

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt
Hepatologie und Gastroenterologie der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Wertigkeit der transienten Elastographie zur Beurteilung
des Stadiums chronischer Lebererkrankungen unterschiedlicher
Ätiologie – eine prospektive Studie bei 1850 Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Maria Felder

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. T. Berg
 2. Priv.-Doz. Dr. med. Friedrich-Rust
 3. Priv.-Doz. Dr. med. J. Bauditz

Datum der Promotion: 07.09.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Epidemiologie und Ätiologie chronischer Lebererkrankungen in Deutschland	6
1.2	Leberfibrose und Leberzirrhose	7
1.2.1	Einflussfaktoren auf die Entstehung einer Fibrose	7
1.2.2	Entstehung der Fibrose auf histologischer Ebene	7
1.2.3	Therapeutische und diagnostische Konsequenzen der Leberfibrose	8
1.2.4	Diagnostik des Stadiums der Lebererkrankung	8
1.2.5	Serumfibrosemarker	11
1.2.6	Physikalische Methoden zur Fibrosediagnostik	12
1.2.7	Die transiente Elastographie	13
1.2.7.1	Das Prinzip der transienten Elastographie	13
1.2.7.2	Durchführung und Auswertung der transienten Elastographie	14
1.2.8	Aktueller Forschungsstand zur transienten Elastographie	16
1.2.8.1	Anwendung der transienten Elastographie	16
1.2.8.2	Grenzwerte der transienten Elastographie bei signifikanter Fibrose und Zirrhose der Leber	17
1.2.8.3	Transiente Elastographie und Komplikationen der Leberzirrhose	18
1.3	Zielstellung	19
2	Methodik	20
2.1	Auswahl und Beschreibung der untersuchten Patienten	20
2.2	Messung der Lebersteifheit mittels transienter Elastographie	22
2.2.1	Durchführung und Auswertung der transienten Elastographie	22
2.2.2	Datenaufbereitung der transienten Elastographie	22
2.2.3	Optimierung der Validitätskriterien der transienten Elastographie	22
2.2.4	Vergleich der transienten Elastographie mit weiteren Untersuchungen	23
2.3	Leberbiopsie	25
2.4	Sonographie	27
2.5	Aspartate Transaminase To Platelet Ratio Index-Score (APRI-Score)	28
2.6	Nicht-invasive Methoden zur Fibrosediagnostik im Vergleich	29
2.7	Statistische Auswertung der Daten	30

3	Ergebnisse	32
3.1	Eigenschaften der 1850 untersuchten Patienten	32
3.2	Gültigkeitsrate der transienten Elastographie	33
3.3	Risikofaktoren für die ungültige transiente Elastographie	35
3.4	Modifikation der Validitätskriterien der transienten Elastographie	39
3.5	Verlaufsmessungen mit der transienten Elastographie	40
3.6	Lebersteifheit bei Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie	41
3.7	Auswirkung von Geschlecht, Gewicht, Alter und Laborparametern auf die Lebersteifheit	42
3.8	Leberbiopsie und transiente Elastographie	46
3.8.1	Vergleich zwischen Leberfibrosestadien und Lebersteifheit	46
3.8.2	Einfluss von histologischer Steatose und Entzündung auf die Lebersteifheit	49
3.8.3	Einfluss der Portalfeldanzahl auf das Ergebnis der Lebersteifheit in verschiedenen Leberfibrosestadien	49
3.9	Sonographie und transiente Elastographie	51
3.9.1	Leberfibrose in der Sonographie und Lebersteifheit	51
3.9.2	Steatose und Milzvolumen in der Sonographie und Lebersteifheit	53
3.10	Einschätzung der Leberfibrose mittels APRI-Score und transienter Elastographie	54
3.11	Vergleich von APRI-Score und Sonographie	56
3.12	Nicht-invasive Methoden zur Leberfibrosediagnostik im Vergleich zur histologischen Fibrosediagnostik	57
3.13	Vergleich der Diagnose von signifikanter Fibrose und Zirrhose mittels unterschiedlicher nicht-invasiver Methoden	60
4	Diskussion	62
4.1	Chronische Lebererkrankungen und deren Folgen	62
4.2	Wertigkeit der transienten Elastographie im klinischen Alltag	63
4.2.1	Gültigkeitsrate der transienten Elastographie	63
4.2.2	Risikofaktoren für eine ungültige Elastographie	64
4.2.3	Betrachtung der Gültigkeitskriterien der Elastographie	65
4.2.4	Reduktion der Messanzahl der Elastographie	66
4.2.5	Beeinflussung der Gültigkeitsrate im Verlauf	68

