

Diplomarbeit

**Leberfunktionsdiagnostik nach Transplantation -
eine vergleichende Pilot-Studie zwischen Gd-EOB-
DTPA - MRT und 13C-Methacetin-Atemtest**

eingereicht von

Florian Fritz Hohenberg

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Radiologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Michael Fuchsjäger
Univ. FÄ Priv.-Doz. Dr. med. univ. Emina Talakić

Graz, 08.05.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz 08.05.2025

Florian F. Hohenberg eh

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinen Eltern sowie meinem Bruder Felix für ihre stetige Unterstützung während meines gesamten Studiums bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch meinen Freundinnen und Freunden, die mir auf unterschiedlichste Weise geholfen haben diese Ausbildung zu absolvieren. Namentlich möchte ich hier Christoph, Barbara, Heinrich, William, Sami und Nikolaus hervorheben. Ohne deren Unterstützung hätte ich mein Studium nicht in dieser Zeit und mit diesem Erfolg abschließen können.

Ebenfalls danke ich Univ.-Prof. Michael Fuchsjäger für die außerordentlich detailgenaue und engagierte Betreuung meiner Diplomarbeit. Mein Dank gilt auch Priv.-Doz. Emina Talakić für die Zweitbetreuung und ihre stetige Hilfestellung.

Zusammenfassung

Die Leberfunktionsdiagnostik spielt eine zentrale Rolle in der Nachsorge von Lebertransplantierten, insbesondere zur Früherkennung von Komplikationen wie Organabstoßung oder Funktionsstörung des Transplantates. In dieser Pilotstudie wurden zwei Methoden zur Beurteilung der Leberfunktion miteinander verglichen, zusätzlich wurden diese auch mit Blutparametern verglichen: die Gd-EOB-DTPA-verstärkte Magnetresonanztomographie und der ¹³C-Methacetin-Atemtest. Die MRT ermöglicht die Beurteilung der hepatozellulären Funktion und der Gallenausscheidung unter Verwendung eines leberspezifischen Kontrastmittels. Der Atemtest untersucht den Abbau von Methacetin in den Hepatozyten. Ziel der Studie war es, die diagnostische Genauigkeit und Anwendbarkeit dieser Methoden in der Praxis zu prüfen.

Im Rahmen der Studie wurden zehn Patient:innen postoperativ untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die MRT-basierte Funktionsbewertung (z.B. FLIS und relative Leberverstärkung) signifikante Korrelationen mit etablierten Laborparametern aufwies, während der Atemtest keine eindeutigen Korrelationen mit den anderen Parametern zeigte. Dennoch liefert der ¹³C-Methacetin-Atemtest wertvolle Informationen über die hepatozelluläre Funktion.

Während die MRT genaue Bilder und quantitative Funktionsparameter liefert, überzeugte der Atemtest durch seine unmittelbare Messung der Hepatozytenfunktion. Die Erkenntnisse dieser Studie helfen bei der Verbesserung der Nachbehandlung nach Lebertransplantation und veranschaulichen das Potenzial für die Kombination der beiden Methoden.

Abstract

Background: Liver function assessment is essential for monitoring liver transplant recipients, especially for the early detection of complications such as graft dysfunction or rejection. This pilot study compares Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) and the ¹³C-Methacetin breath test as innovative tools for evaluating liver function.

Methods: Ten liver transplant recipients were prospectively examined using both diagnostic methods. MRI-derived parameters, including the functional liver imaging score (FLIS) and relative liver enhancement (RLE), were analyzed in relation to ¹³C-Methacetin breath test results. Standard laboratory values served as reference markers for liver function.

Results: MRI-based assessments showed significant correlations with conventional laboratory parameters, highlighting their utility in detecting hepatic dysfunction. In contrast, the ¹³C-Methacetin breath test did not show consistent correlations but provided direct insights into hepatocellular metabolism. Both methods detected dynamic changes in liver function over time, particularly in patients with complications such as graft rejection or biliary obstruction.

Conclusion: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI and the ¹³C-Methacetin breath test offer complementary advantages for post-transplant monitoring. While MRI provides robust imaging-based functional metrics, the breath test enables real-time assessment of hepatocellular function. Integrating both approaches could enhance personalized management strategies for liver transplant patients

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	2
Danksagung	3
Zusammenfassung	4
Abstract	5
Abkürzungen	8
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
1. Einleitung	11
1.1 <i>Allgemeine Einführung</i>	11
1.2 <i>Problemstellung und Relevanz</i>	11
1.3 <i>Ziel der Arbeit</i>	12
2. Aufbau der Leber	13
2.1 <i>Makroanatomie</i>	13
2.1.1 <i>Lage</i>	13
2.1.2 <i>Aufbau</i>	13
2.2 <i>Mikroanatomie</i>	15
3. Untersuchungen der Leber	17
3.1 <i>MRT der Leber</i>	17
3.1.1 <i>FLI-Score</i>	20
3.2 <i>¹³C-MBT</i>	21
3.3 <i>Klinisch-demographische Daten und Laborparameter</i>	22
3.4 <i>Weitere Untersuchungen der Leber</i>	23
3.4.1 <i>Elastographie</i>	23
3.4.2 <i>Leberbiopsie</i>	24
3.4.3 <i>Serumbiomarker</i>	24
4. Methodik	26
4.1 <i>Studiendesign</i>	26
4.2 <i>Studienkohorte</i>	26
4.3 <i>MRT-Protokoll</i>	27
4.4 <i>Bildanalyse</i>	27
4.5 <i>Texturanalyse</i>	29

4.6 13C-MBT	29
4.7 Klinisch-demographische Daten und Laborparameter	30
4.8 Statistische Analyse.....	30
5. Ergebnisse	31
5.1 Diagnostische Ergebnisse.....	31
5.2 MRT-Analyse	31
5.3 13C-MBT	32
5.4 Korrelationen	33
5.4.1 Korrelation zwischen Bildgebung, 13C-MBT und Laborparametern	33
5.4.2 Korrelation zwischen Texturanalyse, FLIS und Laborparametern.....	33
6. Diskussion.....	42
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	42
6.2 Vergleich mit der vorhandenen Literatur.....	43
6.3 Klinische Implikationen	43
6.4 Stärken und Grenzen.....	44
6.5 Ausblick	44
6.6 Schlussfolgerung	45
7. Literaturverzeichnis	46

Abkürzungen und deren Erklärung

¹³ C-MBT	¹³ C-Methacetin-Atemtest
ASTmax7	Maximale Aspartat-Aminotransferasewerte in der ersten Woche nach der Transplantation
DOBmax	Delta Over Baseline Maximum
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
FLIS	Functional Liver Imaging Score
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GLCM	Gray Level Co-occurrence Matrix
GLRLM	Gray Level Run Length Matrix
GLSZM	Gray Level Size Zone Matrix
LoG	Laplacian of Gaussian
LiMAx	Liver Maximum Capacity
MRE	Magnetic Resonance Elastography
RLE	Relatives Leber-Enhancement
ROI	Region of Interest
SWE	Shear-Wave Elastography
TBmax3-7	Maximale Gesamtbilirubinwerte vom 3. bis 7. Tag nach der Lebertransplantation
TE	Transiente Elastographie
VOI	Voxel of Interest

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Physiologische Grundlagen der Gadoxetsäure-verstärkten MRT (17)	19
Abbildung 2: Hepatobiliäre Phase T1WI bei einer LT-Empfängerin mit mechanischer Cholestase	32
Abbildung 3A-F: Vergleich der Bildgebungsparameter und der Blutleberfunktionstests zwischen Patient:innen mit stabilem und kompliziertem postoperativen Verlauf.	39
Abbildung 4 A-D: Starke Korrelationen zwischen Laborparametern, Bildgebungsparametern und Texturmerkmalen bei der frühen Beurteilung nach der Transplantation.	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische und demographische Daten bei Empfängern von Lebertransplantaten mit stabilem und kompliziertem postoperativen Verlauf. Bildgebungsparameter und Bluttestergebnisse bei der frühen postoperativen Beurteilung (Tag 3–7).....	35
--	----

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Die Leber ist ein zentrales Organ des menschlichen Körpers, das eine Vielzahl lebenswichtiger Funktionen erfüllt. Neben ihrer Schlüsselrolle im Stoffwechsel von Kohlenhydraten, Fetten und Proteinen dient sie als Hauptorgan für die Entgiftung des Körpers, die Synthese essentieller Plasmaproteine und die Produktion von Galle zur Fettverdauung. Aufgrund ihrer zentralen Funktion ist eine schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion oft mit lebensbedrohlichen Folgen verbunden.

Bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen wie Leberzirrhose oder bestimmten Stadien des hepatozellulärem Karzinoms kann die Lebertransplantation eine kurative Therapieoption darstellen, insbesondere wenn andere Behandlungsansätze nicht ausreichen. Dank erheblicher Fortschritte in der Transplantationsmedizin konnten die Überlebensraten der Patient:innen in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert werden. Dennoch bleibt die postoperative Überwachung eine große Herausforderung, da Abstoßungsreaktionen, Transplantatfunktionsstörungen und andere Komplikationen frühzeitig erkannt und behandelt werden müssen, um die langfristige Funktion des Transplantats zu sichern.

1.2 Problemstellung und Relevanz

Die Nachsorge nach einer Lebertransplantation ist entscheidend für das Überleben und die Lebensqualität der Patient:innen. Eine frühzeitige Erkennung und präzise Diagnostik sind unerlässlich, um postoperative Komplikationen wie Abstoßungsreaktionen oder mechanische Probleme wie Gallenstau rechtzeitig zu diagnostizieren und gezielt zu behandeln. Üblicherweise erfolgt die Überwachung der Leberfunktion anhand serologischer Marker wie Bilirubin, Transaminasen und Albumin. Diese Parameter sind jedoch unspezifisch und können durch andere externe Faktoren beeinflusst werden (z.B. Begleiterkrankungen oder Medikamente), was ihre Aussagekraft einschränkt.

Neuere Ansätze wie die Magnetresonanztomographie (MRT) mit hepatobiliären Kontrastmitteln und der ^{13}C -Methacetin-Atemtest (^{13}C -MBT) ermöglichen eine detaillierte Beurteilung der Leberstruktur und -funktion. Die Korrelation und Kombination dieser Methoden könnte die Diagnostik nach Lebertransplantation revolutionieren. Allerdings fehlen bisher systematische Studien, die diese Techniken direkt miteinander vergleichen.

1.3 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, den diagnostischen Wert von MRT-basierten Methoden, insbesondere der Texturanalyse und der FLIS-Berechnung, mit dem ^{13}C -MBT und klassischen Laborparametern zu vergleichen. Die zentrale Fragestellung lautet, inwieweit die Kombination dieser Methoden die Diagnostik in der postoperativen Nachsorge nach einer Lebertransplantation verbessern kann. Ziel der Studie ist es, zur Früherkennung von Abstoßungsreaktionen und Transplantat-Funktionsstörungen beizutragen und dadurch die klinische Versorgung von Transplantatempfängern zu optimieren.

2. Aufbau der Leber

2.1 Makroanatomie

2.1.1 Lage

Die Leber befindet sich im rechten Oberbauch kaudal des Zwerchfells (Diaphragma), dem sie mit ihrer Facies diaphragmatica anliegt (1). Ventral grenzt sie an der vorderen Bauchwand. Die Unterfläche liegt links der Magenvorderwand, rechts der rechten Kolonflexur und medioclavicular der Gallenblase an. Rechts grenzt sie dorsal dem rechten Nierenpol an (2).

Die Leber reicht im physiologischen Zustand bis zur 9. Rippe. Die Hauptmasse liegt in der Regio hypochondriaca dextra. In der rechten Körperseite liegt die Basis ihrer pyramidenartigen Form und die Spitze dieser Pyramide zieht nach links Richtung regio epigastrica, wo sie sich bis zur linken Zwerchfellkuppel erstreckt (3).

Am Diaphragma ist die Leber nach kranial mittels des Ligamentum coronarium befestigt, welche nach lateral ausläuft in die Ligamenta triangularia dextrum und sinistrum (rechtes und linkes dreieckiges Band) (4).

