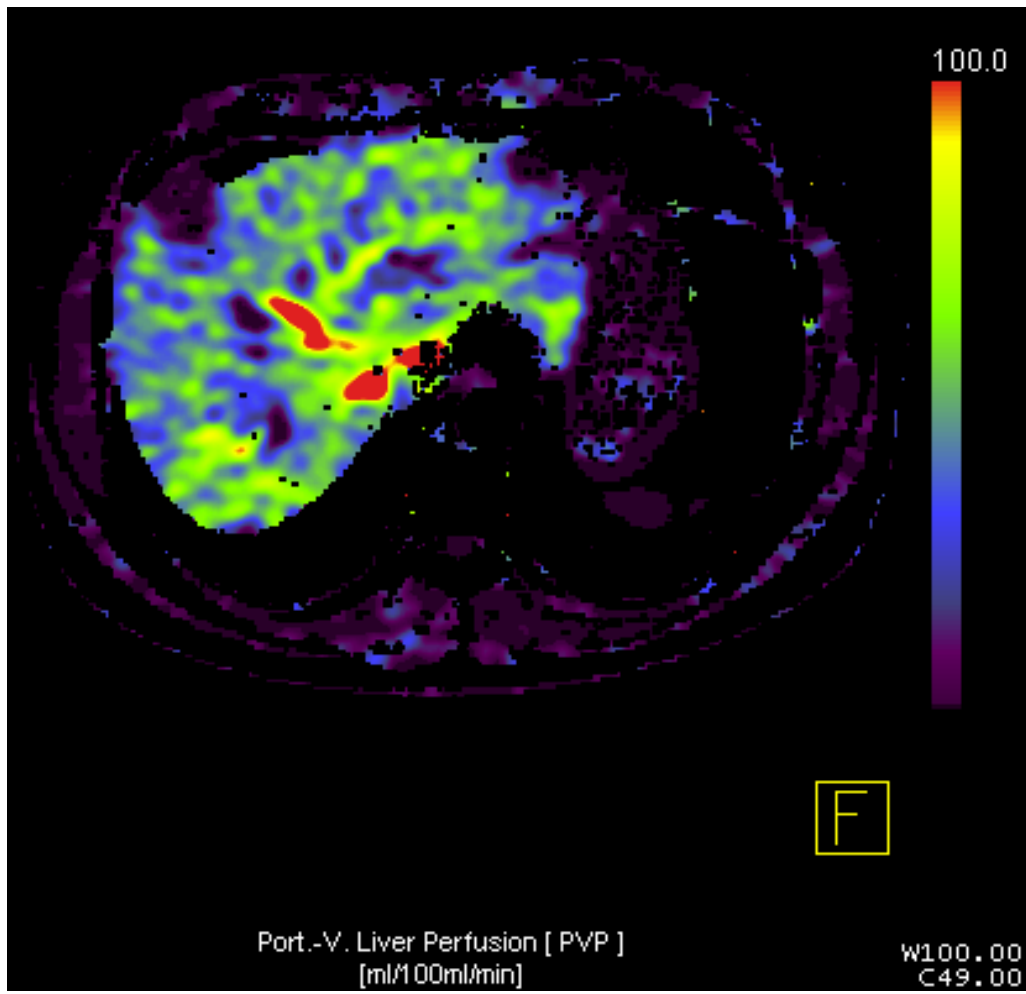


Abbildung 6: PVP bei Fibrose Grad F6 nach Ishak

Patienten mit einer inkompletten Leberzirrhose, analog dem Stadium F5 nach Ishak, wiesen eine mittlere PVP von $52,9 \pm 25,7$ ml/100 ml/min (Range 7,1 – 86,7 ml/100 ml/min) auf. Die ALP lag für die F5-Patienten im Mittel bei $18,2 \pm 4,3$ ml/100 ml/min (Range 10,5 – 26,4 ml/100 ml/min) und der mittlere HPI betrug $38,5 \pm 24,3$ % (Range 12,2 – 87,0 %).