4.3	Zusammenhänge der transienten Elastographie mit Patienteneigenschaften	68
4.3.1	Lebersteifheit bei chronischen Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie	68
4.3.2	Patienteneigenschaften als Einflussfaktoren auf die Werte der Lebersteifheit	70
4.3.2.1	Einfluss von Geschlecht, Alter, Body Mass Index, Steatose und Entzündung	70
4.3.2.2	Einfluss von Transaminasen	71
4.3.2.3	Einfluss von Cholestaseparametern	72
4.3.2.4	Einfluss von Albumin, Thrombozyten, Quick-Wert und Milzgröße	73
4.4	Vergleich der transienten Elastographie mit nicht-invasiven und invasiven Methoden zur Fibrosediagnostik	74
4.4.1	Vergleich von transientser Elastographie und Leberhistologie	74
4.4.1.1	Zirrhose in Leberhistologie und transientser Elastographie	74
4.4.1.2	Signifikante Fibrose in Leberhistologie und transientser Elastographie	74
4.4.1.1	Bedeutung der Anzahl an Portalfeldern für die transiente Elastographie	76
4.4.2	Transiente Elastographie im Vergleich mit Sonographie und APRI-Score	76
4.5	Kritikpunkte an der vorliegenden Arbeit und Ausblick	78
5	Zusammenfassung	80
6	Abkürzungen	82
7	Anhang	83
8	Literaturverzeichnis	86
9	Lebenslauf	95
10	Publikationsliste	96
11	Selbständigkeitserklärung	97
12	Danksagung	98

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie chronischer Lebererkrankungen in Deutschland

Chronische Lebererkrankung gewinnen in der deutschen Bevölkerung zunehmend an Bedeutung. Schätzungen zufolge sind vier bis fünf Millionen Menschen betroffen, wobei die Ausprägung der Erkrankung sehr stark schwankt (1). Bei einem milden Verlauf oder im Frühstadium einer Lebererkrankung sind als Veränderung lediglich erhöhte Leberenzym- oder Cholestasewerte zu erkennen. Die chronischen Lebererkrankungen führen mehrheitlich im Langzeitverlauf zu einer Bindegewebsbildung des Lebergewebes (Fibrosierung) mit dem Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose (2). Im Jahr 2007 starben 14.470 Menschen in Deutschland an den Folgen einer Lebererkrankung (3).

Die Ursachen der chronischen Lebererkrankung sind vielfältig. In Deutschland sind als häufigste Ursachen des Leberparenchymschadens die nicht-alkoholische bzw. alkoholische Fettlebererkrankung und die viralen Hepatitiden zu nennen (siehe Tab. 1) (1, 4-6). Zu den selteneren chronischen Lebererkrankungen zählen die autoimmune Hepatitis (AIH), cholestatische Lebererkrankungen wie die primäre biliäre Zirrhose (PBC) oder primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und Leberparenchymschäden aufgrund von hereditären Stoffwechselerkrankungen wie Morbus Wilson oder Hämochromatose. Differentialdiagnostisch muss die medikamentös-toxische bzw. allergische Leberschädigung, die durch verschiedene Medikamente verursacht werden kann, in Betracht gezogen werden.

Tabelle 1: Prävalenz chronischer Lebererkrankungen in Deutschland (1, 4-6)

Lebererkrankung	Prävalenz (pro 100.000)
Nichtalkoholische Fettlebererkrankung	20.000-30.000
Äthyltoxische Lebererkrankung	2.500-4000
Hepatitis C	400-500
Hepatitis B	400-800
Primär biliäre Zirrhose	10-20
Autoimmune Hepatitis	10
Primär sklerosierende Cholangitis	5

1.2 Leberfibrose und Leberzirrhose

1.2.1 Einflussfaktoren auf die Entstehung einer Fibrose

Die Entstehung der Leberzirrhose als Folge einer chronischen Lebererkrankung ist ein langjähriger Prozess. Im Gegensatz zur akuten Leberparenchymschädigung ist die chronische Lebererkrankung an einer mehr oder weniger ausgeprägten Fibrosierung des Leberparenchyms zu erkennen. Der diagnostische Goldstandard zum Nachweis der Fibrosierung und auch zur Beurteilung von deren Ausmaß ist die Leberbiopsie, die in der Regel mittels transkutaner Menghini-Punktion durchgeführt wird (siehe auch Kapitel 1.2.4).