2.1.2 Aufbau

Die Leber ist von Peritoneum viscerale umgeben, mit Ausnahme der Area nuda, einer Stelle an der kranialen Oberfläche der Leber, an welcher die Leber direkt mit dem Zwerchfell verwachsen ist. Eine weitere, unter dem Peritoneum viscerale gelegene Schicht, bedeckt die Leber, nämlich die Glisson Kapsel. Hierbei handelt es sich um eine bindegewebige Capsula fibrosa, die sich an der Leberpforte als Capsula fibrosa perivascularis (Gefäßscheide) in die Leber hinein fortsetzen. Dort umgibt sie je eine Glisson-Trias, auch portale Trias genannt, die aus folgenden Strukturen besteht:

1. A. interlobularis aus der A. hepatica propria (arterielle Versorgung)
2. V. interlobularis aus der Pfortader (venöser Zufluss)
3. Ductus biliferi interlobularis (Gallengang).

Die Leber wird oberflächlich durch das Ligamentum falciforme hepatis, welches zusammen mit dem Ligamentum teres hepatis das Mesohepaticum ventrale als Befestigung der Leber an der vorderen Bauchwand bildet, in einen Lobus dexter und einen Lobus sinister (rechter und linker Leberlappen) unterteilt (1). An der Oberfläche unterscheidet man die Facies diaphragmatica, welche nach kranial und ventral gerichtet ist, von der Facies visceralis. Erstere ist an der Area nuda, bzw. Pars affixa durch das aus den Ligamenta triangularia gebildete Ligamentum coronarium am Zwerchfell verwachsen (3).

An letzterer zeigen sich einige Einsenkungen, bzw. Impressionen, entsprechender der hier anliegenden Organe. Am linken Leberlappen trennt das Tuber omentale die Impressio oesophagealis von der Impressio gastrica. Vom Tuber omentale aus erstreckt sich das Omentum minus, eine Peritonealduplikatur, Richtung Ösophagus, Magen und Duodenum als vordere Begrenzung der Bursa omentalis. Der rechte Leberlappen zeigt die Impressio renalis, sowie die Impressio suprarenalis, die Impressio colica durch die Flexura colica dextra und die Impressio duodenalis durch die Pars superior duodeni. Am Lobus quadratus findet sich schließlich noch die Impressio pylorica.

Auf der Facies visceralis findet sich das „H“ der Leber, dessen linker Schenkel durch die Fissura sagittalis sinistra (Nebengrenzspalte), bestehend aus der ventralen Fissura ligamenti teretis (Fossa venae umbilicalis) und der dorsalen Fissura ligamenti venosi (Fossa ductus venosi Arantii), gebildet wird. An der Fissura ligamenti teretis setzt das Ligamentum teres hepatis an, an der Fissura ligamenti venosi das Ligamentum venosum. Der rechte Schenkel wird von der Fissura sagittalis dextra (Hauptgrenzspalte), bestehend aus der Fossa vesicae biliaris und dem Sulcus venae cavae, gebildet. Diese Hauptgrenzspalte, auch als Kava-Gallenblasenlinie bzw. Rex-Cantlie-Linie bezeichnet, markiert auch die funktionelle Lappengrenze, entsprechend den Funktionsbereichen jeweils der beiden Pfortader- und Leberarterienäste, sowie der Gallengänge. Diese Grenze wird auch als „innere Wasserscheide“ bezeichnet.

Der horizontale Schenkel des „H“ besteht aus der Porta hepatis, der Leberpforte. An dieser treten Vena portae, Arteria hepatica propria und Nerven des Plexus hepaticus in die Leber ein und an selbiger verlässt diese der Ductus hepaticus

communis. Ebenfalls finden sich in der Porta hepatis Lymphknoten (Nll. hepatici), welche die Lymphe aus der Facies visceralis und der Gallenblase drainieren (5).

Die Aufteilung der portalen Trias trennt durch ihre erste Verzweigung die Leber in Partes hepatis sinistra und dextra, getrennt an der Kava-Gallenblasenlinie, dementsprechend ist diese funktionale Grenze nicht ident mit der anatomischen Unterteilung, die sich aus der Trennung durch das Ligamentum falciforme hepatis in Lobus sinister und dexter ergibt. Die weiteren Verzweigungen unterteilen die Leber in acht funktionale Segmente.

Pars hepatis sinistra

Segment I: Lobus caudatus

Segment II: Segmentum posterius laterale sinistrum

Segment III: Segmentum anterius laterale sinistrum

Segment IV (IVa, IVb): Segmentum mediale sinistrum, lobus quadratus

Pars hepatis dextra

Segment V: Segmentum anterius mediale dextrum

Segment VI: Segmentum anterius laterale dextrum

Segment VII: Segmentum posterius laterale dextrum

Segment VIII: Segmentum posterius laterale dextrum

Segment IV wird unterteilt in Segment IVa (kranial) und Segment IVb (kaudal) (1).

2.2 Mikroanatomie

An der Porta hepatis tritt zum einen die Pfortader, welche venöses, nährstoffreiches Blut aus dem Gastrointestinaltrakt, Pankreas und aus der Milz antransportiert und damit 80% der gesamten Blutzufuhr der Leber darstellt, zum anderen die Leberarterie in die Leber ein. Gemeinsam mit dem in Bezug auf die Gefäße

retrograd laufenden Gallengang wandert die Glisson-Trias parallel bis in ihre kleinsten Verzweigungen. Mit ihnen laufen auch Lymphgefäße und vegetative Nerven innerhalb ihrer Glisson-Kapsel. Dem gegenübergestellt ist die venöse Entsorgung durch die Venae centrales, also die Zentralvenen, als mikroskopische Anfänge der Venae hepaticae, welche schlussendlich in die Vena cava inferior münden. Die Zentralvenen verlaufen dabei unbegleitet von anderen Strukturen. Die Verbindung der zuführenden und abführenden Blutgefäße stellen Kapillaren mit einem Durchmesser von ca. 15µm dar, diese sind in etwa doppelt so groß wie andere Kapillaren und werden als Sinusoide bezeichnet.

Die kleinste funktionale Einheit der Leber stellt der Lobulus (Zentralvenenläppchen oder Leberläppchen) dar. Stark simplifiziert gleicht der Lobulus einem Sechseck, welches sich in einer bienenwabenartigen Struktur anordnet. In der Mitte befindet sich die Zentralvene, an drei der Ecken verläuft perpendikular die Glisson-Trias. Diese gibt in regelmäßigen Abständen Äste ab, welche zwischen den Leberläppchen laufen und somit deren Begrenzung darstellen. Aus diesen interlobulär laufenden Ästen geht das Blut in die intralobulär liegenden Sinusoide bis in die Zentralvene. Von dieser historischen Vorstellung der funktionellen Einheit der Zentralvenenläppchen weicht das Konzept der Azinus ab. Dieses Konzept betrachtet die oben genannten feinen Äste als Zentrum, aus dem das Blut in die Peripherie der Azini Richtung beider Zentralvenen der angrenzenden Leberläppchen fließt. Das erklärt die Funktionsweise besser, indem es die Azini entsprechend ihrer metabolischen Aktivität in Zone 1 bis 3 einteilt, nach der radiären Entfernung der Hepatozyten von den Gefäß- und Gallengangsästen. Die hier in Zone 3 liegenden Hepatozyten werden am schlechtesten mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt, während sie in der Darstellung der Lobuli die zentralen Hepatozyten darstellen.

Während die Zentralvenen über die Lebervenen in die Vena cava inferior münden, drainieren die Canaliculi biliferi (Gallenkanälchen), welche nur durch Hepatozyten begrenzt sind und keine eigene Wand aufweisen, über die Ductuli biliferi (interlobuläre Gallengänge) bis in die extrahepatischen Gallengänge. Initial werden die Ductus hepatici dexter und sinister gebildet, zusammen vereinen sich diese zum Ductus hepaticus communis, dieser wiederum bildet mit dem Ductus cysticus aus der Gallenblase den Ductus hepatocholedochus. Schlussendlich mündet dieser

zusammen mit dem Ductus pancreaticus major über die Papilla duodeni major in das Duodenum (6).

3. Untersuchungen der Leber

3.1 MRT der Leber

Eine native MRT-Untersuchung bietet die Möglichkeit zur Beurteilung der Leber, zum Ausschluss intrahepatischer Flüssigkeitsansammlungen (z.B. Abszesse, Serome, Hämatome) und Aussage über die etwaige Dilatation der intra- und extrahepatischen Gallenwege. Die kontrastmittelgestützte MRT der Leber sowohl mit extrazellulärem als auch mit leberspezifischem Kontrastmittel ermöglicht die Detektion und in meisten Fällen weitere Charakterisierung Leberläsionen. Zusätzliche diagnostische Möglichkeiten bietet das leberspezifische KM an, einerseits die Beurteilbarkeit der Leberfunktion, andererseits die Beurteilbarkeit der Gallenausscheidung in der hepatobiliären Phase, was eine hervorragende bildgebende diagnostische Möglichkeit für die Patient:innen nach Lebertransplantation darstellt (7). Hepatobiliäre Kontrastmittel können aufgeteilt werden in Kupfer-Zell-spezifische und Hepatozyten-spezifische. Letztere unterteilen sich wiederum in Gadolinium-basierte und Mangan-basierte, wobei letztere ebenfalls keine Anwendung in der Routinediagnostik finden. Dementsprechend gibt es zwei kommerziell erhältliche hepatobiliäre Kontrastmittel auf Gadolinium-Basis, Dimeglumin-Gadobenat, bzw. Gd-BOPTA (Multihance®) und Dinatrium-Gadoxetat, bzw. Gd-EOB-DTPA (Primovist®, Eovist®) (8). Letzteres wird schnell zu 50% in die Hepatozyten aufgenommen, im Gegensatz zu Gd-BOPTA, welches nur zu 5% aufgenommen wird. Das ermöglicht die Erstellung einer verzögerten Phase drei bis fünf Minuten nach Applikation, sowie einer hepatobiliären Phase 20 Minuten nach Applikation von GD-EOB-DTPA. Aus diesem vielseitigen Nutzen resultiert die Breite klinische Anwendung des Kontrastmittels (9).

Die Applikation von Gd-EOB-DTPA ermöglicht nicht nur die Detektion morphologischer Auffälligkeiten, sondern auch die Beurteilung funktioneller Aspekte, wie unter anderem der Transplantatfunktion und infolgedessen der Transplantatüberlebenschance (10).

Gd-EOB-DTPA ermöglicht die Untersuchung der hepatozellulären Funktion basierend auf der Signalintensität im Vergleich zum normalen Lebergewebe. Dieses unterscheidet sich in seiner Anwendung und den Phasen der Bildgebung von extrazellulären MRT-Kontrastmitteln und solchen mit geringer Hepatozytenaufnahme wie Dimeglumingadobenat (11).

Im Gegensatz zu extrazellulären Kontrastmitteln ist die Signalintensität in den Pfortadervenen geringer, was die Beurteilung der Pfortader und der Lebervenen, einschließlich der vaskulären Invasion des HCC, beeinträchtigt (12).

Früher wurde die Kinetik von Dinatrium-Gadoxetat in der Leber durch passive Diffusion angenommen, dementsprechend wurde von einem Äquilibrium zwischen hepatozytärer Konzentration und Plasmaspiegel ausgegangen. Die Entdeckung hepatozytärer Membrantransporter widerlegte jedoch diese Annahme (13). Die Kinetik ist demnach durch zwei Polypeptid-, bzw. Proteingruppen definiert. Es wird über die „organ anion transporting polypeptides (OATPs, Organo-Anion-Transporter)“, welche an der sinusoidalen Oberfläche der Hepatozyten liegen, in diese aufgenommen und die Exkretion in die Gallenwege geschieht über an der kanalikulären Oberfläche liegende „membrane of hepatocyte multidrug resistance-associated proteins (MRPs)“ (Figure 1) (14). In der normal funktionsfähigen Leber wird Primovist zu circa 50% hepatobiliär ausgeschieden, 50 % wird renal eliminiert. Während die totale Clearance bei einem Child-Pugh-Score von A und B, also leichter bis moderater Zirrhose, gleichbleibend ist, nimmt die hepatobiliäre Ausscheidung mit steigender hepatischer Funktionseinschränkung zu, während kompensatorisch die renale ansteigt (15). Verminderte biliäre Exkretion ist assoziiert mit Transplantat-Dysfunktion und damit einer kürzeren Transplantatüberlebensdauer (16).