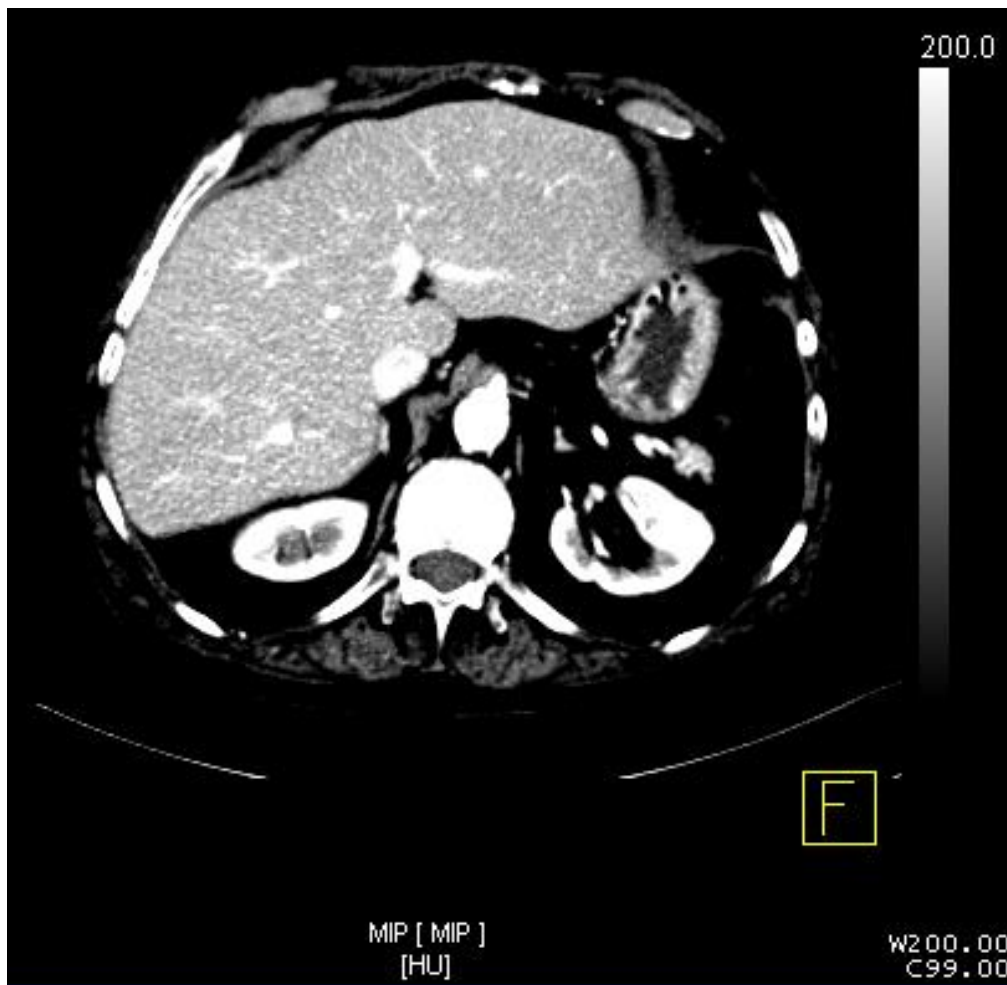


Abbildung 7: MIP bei Fibrose Grad F5 nach Ishak

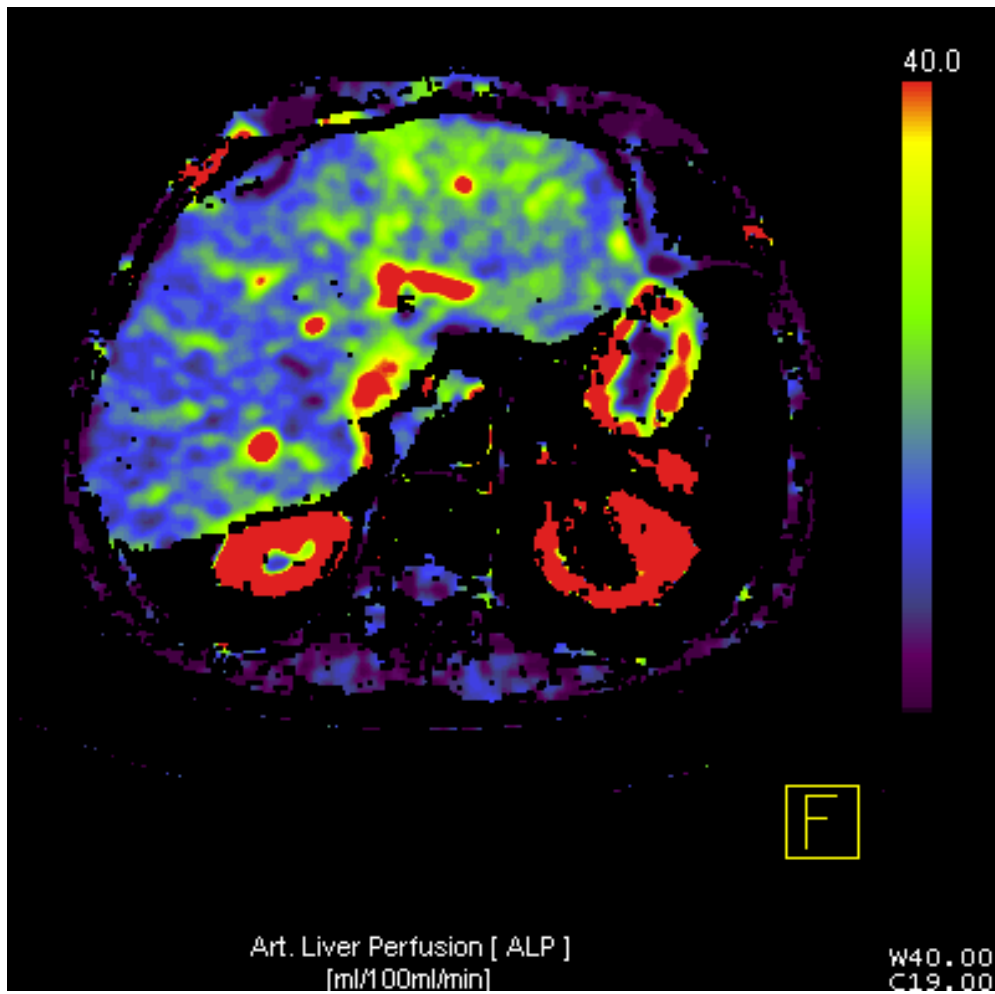


Abbildung 8: ALP bei Fibrose Grad F5 nach Ishak

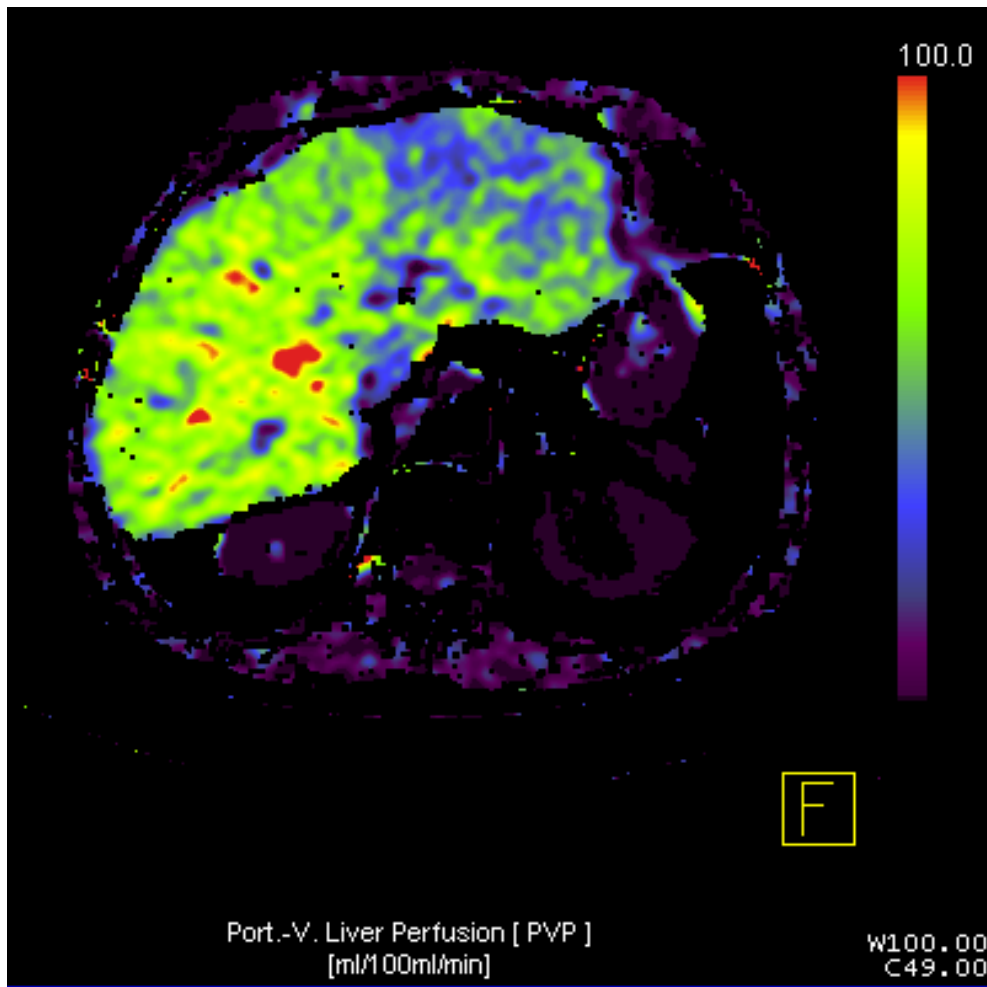


Abbildung 9: PVP bei Fibrose Grad F5 nach Ishak

Bei den Patienten mit kompletter Leberzirrhose (Ishak F6) fanden wir eine mittlere PVP von $46,4 \pm 24,8$ ml/100 ml/min (Range 6,3 - 112,0 ml/100 ml/min) (Thaiss et al., 2019). Die ALP betrug hier im Mittel $17,8 \pm 9,6$ ml/100 ml/min (Range 4,4 - 52,0 ml/100 ml/min), der mittlere HPI $43,4 \pm 25,8\%$ (Range 5,0 - 93,2 %).

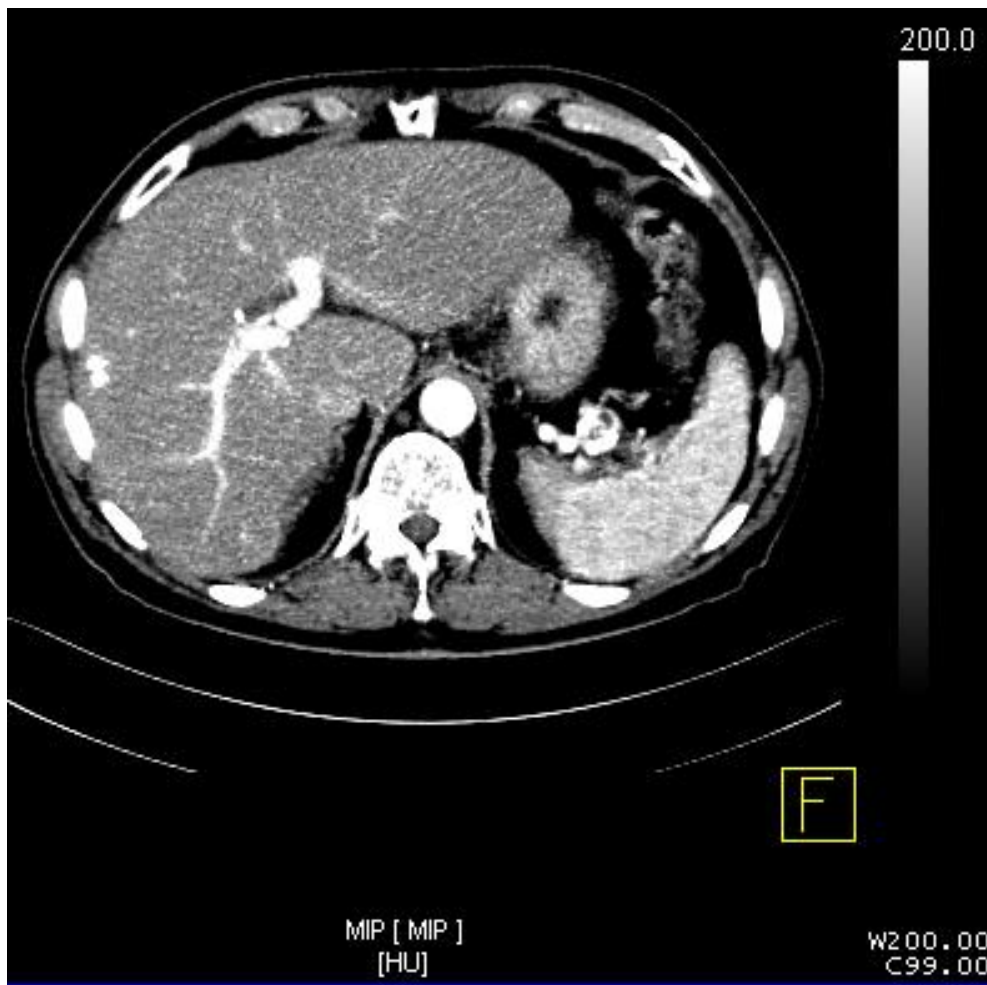


Abbildung 10: MIP bei Fibrose Grad F3 nach Ishak

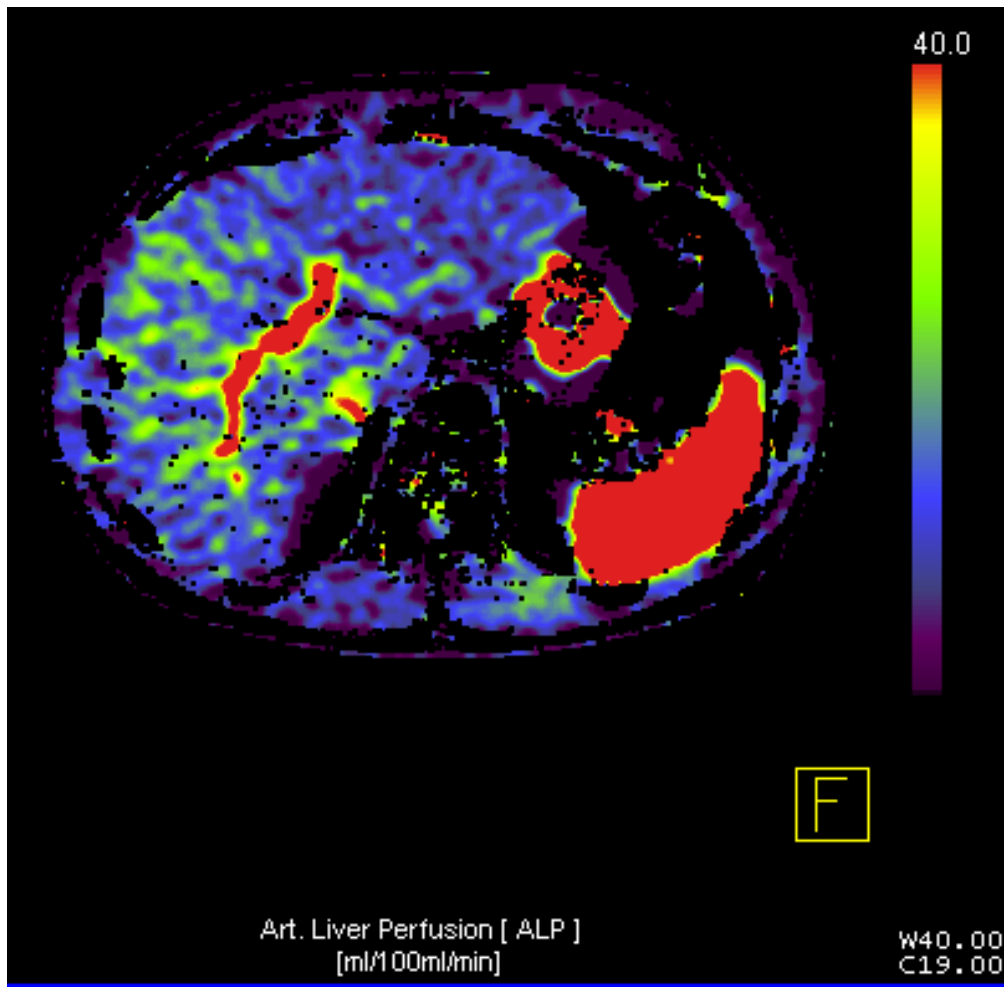


Abbildung 11: ALP bei Fibrose Grad F3 nach Ishak

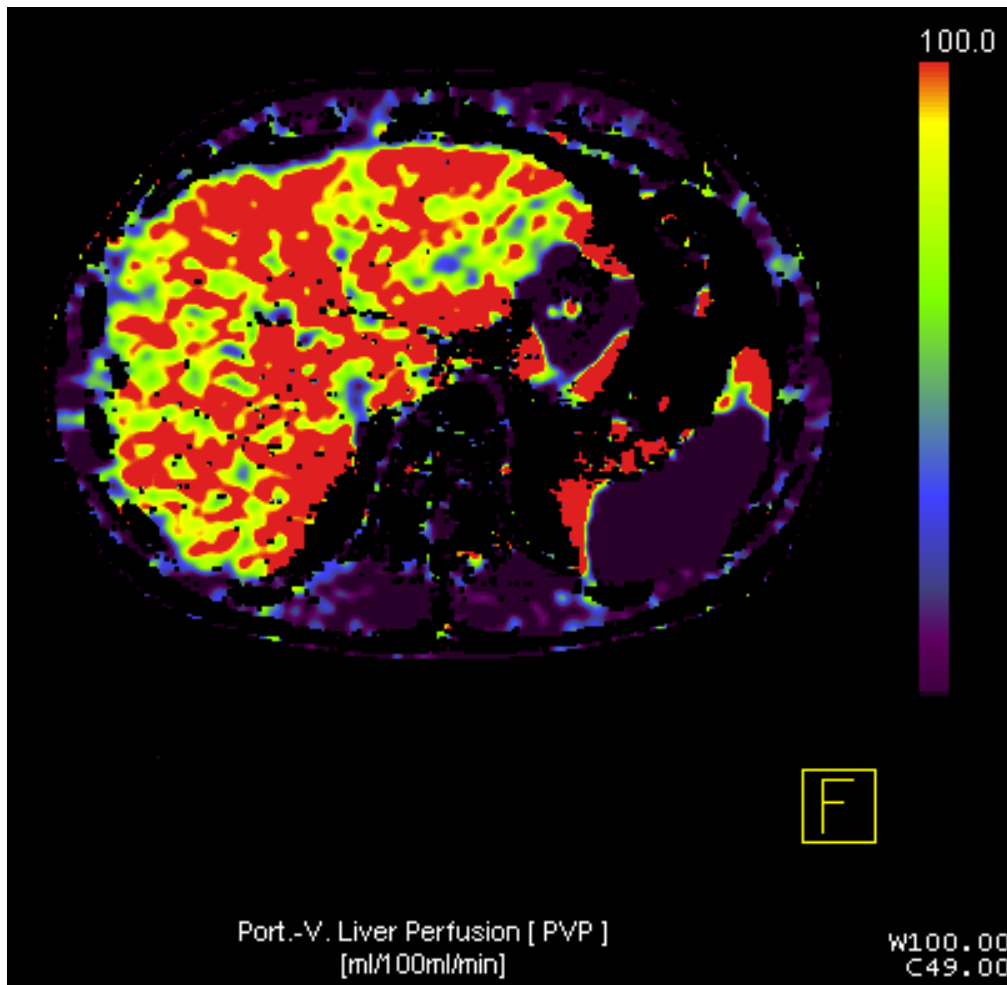


Abbildung 12: PVP bei Fibrose Grad F3 nach Ishak

In Zusammenschau der Perfusionsmuster der einzelnen Patientengruppen sahen wir bei Patienten mit inkompletter Leberzirrhose (F5) und kompletter Leberzirrhose (F6) signifikant niedrigere PVP-Werte als bei der Leberzirrhose (F3); ($F = 15, p < 0,0001$). Zwischen den Zirrhosegruppen F5 und F6 fanden wir keine signifikanten Unterschiede.