Die Dauer bis zur Entwicklung einer fortgeschrittenen Fibrose bzw. Zirrhose variiert in Abhängigkeit von der Ätiologie der chronischen Lebererkrankung. Bei einer chronischen Hepatitis C-Virus-Infektion liegt sie etwa bei 20 bis 30 Jahren und zusätzliche Noxen wie regelmäßiger, erhöhter Alkoholkonsum beschleunigen den Verlauf der Erkrankung deutlich (7-10). Insgesamt geht man davon aus, dass bei etwa 25 bis 30% aller Patienten, die an einer chronischen Lebererkrankung leiden, im Krankheitsverlauf eine signifikante Fibrose bzw. Zirrhose entsteht (2). Neben der Ursache der Erkrankung spielen individuelle Faktoren eine Rolle. Männliches Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der Infektion durch Hepatitisviren über 40 Jahre, Adipositas, Diabetes mellitus und hepatische Eisenbelastung begünstigen die Fibrosierung der Leber; vermutlich spielen auch individuelle Reaktionen des Immunsystems auf infektiöse, toxische oder metabolische Belastungen bei der Entstehung einer Fibrose eine Rolle (2, 7, 11). Ebenso sind genetische Faktoren von Bedeutung. So konnte beispielsweise ein Zusammenhang zwischen Ausbildung einer nicht-alkoholischen bzw. alkoholischen Fettlebererkrankung und einer Variante des Gens PNPLA3 gezeigt werden (12, 13).

1.2.2 Entstehung der Fibrose auf histologischer Ebene

Die infektiöse, metabolische, toxische oder auch autoimmune Einwirkung der oben genannten Erkrankungen auf die Leber und die Aktivierung von Wundheilungsprozessen führen zur Akkumulation von fibrillärer extrazellulärer Matrix, wie Kollagen I und III, in der Leber. Im fortgeschrittenen Stadium kann diese Fibrosierung zur Zirrhose und zum Leberversagen führen. Die Zirrhose selbst ist gekennzeichnet durch Bildung von Regeneratknoten im Leberparenchym, die durch fibrotische Septen getrennt und eingekapselt sind, und ist assoziiert mit Veränderungen der Gefäßarchitektur (2, 14).

1.2.3 Therapeutische und diagnostische Konsequenzen der Leberfibrose

Das Stadium der Lebererkrankung hat sowohl prognostische als auch therapeutische Konsequenzen. Je nach Genese der Lebererkrankung kann das Fortschreiten der Fibrose und damit die Entwicklung einer Zirrhose durch therapeutische Maßnahmen beeinflusst und die Fibrose aufgehalten werden, im besten Fall sogar rückläufig sein (15-17).

So besteht bei viralen Hepatitiden die Möglichkeit einer antiviralen Behandlung, bei der autoimmunen Hepatitis kommt eine immunsuppressive Behandlung in Frage, aber auch konservative Maßnahmen wie Alkoholkarenz, Regulierung des Körpergewichts oder optimale Blutzuckereinstellung können das Fortschreiten von Lebererkrankungen verzögern (17).

Das Stadium der Lebererkrankung hat bei den meisten Erkrankungen einen Einfluss auf die Therapiestrategie und auch deren Erfolg. So werden beispielsweise Patienten mit chronischer Hepatitis B mit einer relevanten Leberfibrose bereits antiviral behandelt, wenn die Viruslast noch keine Behandlungsindikation darstellt (18).