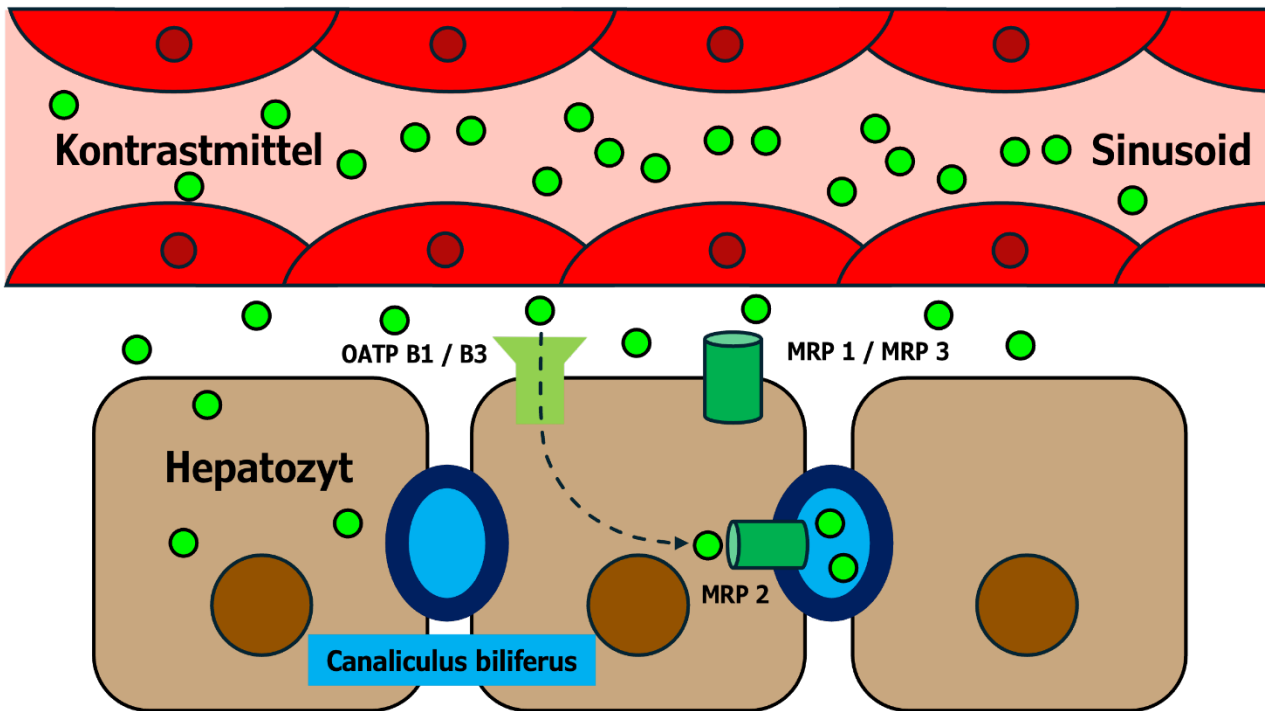


Abbildung 1 Physiologische Grundlagen der Gadoxetsäure-verstärkten MRT (17)

Abbildung in Anlehnung an Baleato-Gonzalez et al., *Radiographics* (2023). Nach intravenöser Injektion verteilt sich Gadoxetsäure (grüne Punkte) in der dynamischen Phase in den vaskulären und extravaskulären Räumen. Im weiteren Verlauf wird sie weiterhin über sinusoidale organische Anionen transportierende Polypeptide (OATP) in die Hepatozyten aufgenommen und über Anionen transportierende Polypeptid-abhängige kanalikuläre Membran-Multidrug-Resistance-Proteine (MRPs) in die Gallengänge ausgeschieden.

Die meisten kontrastverstärkten MRT-Bildgebungssequenzen basieren auf einer T1-Gewichtung. Auf solchen Bildern erscheinen nicht-hepatozelluläre Tumore, Tumore mit geschädigten Leberzellen sowie Blutgefäße oder Zysten hypointens in der MRT (9).

In einer gesunden Leber in der hepatobiliären Phase (HBP) erscheint das Leberparenchym im Vergleich zu den Lebergefäßen und der Milz charakteristisch hyperintens und zeigt eine Kontrastmittelausscheidung in das Gallensystem. Die Verstärkungseigenschaften und die Wirksamkeit leberspezifischer Kontrastmittel sind mit denen unspezifischer extrazellulärer MRT-Kontrastmittel vergleichbar und ermöglichen eine genaue Bewertung des Wash-Out-Verhaltens (18).

3.1.1. FLI-Score

Der Functional Liver Imaging Score (FLIS) ist eine nicht-invasive, MRT-basierte Methode zur Beurteilung der Leberfunktion. Er wird in in der hepatobiliären Phase einer Gadoxetat-gestützten, T1-gewichteten MRT erhoben. Die Bewertung basiert auf drei Hauptkriterien:

1. Leberkontrastverstärkung,
2. biliäre Ausscheidung des Kontrastmittels,
3. Darstellung der Pfortader.

Jedes dieser Kriterien wird mit 0 bis 2 Punkten bewertet, sodass der Gesamtscore zwischen 0 bis 6 liegt (19).

3.1.1.1. Leberkontrastverstärkung

Diese beschreibt die Fähigkeit der Leber, das Gadolinium-haltige Kontrastmittel aufzunehmen, was Rückschlüsse auf die Funktionsfähigkeit der Hepatozyten zulässt. Die Kontrastierung des Leberparenchyms in der hepatobiliären Phase wird im Verhältnis zur Kontrastierung des Parenchyms der rechten Niere beurteilt. Die Bewertung erfolgt nach folgendem Schema:

- Hyperintensität (gesteigerte Kontrastmittelaufnahme) → 2 Punkte,
- Isointensität → 1 Punkt,
- Hypointensität (stark reduzierte Aufnahme, zum Beispiel bei einer Fibrose oder Zirrhose) → 0 Punkte

3.1.1.2. Biliäre Ausscheidung

Die biliäre Ausscheidung wird anhand der Sichtbarkeit des Kontrastmittels in den Gallenwegen bewertet:

- 2 Punkte → Kontrastmittelausscheidung sowohl in intrahepatischen als auch extrahepatischen Gallenwegen
- 1 Punkt → Ausscheidung ausschließlich in den intrahepatischen Gallenwegen
- 0 Punkte → keine nachweisbare Kontrastmittelausscheidung.

3.1.1.3. Signalintensität der Pfortader

Die Signalintensität der Pfortader wird im Verhältnis zum umgebenden Leberparenchym bewertet:

2 Punkte → Hypointense Pfortader (physiologische hepatische Perfusion, normale Leberfunktion).

1 Punkt → Isointense Pfortader.

0 Punkte → Hyperintense Pfortader (Hinweis auf eine gestörte hepatische Perfusion) (19).

Der Functional Liver Imaging Score (FLIS) hat sich als potenzielles prognostisches Tool für das transplantationsfreie Überleben bei fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung erwiesen.

Ein FLIS von 4–6, in Kombination mit einem kraniokaudalen Milzdurchmesser < 13 cm, ist mit einem transplantationsfreien 5-Jahres-Überleben von 84 % assoziiert.

Ein FLIS von 0–3 hingegen korreliert nur mit einer 24%igen Wahrscheinlichkeit für ein transplantationsfreies 5-Jahres-Überleben (19).

3.2 ^{13}C -MBT

Der ^{13}C -MBT ist eine nicht-invasive Methode zur Quantifizierung der Leberfunktion. Er misst die Fähigkeit der Hepatozyten, Methacetin über das Cytochrom-P4501A2 Enzymsystem zu metabolisieren. Schlussfolgerung auf dieses erlaubt das markierte CO_2 , welches bei der Verstoffwechslung neben ^{13}C -Acetaminophen entsteht und über die Ausatemluft abgegeben wird (20).

Zu Beginn wird das Verhältnis von $^{13}\text{CO}_2$ zu $^{12}\text{CO}_2$ als Basiswert bestimmt. Im Verlauf der Untersuchung wird ^{13}C -Methacetin intravenös appliziert und die Atemluft kontinuierlich über einen festgelegten Zeitraum, in der Regel 60 Minuten, analysiert. Die Auswertung ergibt schließlich die LiMAx (maximale Leberfunktion),

das Verhältnis aus ausgeatmetem $^{13}\text{CO}_2$ zu ausgeatmetem $^{12}\text{CO}_2$, welches mit Hilfe von Infrarot-Absorptionsspektroskopie bestimmt wird (21).

Ein weiterer daraus resultierender Parameter ist der DOBmax (Delta over Baseline Maximum), welcher den maximalen Unterschied (Δ) zwischen der „Baseline“ vor Verabreichung von ^{13}C -Methacetin und der höchsten in der Ausatemluft gemessenen $^{13}\text{CO}_2$ -Konzentration nach der Verabreichung. Ein hoher DOBmax spricht dafür, dass die Leber adäquat in der Lage ist ^{13}C -Methacetin zu metabolisieren (22).

Der ^{13}C -Methacetin-Test hat ein breites Einsatzspektrum in der Diagnostik chronischer Lebererkrankungen, darunter Fettleber, Fibrose und Zirrhose (23). Jedoch auch nach Lebertransplantationen kann der Test zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden. Postoperativ bei Transplantationen hat der Test besonderen Stellenwert um das Risiko von akuten Abstoßungen, deren frühe Erkennung entscheidend für das Outcome der Patient:innen ist, abzuschätzen. Niedrige Werte des ^{13}C -Methacetin-Tests sind assoziiert mit kürzerem Transplantatüberleben (24).

Diese Methode ist mit seiner Non-Invasivität schonender für Patient:innen und bietet trotzdem eine direkte Hepatozytenfunktionsmessung (25). Darüber hinaus gewinnt der Test insbesondere bei der Transplantatkontrolle an Bedeutung durch seine hohe Sensitivität für Änderungen der Hepatozytenfunktion.

Zu den Einschränkungen des Tests gehören der hohe organisatorische Aufwand und die damit verbundene geringe Compliance einiger Patient:innen nach Transplantation. Zudem können Ernährung, Rauchen und Begleiterkrankungen die Testergebnisse beeinflussen, was die Interpretation erschwert (26)(27).

3.3 Klinisch-demographische Daten und Laborparameter

Klinisch-demographische Patient:innen-Merkmale sowie Laboruntersuchungen spielen eine zentrale Rolle in der Beurteilung der Leberfunktion und damit auch in der Transplantatfunktionsanalyse, um potenzielle Komplikationen, wie Abstoßungsreaktionen, frühzeitig prognostizieren zu können.

Wesentliche demographische Daten, die das klinische Outcome beeinflussen, umfassen Alter, Geschlecht, Ursache der zugrundeliegenden chronischen Lebererkrankung (z.B. Hepatitis B, Hepatitis C, Alkoholmissbrauch, kryptogene Störung) und Vorhandensein von Diabetes mellitus.

Für die Funktionsüberprüfung wichtige Laborparameter sind Hämoglobin, Laktatdehydrogenase, Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Alpha-Fetoprotein, der International Normalized Ratio (INR), Serumalbumin, Bilirubin, Gamma-Glutamyltransferase und Alkalische Phosphatase. Die kontinuierliche Überwachung dieser Parameter erlaubt ermöglicht die Früherkennung postoperativer Komplikationen (28).

3.4 Weitere Untersuchungen der Leber

3.4.1 Elastographie

Die Elastographie stellt eine Methode der bildgebenden Darstellung des Lebergewebes dar. Sie misst nicht-invasiv die Gewebesteifigkeit und dient der Bewertung einer eventuellen Fibrose oder Zirrhose der Leber (29).

Es gibt drei Arten der Elastographie:

3.4.1.1 Transiente Elastographie (TE)

Die TE findet klinisch die häufigste Anwendung. Sie misst ultraschall-gestützt die Geschwindigkeit der Ausbreitung mechanischer Wellen durch das Lebergewebe, was Hinweise auf die Steifigkeit und in weiterer Folge auf den Fibrosegrad gibt (30).

3.4.1.2 Shear-Wave Elastographie (SWE)

Ebenfalls auf Ultraschall basierend bietet die SWE eine bessere örtliche Auflösung durch die Darstellung der Steifigkeit des Lebergewebes in zwei Dimensionen. Insbesondere wird diese Methode für die Beschreibung fokaler Läsionen und unterschiedlicher Fibrosegrade in unterschiedlichen Arealen genutzt (31).

3.4.1.3 Magnetic Resonance Elastographie (MRE)

Die MRE nutzt die MRT, um die höchste örtliche Auflösung dieser drei Methoden zu erreichen. Aus dem hohen technischen Aufwand resultieren jedoch höhere Kosten und eingeschränkte Verfügbarkeit, was den klinischen Einsatz reduziert (32).