Auch der HPI offenbarte signifikante Unterschiede zwischen der Fibrose (F3) auf der einen Seite und den Zirrhosestadien (F5/F6) auf der anderen Seite ($F = 20, p < 0,0001$). Der Vergleich zwischen den beiden Zirrhosestadien (F5/F6) ergab erneut keine signifikanten Unterschiede.

Bei der ALP waren die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant ($F = 3, p = 0,15$).

3.2 Laborparameter, klinische Parameter und Serumindex der Fibrose

Hinsichtlich der allermeisten Laborparameter fanden wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Dies galt unter anderem auch für das Serumbilirubin (F3 $0,68 \pm 0,39$ mg/dl; F5 $1,42 \pm 1,04$ mg/dl; F6 $1,67 \pm 1,22$ mg/dl, $p = 0,06$) und den APRI-Index (F3 $0,17 \pm 0,07$; F5 $0,60 \pm 0,70$; F6 $1,76 \pm 3,71$, $p = 0,71$).

Lediglich in der Thrombozytenzahl gab es signifikante Unterschiede zwischen der Fibrose (F3) und der kompletten Zirrhose (F6) ($F3\ 205,300 \pm 80,280$ / ml, $F6\ 110,500 \pm 54,240$ / ml, $F = 7,6$ $p = 0,017$).

Sowohl bei den Parametern aus der Auswertung der Perfusionscomputertomographie als auch beim histologischen Fibrosegrading gab es keine signifikante Korrelation mit den Laborparametern, den Serummarkern wie dem APRI-Index und den klinischen Scores in Form von Child-Pugh-Score und MELD-Score.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei es bei fortschreitender Fibrosierung zu einer signifikanten Abnahme der PVP und zu einer signifikanten Zunahme des HPI kommt. Die ALP veränderte sich nicht signifikant. Auch seitens der Laborparameter gab es in dieser Studie keine relevanten signifikanten Korrelationen. Der APRI stieg mit zunehmendem Fibrosegrad an und es war eine Differenz zwischen Fibrose und kompletter Zirrhose in unserem Patientenkollektiv zu erkennen. Diese Differenz zeigte sich jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 8: Ergebnisse der Laborparameter

Laborparameter	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Albumin [g/dl] F3	2,20	4,40	3,26	0,80
Albumin [g/dl] F5	2,90	4,20	3,76	0,52
Albumin [g/dl] F6	2,00	4,70	3,37	0,74
Bilirubin [mg/dl] F3	0,30	1,30	0,68	0,39
Bilirubin [mg/dl] F5	0,40	2,90	1,42	1,04
Bilirubin [mg/dl] F6	0,40	4,80	1,67	1,22
INR F3	0,90	1,30	1,09	0,13
INR F5	0,90	1,20	1,08	0,13
INR F6	1,00	2,20	1,24	0,24
Quick [%] F3	65,00	107,00	92,40	14,96
Quick [%] F5	73,00	120,00	91,60	19,03
Quick [%] F6	32,00	102,00	74,08	17,02
Thrombozyten [tausend/ μ l] F3	87,00	320,00	205,30	80,28
Thrombozyten [tausend/ μ l] F5	69,00	294,00	157,60	94,00
Thrombozyten [tausend/ μ l] F6	35,00	233,00	110,50	52,24
Kreatinin i.S. [mg/dl] F3	0,50	2,20	1,14	0,55
Kreatinin i.S. [mg/dl] F5	0,50	1,30	0,96	0,30
Kreatinin i.S. [mg/dl] F6	0,40	4,10	0,94	0,70
GOT [U/l] F3	18,00	56,00	32,00	12,16
GOT [U/l] F5	27,00	125,00	57,80	39,18
GOT [U/l] F6	16,00	979,00	129,40	192,90
GPT [U/l] F3	11,00	55,00	28,50	15,91
GPT [U/l] F5	24,00	67,00	41,20	18,85
GPT [U/l] F6	21,00	513,00	95,31	113,30
LDH [U/l] F3	163,00	346,00	209,60	52,06
LDH [U/l] F5	172,00	304,00	248,00	56,39
LDH [U/l] F6	130,00	1874,00	311,50	334,30

THAISS, W., SANNWALD, L., KLOTH, C., EKERT, K., HEPP, T., BÖSMÜLLER, H., KLAG, T., NIKOLAOU, K., HORGER, M. & KAUFMANN, S. 2019. Quantification of Hemodynamic Changes in Chronic Liver Disease: Correlation of Perfusion-CT Data with Histopathologic Staging of Fibrosis. Acad Radiol, 26, 1174-1180.

Tabelle 9: Ergebnis des Serummarkers: APRI

Serummarker	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
AST/Platelet-Ratio F3	0,07	0,28	0,17	0,07
AST/Platelet-Ratio F5	0,13	1,81	0,60	0,70
AST/Platelet-Ratio F6	0,07	19,20	1,76	3,72

THAISS, W., SANNWALD, L., KLOTH, C., EKERT, K., HEPP, T., BÖSMÜLLER, H., KLAG, T., NIKOLAOU, K., HORGER, M. & KAUFMANN, S. 2019. Quantification of Hemodynamic Changes in Chronic Liver Disease: Correlation of Perfusion-CT Data with Histopathologic Staging of Fibrosis. Acad Radiol, 26, 1174-1180.

Tabelle 10: Ergebnisse der Scores

Scores	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Child-Pugh-Score F3	5,00	7,00	6,13	0,83
Child-Pugh-Score F5	5,00	8,00	5,80	1,30
Child-Pugh-Score F6	5,00	11,00	7,42	1,86
MELD-Score F3	7,00	15,00	10,56	2,83
MELD-Score F5	6,00	12,00	9,20	2,95
MELD-Score F6	6,00	28,00	11,73	4,60

THAISS, W., SANNWALD, L., KLOTH, C., EKERT, K., HEPP, T., BÖSMÜLLER, H., KLAG, T., NIKOLAOU, K., HORGER, M. & KAUFMANN, S. 2019. Quantification of Hemodynamic Changes in Chronic Liver Disease: Correlation of Perfusion-CT Data with Histopathologic Staging of Fibrosis. Acad Radiol, 26, 1174-1180.

4 Diskussion

Die Leberfibrose mit der Leberzirrhose als Endstadium stellt weltweit ein hohes sozioökonomisches und im Verlauf der letzten Jahrzehnte progredientes Problem im Gesundheitswesen dar. Aktuell erkranken in Europa jedes Jahr 250 von 100.000 Menschen neu an einer Leberzirrhose, unabhängig von der Genese (Herold, 2018). In den Industrieländern stellt mit ca. 55% der Erkrankungen vor allem der Alkoholabusus ein großes Problem dar (Herold, 2018).

Allein zwischen 1980 und 2005 fand in Deutschland eine knappe Verdoppelung der Zahl der Todesfälle aufgrund einer äthyltoxischen Leberzirrhose von 5 auf 9,9 pro 100.000 Einwohner statt, die anderen Ätiologien noch nicht eingerechnet (Wiegand and Berg, 2013a).

Gerade in den fortgeschrittenen Stadien stellen Blutungskomplikationen im Allgemeinen, aber auch bei der invasiven Diagnostik, ein großes Problem dar (Herold, 2018).

Umso wichtiger ist es, nicht-invasive Methoden der Graduierung einer Leberfibrose beziehungsweise Zirrhose zu etablieren. Das Ziel muss sein, eine transkutane Leberbiopsie zur Histologiegewinnung als aktuellem Goldstandard in den meisten Fällen überflüssig zu machen. Auch die anderen Probleme der histologischen Diagnostik könnten so umgangen werden.

Ein großer Nachteil der Leberbiopsie sind die prozeduralen Risiken für den Patienten. Abgesehen von passageren periinterventionellen Begleiterscheinungen wie Schmerzen und Übelkeit, kann es auch zu schwerwiegenden Komplikationen kommen.

Die wichtigsten hierbei zu nennenden Komplikationen sind die oben bereits erwähnten Blutungen bis zum hämorrhagischen Schock und der Notwendigkeit einer operativen Blutstillung. Des Weiteren Infektionen durch das Eröffnen der Haut als Infektionsschutzbarriere mit möglicher Peritonitis und konsekutivem septischem Schock oder paralytischem Ileus. Ferner stellen auch das Ver-

schleppen von Tumorzellen mit konsekutiver peritonealer Aussaat eines eventuell punktierten Tumors bei nicht vorbekannter Peritonealkarzinose sowie die Verletzung anderer Abdominalorgane (insbesondere des Darmes) mit möglichen Folgekomplikationen potenzielle Komplikationen dar (Strassburg and Manns, 2006).

Auch die Interobservervariabilität kann ein Problem darstellen, wenn verschiedene Untersucher anhand eines identischen Präparates verschiedene Stadieneinteilungen vornehmen. In einer Studie zur Beurteilung der Interobserver-Variabilität bei der Untersuchung der Leberfibrose mittels Leberbiopsie aus dem Jahr 2017 fanden die Autoren Pavlides et al. eine deutliche bis starke Übereinstimmung bei der Interobservervariabilität ($\kappa = 0,57 - 0,67$) für die Klassifikation nach Ishak und eine deutliche Übereinstimmung ($\kappa = 0,47 - 0,57$) für den Score des NASH CRN (Non-alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network) (Pavlides et al., 2017). Auch German et al. fanden 2018 eine deutliche Übereinstimmung bei der Interobservervariabilität ($\kappa = 0,55$) (German et al., 2018).

Ein weiterer Nachteil der Leberbiopsie ist der Sampling Error. Ratziu et al. stellten am Beispiel der NASH fest, dass Läsionen diffus und ungleich im Leberparenchym verteilt sind (Ratziu et al., 2005). Dieses kann bei Untersuchung eines nur sehr kleinen umschriebenen Areals, wie es im Rahmen einer Biopsieentnahme erfolgt, sowohl zu deutlichen Fehldiagnosen als auch zu ausgeprägten Ungenauigkeiten beim Staging der Erkrankung führen (Ratziu et al., 2005). So wurde der beste zu erreichende negativ prädiktive Wert für die NASH bei 0,74 angegeben (Ratziu et al., 2005). Bei 6 von 17 Patienten mit mittelgradiger Leberfibrose wurde in einer Biopsie keine oder nur eine leichtgradige Fibrose entdeckt, was eine Fehldiagnoserate von 35% bei allerdings sehr kleinem Kollektiv entspricht (Ratziu et al., 2005).