Die Diagnose einer bereits bestehenden Leberzirrhose ist relevant für das weitere diagnostische Vorgehen bezüglich lebensgefährlicher, Zirrhose-assoziiierter Komplikationen. Ösophagusvarizen als Folge einer portalen Hypertension können mittels Ösophagogastroduodenoskopie diagnostiziert und therapiert werden. Hierbei kommen neben Ligaturen auch pharmakologische Maßnahmen in Betracht (19, 20). Durch diese Maßnahmen kann das Risiko einer lebensgefährlichen Blutung reduziert werden. Regelmäßige Abdomensonographie und Alpha-Fetoprotein-Bestimmung werden zur Früherkennung für das Auftreten eines hepatozellulären Carcinoms durchgeführt, gegebenenfalls kann der Einsatz einer CT- oder MRT-Untersuchung notwendig sein. Zudem ermöglicht die regelmäßige Kontrolle des Zirrhosepatienten die Einschätzung der Notwendigkeit einer Listung für eine Lebertransplantation.

Wichtig ist die Tatsache, dass nicht jeder Patient eine fortgeschrittene Fibrose oder gar Zirrhose entwickelt. Es ist weiterhin nicht vorherzusehen, welcher Patient in welchem Zeitrahmen eine Leberfibrose ausbildet. Objektive Methoden zur Einschätzung des Stadiums und des Verlaufs der Leberfibrose sind somit notwendig.

1.2.4 Diagnostik des Stadiums der Lebererkrankung

Schon im Erstkontakt mit dem Patienten fallen klinische Zeichen der Zirrhose wie Leberhautzeichen, Aszites und Sklerenikterus auf. Anamnestisch können Hinweise auf eine fortgeschrittene Lebererkrankung gesammelt werden (Vorerkrankungen, Alkoholkonsum, Pruritus etc.). Ebenso lässt sich eine fortgeschrittene Lebererkrankung laborchemisch und sonographisch nachweisen.

Die Beurteilung einer weniger fortgeschrittenen Fibrose ist jedoch sowohl klinisch, laborchemisch als auch sonographisch nur bedingt möglich.

So gilt als Goldstandard für die Diagnostik des Stadiums der Lebererkrankung bislang die Punktion der Leber nach der Menghini-Technik (Punktionstechnik nach dem Saugprinzip) (21). Unter Lokalanästhesie wird mittels einer Hohlnadel eine Gewebeprobe aus dem rechten Leberlappen entnommen. Die Punktionsstelle liegt in der mittleren Axillarlinie auf Höhe des Processus xiphoideus im Zwischenrippenraum. Die Beurteilung durch die Pathologen erfolgt in Deutschland unter anderem nach Desmet und Scheuer (21). Neben der Fibrosierung der Leber wird die Entzündungsaktivität und Verfettung des Parenchyms beurteilt (siehe Tab. 2-4).

Tabelle 2: Histologische Stadieneinteilung der Leberfibrose (Staging) nach der Klassifikation von Desmet und Scheuer (21)

Histologische Merkmale	Score
Keine Faservermehrung (keine Fibrose)	F0
Portale Faservermehrung, keine Septen (geringgradige Fibrose)	F1
Inkomplette oder komplette porto-portale Fasersepten, erhaltene Architektur (mittelgradige Fibrose)	F2
Septenbildende Faservermehrung mit Architekturstörung, kein Anhalt für kompletten zirrhotischen Umbau (hochgradige Fibrose)	F3
Wahrscheinlicher oder definitiver zirrhotischer Umbau (Zirrhose)	F4

Tabelle 3: Histologische Einteilung der Entzündungsaktivität (Grading) nach der Klassifikation von Desmet und Scheuer (21)

Histologische Merkmale	Grad
Geringe portale Entzündungszellinfiltration, keine oder minimale azinäre Parenchymzelluntergänge oder Entzündungszellinfiltrate, keine Grenzzonenhepatitis (minimale Entzündung)	G1
Geringe oder mäßige portale Entzündungszellinfiltration, geringe, fokale Grenzzonenhepatitis, einzelne parenchymatöse Einzelzellnekrosen, keine Gruppennekrosen (geringgradige Entzündung)	G2
Erhebliche (mäßige bis schwere) portale Entzündungszellinfiltration, erhebliche Grenzzonenhepatitis, zahlreiche azinäre Einzelzellnekrosen, eventuell einzelne Gruppennekrosen, keine Brücken- oder panlobulären Nekrosen (mittelgradige Entzündung)	G3
Schwere portale Entzündungszellinfiltration und Grenzzonenhepatitis, schwere azinäre Entzündung mit Gruppennekrosen und eventuell Brücken- und panlobulären Nekrosen (hochgradige Entzündung)	G4

Tabelle 4: Histologische Klassifikation der Steatosis hepatis nach Brunt (22)

Definition	Grad der Steatosis
Verfettung weniger als 33% der Hepatozyten	Grad 1

Verfettung 33-66% der Hepatozyten	Grad 2
Verfettung mehr als 66% der Hepatozyten	Grad 3

Die Durchführung der Leberbiopsie ist ein invasives Verfahren, welches selten zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie einem Pneumothorax oder intraabdominellen Blutungen führen kann. Häufig treten hingegen Schmerzen oder Hämatome nach einer Punktion auf (siehe Tab. 5) (23).