Die TE wird zunehmend postoperativ bei Lebertransplantationen zur Risikoabschätzung eingesetzt, da die der Fibrose vorausgehende beginnend zunehmende Lebersteifigkeit als Indikator für eine Abstoßungsreaktion sein kann (31). Diese Vorhersagekraft und ihre nicht-Invasivität markieren die TE als wirksame Langzeitüberwachung nach Lebertransplantationen (30). Limitiert ist die ultraschallgestützte Elastographie unter anderem durch starke Adipositas, was die Genauigkeit der Messung sowie ebenfalls die Reproduzierbarkeit beeinträchtigt. Weiters ist die Aussagekraft der TE reduziert bei niedrigen Fibrosegraden (33).

3.4.2 Leberbiopsie

Die Leberbiopsie gilt als Goldstandard zur Beurteilung hepatischer Pathologien, da sie eine direkte histopathologische Analyse ermöglicht und detaillierte Aussagen über das Ausmaß krankhafter Veränderung, wie beispielsweise Fibrose und Inflammation, liefert (34). Auch in der Transplantationsmedizin ist die Biopsie von großer Bedeutung, da sie eine Überwachung transplantationsassoziierter Veränderungen erlaubt (35).

Trotz ihrer wesentlichen Vorteile ist die Biopsie mit einigen Risiken verbunden, darunter Blutungen, Schmerzen und in seltenen Fällen Perforationen. Zudem können die inter- und intraindividuelle Variabilitäten die Beurteilung beeinflussen (36). Aus diesen Gründen wird die Biopsie gezielt eingesetzt (31)(37).

Postoperativ ist die Biopsie insbesondere relevant zur Unterscheidung zwischen Abstoßungsreaktionen und anderen Ursachen der Dysfunktion, was sie in diesem Kontext zu einer unentbehrlichen Diagnostikmethode macht (38).

3.4.3 Serumbiomarker

Serummarker lassen sich in zwei Klassen einteilen:

3.4.3.1. Klasse I

Diese Biomarker zeigen direkte Veränderungen im Stoffwechsel der extrazellulären Matrix und der fibrogenen Zellen an, insbesondere der hepatischen Sternzellen, die

bei pathologischen Prozessen hauptverantwortlich für die Produktion von Bindegewebe in der Leber sind. Die Analysen dieser Marker sind in der Regel kostenintensiv (39).

Ein Beispiel für einen Klasse-I-Biomarker ist das Prokollagen-III-Peptid. Als Abbauprodukt des Typ-III-Kollagens wird es während der Fibrogenese in der Leber vermehrt produziert und korreliert somit mit dem Fibrosegrad. Nach Lebertransplantationen können hohe Spiegel dieses Markers auch auf eine Transplantat-Fibrose als Komplikation hinweisen (40).

Ein weiteres Beispiel ist YKL-40, das Glykoprotein das im Rahmen von inflammatorischen und fibrotischen Erkrankungen von Makrophagen und Hepatozyten produziert wird. Erhöhte Werte wurden unter anderem bei Leberfibrose beobachtet (41).

3.4.3.2. Klasse II

Klasse-II-Biomarker beruhen nicht auf einem direktem Nachweis fibrotischer Prozesse, sondern sind das Ergebnis der Kombination mehrerer Routine-Laborparameter sowie klinisch-demographischer Daten und gelegentlich auch von Klasse-I-Biomarkern. Damit sind sie multiparametrische Laboranalysen zur Einschätzung des Fibrosefortschritts.

Ein Beispiel ist der Fibrotest, bei dem Haptoglobin, α 2-Makroglobulin, Apolipoprotein A1, GGT, Bilirubin, Alter und Geschlecht analysiert werden. Laut einer Studie konnte mit dem Fibrotest in 50-80% der untersuchten Fälle auf eine Leberbiopsie verzichtet werden (42).

4. Methodik

4.1 Studiendesign

Diese prospektive Single-Center-Studie wurde am Universitätsklinikum Graz durchgeführt und umfasste primäre Empfänger:innen von Lebertransplantaten von verstorbenen Spender:innen, die im Zeitraum von 2021 bis 2022 behandelt wurden. Die postoperative Kontrolle der Transplantatfunktion erfolgte innerhalb der ersten 30 Tage in drei definierten Zeitfenstern: **früh postoperativ** zwischen dem dritten und siebten Tag, **mittel postoperativ** zwischen dem zehnten und 21. Tag und **spät postoperativ** zwischen dem 26. und 30. Tag. An jedem dieser Zeitpunkte wurden drei unterschiedliche Methoden angewandt: die Gadoxetat-verstärkte, MRT-basierte Lebertexturanalyse, Standard-Laborbluttests zur Überwachung der postoperativen Transplantatfunktion sowie der ¹³C-MBT. Einschlusskriterien für die Studie waren eine Lebertransplantation im Zeitraum 2021 bis 2022, ein Mindestalter von 18 Jahren und die vollständige Durchführung der MRT-Untersuchungen. Zu den Ausschlusskriterien zählten eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von weniger als 30mL pro Minute pro 1,73m², ein stark reduzierter Allgemeinzustand, Intubation und Unverträglichkeit gegenüber Gadolinium-haltigem Kontrastmittel, Methacetin oder Paracetamol. Um die MRT-Tauglichkeit der Patient:innen zu gewährleisten, wurde der Wundverschluss mit Nahtmaterial anstelle von Hautklammern durchgeführt.

Alle Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit den Deklarationen von Helsinki und Istanbul durchgeführt. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Medizinischen Universitätsklinik Graz genehmigt. Alle Proband:innen haben ihre schriftliche Einwilligung gegeben.

4.2 Studienkohorte

Die Studienkohorte umfasste wie beschrieben zehn Patient:innen, die ein primäres Lebertransplantat erhielten. Das Durchschnittsalter lag bei 52,4 Jahren (Standardabweichung ±14.4 Jahre, Bereich 21 bis 69 Jahre), wobei vier der zehn Patient:innen männlich waren. Bei vier der Empfänger:innen war die

Transplantation aufgrund einer Malignität notwendig, wobei nur ein Patient eine sekundäre hepatische Metastase aufwies. Die übrigen Pathologien umfassten alkoholbedingte Lebererkrankung, zystische Lebererkrankung, primäre biliäre Cholangitis, primär sklerosierende Cholangitis, sekundär sklerosierende Cholangitis und Morbus Wilson.

Ein Studienteilnehmer erlitt eine milde Abstoßungsreaktion, und ein weiterer entwickelte eine mechanische Cholestase. Beide Komplikationen wurden zwischen dem ersten und zweiten Beobachtungszeitraum behandelt – die Abstoßungsreaktion medikamentös und die Cholestase endoskopisch mittels Gallengangs-Stent. Alle Patient:innen wiesen zum Ende der Studie eine ausreichende Transplantatfunktion auf.

4.3 MRT-Protokoll

Die MRT-Untersuchungen wurden auf einem 3-Tesla-MRT-Gerät (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) in axialer und koronarer Schnittebene durchgeführt. Die Aufnahmen erfolgten in T1-Wichtung und umfassten volumeninterpolierte Atemanhalteuntersuchungen (VIBE) mit Dixon-Sequenzen. Die Sequenzen wiesen eine Schichtdicke von 3,5 mm, eine Repetitionszeit von 3,97 ms, eine Echozeit von 2,52 ms, ein Sichtfeld von 380 mm und einen Kippwinkel von 9,0°. Die gesamte Leber wurde sowohl vor als auch 20 Minuten nach der Kontrastmittelgabe (Gadoxetsäure, Gd-EOB-DTPA, Primovist®, Bayer Healthcare, Berlin, Deutschland) dargestellt. Das Kontrastmittel wurde mit einer Flussrate von 1,0 ml pro Sekunde appliziert. Zusätzlich umfasste das Protokoll axiale T1-gewichtete Bildgebung in In- und Opposed-Phase sowie konventionelle T2-gewichtete Bildgebung mit und ohne Fettsuppression.

4.4 Bildanalyse

Eine Radiologin mit fünf Jahren Erfahrung in der hepatobiliären Bildgebung führte, verblindet gegenüber den klinischen und Labor-Daten, sämtliche Untersuchungen durch.

Der primäre Zielparameter war das relative Leber-Enhancement (RLE), das aus dem Vergleich der axialen und koronaren Bilder vor und nach der Kontrastmittelapplikation berechnet wurde, um die hepatische Aufnahme des Kontrastmittels zu messen.

Die Signalintensität wurde in drei handgezeichneten Regions of Interest (ROI) in verschiedenen Lebersegmenten gemessen. Dabei wurden Gefäße und Gallengänge mit einem Durchmesser größer als 5mm, sowie fokale Leberläsionen und Artefakte ausgeschlossen. Die Berechnung erfolgte anhand der folgenden Formel:

$$\text{RLE (\%)} = \frac{S_{i_{\text{post}}} - S_{i_{\text{pre}}}}{S_{i_{\text{pre}}}} * 100$$

Wibmer et al. (Investigative Radiology, 2012) entwickelten diese Formel zur Berechnung des relativen Leberenhancements in der Gadoxetat-verstärkten MRT und definierten die fehlende Darstellung von Kontrastmittel 20 Minuten nach Applikation als Marker für beeinträchtigte Ausscheidung aus der Leber (16).

$S_{i_{\text{pre}}}$ stellt hier die Signalintensität des Leberparenchyms vor Kontrastmittelapplikation dar, $S_{i_{\text{post}}}$ die 20 Minuten nach Applikation. Die Patient:innen wurden basierend auf dem relativen Leberenhancement (RLE) in zwei Gruppen eingeteilt: „gute Leberfunktion“ bei einem RLE von mindestens 48% und „schlechte Leberfunktion“ bei einem RLE unter 48% .

Zusätzlich wurde der FLI-Score, wie oben beschrieben, erhoben, wonach die Patient:innen erneut in zwei Gruppen klassifiziert wurden: „gute Leberfunktion“ bei einem FLIS von mindestens vier und „beeinträchtigte Leberfunktion“ mit einem FLIS von bis zu drei.

4.5 Texturanalyse

Die Texturanalyse erfolgte mit der LIFEx-Software Version 7.6.1 (French Alternative Energies and Atomic Energy Commission) (43). Die T1-gewichteten MRT-Aufnahmen in der hepatobiliären Phase wurden als Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)-Dateien importiert. Für alle Patient:innen wurden für jedes Intervall dreidimensionale Voxel of Interest (VOI) mit einer Fläche von 20 mm² manuell in einem 3D-Zeichenprogrammsegmentiert. Es wurden drei VOIs in verschiedenen Leberlappen markiert, wobei Gallengänge und Gefäße mit einem Durchmesser von über 5 mm sowie fokale Leberläsionen und Artefakte vermieden wurden. Die Aufnahmen wurden anschließend mittels eines Laplacian of Gaussian (LoG) Filters verarbeitet. Die Software berechnete automatisch 56 Texturmerkmale, darunter 24 GLCM-Merkmale (Gray Level Co-occurrence Matrix), 11 GLRLM-Merkmale (Gray Level Run Length Matrix), fünf NGTDM-Merkmale (Neighbouring Gray Tone Difference Matrix) und 16 GLSZM-Merkmale (Gray Level Size Zone Matrix).

4.6 13C-MBT

Der Atemtest wurde mit Geräten der Firma ArgosMED (Karlsruhe, Deutschland) durchgeführt. Vor Beginn jedes Tests wurde das Ausgangsverhältnis von ¹³CO₂ zu ¹²CO₂ bestimmt. Das ¹³C-Methacetin wurde intravenös als Bolus in einer Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Unmittelbar nach der Verabreichung von ¹³C-Methacetin wurde eine kontinuierliche Atemanalyse über maximal 60 Minuten durchgeführt. Die primären Messwerte, LiMAx und DOBmax, wurden automatisch aus den Daten des Atemtests errechnet. Anhand der LiMAx-Werte wurden die Patient:innen in drei Funktionsgruppen eingeteilt: „gute Leberfunktion“ mit Werten von > 315 µg/kg/h, „mäßige Leberfunktion“ bei einem Werten von 315-140 µg/kg/h, „stark eingeschränkte Leberfunktion“ bei einem mit Werten von < 140 µg/kg/h (21).

4.7 Klinisch-demographische Daten und Laborparameter

Für die Patient:innen wurden folgende klinisch-demographischen Daten erfasst: Alter, Geschlecht, Ursache der zugrunde liegenden chronischen Lebererkrankung und unerwünschte transplantationsassoziierte Ereignisse. Die erfassten Laborparameter umfassten Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase, Cholinesterase, Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Prothrombinzeit, Albuminwerte, maximale Aspartat-Aminotransferasewerte in der ersten Woche nach der Transplantation (ASTmax7) sowie maximale Gesamtbilirubinwerte vom 3. bis 7. postoperativen Tag (TBmax3-7).