Auch Vuppalanchi et al. bestätigten das signifikante Risiko eines sampling Errors mittels transkutaner Leberbiopsie (Vuppalanchi et al., 2009). Hier zeigte sich, dass die Patienten einen höheren Fibrosescore zugewiesen bekamen, wenn 3 parallele Biopsien entnommen wurden. Genauer kam es zu einem signifikanten Anstieg von Steatose, Inflammation und Fibrose bei 3 anstelle von 2 Biopsien (Vuppalanchi et al., 2009).

Da der Fibroscore aber durchaus hinsichtlich einer Therapieentscheidung relevant sein kann (Vuppalanchi et al., 2009), sollte forciert nach einem alternativen Verfahren gesucht werden. Bei dem aktuellen Stand der Technik und den großen Fortschritten auf diesem Gebiet bietet sich hierfür ein nicht-invasives Verfahren an.

Das Universitätsklinikum Tübingen ist ein Haus der Maximalversorgung und überregionales Zentrum für viele Erkrankungen, so auch Erkrankungen der Leber, unter anderem des hepatozellulären Karzinoms. Da das hepatozelluläre Karzinom in den meisten Fällen auf dem Boden einer Leberzirrhose auftritt, so gibt es ein größeres Kollektiv an Zirrhosepatienten im Vergleich zu anderen Häusern.

Patienten mit Leberfibrose erhalten ohnehin CT-Untersuchungen zum Beispiel zum Ausschluss eines HCC oder anderer Pathologien. Hier war es das Ziel der vorliegenden Arbeit zu evaluieren, ob aus den routinemäßig gewonnenen Daten Rückschlüsse auf den Fibrosegrad erfolgen können.

Des Weiteren können mit der Perfusions-CT je nach Protokoll auch Aussagen über Nachbarorgane getroffen werden, beziehungsweise wird im Regelfall eine reguläre CT des Abdomens in der gleichen Sitzung angefertigt.

Unsere oben genannte retrospektive Studie, auf welcher diese Dissertation beruht, wurde mit 3 verschiedenen Readern durchgeführt (Thaiss et al., 2019). Hier kam es zu keinen signifikanten Unterschieden in der Interreadervariabilität (Thaiss et al., 2019). Das könnte daran liegen, dass es eine geringere Fehlerquelle bietet, wenn ROIs in eine farbige Karte der Leber eingezeichnet und die

korrespondierenden Werte errechnet werden. Letztlich sollte diesem Sachverhalt weiter auf den Grund gegangen werden.

An diese Studie wurden hohe Anforderungen hinsichtlich der histologischen Qualität der Fibrosegraduierung gestellt, da die Qualität einer radiologischen Korrelation mit dem Fibrose- und Zirrhosegrad eines Gewebes nur als verlässlich beziehungsweise repräsentativ gelten konnte, wenn die Aussagekraft hinsichtlich des Fibrosegrades locoregional und die Repräsentativität hinsichtlich des Gesamtorganes der Histologie von hoher Qualität waren. Dies erforderte größere Mengen Gewebe, idealerweise aus vielen verschiedenen Regionen des Organs.

Aus diesem Grunde wurden nur Patienten mit Leberteilresektion oder Lebertransplantation eingeschlossen. Deshalb kommt diese Studie nur auf ein quantitativ sehr limitiertes Patientenkollektiv. Insgesamt 41 Patienten im Zeitraum von Januar 2013 bis Januar 2016 (Thaiss et al., 2019).

Die oben bereits erwähnte Zielsetzung, anhand von regulär durchgeführten CT-Untersuchungen zusätzlich Aussagen zur Fibrosegraduierung treffen zu können, sollte über eine Korrelation zwischen dem histologischen Grad der Leberfibrose und den im Perfusions-CT nachweisbaren Veränderungen der intrahepatischen Perfusionsverhältnisse erfolgen.

So könnte in einem mittels Perfusions-CT eine nicht-invasive Graduierung des gesamten Leberparenchyms im Rahmen eines in der Routinediagnostik anwendbaren Untersuchungsprotokolls im klinischen Alltag erfolgen. Diese Anwendung würde einen schnellen, minimalinvasiven Ansatz darstellen, um in kurzer Zeit das gesamte Organ unter Umgehung der möglichen Komplikationen einer invasiven Diagnostik beurteilen zu können. Diese Implementierung war nicht Teil der aktuellen Studie, sondern steht als mögliche Folgestudie im Raum.

Die Perfusions-CT wurde gewählt, da es sich hierbei um ein in der Abdomendiagnostik etabliertes Verfahren handelt, welches bei uns im Hause, im Rahmen

des oben genannten Zentrums für HCC, auch regelhaft zur HCC-Diagnostik eingesetzt wird.

Der Eindruck aus den bisher mittels Perfusions-CT gesammelten Erfahrungen deckt sich mit dem aktuellen wissenschaftlichen Stand, dass sich der Gefäßquerschnitt der Leber mit fortschreitender Fibrosierung verringert und es im fortgeschrittenen Stadium zu einer erhöhten Arterialisierung und einem konsekutiven portalvenösen Rückstau mit den bekannten Folgekomplikationen ergibt.

Dieser Arbeit vorangegangene Studien konnten mittels Perfusions-CT intrahepatische Perfusionsunterschiede nachweisen. So postulierten Motosugi et al. 2012, dass bei Patienten mit einer Leberzirrhose im Vergleich zu Patienten ohne Leberzirrhose eine signifikant verminderte portalvenöse Perfusion aufgetreten sei (Motosugi et al., 2012). Allerdings handelte es sich in diesem Fall, wie bei unserer Studie, um eine relativ kleine Patientenzahl von ebenfalls 41 Patienten, wovon 21 eine Leberzirrhose aufwiesen (Motosugi et al., 2012). Diesen gegenüber standen 20 Personen ohne Leberzirrhose (Motosugi et al., 2012).

Ronot et al. konnten schon 2010 mittels Perfusions-CT an 52 Probanden mit Hepatitis C zeigen, dass schon in früheren Stadien (minimal – F1 vs. Intermediär – F2/3) Unterschiede in der Leberperfusion auftreten (Ronot et al., 2010). Hier hatte die PVP bereits signifikant abgenommen (Ronot et al., 2010). Ein Nachteil verglichen mit unserer Studie stellt die Tatsache dar, dass bei Ronot et al. nur Biopsien aus dem rechten Leberlappen entnommen wurden, wohingegen bei unserer Studie entweder das gesamte Organ oder größere Teile davon histologisch untersucht wurden (Thaiss et al., 2019).

In der Studie von van Beers et al. fand man ebenfalls signifikante Änderungen der hepatischen Perfusionsparameter bei insgesamt 34 Patienten, davon 18 mit Leberfibrose, welche sich einer Perfusions-CT unterzogen (Van Beers et al., 2001). Diese Änderungen korrelierten mit dem Schweregrad der Fibrose (Van Beers et al., 2001). Im Gegensatz zu unserer Studie kam es hierbei zu einer signifikanten Erhöhung der arteriellen Leberperfusion (Van Beers et al., 2001). Der große Nachteil an diese Studie ist die Tatsache, dass keine histologische

Sicherung des Fibrosegrades erfolgte (Thaiss et al., 2019, Van Beers et al., 2001).

Ippolito et al. fanden bei Patienten mit Leberzirrhose eine verminderte PVP und einen erhöhten HPI (Ogul et al., 2014, Ippolito et al., 2012). Hier zeigte sich allerdings auch eine erhöhte ALP wie in der Studie von van Beers (Van Beers et al., 2001, Ogul et al., 2014, Ippolito et al., 2012).

Auch andere Untersuchungsmodalitäten bestätigen diese Befunde. So konnten Leen et al. duplexsonographisch für Patienten mit Leberzirrhose eine signifikante Abnahme der hepatischen Gesamtpfusion ($p < 0,004$) bei gleichzeitig signifikant zunehmender arterieller ($p < 0,0001$) und signifikant abnehmender portalvenöser Perfusion ($p < 0,0001$) im Vergleich zu Probanden ohne Leberzirrhose zeigen (Leen et al., 1993).

Tsushima et al. fanden wiederum mittels Perfusions-CT eine erniedrigte portalvenöse Perfusion bei Patienten mit Leberzirrhose. Hier war die arterielle Leberperfusion jedoch identisch mit den Werten der gesunden Kontrollgruppe (Tsushima et al., 1999).

Da Patienten mit Frühformen der Leberzirrhose mangels Indikation bisher selten mittels Perfusions-CT untersucht wurden, ist hier, auf Grund der geringen Datenlage bei menschlichen Probanden, noch eine prospektive Studie hinsichtlich der Perfusionsveränderungen in den Frühstadien der Leberzirrhose an insgesamt 45 Hasen von Wang et al. zu erwähnen (Wang et al., 2015). Das Fibrose-Scoring erfolgte hier allerdings über die Klassifikation nach Batts-Ludwig (Batts and Ludwig, 1995, Wang et al., 2015). Hier fanden sich signifikante Unterschiede in ALP, PVP und HPI sowohl zwischen „Keine Fibrose (F0)“ und „milde Fibrose (F2)“ als auch zwischen „minimale Fibrose (F1)“ und „milder Fibrose (F2)“ (Wang et al., 2015). Ein signifikanter Unterschied zwischen „Keine Fibrose (F0)“ und „minimale Fibrose (F1)“ fand sich lediglich in der PVP (Wang et al., 2015).

Alles in allem lässt sich hier konstatieren, dass eine Leberzirrhose mit einer Abnahme der portalvenösen Perfusion einhergeht. Der Verlauf der arteriellen Perfusion ist derzeit anhand der aktuellen Studienlage noch nicht abschließend zu klären.

Je nach Studie werden hier sowohl gleichbleibende als auch zunehmende (Ippolito et al., Leen et al.) und selten abnehmende arterielle Perfusionsparameter, wie bei Miles et al., beschrieben (Miles et al., 1993, Ippolito et al., 2012, Leen et al., 1993). Unsere Studie, welche keine signifikante Änderung der ALP ergab, steht hier im Einklang zu den oben erwähnten Studien von Ronot et al. und Motosugi et al., die ebenfalls keine signifikante Änderung der ALP feststellen konnten (Motosugi et al., 2012, Thaïss et al., 2019, Ronot et al., 2010).

Für einen Erklärungsversuch hinsichtlich der in den Studien festgestellten Unterschiede sollten noch andere Kriterien zur Evaluation herangezogen werden. Die Ätiologie der Leberzirrhose oder die Anzahl histologischer Veränderungen, zum Beispiel die Anzahl der Septen und Regeneratknoten, könnten ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Änderung der hepatischen Perfusionsparameter nehmen. Auch der Grad der portalen Hypertension könnte für die Unterschiede in der Perfusion zwischen den einzelnen Studien verantwortlich sein (Thaïss et al., 2019). Hier wäre eine Studie sinnvoll, welche die hepatischen Perfusionsparameter mit dem quantifizierten Grad der portalen Hypertension korreliert (Thaïss et al., 2019). Wenn der Tierversuch von Wang et al. auf Menschen übertragbar ist, dann scheint es jedoch sehr wohl bereits in sehr frühen Stadien der Leberfibrose signifikante Änderungen in der hepatischen Perfusion zu geben, welche es sichtbar zu machen gilt.