Tabelle 5: Komplikationen der Leberbiopsie und deren Häufigkeiten (23-33)

Komplikation	Häufigkeit
Schmerz	20%
Bakteriämie	5.8-13%
Asymptomatische Leberhämatome	1-20%
Schwere Komplikation durch Blutung	0.5-1.7%
Pneumothorax	0.04%
Mortalität	0.01-0.1%

Kontraindikationen der Leberbiopsie sind beispielsweise eine erhöhte Blutungsneigung, der Verdacht auf Hämangiome oder Ablehnung durch den Patienten (23). Der Einsatz der Leberpunktion als Verlaufsuntersuchung ist aufgrund der Aufwendigkeit und Invasivität des Verfahrens nur eingeschränkt möglich. Die Compliance der Patienten ist wegen der Invasivität des Verfahrens, der Schmerzen und dem nicht unerheblichen organisatorischen Aufwand gering (26).

Die Aussagekraft der Leberbiopsie kann aufgrund von Stichprobenfehlern und der subjektiven Beurteilung durch den Pathologen eingeschränkt sein. Bei der Biopsie wird ein Bruchteil von 1:50.000 des gesamten Lebergewebes untersucht, wobei die Fibrosierung nicht homogen über die Leber verteilt ist (23). Dies führt zur Einschränkung der Aussagekraft des Verfahrens. Auch bei erfahrenen Pathologen besteht eine Variabilität in der Beurteilung des Punktats mit einer Fehlerrate von bis zu 20% (34). Verschiedene Pathologen beurteilen dasselbe Biopstat bzw. derselbe Pathologe zwei Biopstate aus derselben Leber unterschiedlich (35-37). In anderen Studien erwies sich die Reproduzierbarkeit als gut (38). Von Bedeutung ist hierbei neben der Größe der Biopsie vor allem die Anzahl der Portalfelder, die beurteilt werden können. Es wird eine Biopsielänge von mindestens 15 mm gefordert (39). Eine weitere, jedoch ebenso invasive Möglichkeit besteht in der Gewinnung von Lebergewebe und der makroskopischen Beurteilung der Leberoberfläche mittels Minilaparoskopie, die der alleinigen Biopsie überlegen erscheint (40, 41). Aufgrund dieser Tatsachen wurden alternative, nicht-invasive Methoden für die Einstufung eines chronischen Leberparenchymschadens entwickelt (42). Folgendes wird von einem idealen Fibro-

semarker gefordert: Er sollte nicht-invasiv und spezifisch für die Leberfibrose sein und sensitiv auf Fibrogenese und Fibrinolyse reagieren; des Weiteren sollte dieser Fibrosemarker durch einfache Handhabung und Reproduzierbarkeit charakterisiert und schnell durchzuführen sein (14, 43). Grundsätzlich unterscheidet man zwischen direkten und indirekten Fibrosemarkern und physikalischen Methoden zur Fibrosediagnostik (siehe Tab. 6) (42).

Tabella 6: Nicht-invasive Methoden zur Diagnose einer Leberfibrose

Indirekte Fibrosemarker	Direkte Fibrosemarker (Biomarker)	Physikalische Methoden
AAR	Glykopeptide	Abdomensonographie
APRI	Kollagenasen	ARFI
ASPRI	Kollagene	ASQ
FibroTest	Zytokine	Transiente Elastographie
Forns-Index		MR-Elastographie
Pohl-Score		Radiologische Beurteilung

AAR, Aspartate Aminotransferase to Alanine Aminotransferase Ratio; **APRI**, Aspartate Aminotransferase To Platelet Ratio Index; **ARFI**, Acoustic Radiation Force Imaging; **ASPRI**, Age Spleen Platelet Ratio Index; **ASQ**, Acoustic Structure Quantification; **MR**, Magnetresonanz.