4.8 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS Version 29.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Zunächst wurde eine deskriptive Statistik erstellt, die die Grundlage für die nachfolgende inferentielle Analyse bildete, wobei ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt wurde. Die Zusammenhänge zwischen den bildgebenden Messungen, den Bluttests und den ¹³C-MBT-Messungen wurden mittels Spearman-Rangkorrelation analysiert.

5. Ergebnisse

5.1 Diagnostische Ergebnisse

Die MRT konnte bei allen Patient:innen in allen Beurteilungszeiträumen zu 100% in guter Bildqualität durchgeführt werden.

Der 13C-MBT wurde bei sieben der zehn Patient:innen erfolgreich vollständig durchgeführt, insgesamt bei 22 von 30 Messzeitpunkten. Nicht verwertbare Messungen wurden dreimal durch technische Störungen verursacht; ansonsten fehlten die Messungen vollständig.

Die Laboruntersuchungen konnten bei allen Patient:innen in jedem der definierten Zeitfenster erfolgreich durchgeführt werden.

Die durchschnittliche Dauer zwischen den frühen und mittleren postoperativ, beziehungsweise mittel und spät postoperativ betrug 10,5 Tage (Bereich 7 bis 17 Tage), beziehungsweise 14 Tage (Bereich 7 bis 19 Tage).

5.2 MRT-Analyse

Die Gadoxetat-gestützte hepatobiliäre MRT ergab für die postoperativen Untersuchungszeiträume frühe, mittlere und späte Intervalle einen durchschnittlichen FLIS von 5, 5,5, und 6.

Das RLE war im initialen Untersuchungszeitraum durchschnittlich bei 37,3% und stieg im Verlauf der postoperativen Phase in den folgenden Intervallen auf 48,2% und 62,6% an.

Die beiden Patient:innen mit unerwünschten Transplantatreaktionen zeigten in der Bildgebung ein reduziertes Leberenhancement sowie eine verminderte biliäre Exkretion, die sich nach therapeutischen Maßnahmen normalisierten. Die übrigen Patient:innen wiesen durchgehend konstantes Leberenhancement und eine stabile Kontrastmittelexkretion auf.

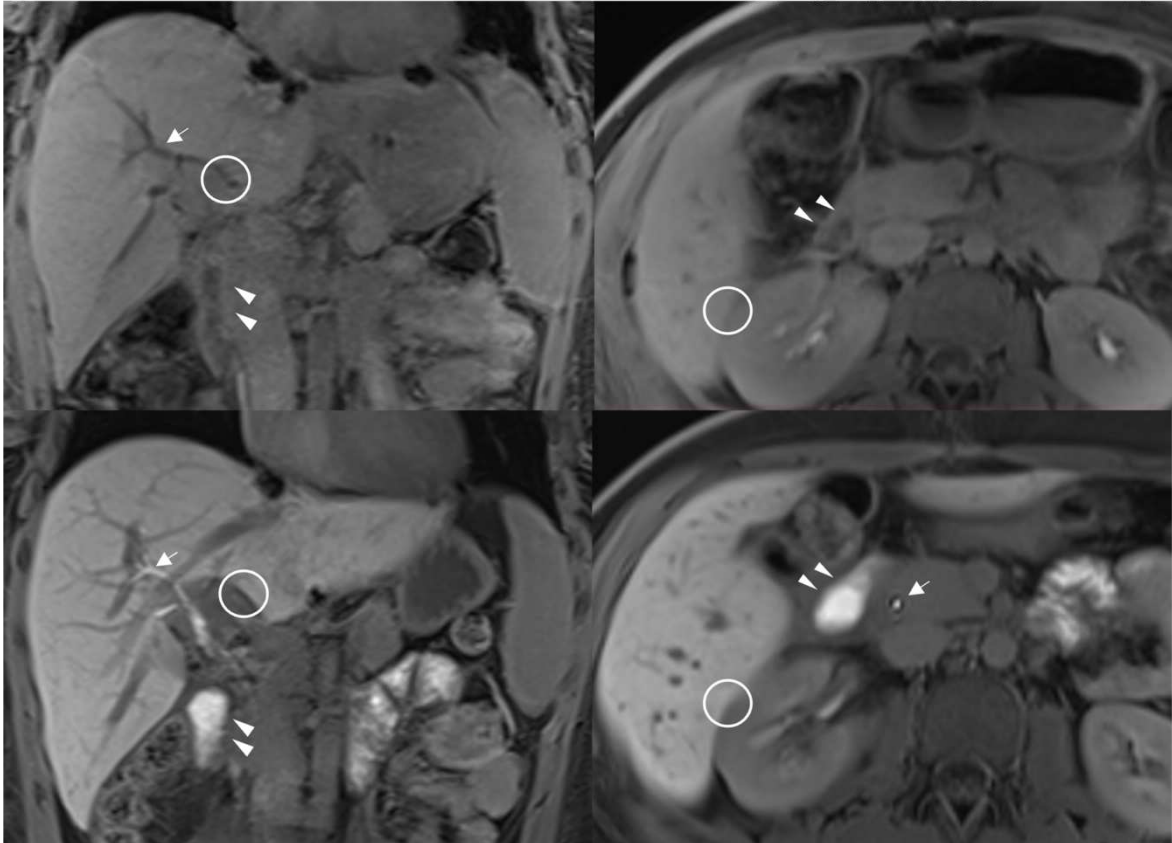


Abbildung 2: Hepatobiliäre Phase T1WI bei einer LT-Empfängerin mit mechanischer Cholestase

A, B) Koronare und axiale Bilder bei der frühen LT-Nachuntersuchung zeigen verminderten Leberkontrast, Signalintensität der Pfortader, sowie mit fehlende biliäre Ausscheidung (FLIS 2), was auf eine verminderte Transplantatfunktion hinweist. Bei der späten LT-Nachuntersuchung (C, D) normalisierte sich FLIS mit guter Leberkontrastverstärkung und Signalintensität der Pfortader, sowie adäquater biliärer Ausscheidung

5.3 ¹³C-MBT

Die medianen LiMAx-Werte in der frühen, mittleren und späten postoperativen Beurteilungsphasen lagen bei 375µg/kg/h, 669µg/kg/h und 550µg/kg/h. Entgegen der Erwartung zeigten die beiden Empfänger:innen mit unerwünschten Ereignissen höhere früh postoperative LiMAx-Werte als jene Studienteilnehmer:innen mit einem komplikationslosen Verlauf.

5.4 Korrelationen

Die Studie ergab signifikante Korrelationen zwischen Bildgebung, Blutwerten und dem 13C-MBT .

5.4.1 Korrelation zwischen Bildgebung, 13C-MBT und Laborparametern

Der 13C-MBT zeigte keine Korrelationen zu den Bildgebungs- oder Laborparametern.

Die Bildgebung und die Laborparameter wiesen jedoch signifikante Korrelationen auf. Der FLIS korrelierte während der früh postoperativen Beurteilungsphase mit dem Gesamtbilirubin- ($r = -0,769$, $p = 0,009$) und alkalischen Phosphatase-Werten ($r = -0,751$, $p = 0,012$). Zudem zeigte der FLIS eine Korrelation mit den CHE-Werten ($r = 0,663$, $p = 0,037$) in der mittleren postoperativen Phase.

Das RLE korrelierte mit den Gesamtbilirubin-Spiegeln ($r = -0,640$, $p = 0,046$) während der frühen postoperativen Beurteilungsphase.

Insgesamt verbesserten sich alle Leberfunktionsparameter der verschiedenen Untersuchungsmodalitäten kontinuierlich über den Beobachtungszeitraum hinweg.

5.4.2 Korrelation zwischen Texturanalyse, FLIS und Laborparametern

Die aus der T1-gewichteten hepatobiliären Phase abgeleitete Texturanalyse zeigte in der frühen postoperativen Phase signifikante Korrelationen mit verschiedenen Labormarkern. Die Korrelation der Texturmerkmale aus den Grauwert-Okkurrenzmatrizen (GLCM) mit dem Gesamtbilirubin deutet auf eine homogenere Darstellung der Leber bei niedrigen Bilirubinwerten hin, was insgesamt für eine funktionsfähigere Leber spricht. Auch der RLE weist signifikante positive Korrelationen mit bestimmten Werten der Grauwert-Lauflängenmatrix (GLSZM) auf, insbesondere dem Zonenprozentsatz (ZP) und der Zonenstufen-Uneinheitlichkeit (Size Non-Uniformity (ZSNU)). Diese Korrelationen deuten ebenfalls auf einen Anstieg der Werte bei besserer Transplantatfunktion hin. Darüber hinaus zeigt das RLE signifikante negative Korrelationen mit der Grauwertniveau-Varianz (GLV), der

langen Zonenbetonung (LZE) und der Zonenstufen-Varianz (ZSV). Die Signalintensität 20 Minuten nach der Kontrastmittelgabe korreliert zudem mit Werten der GLCM, GLZSM und der Grauwert-Rauschlängenschnitt (GLRL), darunter der Short Run Emphasis (SRE), Long Run Emphasis (LRE) und Run Percentage (RP). Diese Korrelationen deuten darauf hin, dass ein funktionierendes Transplantat aus kleineren, weniger homogenen Zonen besteht.

	Gesamt	Stabiler Verlauf	Komplizierter Verlauf
n	10	8	2
<u>Klinische Daten</u>			
Durchschnittsalter ± SA	52.4 ± 15.2	55.3 ± 11.6	41 ± 28.3
Ätiologie			
Klinisch demographische Daten			
Maligne	4	3	1
HCC	3	2	1
Lebermetastasen	1	1	0
Nicht maligne	6	5	1
ALD	1	1	0
Zystenleber	1	1	0
PBC	1	1	0
PSC	1	1	0
SSC	1	1	0
Mb. Wilson	1	0	1
<u>Bildgebende Parameter</u>			
FLIS	5 (1.75)	5.0 (.0)	2.5 (.5)
Leberkontrastverstärkung	1 (.0)	1.0 (.0)	1.0 (.0)
Signalintensität der Pfortader	2.0 (.0)	2.0 (.0)	1.5 (.0)
Biliäre Ausscheidung	2.0 (1.5)	2.0 (.0)	.0 (.0)
ΔFLIS1	1.0 (1.5)	1.0 (1.0)	3.0 (.0)
SI 20 nach KM-Applikation	250.3 (59.5)	239.2 (89.6)	261.5 (12.8)
RLE	37.3 (23.8)	41.4 (24.9)	22.5 (14.2)
ΔRLE1	18.5 (29.6)	18.5 (23.9)	30.7 (15.0)
<u>Laborparameter</u>			
TB [mg/dL]	1.3 (1.9)	1.2 (.5)	4.1 (.6)
TB max (Tag 3-7) [mg/dL]	1.4 (2.4)	1.1 (.5)	5.4 (.1)
CHE [U/L]	2674 (1287.8)	2522 (1335.3)	3413.5 (183.5)
AST [U/L]	98 (47.0)	78.5 (46.5)	158.0 (11.0)
AST max (Tag 3-7) [U/L]	713.5 (677.0)	713.5 (719.3)	1263.0 (656.0)
ALT [U/L]	211.5 (219.5)	161 (131.0)	646.0 (144.0)
(AST+ALT)/2	145 (138.5)	109.5 (80.4)	402.0 (66.5)
AP [U/L]	100 (86)	95.0 (45.8)	160.0 (56.5)
GGT [U/L]	196.5 (419.8)	171.5 (157.8)	723.5 (145.5)
<u>13C-Methacetin-Atemtest</u>			
n	7	5	2
LiMAX [µg/kg/h]	375.0 (138.5)	343.0 (12.5)	406.5 (31.5)
ΔLiMAX1	201.0 (261.0)	201 (222.0)	240.0 (150.0)

Tabelle 1: Klinische und demographische Daten bei Empfängern von Lebertransplantaten mit stabilem und kompliziertem postoperativen Verlauf. Bildgebungsparameter und Bluttestergebnisse bei der frühen postoperativen Beurteilung (Tag 3–7).