Eine ebenfalls aus dem Bereich der Schnittbildgebung kommende nicht-invasive Alternative zur Perfusions-CT, welche aktuell in Studien gute diagnostische Ergebnisse erzielt, ist die MR-Elastographie (Low et al., 2016). Von Nachteil ist neben der Störanfälligkeit durch Erkrankungen, welche die Leberhärte beeinflussen, unter anderem die Untersuchungsdauer (Low et al., 2016). Eine Perfusionscomputertomographie dauert nur wenige Minuten und ist damit je nach Anzahl der gefahrenen Sequenzen teils deutlich kürzer als eine mag-

netresonanztomographische Untersuchung der Leber mit MR-Elastographie. Eine MR-Elastographiesequenz kann zwar in unter einer Minute akquiriert werden und somit gut in eine MR-Untersuchung integriert werden (Venkatesh et al., 2013). Eine durchschnittliche Untersuchung der Leber mittels Magnetresonanztomograph dauert jedoch 10 – 60 Minuten (Taouli, 2012-2019). Hier besteht ein deutlicher Vorteil für die Computertomographie sowohl was den Patientenkomfort und die damit verbundene Durchführbarkeit bei multimorbiden Patienten angeht, als auch was die Zahl an Untersuchungen pro Gerät und Tag betrifft.

Die in unserer Studie ebenfalls erhobenen klinischen Scores in Form des Child-Pugh-Scores und des MELD-Scores korrelierten in unserem Patientenkollektiv nicht mit den via Perfusions-CT erhobenen hepatischen Perfusionsparametern (Thaiss et al., 2019). Auch für die anderen erhobenen Laborparameter, inklusive Leberwerten, konnte keine Korrelation mit den hepatischen Perfusionsparametern nachgewiesen werden (Thaiss et al., 2019). Dies könnte dazu passen, dass die Leber eine sehr große Funktionsreserve hat und man Ausfallerscheinungen erst bemerkt, wenn die Fibrose sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befindet.

Als weiterer Score zur laborchemischen Korrelation wurde in unserer Arbeit der APRI verwendet.

Der APRI wurde ursprünglich als Score für Patienten mit Hepatitis C entwickelt, ist nach aktueller Studienlage aber auch für andere Ätiologien die Leberzirrhose einsetzbar (Thaiss et al., 2019, Cales et al., 2009).

Bei Cales et al., welcher den APRI auf 235 Patienten mit NAFLD (nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung) anwandte, lag die Rate an Fehlklassifikationen mittels APRI bei 16% ($p = 0,002$) (Cales et al., 2009).

Yilmaz et al. verwendeten den APRI für insgesamt 455 Patienten deren chronische Lebererkrankung entweder auf einer chronischen HBV-Infektion, HCV-Infektion oder NAFLD beruhten (Yilmaz et al., 2011). Sie konnten zeigen, dass der APRI sowohl bei der HCV-Infektion ($p = 0,0059$) als auch bei der NAFLD (p

= 0,0069) signifikant mit dem Fibrosegrad korrelierte (Yilmaz et al., 2011). Bei der HBV-Infektion konnte jedoch keine Korrelation hergestellt werden ($p = 0,1495$) (Yilmaz et al., 2011). Für Patienten mit einer HCV-Infektion erreichte der APRI in den frühen Fibrosegraden F1-F4 eine Sensitivität von 72,7% und eine Spezifität von 62,4% bei einem p -Wert $<0,01$ (Yilmaz et al., 2011). Die NAFLD kam immerhin noch auf eine Sensitivität von 60,0% und eine Spezifität von 73,3% (p ebenfalls $<0,01$) (Yilmaz et al., 2011). Die Autoren sprechen hier von einer akzeptablen Genauigkeit bei der HCV-Infektion und der NAFLD. Für das Fibrosescreening bei der HBV-Infektion sei der APRI jedoch nicht zu empfehlen (Yilmaz et al., 2011).

Sanvisens et al. untersuchten die Gültigkeit des APRI bei 1.313 Patienten mit chronischem Alkoholabusus von im Mittel 20 Jahren, wovon 18% zusätzlich eine HCV-Infektion aufwiesen (Sanvisens et al., 2018). Sie kamen zu dem Schluss, dass der APRI in der Lage ist, in diesem Patientenkollektiv die Leberzirrhose nicht-invasiv zu erfassen (Sanvisens et al., 2018). Besonders geeignet sei er bei Patienten mit HCV-Infektion und chronischem Alkoholabusus, welche sich synergistisch auf den Schweregrad der Leberzirrhose auswirken (Sanvisens et al., 2018).

Peleg et al. befassten sich ebenfalls mit dem APRI und kamen zu dem Ergebnis, dass der Score bei Patienten mit NAFLD schlechtere prädiktive Werte lieferte als bei Patienten mit HCV-Infektion (Peleg et al., 2017). Vor allem im Endstadium der Fibrose, also der inkompletten beziehungsweise der kompletten Zirrhose, lieferte der APRI eine gute Prädiktion. Allerdings zeigte der Score Schwächen bei der Unterscheidung der Stadien der mittelgradigen beziehungsweise fortgeschrittenen Fibrose (Peleg et al., 2017).

Eine Studie von El Serafy et al. kam zu dem Ergebnis, dass der APRI eine bessere Vorhersagesicherheit hinsichtlich der Leberzirrhose im Vergleich zur fortgeschrittenen Fibrose hat (El Serafy et al., 2017). In dieser Metaanalyse mit insgesamt 803 Patienten erreichte der APRI eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 83% (El Serafy et al., 2017). Jedoch wurden in diese Metaanaly-

se nur Studien eingeschlossen, deren Patientenkollektiv ausschließlich HCV-Patienten beinhaltete (El Serafy et al., 2017).

Für die von uns im Rahmen dieser Studie mittels APRI gescreenten Patienten konnte der APRI Patienten mit kompletter Zirrhose (F6) von Patienten mit Fibrose unterscheiden, war hier jedoch nicht signifikant. (F3: $0,17 \pm 0,07$ F5: $0,60 \pm 0,70$ F6: $1,76 \pm 3,71$; $p = 0,71$) (Thaiss et al., 2019) .

Alles in allem lässt sich sagen, dass der APRI ein unaufwändiger und schnell durchzuführender Test ist, welcher auf weltweit zugänglichen und kostengünstigen Laborwerten beruht. Für diese Grundvoraussetzungen bietet der APRI eine ausreichende bis gute Sensitivität zur Detektion der Leberfibrose. Jedoch muss der Anwender Vorsicht walten lassen, da sowohl Sensitivität wie auch Spezifität je nach Ätiologie variieren und manche Ätiologien, wie die HBV-Infektion, vom APRI nicht adäquat erfasst werden. Die Sensitivität steigt mit zunehmender Fibrosierung an, so dass vor allem Vorsicht geboten ist, wenn ein Frühstadium der Leberfibrose vermutet wird. Zusätzlich bezweifeln die EASL-Guidelines für nicht-invasive Leberfibrosediagnostik aus dem Jahr 2015 eine gute Reproduzierbarkeit sowohl für die AST als auch für die Thrombozytenzahl (Liver, 2015).

Gerade in den Gesundheitssystemen der westlichen Welt mit guter finanzieller Ausstattung empfiehlt es sich, zur Diagnosesicherung ergänzend auf weitere diagnostische Maßnahmen zurückzugreifen.

Aber auch in Deutschland könnte der APRI Eingang in die mögliche Früherkennung beim Hausarzt finden. Hier könnte er eine bisher bestehende Lücke füllen, da bisher kein standardisiertes leitliniengerechtes Vorgehen zur Früherkennung der Leberfibrose definiert ist (Jansky et al., 2018).

Unsere Studie bot jedoch auch Limitationen (Thaiss et al., 2019). So wurden die Perfusions-CTs initial zum Ausschluss eines HCCs vor Lebertransplantation oder Leberteilresektion durchgeführt und erst im Nachhinein retrospektiv hinsichtlich der hepatischen Perfusion in zirrhotischem Gewebe für diese Studie analysiert (Thaiss et al., 2019).

Im Falle eines diffuse infiltrierenden HCCs wurden die Patienten, wie bereits in Material und Methoden beschrieben, nicht in diese Studie aufgenommen (Thaiss et al., 2019). So sollte eine Verfälschung der Studienergebnisse durch eventuelle Messung erhöhter Arterialisierung bei diffus infiltrierendem HCC, und einer somit falsch hohen ALP, vermieden werden (Thaiss et al., 2019).

Die geringe Zahl an Patienten könnte für fehlende Korrelationen der einzelnen Parameter (u.a. dem APRI) mit den Fibrosegraden verantwortlich sein.

Eine weitere Limitation der Studie stellte das Patientenkollektiv an sich dar (Thaiss et al., 2019). Da die Patienten im Anschluss an die Diagnostik mittels Perfusions-CT entweder einer Leberteilresektion oder eine Lebertransplantation zugeführt werden mussten, waren sehr viele Patienten bereits im Zirrhosestadium, den Endstadium der Fibrose (Thaiss et al., 2019). Im Gegensatz dazu gab es nur sehr wenige Patienten mit einem niedrigen Fibrosegrad (Thaiss et al., 2019). So nimmt die Aussagekraft gerade in den interessanten Stadien der leicht- und mittelgradigen Fibrose ab.

Zusätzlich waren sowohl der Child-Pugh-Score als auch der MELD-Score für unser Patientenkollektiv mit deutlich über 50% kompletter Fibrose relativ niedrig. Dies beruht auf der Tatsache, dass ca. 70% des Patientenkollektives ein HCC hatten und aus diesem Grunde zeitnah zur OP geplant waren (Thaiss et al., 2019). Nur stabile Patienten mit einem dementsprechenden niedrigeren Scoring wurden für eine Operation geplant und erhielten somit auch eine präoperative Perfusions-CT.

Weitere Limitationen im Allgemeinen könnten sich in der akuten Dekompensation einer Leberzirrhose ergeben. Im Falle eines hepatorenen Syndroms wäre die benötigte Menge CT-Kontrastmittel im Hinblick auf die Risiko-Nutzen-Relation wohl eher nicht zu empfehlen.

Auch Follow-up Untersuchungen würden gerade bei einem jüngeren Patientenkollektiv auf Grund der im Vergleich zu einer herkömmlich CT erhöhten Strahlenbelastung ein Problem darstellen. Verglichen mit einer MRT-Untersuchung oder einer Sonographie fehlenden Strahlenbelastung lässt sich die Perfusions-

CT im Hinblick auf die Patientensicherheit noch schwieriger rechtfertigen. Hier werden bereits weitere nicht-invasive bildgebende Verfahren wie die MR-Elastographie und ultraschallgestützte Elastographie evaluiert.

Welches der Verfahren im klinischen Alltag für welche Indikation letztlich seinen Platz finden wird, ist aktuell noch Gegenstand der Forschung.

Die oben genannten Bemühungen zur Etablierung nicht-invasiver Diagnostikmethoden hat bereits Einzug in den klinischen Alltag gehalten.

Die European Association for the Study of the Liver (EASL) beschäftigt sich in 3 großen Artikeln mit dem Thema der nicht-invasiven Leberfibrosediagnostik. Konkret geht es um die Leitlinien zur Nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) aus dem Jahr 2016 (Liver, 2016), den Leitlinien zur alkoholischen Fettlebererkrankung aus dem Jahr 2018 (Liver, 2018) sowie den Leitlinien für nicht-invasive Test in der Leberfibrosediagnostik aus dem Jahr 2015 (Liver, 2015).