1.2.5 Serumfibrosemarker

Direkte Fibrosemarker sind Biomarker und geben Auskunft über den Metabolismus der extrazellulären Matrix. Zu dieser Gruppe gehören Kollagene (z.B. Prokollagen I und III, Kollagen Typ IV), Glykopeptide (z.B. Hyaluronsäure, Laminin, YKL-40), Kollagenasen und deren Inhibitoren (Matrix-Metalloproteinase, Tissue inhibitor of metalloproteinase) und verschiedene Zytokine (z.B. TGF- β 1). Die direkten Fibrosemarker spiegeln jedoch nicht nur die Ablagerung extrazellulärer Matrix wider, ihre Aussagekraft wird auch durch deren Umsatz beeinflusst, der u. a. bei begleitenden entzündlichen Prozessen erhöht ist (42, 44).

Indirekte Fibrosemarker geben indirekt Hinweise auf die Leberfunktion und den Metabolismus der extrazellulären Matrix: Beispiele hierfür sind der Aspartate Aminotransferase To Platelet Ratio Index-Score (APRI-Score), Aspartate Aminotransferase To Alanine Aminotransferase Ratio (AAR), Forns-Index, FibroTest, Age Spleen Platelet Ratio Index (ASPRI) und der Pohl-Score (44-49) (siehe Tab. 7). Die indirekten Fibrosemarker werden von Prozessen, die unabhängig von einer Leberfibrose bestehen, beeinflusst. Der APRI-Score wird beispielsweise durch Veränderungen der Transaminasen bei akuten entzündlichen Lebererkrankungen oder auch Thrombozytopenien unterschiedlicher Ätiologie beeinflusst und spiegelt nicht eindeutig die Leberfibrosierung wieder.

Tabelle 7: Indirekte Serumfibrosemarker, modifiziert nach Lörke et al. (45-51)

Indirekte Fibrosemarker	Berechnung	Interpretation
<i>AAR</i>	AST/ALT	>1: Fortgeschrittene Fibrose, Zirrhose
<i>APRI-Score</i>	AST in U/l / Normwert/ TZ ($10^9/l$) x 100	>1.5: Signifikante Fibrose ≤0.5: Ausschluss signifikante Fibrose >2.0: Zirrhose ≤1.0: Ausschluss Zirrhose
<i>Pohl-Score</i>	AST/ALT + Anzahl TZ	AST/ALT>1 und TZ <150000/ μ l: Fortgeschrittene Fibrose AST/ALT<1 und TZ >150000/ μ l: Ausschluss fortgeschrittene Fibrose
<i>FibroTest</i>	F= 4.467 x log [α 2-Makroglobulin (g/L)] – 1.357 x log [Haptoglobin (g/L)] + 1.017 x log [GGT(IU/L)] + 0.281 x [Alter (Jahre)] + 1.737 x log [Bilirubin (μ mol/l)]- 1.184 [Apolipoprotein A1 (g/l)] + 0.301 x Geschlecht (männlich 1, weiblich 0)-5.540	0.6-1.0: Fortgeschrittene Fibrose 0-0.1: Ausschluss fortgeschrittene Fibrose
<i>ASPRI</i>	Summe aus Alter und SPRI: Alter (Jahre): <30=0, 30-39=1, 40-49=2, 50-59=3, 60-69=4, ≥70=5. SPRI =Milzgröße(cm)/Anzahl TZ ($10^9/l$)x100	>12: Zirrhose wahrscheinlich
<i>Forn's Index</i>	7.811-3.131 x ln (TZ [$10^9/l$]) +0,781xln(GGT)+3.467xln(Alter)- 0.014xCholesterol [mg/dl]	>6.9: Fortgeschrittene Fibrose <4.21: Ausschluss fortgeschrittene Fibrose

AAR, Aspartate Aminotransferase To Alanine Aminotransferase Ratio; **ALT**, Alaninaminotransferase; **APRI**, Aspartate Aminotransferase To Platelet Ratio Index-Score; **ASPRI**, Age Spleen Platelet Ratio; **AST**, Aspartataminotransferase; **GGT**, Gamma-Glutamyl-Transferase; **SPRI**, Spleen-to-platelet-ratio-Index; **TZ**, Thrombozyten.