Die Daten werden als Median mit Interquartilbereich in Klammern dargestellt. ALD = alkoholische Leberkrankheit, AP = alkalische Phosphatase, ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, CHE = Cholinesterase, FLIS = Functional Liver Imaging Score, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), PBC = primäre biliäre Cholangitis, RLE = relatives Leberenhancement, PNET = pankreatischer neuroendokriner Tumor, PSC = primäre sklerosierende Cholangitis, PV =

Pfortader, SSC = sekundär sklerosierende Cholangitis, TB = Gesamtbilirubin, Δ FLIS1 = FLIS Tag 10-21 – FLIS Tag 3-7, Δ LiMAx1 = LiMAx Tag 10-21 – LiMAx Tag 3-7, Δ RLE1 = RLE Tag 10-21 - RLE Tag 3-7

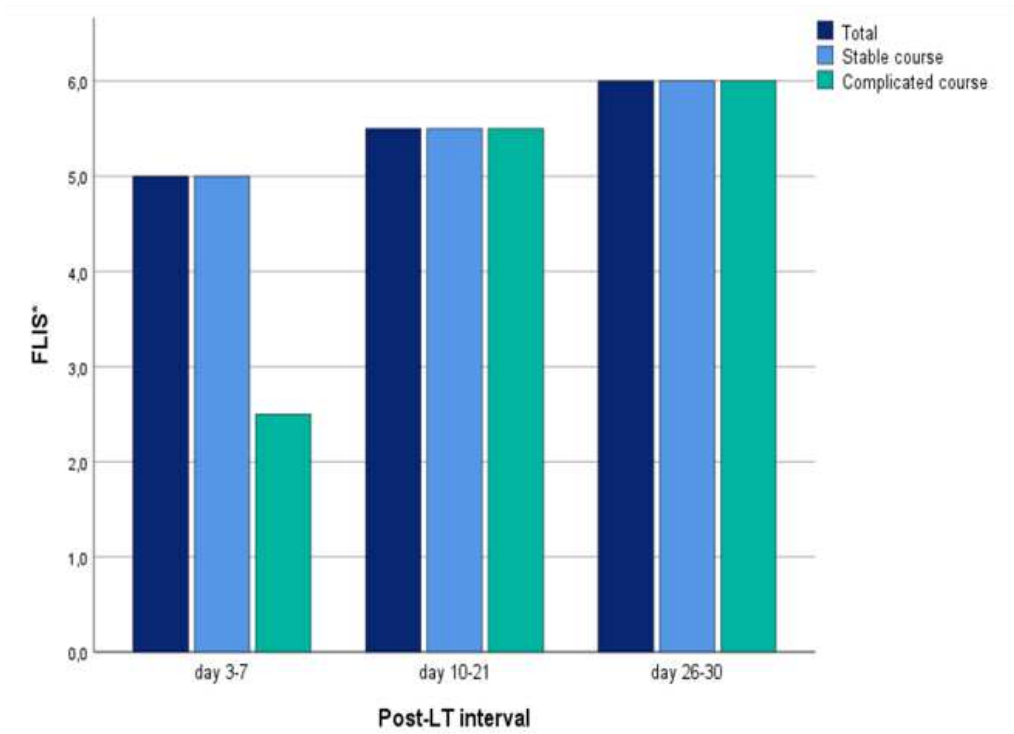


Abbildung 3A

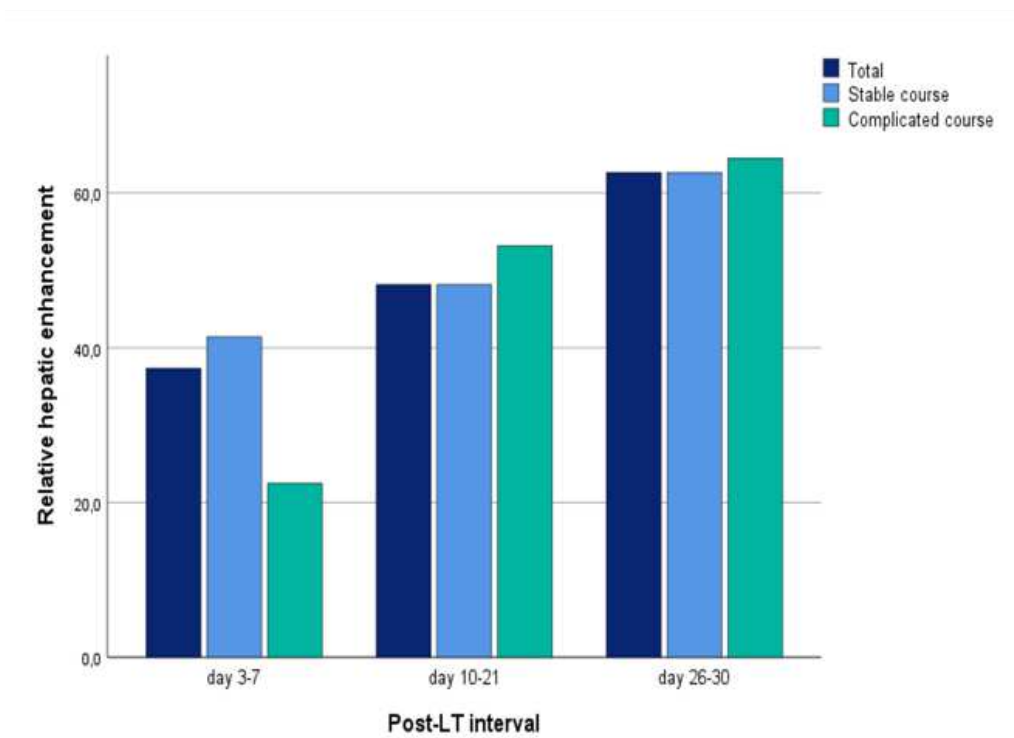


Abbildung 3B

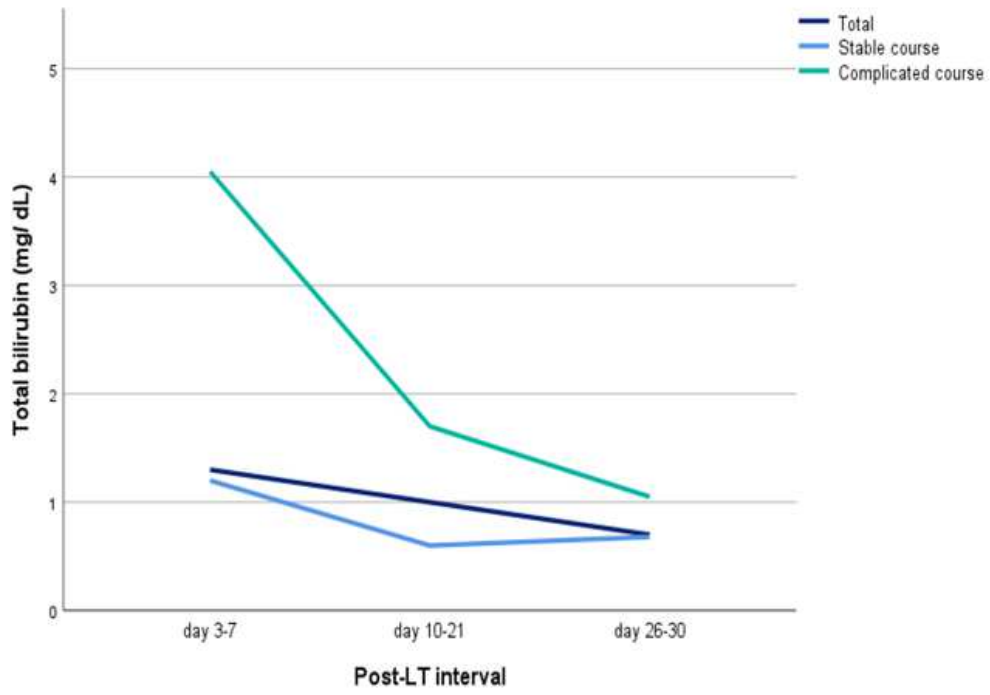


Abbildung 3C

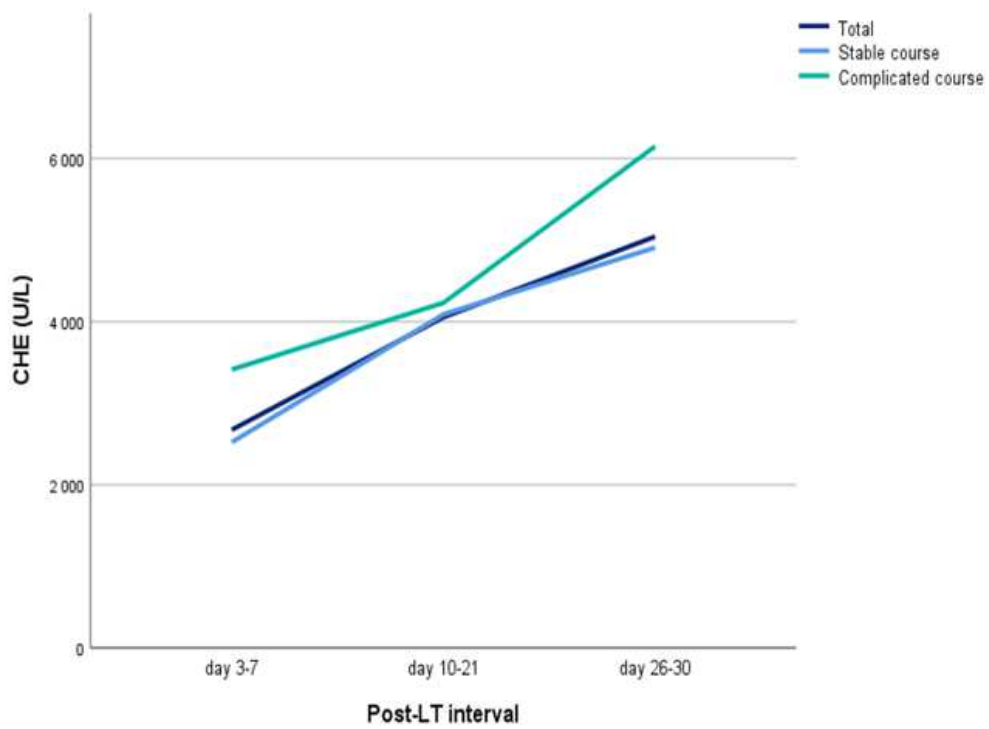


Abbildung 3D

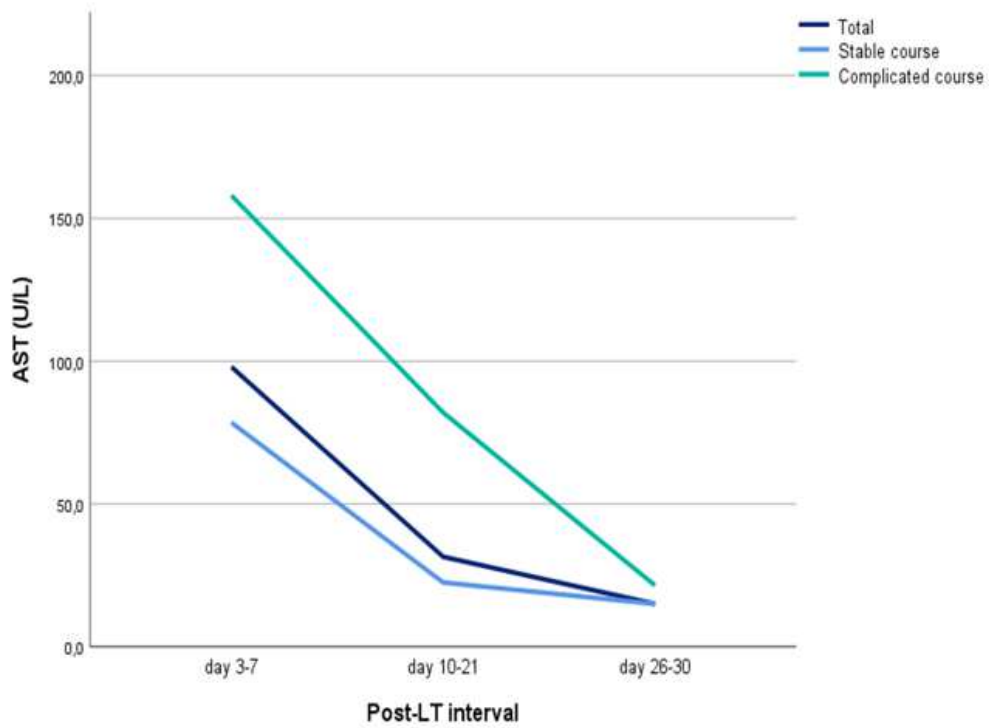


Abbildung 3E

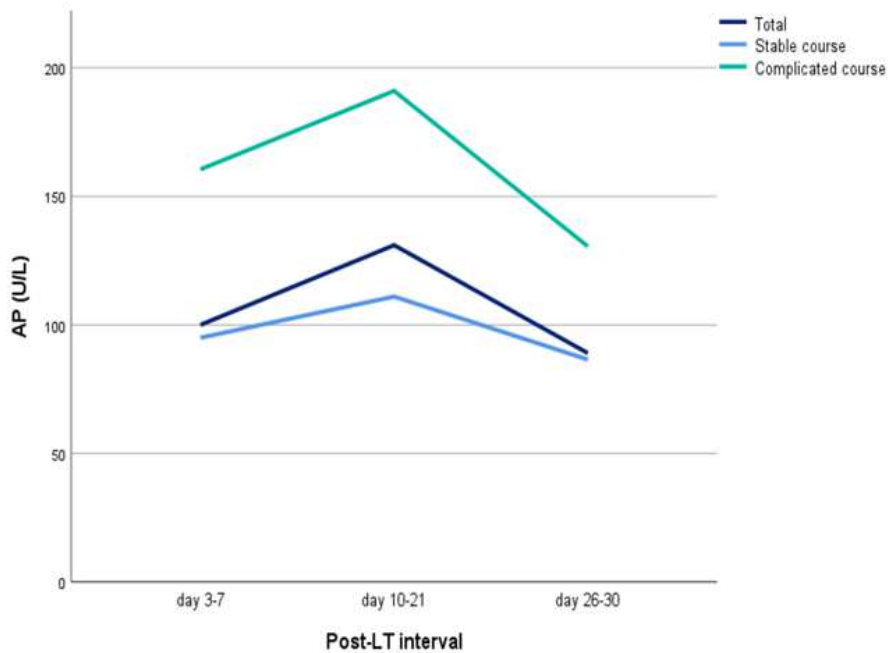


Abbildung 3F

Abbildung 3A-F: Vergleich der Bildgebungsparameter und der Blutleberfunktionstests zwischen Patient:innen mit stabilem und kompliziertem postoperativen Verlauf.

TB (n=10)	GLCM		
	Contrast	NIDM	NID
r	-.811	.811	.738
Sig. (bilateral)	.004	.004	.015

RLE (n=10)	GLCM	GLSZM				
	Correlatic	ZP	GLV	LZE	ZSNU	ZSV
r	.830	.806	-.806	-.782	.782	-.782
Sig. (bilateral)	.003	.005	.005	.008	.008	.008

SI 20 min. post contrast (n=10)	GLCM				GLRLM			GLSZM					
	JE Log2	JE Log10	DE	SE	SRE	LRE	RP	LZE	ZP	SZV	SZE	NZSNU	SZNU
r	.830	.830	.830	.782	.806	.806	.806	-.855	.855	-.855	.818	.818	.770
Sig. (bilateral)	.003	.003	.003	.008	.005	.005	.005	.002	.002	.002	.004	.004	.009

Abbildung 4A

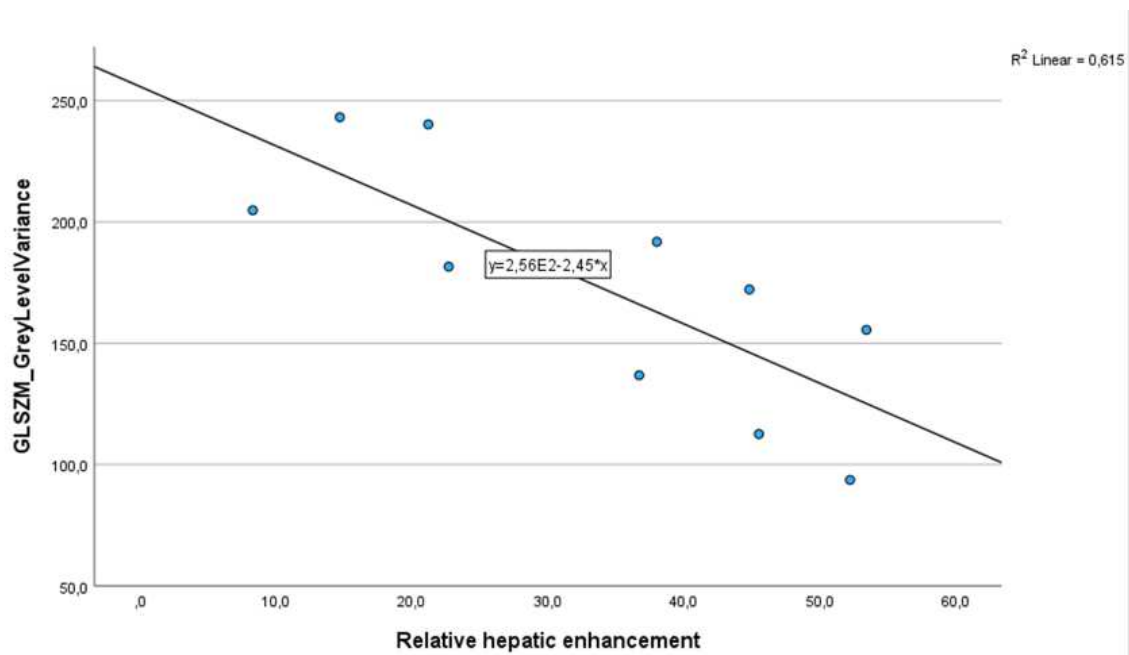


Abbildung 4B

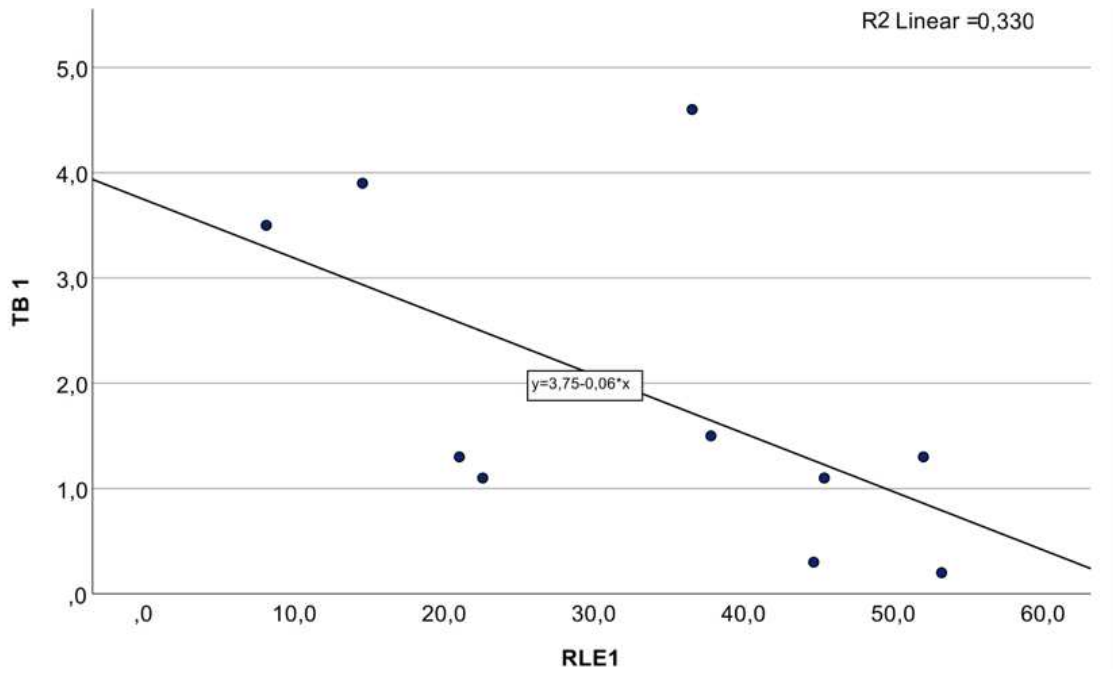


Abbildung 4C

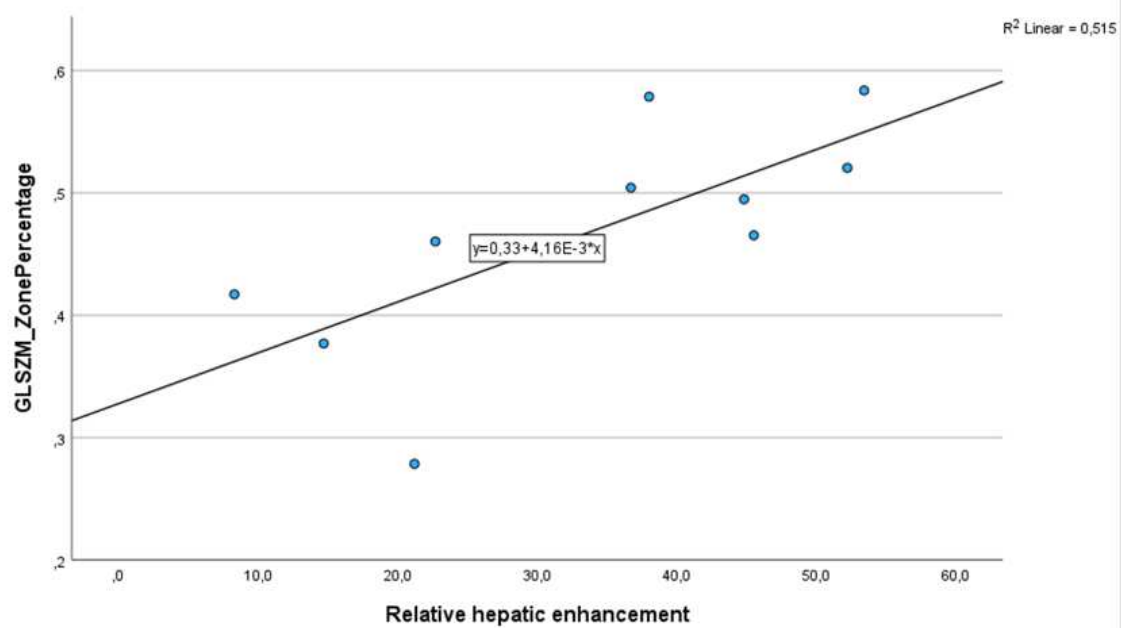


Abbildung 4D

Abbildung 4A-D: Starke Korrelationen zwischen Laborparametern, Bildgebungsparametern und Texturmerkmalen bei der frühen Beurteilung nach der Transplantation.

6. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die diagnostische Leistung der Gd-EOB-DTPA-verstärkten MRT und des ¹³C-MBT bei der postoperativen Überwachung von Empfänger:innen von Lebertransplantaten untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass beide Methoden einen wertvollen Beitrag zur Beurteilung der Leberfunktion leisten können, jedoch unterschiedliche diagnostische Schwerpunkte haben.

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die MRT-Analyse lieferte in allen Zeiträumen konsistente Ergebnisse, wobei der FLIS und die RLE signifikante Korrelationen mit serologischen Parametern wie Bilirubin, Cholinesterase und alkalischer Phosphatase zeigten. Insbesondere könnte FLIS als Frühindikator für Funktionsstörungen dienen, da bei Patient:innen mit Komplikationen wie Abstoßungsreaktionen und mechanischer Cholestase niedrige Werte festgestellt wurden. Nach einer angemessenen Therapie normalisierten sich die Bildgebungsparameter wieder. Diese Beobachtungen stützen die Hypothese, dass die MRT eine präzise und nicht-invasive Methode zur Überwachung der Leberfunktion nach einer Transplantation ist.

Im Gegensatz dazu zeigte ¹³C-MBT, obwohl es ein direkter Marker für die Hepatozytenfunktion ist, keine signifikanten Korrelationen mit MRT- oder Laborparametern. Die ¹³C-MBT-Ergebnisse zeigten jedoch dynamische Veränderungen, die auf unterschiedliche Leberregenerationsprozesse nach der Transplantation hinweisen können. Die höhere Variabilität und das Fehlen von Korrelationen könnten auf technische Schwierigkeiten oder unterschiedliche zeitliche Empfindlichkeiten der untersuchten Methoden zurückzuführen sein.

6.2 Vergleich mit der vorhandenen Literatur

Die beobachteten Korrelationen zwischen FLIS, RLE und Laborparametern stimmen mit früheren Studien überein, die eine verminderte Kontrastmittelaufnahme und Gallenausscheidung mit einer verminderten Leberfunktion und schlechten Transplantationsergebnissen in Verbindung bringen. Studien wie die von Bastati et al. beschriebene sagen auch den FLIS im Hinblick auf die Transplantationsprognose bei chronischen Lebererkrankungen voraus.