In den Leitlinien der alkoholischen Fettlebererkrankung (ASH) wird auch auf den Stand der Serummarker eingegangen und diese gegen Transiente Elastographie vergleichen (Liver, 2018). Unter anderem wurde auch der in unserer Studie verwendete APRI herangezogen (Liver, 2018). In den hier von der EASL zitierten Studien zeigten sich kein signifikanter Diagnostikunterschied zwischen der Transienten Elastographie und den jeweils einzeln genommenen Serummarkern (Liver, 2018). Auch eine Kombination aus Serummarker und Transienter Elastographie erhöhte die diagnostische Genauigkeit nicht signifikant (Liver, 2018). In der ASH-Leitlinie wird die Leberbiopsie als Grad A1 Empfehlung gelistet, wenn es diagnostische Unsicherheiten gibt, oder wenn ein genaues Staging der Leberfibrose vonnöten ist (Liver, 2018).

In den Leitlinien der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NASH) aus dem Jahr 2016 stellt sich die Situation so dar, dass es keinen Konsens hinsichtlich des klinischen Vorgehens zum Vermeiden einer Leberbiopsie gibt (Liver, 2016). Hier zeigt sich eine im Gegensatz zur ASH-Leitlinie aus 2018 womöglich bessere Performance der Kombination aus Serummarkern und der Elastographie

(Liver, 2016, Liver, 2018). Allerdings wurde in der ASH-Leitlinien auch der mögliche Bias erwähnt, dass es bei einer ASH zu einer deutlich höheren Leberhärte (stiffness) kommt, als zum Beispiel im Rahmen einer Leberfibrose auf dem Boden einer Hepatitis C (Liver, 2018). Eine Vergleichbarkeit der beiden Leitlinien und dem empfohlenen Verfahren ist deshalb nur eingeschränkt gegeben.

Auch in den klinischen Alltag beziehungsweise die klinische Routine hat die nicht-invasive Leberfibrosediagnostik bereits in Teilen Einzug gehalten. In den NASH-Leitlinien werden Biomarker und Fibrosescores im Rahmen einer Grad A2 Empfehlung als akzeptable nicht-invasive Diagnostikverfahren zur Erkennung einer Leberfibrose genannt, wenn kein höheres Risiko einer höhergradigen Leberfibrose besteht (Liver, 2016).

Als Grad B2-Empfehlung ging die NASH-Leitlinie schon 2016 davon aus, dass durch die Kombination aus Biomarkern und Transienter Elastographie eine gewisse Zahl an Leberbiopsien eingespart werden kann (Liver, 2016).

Das Monitoring einer Leberfibrose ist nach Ansicht der Autoren auch nicht-invasiv mittels der schon genannten Kombination aus Biomarkern und Transienter Elastographie möglich. Auf Grund der damals fehlenden Evidenz wurde dieser Empfehlung nur der Grad C2 gegeben (Liver, 2016).

Bei fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose ist die Leberbiopsie einer nicht-invasiven Diagnostik aber nach wie vor überlegen (Liver, 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Fehlen eines standardisierten Vorgehens, und die somit ebenfalls fehlende Vergleichbarkeit, nach wie vor ein großes Problem der nicht-invasiven Leberfibrosediagnostik darstellen.

Darüber hinaus weisen die nicht-invasiven Diagnostikmethoden je nach Ätiologie der Leberfibrose teilweise stark unterschiedliche Sensitivitäten auf bzw. können einige Verfahren je nach Ätiologie nicht verwendet werden. Solange es hier kein standardisiertes, für alle Ätiologien aussagekräftiges Verfahren gibt, scheint es unrealistisch, die Leberbiopsie als aktuellen Goldstandard abzulösen.

Eine Perspektive könnte hier die Schnittbildgebung als reproduzierbares, mit Voruntersuchungen und extern durchgeführten Untersuchungen vergleichbares, Verfahren bieten.

Alles in allem erweist sich die Leberfibrosediagnostik nach wie vor als schwieriges, auf Grund der zunehmenden Prävalenz weltweit aber drängendes Thema in der Medizin. Die nicht-invasiven Diagnostikmethoden sind derzeit mindestens so mannigfaltig wie die Ätiologien der Leberfibrose. Einen Überblick zu behalten fällt aktuell nicht leicht. Umso wichtiger wäre es, in den nächsten Jahren ein für alle Ätiologien gültiges Diagnostikverfahren zu finden. Sollte dies nicht möglich sein, so wäre es meiner Ansicht nach essentiell, sich im klinischen Alltag auf ein standardisiertes Verfahren zu einigen. So könnten Patienten in den einzelnen Zentren mit einer gleichbleibenden Qualität versorgt werden und es könnte eine zielorientierte Kommunikation zwischen den einzelnen Zentren ermöglicht werden, da alle mit der gleichen Sprache sprechen.

5 Zusammenfassung

Die Leberzirrhose ist eine weltweit verbreitete Erkrankung und zählt zu den weltweit häufigen Todesursachen mit deutlichem Anstieg der assoziierten Todesfälle in den letzten Jahrzehnten. Die Patienten leiden besonders in fortgeschrittenem Stadium unter einer deutlich erhöhten Morbidität und einer häufig ebenfalls stark verringerten Lebensqualität.

Da diese chronische Erkrankung der Leber oft über lange Zeit symptomfrei bleibt, wird sie auch in den Ländern der westlichen Welt nicht selten erst in einem bereits fortgeschrittenem Stadium entdeckt.

Eine kausale Therapie ist je nach Ätiologie mittlerweile teilweise vorhanden. Jedoch bleiben auch bei häufigen Ätiologien wie dem Alkoholabusus oft nur symptomatische Therapieoptionen. Abhängig vom Stadium der Erkrankung bleibt die Lebertransplantation als Ultima Ratio.

Da eine Leberzirrhose auch eine Präkanzerose für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) darstellt, ist eine engmaschige Überwachung sinnvoll.

Ziel dieser Studie war es, mittels Perfusions-CT, welche zum Ausschluss eines HCC vor Lebertransplantation bzw. Leberteilresektion durchgeführt wurde, nicht-invasiv Perfusionsparameter in der gesamten Leber und damit den Fibrosegrad bestimmen zu können.

In diese retrospektive Studie eingeschlossen wurden insgesamt 41 Patienten, davon 11 Frauen und 30 Männer über einen Zeitraum von 3 Jahren.

Die mediane Dauer zwischen Perfusions-CT und Histologiegewinnung betrug 31,7 Tage bei einer Range von 6 – 42 Tagen.

In der Perfusions-CT wurden die Leberperfusionsparameter Arterial liver perfusion (ALP) [ml/100 ml/min], Portal venous perfusion (PVP) [ml/100 ml/min] und Hepatic perfusion index (HPI) [%] bestimmt.

Hierfür wurden durch 3 voneinander unabhängigen Untersuchern jeweils 3 ROIs für den rechten und den linken Leberlappen ausgewählt und darüber die oben genannten Parameter an einer geeigneten Workstation mittels Kompartimentanalyse ermittelt. Die ICC betrug hierbei 0,94 (95%-Konfidenzintervall: 0,93 – 0,95). Auch eine statistische Überprüfung mittels ANOVA ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchern.

In der Perfusions-CT konnte eine signifikante Abnahme der Portalvenösen Perfusion (PVP) bei Patienten mit inkompletter (F5) oder kompletter (F6) Zirrhose im Vergleich zu Patienten mit Fibrose (F3) gezeigt werden ($p < 0,0001$). Zwischen den beiden Zirrhosegraden F5 und F6 gab es hingegen keine signifikanten Unterschiede der PVP.

Beim Hepatischen Perfusionsindex (HPI) zeigte sich ein vergleichbares Bild. Es kam zu einer signifikanten Zunahme des HPI in den Gruppen der inkompletten (F5) und kompletten (F6) Zirrhose im Vergleich zur Gruppe der Fibrose (F3) $p < 0,0001$. Zwischen den beiden Zirrhosegraden F5 und F6 ergaben sich, wie bei der PVP, keine signifikanten Unterschiede.

Bei der Arteriellen Leberperfusion (ALP) konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden ($p = 0,15$).

Die Studie konnte zeigen, dass die Perfusionscomputertomographie eine geeignete Methode zur Untersuchung und Quantifizierung der hepatischen Parenchymperfusion ist, aus der sich Informationen über den Fibrosegrad ableiten lassen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Perfusionscomputertomographie die hämodynamischen Unterschiede zwischen Leberfibrose und Leberzirrhose darstellen kann, was zur nicht-invasiven Differenzierung zwischen Leberfibrose und Leberzirrhose herangezogen werden kann. Während die Perfusionscomputertomographie keine primäre Methode zur Quantifizierung von Leberfibrose und Leberzirrhose darstellt, zeigt diese Arbeit jedoch, dass aus der Methode zusätzliche Informationen zum Fibrosegrad abgeleitet werden können. Diese zusätzliche Information aus Bildgebungsinformationen kann insbesondere für

Patienten herangezogen werden, die wiederholt zur HCC Vorsorge bzw. zur Verlaufskontrolle hepatischer Läsionen untersucht werden. Studien mit größeren Fallzahlen sollten in Zukunft die hier gewonnenen Ergebnisse untermauern. Insbesondere um prospektiv Aussagen über den Fibrosegrad anhand der Perfusionsparameter treffen zu können.

6 Literaturverzeichnis

- ALEXANDER, K., DANIEL, W. G., DIENER, H.-C., FREUND, M., KÖHLER, H., MATERN, S., MAURER, H. H., MICHEL, B. A., NOWAK, D., RISLER, T., SCHAFFNER, A., SCHERBAUM, W. A., SYBRECHT, G. W., WOLFRAM, G. & ZEITZ, M. 1999. *Thiemes Innere Medizin: TIM*, 734-755, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- ALKADHI, H., LESCHKA, S., STOLZMANN, P. & SCHEFFEL, H. 2011. *Wie funktioniert CT?*, 4-29, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag GmbH.
- AUMÜLLER, G., ENGELE, J., KIRSCH, J. & MENSE, S. 2010. *Anatomie*, 656-663, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- BALOGH, J., VICTOR, D., 3RD, ASHAM, E. H., BURROUGHS, S. G., BOKTOUR, M., SAHARIA, A., LI, X., GHOBRIAL, R. M. & MONSOUR, H. P., JR. 2016. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma*, 3, 41-53.
- BATALLER, R. & BRENNER, D. A. 2005. Liver fibrosis. *J Clin Invest*, 115, 209-218.
- BATTS, K. P. & LUDWIG, J. 1995. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol*, 19, 1409-1417.
- BECKETT, K. R., MORIARITY, A. K. & LANGER, J. M. 2015. Safe Use of Contrast Media: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics*, 35, 1738-1750.
- BRUNT, E. M. 2000. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology*, 31, 241-246.
- BUNDESÄRZTEKAMMER 2016. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation. *Deutsches Ärzteblatt*.
- CALES, P., LAINE, F., BOURSIER, J., DEUGNIER, Y., MOAL, V., OBERTI, F., HUNAULT, G., ROUSSELET, M. C., HUBERT, I., LAAFI, J., DUCLUZEAUX, P. H. & LUNEL, F. 2009. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol*, 50, 165-173.
- CHILD, C. G. & TURCOTTE, J. G. 1964. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*, 1, 1-85.
- CZAJA, A. J. 2014. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*, 20, 2515-2532.
- DE RITIS, F., COLTORTI, M. & GIUSTI, G. 1957. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis; the transaminase serum activities. *Clin Chim Acta*, 2, 70-74.
- DESMET, V. J., GERBER, M., HOOFNAGLE, J. H., MANNIS, M. & SCHEUER, P. J. 1994. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*, 19, 1513-1520.
- DEUTSCHE_KREBSGESELLSCHAFT Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL, <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
- DOGRA, S. & JINDAL, R. 2011. Cutaneous manifestations of common liver diseases. *J Clin Exp Hepatol*, 1, 177-184.
- EL-SERAG, H. B. 2012. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 142, 1264-1273 e1.
- EL-SERAG, H. B. & RUDOLPH, K. L. 2007. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 132, 2557-2576.
- EL SERAFY, M. A., KASSEM, A. M., OMAR, H., MAHFOUZ, M. S. & EL SAID EL RAZIKY, M. 2017. APRI test and hyaluronic acid as non-invasive diagnostic tools for post HCV liver fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Arab J Gastroenterol*, 18, 51-57.