1.2.6 Physikalische Methoden zur Fibrosediagnostik

Die transiente Elastographie (TE, FibroScan®; echoSens®, 42, rue Monge, 72005 Paris - Frankreich, 2002) verspricht als physikalische Methode eine sehr spezifische und sensitive Einschätzung von Veränderungen des Leberparenchyms. Weitere neue physikalische Methoden zur Einschätzung der Leberfibrose sind Magnetresonanz (MR)-Elastographie, die Acoustic Radiation Force Imaging (ARFI)-Bildgebung und die Acoustic Structure Quantification (ASQ) im Rahmen einer Abdomensonographie (52-54).

1.2.7 Die transiente Elastographie

1.2.7.1 Das Prinzip der transienten Elastographie

Die transiente Elastographie ermöglicht die nicht-invasive Messung der Leberelastizität und damit eine Beurteilung der Festigkeit des Gewebes, die mit dem Ausmaß der Fibrose korreliert (55). Das Gerät besteht aus einer Kontrolleinheit mit Monitor und Tastatur, einem Computer und einer Sonde, die einem Vibrationsgenerator entspricht, auf dem ein 5-MHz-Ultraschallgerät montiert ist (siehe Abb. 1 und 2) (56).



Abbildung 1: FibroScan®

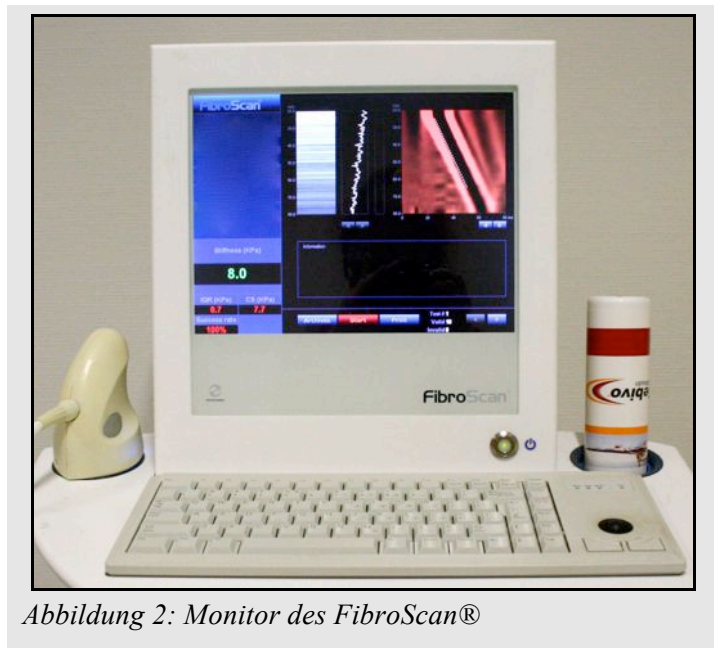
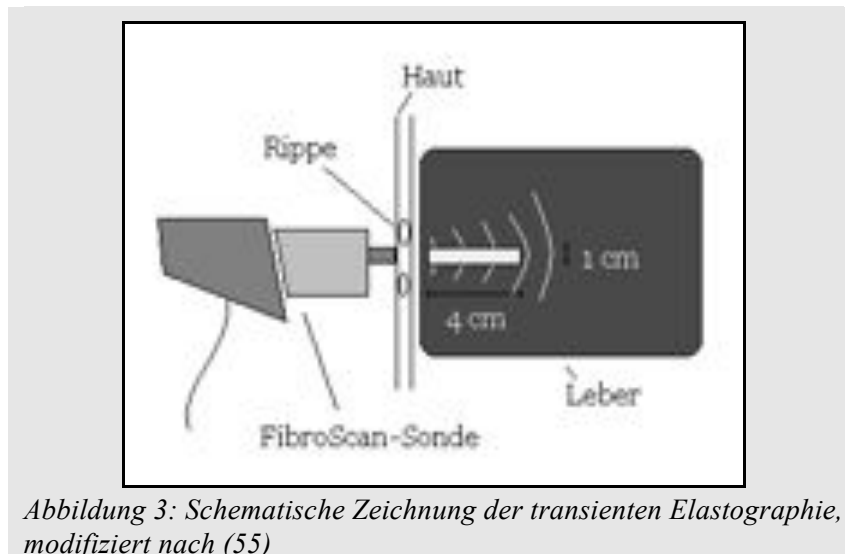