In der Literatur wurden bereits signifikante Zusammenhänge zwischen der ¹³C-MBT und der Leberfunktion in verschiedenen klinischen Kontexten nachgewiesen, beispielsweise bei Leberzirrhose oder nach einer Operation. Die Tatsache, dass in unserer Studie keine Korrelationen mit MRT-Parametern festgestellt wurden, könnte auf die geringe Stichprobengröße und methodische Unterschiede zurückzuführen sein.

6.3 Klinische Implikationen

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Gd-EOB-DTPA-verstärkte MRT eine zentrale Rolle bei der postoperativen Überwachung von Lebertransplantationen spielen könnte. Insbesondere hat sich der FLIS als brauchbarer Parameter erwiesen, der sowohl strukturelle als auch funktionelle Veränderungen im Transplantat widerspiegelt. Die frühzeitige Erkennung von Funktionsstörungen könnte durch FLIS erheblich erleichtert werden, da es schnelle therapeutische Maßnahmen ermöglicht.

¹³C-MBT ergänzt die MRT durch seine Fähigkeit, die hepatozelluläre Funktion direkt zu messen. Dies könnte insbesondere bei Patient:innen mit isolierten Stoffwechselstörungen von Bedeutung sein. Die technische Komplexität und die Variabilität der Ergebnisse stellen jedoch Hürden für eine breite klinische Anwendung dar.

6.4 Stärken und Grenzen

Eine Stärke der Arbeit ist die prospektive Umsetzung und Kombination zweier moderner nicht-invasiver Methoden. Die Verwendung von FLIS und Texturanalyse verdeutlicht das Potenzial der MRT, nicht nur morphologische, sondern auch funktionelle Parameter zuverlässig abzubilden.

Die geringe Stichprobengröße von zehn Patient:innen stellt jedoch eine erhebliche Einschränkung dar, die die Übertragbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Darüber hinaus führten technische Probleme bei der Durchführung des ¹³C-MBT zu unvollständigen Daten, was die Interpretation weiter erschwert. Patient:innen mit schwereren Komorbiditäten wurden ausgeschlossen, was die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse auf kritisch kranke Transplantatempfänger einschränkt.

6.5 Ausblick

Zukünftige Forschung sollte darauf abzielen, größere Patient:innen-Kohorten einzubeziehen, um die diagnostische Leistung der beiden Methoden zu validieren und Unterschiede in ihrer Anwendbarkeit genauer zu untersuchen. Darüber hinaus könnten Längsschnittstudien Erkenntnisse darüber liefern, wie MRT- und ¹³C-MBT-Parameter die Langzeitprognose beeinflussen und ob sie eine synergistische Rolle bei der Transplantationsüberwachung spielen.

Die Weiterentwicklung der Texturanalyse und die Integration quantitativer Bildanalyse in die MRT könnten dazu beitragen, präzisere Vorhersagemodelle für Transplantationskomplikationen zu entwickeln. Studien zur Optimierung der Patient:innen-Compliance mit ¹³C-MBT könnten auch dessen klinische Relevanz erhöhen.

6.6 Schlussfolgerung

Die Kombination aus Gd-EOB-DTPA-verstärkter MRT und ¹³C-MBT bietet eine vielversprechende Grundlage für die Beurteilung der Leberfunktion nach einer Transplantation. Insbesondere die MRT mit FLIS und RLE erweist sich als robuster und vielseitiger Ansatz zur Bewertung struktureller und funktioneller Parameter. ¹³C-MBT könnte als Ergänzung zur Quantifizierung spezifischer Aspekte der Hepatozytenfunktion dienen. Langfristig könnten beide Methoden dazu beitragen, personalisierte Überwachungsstrategien für Transplantatempfänger zu entwickeln und die Prognose zu verbessern.

7. Literaturverzeichnis

1. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. PROMETHEUS Innere Organe: LernAtlas Anatomie [Internet]. Thieme; 2018. Verfügbar unter: <https://books.google.at/books?id=0QGGDwAAQBAJ>
2. Dauber W, Feneis H. Feneis' Bild-Lexikon der Anatomie [Internet]. Thieme; 2008. (Thieme Electronic Book Library). Verfügbar unter: <https://books.google.at/books?id=T1tIOAAACAAJ>
3. Fritsch H, Kühnel W. Taschenatlas der Anatomie, Band 2: Innere Organe [Internet]. Thieme; 2018. Verfügbar unter: <https://books.google.at/books?id=fTtoDwAAQBAJ>
4. Stan F, Martonos C, Dezdobitu C, Damian A, Alex G. DETAILED MORPHOLOGICAL DESCRIPTION OF THE LIVER AND HEPATIC LIGAMENTS IN THE GUINEA PIG (CAVIA PORCELLUS). Oktober 2017;
5. Waldeyer A, Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band [Internet]. De Gruyter; 2012. (De Gruyter Studium). Verfügbar unter: <https://books.google.at/books?id=Z8bmBQAAQBAJ>
6. Lüllmann-Rauch R, Paulsen F. Taschenlehrbuch Histologie [Internet]. Thieme; 2012. (DeL). Verfügbar unter: <https://books.google.at/books?id=s8eCBtGUzxcC>
7. Ba-Ssalamah A, Qayyum A, Bastati N, Fakhrai N, Herold CJ, Caseiro Alves F. P4 radiology of hepatobiliary diseases with gadoxetic acid-enhanced MRI as a biomarker. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. Februar 2014;8(2):147–60.
8. Koh DM. Liver-specific contrast agents. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 28. September 2012;12(2):363–4.
9. Ronot M, Clift AK, Vilgrain V, Frilling A. Functional imaging in liver tumours. *J Hepatol*. 2016;65(5):1017–30.
10. Vernuccio F, Mercante I, Tong XX, Crimi F, Cillo U, Quaia E. Biliary complications after liver transplantation: A computed tomography and magnetic resonance imaging pictorial review. *World J Gastroenterol*. 7. Juni 2023;29(21):3257–68.
11. Motosugi U, Bannas P, Sano K, Reeder SB. Hepatobiliary MR contrast agents in hypovascular hepatocellular carcinoma. *J Magn Reson Imaging JMRI*. Februar 2015;41(2):251–65.
12. Joo I, Lee JM. Recent Advances in the Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Value of Gadoxetic Acid-Enhanced MRI. *Liver Cancer*. Februar 2016;5(1):67–87.
13. Pastor CM, Langer O, Van Beers BE. Liver Imaging and Hepatobiliary Contrast Media. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018;2018:2487405.
14. Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br J Pharmacol*. Oktober 2009;158(3):693–705.
15. Gschwend S, Ebert W, Schultze-Mosgau M, Breuer J. Pharmacokinetics and Imaging Properties of Gd-EOB-DTPA in Patients With Hepatic and Renal Impairment: *Invest Radiol*. September 2011;46(9):556–66.
16. Wibmer A, Aliya Q, Steininger R, Trauner M, Maresch J, Mühlbacher F, u. a. Liver transplantation: impaired biliary excretion of gadoxate is associated with an inferior 1-year retransplantation-free survival. *Invest Radiol*. Juni 2012;47(6):353–8.
17. Baleato-González S, Vilanova JC, Luna A, Menéndez de Llano R, Laguna-Reyes JP, Machado-Pereira DM, u. a. Current and Advanced Applications of Gadoxetic Acid–

- enhanced MRI in Hepatobiliary Disorders. *RadioGraphics*. 2023;43(4):e220087.
18. Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, Motosugi U, Tinti R, Frittoli B, u. a. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology*. Februar 2012;262(2):520–9.
 19. Bastati N, Beer L, Ba-Ssalamah A, Poetter-Lang S, Ambros R, Kristic A, u. a. Gadoxetic acid-enhanced MRI-derived functional liver imaging score (FLIS) and spleen diameter predict outcomes in ACLD. *J Hepatol*. 1. Oktober 2022;77(4):1005–13.
 20. Afolabi P, Wright M, Wootton SA, Jackson AA. Clinical Utility of ¹³C-Liver-Function Breath Tests for Assessment of Hepatic Function. *Dig Dis Sci*. Januar 2013;58(1):33–41.
 21. Fischer J, Wellhöner S, Ebel S, Lincke T, Böhlig A, Gerhardt F, u. a. The Liver Maximum Capacity Test (LiMAX) Is Associated with Short-Term Survival in Patients with Early Stage HCC Undergoing Transarterial Treatment. *Cancers*. 28. Oktober 2022;14(21):5323.
 22. Lock J, Taheri P, Bauer S, Holzhütter H, Malinowski M, Neuhaus P, u. a. Interpretation of non-invasive breath tests using ¹³C-labeled substrates - a preliminary report with ¹³C-methacetin. *Eur J Med Res*. 2009;14(12):547.
 23. Holzhütter HG, Wuensch T, Gajowski R, Berndt N, Bulik S, Meierhofer D, u. a. A novel variant of the ¹³C-methacetin liver function breath test that eliminates the confounding effect of individual differences in systemic CO₂ kinetics. *Arch Toxicol*. Februar 2020;94(2):401–15.
 24. Lock JF, Malinowski M, Schwabauer E, Martus P, Pratschke J, Seehofer D, u. a. Initial liver graft function is a reliable predictor of tacrolimus trough levels during the first post-transplant week. *Clin Transplant*. Mai 2011;25(3):436–43.
 25. Jara M, Bednarsch J, Valle E, Lock JF, Malinowski M, Schulz A, u. a. Reliable assessment of liver function using LiMAX. *J Surg Res*. Januar 2015;193(1):184–9.
 26. Rühlmann F, Azizian A, Moosmann C, Bernhardt M, Keck J, Flebbe H, u. a. Perioperative LiMAX Test Analysis: Impact of Portal Vein Embolisation, Chemotherapy and Major Liver Resection. *Biomedicines*. 23. Januar 2024;12(2):254.
 27. Keller J, Hammer HF, Afolabi PR, Benninga M, Borrelli O, Dominguez-Munoz E, u. a. European guideline on indications, performance and clinical impact of ¹³C-breath tests in adult and pediatric patients: An EAGEN, ESNM, and ESPGHAN consensus, supported by EPC. *United Eur Gastroenterol J*. Juni 2021;9(5):598–625.
 28. Diniz PHC, Silva SDDC, Faria LC, Vidigal PVT, Ferrari TCDA. Clinical and laboratory parameters as predictors of long-term outcome according to the etiology of underlying chronic liver disease in patients who underwent liver transplantation for hepatocellular carcinoma treatment. *Clinics*. 2020;75:e1529.
 29. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. Juli 2015;63(1):237–64.
 30. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. Mai 2008;48(5):835–47.
 31. Singh S, Muir AJ, Dieterich DT, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Elastography in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology*. Mai 2017;152(6):1544–77.
 32. Zerunian M, Masci B, Caruso D, Pucciarelli F, Polici M, Nardacci S, u. a. Liver Magnetic Resonance Elastography: Focus on Methodology, Technique, and Feasibility. *Diagnostics*. 9. Februar 2024;14(4):379.
 33. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, Foucher J, Chan HLY, Le Bail B, u. a. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. Februar 2010;51(2):454–62.

34. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. *N Engl J Med*. 15. Februar 2001;344(7):495–500.
35. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, u. a. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. Oktober 2002;97(10):2614–8.
36. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. März 2009;49(3):1017–44.
37. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. April 2019;156(5):1264-1281.e4.
38. Sebagh M. All liver recipients benefit from the protocol 10-year liver biopsies. *Hepatology*. Juni 2003;37(6):1293–301.
39. Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Biomarkers of liver fibrosis: Clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. *Clin Chim Acta*. 2007;381(2):107–13.
40. Yang T, Liu LL, Wu XH, Xue JG, He CY. Serum hyaluronic acid and procollagen III, N-terminal propeptide levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 4. Oktober 2023;13:1249038.
41. China HepB-Related Fibrosis Assessment Research Group, Yan L, Deng Y, Zhou J, Zhao H, Wang G. Serum YKL-40 as a biomarker for liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with normal and mildly elevated ALT. *Infection*. Juni 2018;46(3):385–93.
42. Chin JL, Pavlides M, Moolla A, Ryan JD. Non-invasive Markers of Liver Fibrosis: Adjuncts or Alternatives to Liver Biopsy? *Front Pharmacol* [Internet]. 20. Juni 2016 [zitiert 23. September 2024];7. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphar.2016.00159/abstract>
43. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, Robert C, u. a. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res*. 15. August 2018;78(16):4786–9.