

Schu-Ren Yang
Dr. med.

„Relaxometrie mittels Magnetresonanztomographie in der Diagnostik diffuser Lebererkrankungen“

Promotionsfach: Radiologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. Waldemar Hosch

Die Leberzirrhose unterschiedlicher Genese zählt mit einer Inzidenz von 350.000 Erkrankten in Deutschland vor allem bei 25- bis 45-jährigen Patienten zur führenden Todesursache. Wird die Erkrankung im Frühstadium der Leberfibrose identifiziert, so ist diese reversibel und die Inzidenz an Spätkomplikationen, wie Leberversagen und hepatozellulärem Karzinom bei rund 3% der Patienten pro Jahr kann gesenkt werden. Insbesondere ist die genaue Analyse des fibrotischen Ausprägungsgrades bei Patienten mit chronischer Hepatitis maßgebend von klinischer Wertigkeit, Patienten frühzeitig einer antiviralen Therapie zuzuführen. Die Leberbiopsie stellt nach wie vor den Referenzstandard zur histologischen Erfassung des Parenchyumbaus dar, obwohl die klinische Relevanz trotz erheblicher Fortschritte durch ihre Invasivität eingeschränkt ist. In diesem Kontext soll die diagnostische Fähigkeit der MR-Relaxometrie als alternative non-invasive Staging-Modalität zur Quantifizierung verschiedener Ausprägungsgrade der Leberfibrose bis Leberzirrhose unterschiedlicher Pathogenese in Korrelation mit dem klinisch verfügbaren Referenzstandard der Leberbiopsie evaluiert werden.

Die vorgelegte Arbeit beinhaltet mehrere Teilstudien zu den T1-, T2- und T2*-Relaxationszeiten, welche wie folgt an einem 1,5 Tesla-Gerät durchgeführt wurden:

1. Im ersten Abschnitt der vorgelegten Arbeit wurde mittels MR-Relaxometrie der Leber untersucht, Patienten mit Leberzirrhose nach der Child-Pugh-Klassifikation quantitativ von lebergesunden Probanden zu unterscheiden. Das Untersuchungskollektiv setzte sich aus 61 Patienten mit histopathologisch gesicherter Leberzirrhose, stratifiziert nach Child-Stadien unterschiedlicher Genese und alterskorrelierter Kontrollgruppe zusammen. T1-Relaxationszeiten waren signifikant höher bei Patienten mit Leberzirrhose, als bei gleichaltrigen Gesunden (852.1 ± 132.3 ms vs. 677.5 ± 44.6 ms; $p < 0,0001$). Des Weiteren war eine positive Korrelation ($r = 0.663$) zwischen T1-Relaxationszeit und dem Child Stadium zu verzeichnen. Ein Schwellenwert von 748 ms (T1 Relaxationszeit) unterschied Gesunde von Leberkranken mit einer Sensitivität von 80,3% und einer Spezifität von 100%. Die T1 Relaxationszeit ist signifikant unterschiedlich zwischen Child A und B Stadien und dem Child C Stadium.

2. Die Ergebnisse der Relaxometrie sollen im klinischen Kontext zur Differenzierung der jeweiligen Vorstufen der Leberzirrhose bei chronischer Virushepatitis herangezogen werden, um ein geeignetes Monitoring-Verfahren in der klinischen Routine zu etablieren. Die 51 Patienten mit chronischer Virushepatitis wurden nach der gängigen histopathologischen Einteilung der Leberfibrose F0-4 nach Desmet stratifiziert. Die einfaktorielle ANOVA mit Bonferroni-Korrektur ergab einen hoch signifikanten Unterschied in der Differenzierung der T1-Relaxationszeiten von gesundem Gewebe zu allen Stadien nach Desmet, sowie der manifesten Leberzirrhose zu jeder Vorstufe (T1: $p < 0,05$ Kontrolle versus F0-F4; F0-3 vs. F4). Die Zuordnung gelang ebenfalls mittels T2- und T2*-Relaxometrie (T2: $p < 0,05$ Kontrolle vs. F4; F0-3 vs. F4; T2*: $p = 0,05$ Kontrolle vs. F4; F0-3 vs. F4).

3. Im Kontext dieser Teilstudie wurde evaluiert, inwieweit sich Parenchymveränderungen bei Patienten mit Morbus Wilson MR-relaxometrisch reflektieren lassen. In der ordinalen logistischen Regressionsanalyse wurden T1 und T2* als signifikante Parameter identifiziert, welche die Studiensubjekte zur jeweiligen Kontroll- oder Patientengruppe stratifizieren konnten (T1: $p = 0,0004$, T2*: $p = 0,02$). Ein binär logistisches Regressionsmodell ergab für T1 ($p = 0,015$) und T2* ($p = 0,036$) eine signifikante Zuordnung. Mittels ROC-Analyse wurde in der T1-Relaxometrie ein Schwellenwert von 698 ms ermittelt, welcher mit einer Sensitivität von 63% und einer Spezifität von 76% (richtig positiv: 10, falsch positiv: 9, richtig negativ: 29, falsch negativ: 6, Area under the curve: 0,743) gesunde Probanden von Patienten mit Morbus Wilson differenzierte. Bei der T2*-Relaxometrie ergab sich entsprechend ein Schwellenwert von 19 ms, eine Sensitivität von 69%, und Spezifität von 76% (richtig positiv: 11, falsch positiv: 9, richtig negativ: 29, falsch negativ: 5).

Wir konnten zeigen dass die MR-Relaxometrie durch Messung der T1-Relaxationszeit nicht invasiv und quantitativ verschiedene Ausprägungsgrade der Leberfibrose bis hin zur Leberzirrhose zu differenzieren vermag. Hierbei erscheint das Konzept auf verschiedene diffuse Lebererkrankungen übertragbar zu sein. Das Besondere dieser Methode besteht darin, dass nicht nur eine Initialdiagnose möglich ist, sondern dass dieses Verfahren auch für die Verlaufskontrolle diffuser Lebererkrankungen unter Therapie angewendet werden könnte. Weitere Studien müssen durchgeführt werden, um diese Ergebnisse zu verifizieren.