- ENG, J., WILSON, R. F., SUBRAMANIAM, R. M., ZHANG, A., SUAREZ-CUERVO, C., TURBAN, S., CHOI, M. J., SHERROD, C., HUTFLESS, S., IYOHA, E. E. & BASS, E. B. 2016. Comparative Effect of Contrast Media Type on the Incidence of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*, 164, 417-424.
- FENG, A. C., FAN, H. L., CHEN, T. W. & HSIEH, C. B. 2014. Hepatic hemodynamic changes during liver transplantation: a review. *World J Gastroenterol*, 20, 11131-11141.
- GARCIA-FIGUEIRAS, R., GOH, V. J., PADHANI, A. R., BALEATO-GONZALEZ, S., GARRIDO, M., LEON, L. & GOMEZ-CAAMANO, A. 2013. CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? *AJR Am J Roentgenol*, 200, 8-19.
- GENDA, T., ICHIDA, T., SAKISAKA, S., TANAKA, E., MOCHIDA, S., UENO, Y., INUI, A., EGAWA, H., UMESHITA, K., FURUKAWA, H., KAWASAKI, S. & INOMATA, Y. 2016. Survival in patients with Child-Pugh class C cirrhosis: analysis of the liver transplant registry in Japan. *Hepatol Res*.
- GERMAN, A. L., FLEMING, K., KAYE, P., DAVIES, S., GOLDIN, R., HUBSCHER, S. G., TINIAKOS, D., MCGREGOR, A. & WYATT, J. I. 2018. Can reference images improve interobserver agreement in reporting liver fibrosis? *J Clin Pathol*, 71, 368-371.
- GLOBAL HEALTH OBSERVATORY, W. H. O. 2014. Age-standardized death rates, liver cirrhosis (15+) by country. World Health Organization
- GOODMAN, L. R. 2010. The Beatles, the Nobel Prize, and CT scanning of the chest. *Radiol Clin North Am*, 48, 1-7.
- GOODMAN, Z. D. 2007. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*, 47, 598-607.
- GOWDA, S., DESAI, P. B., HULL, V. V., MATH, A. A., VERNEKAR, S. N. & KULKARNI, S. S. 2009. A review on laboratory liver function tests. *Pan Afr Med J*, 3, 17.
- GRANT, A. & NEUBERGER, J. 1999. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. British Society of Gastroenterology. *Gut*, 45 Suppl 4, IV1-IV11.
- GRESSNER, A. M. & ARNDT, T. 2007. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Band 1. Klinische Chemie 311*, Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- GUIDO, M., MANGIA, A., FAA, G., GRUPPO ITALIANO PATOLOGICI APPARATO, D. & SOCIETA ITALIANA DI ANATOMIA PATOLOGICA E CITOPATOLOGIA DIAGNOSTICA/INTERNATIONAL ACADEMY OF PATHOLOGY, I. D. 2011. Chronic viral hepatitis: the histology report. *Dig Liver Dis*, 43 Suppl 4, S331-S343.
- HEROLD, G. 2014. *Innere Medizin 545-547*, Köln, Dr. med. Gerald Herold.
- HEROLD, G. 2018. *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis, 549-561*, Köln, Herold.
- HOFER, M. 2016. *CT-Kursbuch: ein Arbeitsbuch für den Einstieg in die Computertomographie, 6-13*, Düsseldorf, Didamed Verlag GmbH.
- HOUOT, M., NGO, Y., MUNTEANU, M., MARQUE, S. & POYNARD, T. 2016. Systematic review with meta-analysis: direct comparisons of biomarkers for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B. *Aliment Pharmacol Ther*, 43, 16-29.
- IPPOLITO, D., CAPRARO, C., CASIRAGHI, A., CESTARI, C. & SIRONI, S. 2012. Quantitative assessment of tumour associated neovascularisation in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: role of dynamic-CT perfusion imaging. *Eur Radiol*, 22, 803-811.

- ISHAK, K., BAPTISTA, A., BIANCHI, L., CALLEA, F., DE GROOTE, J., GUDAT, F., DENK, H., DESMET, V., KORB, G., MACSWEEN, R. N. & ET AL. 1995. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*, 22, 696-699.
- JANSKY, M., MATTLINGER, C., NGUYEN-TAT, M., GALLE, P. R., LAMMERT, F., JAGER, J. & WANGLER, J. 2018. [Evaluation of Abnormal Liver Chemistries in General Practitioner Care - The Reality of Primary Care in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr*, 143, e34-e41.
- KAMATH, P. S., KIM, W. R. & ADVANCED LIVER DISEASE STUDY, G. 2007. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, 45, 797-805.
- KAMATH, P. S., WIESNER, R. H., MALINCHOC, M., KREMERS, W., THERNEAU, T. M., KOSBERG, C. L., D'AMICO, G., DICKSON, E. R. & KIM, W. R. 2001. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33, 464-470.
- KAPLAN, D. E., DAI, F., AYTAMAN, A., BAYTARIAN, M., FOX, R., HUNT, K., KNOTT, A., PEDROSA, M., POCHA, C., MEHTA, R., DUGGAL, M., SKANDERSON, M., VALDERRAMA, A., TADDEI, T. H. & GROUP, V. S. 2015. Development and Performance of an Algorithm to Estimate the Child-Turcotte-Pugh Score From a National Electronic Healthcare Database. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13, 2333-41 e1-6.
- KAROW, T. & LANG-ROTH, R. 2014. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis*, 39-41, Pulheim, Dr. med Thomas Karow (Selbstverlegung des Verfassers).
- KAUFFMANN, G. W., MOSER, E. & SAUER, R. 2006. *Radiologie*, 103-107, München, Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.
- KOOP, I. 2013. *Gastroenterologie compact*, 469-471, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- LEE, U. E. & FRIEDMAN, S. L. 2011. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 25, 195-206.
- LEEN, E., GOLDBERG, J. A., ANDERSON, J. R., ROBERTSON, J., MOULE, B., COOKE, T. G. & MCARDLE, C. S. 1993. Hepatic perfusion changes in patients with liver metastases: comparison with those patients with cirrhosis. *Gut*, 34, 554-557.
- LEFKOWITZ, J. H. 2007. Liver biopsy assessment in chronic hepatitis. *Arch Med Res*, 38, 634-43.
- LIN, Z. H., XIN, Y. N., DONG, Q. J., WANG, Q., JIANG, X. J., ZHAN, S. H., SUN, Y. & XUAN, S. Y. 2011. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*, 53, 726-36.
- LIVER, E. A. F. S. O. T. 2015. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*, 63, 237-264.
- LIVER, E. A. F. S. O. T. 2016. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2016, 64, 1388-1402.
- LIVER, E. A. F. S. O. T. 2018. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*, 69, 154-181.
- LONDONO, M. C., CARDENAS, A., GUEVARA, M., QUINTO, L., DE LAS HERAS, D., NAVASA, M., RIMOLA, A., GARCIA-VALDECASAS, J. C., ARROYO, V. & GINES, P. 2007. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*, 56, 1283-90.
- LÖRKE, J., ERHARDT, A., VOGT, C. & HÄUSSINGER, D. 2007. Nicht invasive Diagnostik der Leberzirrhose. *Dtsch Arztebl International*, 104, 1752-

- LOW, G., KRUSE, S. A. & LOMAS, D. J. 2016. General review of magnetic resonance elastography. *World J Radiol*, 8, 59-72.
- LURIE, Y., WEBB, M., CYTTER-KUINT, R., SHTEINGART, S. & LEDERKREMER, G. Z. 2015. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 21, 11567-83.
- MARCELLIN, P., ASSELAH, T. & BOYER, N. 2002. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology*, 36, S47-56.
- MCPHERSON, S., STEWART, S. F., HENDERSON, E., BURT, A. D. & DAY, C. P. 2010. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 59, 1265-9.
- MILES, K. A., HAYBALL, M. P. & DIXON, A. K. 1993. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT. *Radiology*, 188, 405-11.
- MOKDAD, A. A., LOPEZ, A. D., SHAHRAZ, S., LOZANO, R., MOKDAD, A. H., STANAWAY, J., MURRAY, C. J. & NAGHAVI, M. 2014. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*, 12, 145.
- MORTALITY, G. B. D. & CAUSES OF DEATH, C. 2016. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388, 1459-1544.
- MOTOSUGI, U., ICHIKAWA, T., SOU, H., MORISAKA, H., SANO, K. & ARAKI, T. 2012. Multi-organ perfusion CT in the abdomen using a 320-detector row CT scanner: preliminary results of perfusion changes in the liver, spleen, and pancreas of cirrhotic patients. *Eur J Radiol*, 81, 2533-7.
- OGUL, H., BAYRAKTUTAN, U., KIZRAK, Y., PIRIMOGLU, B., YUCELER, Z., SAGSOZ, M. E., YILMAZ, O., AYDINLI, B., OZTURK, G. & KANTARCI, M. 2013. Abdominal perfusion computed tomography. *Eurasian J Med*, 45, 50-7.
- OGUL, H., KANTARCI, M., GENÇ, B., PIRIMOGLU, B., CULLU, N., KIZRAK, Y., YILMAZ, O. & KARABULUT, N. 2014. Perfusion CT imaging of the liver: review of clinical applications. *Diagn Interv Radiol*, 20, 379-89.
- OKADA, M., KIM, T. & MURAKAMI, T. 2011. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: state of the art CT evaluation (perfusion CT/volume helical shuttle scan/dual-energy CT, etc.). *Abdom Imaging*, 36, 273-81.
- PATHOLOGIE, U. T.-I. F. 2016. VA Probenbehandlung allgemein (VA-HIS-001_1.docx). 01.
- PAVLIDES, M., BIRKS, J., FRYER, E., DELANEY, D., SARANIA, N., BANERJEE, R., NEUBAUER, S., BARNES, E., FLEMING, K. A. & WANG, L. M. 2017. Interobserver Variability in Histologic Evaluation of Liver Fibrosis Using Categorical and Quantitative Scores. *Am J Clin Pathol*, 147, 364-369.
- PELEG, N., ISSACHAR, A., SNEH-ARBIB, O. & SHLOMAI, A. 2017. AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*, 49, 1133-1138.
- PENG, Y., QI, X. & GUO, X. 2016. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*, 95, e2877.
- PINTO, R. B., SCHNEIDER, A. C. & DA SILVEIRA, T. R. 2015. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *World J Hepatol*, 7, 392-405.
- POYNARD, T., IMBERT-BISMUT, F., MUNTEANU, M., MESSOUS, D., MYERS, R. P., THABUT, D., RATZIU, V., MERCADIER, A., BENHAMOU, Y. & HAINQUE, B. 2004. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis

- (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol*, 3, 8.
- POYNARD, T., MORRA, R., HALFON, P., CASTERA, L., RATZIU, V., IMBERT-BISMUT, F., NAVEAU, S., THABUT, D., LEBREC, D., ZOULIM, F., BOURLIERE, M., CACOUB, P., MESSOUS, D., MUNTEANU, M. & DE LEDINGHEN, V. 2007. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol*, 7, 40.
- PUGH, R. N., MURRAY-LYON, I. M., DAWSON, J. L., PIETRONI, M. C. & WILLIAMS, R. 1973. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*, 60, 646-9.
- QUAGLIA, A. 2018. Hepatocellular carcinoma: a review of diagnostic challenges for the pathologist. *J Hepatocell Carcinoma*, 5, 99-108.
- QUANTE, M., BENCKERT, C., THELEN, A. & JONAS, S. 2012. Experience Since MELD Implementation: How Does the New System Deliver? *Int J Hepatol*, 2012, 264015.
- RABE, C., HELLER, J., SAUERBRUCH, T. & CASELMANN, W. H. 2001. [Liver cirrhosis--1: Pathogenesis and diagnosis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 126, 975-7; quiz 982-3.
- RATZIU, V., CHARLOTTE, F., HEURTIER, A., GOMBERT, S., GIRAL, P., BRUCKERT, E., GRIMALDI, A., CAPRON, F., POYNARD, T. & GROUP, L. S. 2005. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 128, 1898-906.
- REGEV, A., BERHO, M., JEFFERS, L. J., MILIKOWSKI, C., MOLINA, E. G., PYRSOPOULOS, N. T., FENG, Z. Z., REDDY, K. R. & SCHIFF, E. R. 2002. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*, 97, 2614-2618.
- REISER, M., KUHN, F.-P. & DEBUS, J. 2011. *Radiologie*, 473-488, Stuttgart, New York, Delhi, Rio Thieme Verlagsgruppe.
- ROCKEY, D. C., CALDWELL, S. H., GOODMAN, Z. D., NELSON, R. C., SMITH, A. D. & AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER, D. 2009. Liver biopsy. *Hepatology*, 49, 1017-1044.
- RONOT, M., ASSELAH, T., PARADIS, V., MICHOUX, N., DORVILLIUS, M., BARON, G., MARCELLIN, P., VAN BEERS, B. E. & VILGRAIN, V. 2010. Liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection: differentiating minimal from intermediate fibrosis with perfusion CT. *Radiology*, 256, 135-142.
- SANVISENS, A., MUNOZ, A., BOLAO, F., ZULUAGA, P., FARRE, M., JARRIN, I., TOR, J. & MUGA, R. 2018. Do serum markers of liver fibrosis vary by HCV infection in patients with alcohol use disorder? *Drug Alcohol Depend*, 188, 180-186.
- SCHIRMACHER, P., FLEIG, W. E., TANNAPFEL, A., LANGNER, C., DRIES, V., TERRACCIANO, L., DENK, H., DIENES, H. P., GERMAN SOCIETY FOR, D. & METABOLIC, D. 2004. [Biopic diagnosis of chronic hepatitis. Results of an evidence-based consensus conference of the German Society of Pathology, of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases and of Compensated Hepatitis (HepNet)]. *Pathologe*, 25, 337-348.
- SEBASTIANI, G., GKOUVATSOS, K. & PANTOPOULOS, K. 2014. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*, 20, 11033-11053.
- SHIHA, G. & ZALATA, K. 2011. Ishak versus METAVIR: Terminology, Convertibility and Correlation with Laboratory Changes in Chronic Hepatitis C, Liver Biopsy, Dr Hirokazu Takahashi (Ed.),.
- STIBBE, K. J., VERVEER, C., FRANCKE, J., HANSEN, B. E., ZONDERVAN, P. E., KUIPERS, E. J., DE KNEGT, R. J. & VAN VUUREN, A. J. 2011. Comparison of

- non-invasive assessment to diagnose liver fibrosis in chronic hepatitis B and C patients. *Scand J Gastroenterol*, 46, 962-972.
- STRASSBURG, C. P. & MANNS, M. P. 2006. Approaches to liver biopsy techniques--revisited. *Semin Liver Dis*, 26, 318-327.
- SUMIDA, Y., NAKAJIMA, A. & ITOH, Y. 2014. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*, 20, 475-485.
- TAOULI, B. 2012-2019. Detection of Liver Fibrosis With Magnetic Resonance Imaging (MRI). *ClinicalTrials.gov*.
- THAISS, W., SANNWALD, L., KLOTH, C., EKERT, K., HEPP, T., BÖSMÜLLER, H., KLAG, T., NIKOLAOU, K., HORGER, M. & KAUFMANN, S. 2019. Quantification of Hemodynamic Changes in Chronic Liver Disease: Correlation of Perfusion-CT Data with Histopathologic Staging of Fibrosis. *Acad Radiol*, 26, 1174-1180.
- Beim Einreichen des Papers wurden im Journal die Vor- und Nachnahmen der Autoren vertauscht. Das Paper ist auf pubmed aktuell unter WM et al. gelistet. Eine Änderung wurde beantragt, ist aktuell aber noch ausstehend. Im Journal sind die Klarnamen der Autoren unter [https://www.academicradiology.org/article/S1076-6332\(18\)30524-5/fulltext](https://www.academicradiology.org/article/S1076-6332(18)30524-5/fulltext) aufgeführt.
- DOI: 10.1016/j.acra.2018.11.009 PMID: 30528750
- TSUSHIMA, Y., BLOMLEY, J. K., KUSANO, S. & ENDO, K. 1999. The portal component of hepatic perfusion measured by dynamic CT: an indicator of hepatic parenchymal damage. *Dig Dis Sci*, 44, 1632-1638.
- VAN BEERS, B. E., LECONTE, I., MATERNE, R., SMITH, A. M., JAMART, J. & HORMANS, Y. 2001. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity. *AJR Am J Roentgenol*, 176, 667-673.
- VAN LEEUWEN, D. J., BALABAUD, C., CRAWFORD, J. M., BIOULAC-SAGE, P. & DHILLON, A. P. 2008. A clinical and histopathologic perspective on evolving noninvasive and invasive alternatives for liver biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 6, 491-496.
- VENKATESH, S. K., YIN, M. & EHMANN, R. L. 2013. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging*, 37, 544-555.
- VUPPALANCHI, R., UNALP, A., VAN NATTA, M. L., CUMMINGS, O. W., SANDRASEGARAN, K. E., HAMEED, T., TONASCIA, J. & CHALASANI, N. 2009. Effects of liver biopsy sample length and number of readings on sampling variability in nonalcoholic Fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7, 481-486.
- WAI, C.-T., GREENSON, J. K., FONTANA, R. J., KALBFLEISCH, J. D., MARRERO, J. A., CONJEEVARAM, H. S. & LOK, A. S. F. 2003. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38, 518-526.
- WANG, L., FAN, J., DING, X., SUN, J. & ZHANG, M. 2015. Assessment of liver fibrosis in the early stages with perfusion CT. *Int J Clin Exp Med*, 8, 15276-82.
- WANG, X., XUE, H. D., JIN, Z. Y., SU, B. Y., LI, Z., SUN, H., CHEN, Y. & LIU, W. 2013. Quantitative hepatic CT perfusion measurement: comparison of Couinaud's hepatic segments with dual-source 128-slice CT. *Eur J Radiol*, 82, 220-6.
- WHO 2016. *Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version*. Geneva: WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee.

- WIEGAND, J. & BERG, T. 2013a. Ätiologie, Diagnose und Prävention einer Leberzirrhose: Teil 1 der Serie zur Leberzirrhose. *Dtsch Arztebl International*, 110, 85-91.
- WIEGAND, J. & BERG, T. 2013b. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*, 110, 85-91.
- WIGAND, J. & BERG, T. 2013. Ätiologie, Diagnose und Prävention einer Leberzirrhose. *Dtsch Arztebl International*, 9, -26-.
- YILMAZ, Y., YONAL, O., KURT, R., BAYRAK, M., AKTAS, B. & OZDOGAN, O. 2011. Noninvasive assessment of liver fibrosis with the aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI): Usefulness in patients with chronic liver disease: APRI in chronic liver disease. *Hepat Mon*, 11, 103-106.
- ZIMMERMANN, H. W. T., C. 2016. Akut-auf-chronisches Leberversagen: Eine neue Entität. *Gastroenterologe*, 11-28.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Child-Pugh-Score	12
Tabelle 2: Ishak-Score	18
Tabelle 3: Bestimmung der Perfusionsparameter - Übersicht	25
Tabelle 4: Patientengruppen nach Fibrosegrad (n. Ishak).....	27
Tabelle 5: Berechnung der Perfusionsparameter	35
Tabelle 6: Ätiologien der Leberzirrhose	37
Tabelle 7: Ergebnis der Perfusionsparameter	39
Tabelle 8: Ergebnisse der Laborparameter	50
Tabelle 9: Ergebnis des Serummarkers: APRI	51
Tabelle 10: Ergebnisse der Scores	51

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MIP nach Postprocessing	32
Abbildung 2: ALP nach Postprocessing	33
Abbildung 3: PVP nach Postprocessing	34
Abbildung 4: MIP bei Fibrose Grad F6 nach Ishak	40
Abbildung 5: ALP bei Fibrose Grad F6 nach Ishak.....	41
Abbildung 6: PVP bei Fibrose Grad F6 nach Ishak	42
Abbildung 7: MIP bei Fibrose Grad F5 nach Ishak	43
Abbildung 8: ALP bei Fibrose Grad F5 nach Ishak.....	44
Abbildung 9: PVP bei Fibrose Grad F5 nach Ishak	45
Abbildung 10: MIP bei Fibrose Grad F3 nach Ishak	46
Abbildung 11: ALP bei Fibrose Grad F3 nach Ishak.....	47
Abbildung 12: PVP bei Fibrose Grad F3 nach Ishak	48

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Tübingen (Direktor: Prof. Dr. med. Konstantin Nikolaou) unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Marius Horger und Prof. Dr. med. Sascha Kaufmann.

Sämtliche Messungen wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Sascha Kaufmann, Prof. Dr. med. Marius Horger und Dr. med. Wolfgang Thaiss durch mich durchgeführt.

Die histologische Untersuchung und Befundung erfolgte durch PD Dr. med. Hans Bösmüller aus dem Institut für Pathologie des Universitätsklinikum Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich nach Beratung durch Dr. med. Wolfgang Thaiss und Dr. med. Christopher Kloth.

Die inhaltliche Vervollständigung erfolgte unter Anleitung von Dr. med. Wolfgang Thaiss, Prof. Dr. med. Sascha Kaufmann und Prof. Dr. med. Marius Horger.

Ich versichere, das Manuskript selbständig (nach Anleitung durch Prof. Dr. med. Marius Horger, Prof. Dr. med. Sascha Kaufmann und Dr. med. Wolfgang Thaiss) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

10 Veröffentlichung

WM, T. et al., 2019. Quantification of Hemodynamic Changes in Chronic Liver Disease: Correlation of Perfusion-CT Data with Histopathologic Staging of Fibrosis. *Acad Radiol*, 26, 1174-1180