Abbildung 2: Monitor des FibroScan®

Durch eine Vibration mit kleiner Amplitude und geringer Frequenz (50 Hz) entsteht eine langsame elastische Welle in der Leber, eine Transversalwelle, deren Ausbreitungsgeschwindigkeit per Ultraschall (1500 m/s) ermittelt und in Kilopascal (kPa) angegeben wird. Mit nachlassender Elastizität der Leber, die beispielsweise bei Fibrosierung des Leberparenchyms zu beobachten ist, nimmt die Ausbreitungsgeschwindigkeit zu und die Schwingungsamplitude ab. Die Geschwindigkeit wird in einen Wert in Kilopascal, die Lebersteifheit, umgerechnet und auf dem Monitor angezeigt. Je härter das Lebergewebe ist umso höher ist die gemessene Lebersteifheit. Dies wird ersichtlich im mathematischen Zusammenhang zwischen dem Elastizitätsmodul E und der Ausbreitungsgeschwindigkeit V bzw. der Dichte des Gewebes ρ , die für Gewebe konstant ist: $E = 3 \rho V^2$ (55).

Die Lebersteifheit kann Werte zwischen 2.5 und 75.0 kPa annehmen. Die Elastizität der Leber wird in einem Gewebszylinder von einem Zentimeter Breite und vier Zentimeter Länge, der sich zwei- bis sechseinhalb Zentimeter unter der Hautoberfläche befindet, abgeschätzt (siehe Abb. 3). Damit wird durch die transiente Elastographie ein 100x größerer Teil der Leber als bei der Leberbiopsie beurteilt (57).



1.2.7.2 Durchführung und Auswertung der transienten Elastographie

Während der Untersuchung befindet sich der nüchterne Patient mit freiem Oberkörper in Rückenlage, der rechte Arm ist maximal abduziert. Während der Untersuchung reden die Patienten nicht und atmen normal. Nach Auftragen von Ultraschallgel wird die FibroScan®-Sonde senkrecht zur Körperoberfläche in der rechten mittleren Axillarlinie interkostal auf Höhe des Processus xiphoideus über dem rechten Leberlappen positioniert. Die korrekte Lage wird über ein A- und TM-Mode-Ultraschallbild auf dem Monitor kontrolliert (siehe Abb. 4). So können Fehlmessungen aufgrund von falscher Lage z.B. über Knochen, Lungengewebe oder großen Gefäßen der Leber verhindert werden (56).

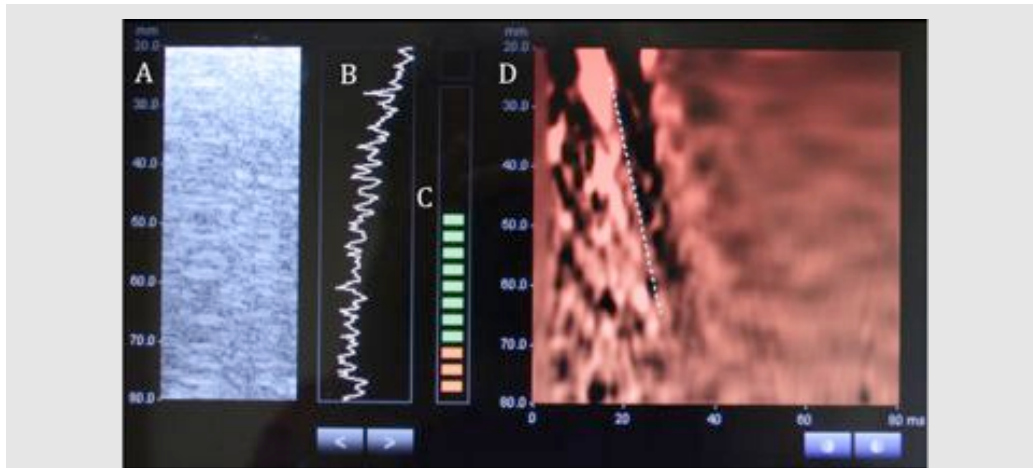


Abbildung 4: Darstellung der FibroScan®-Messung auf dem Monitor (bei 38,5 kPa).
 A, TM-Mode-Ultraschallbild; B, A-Mode-Ultraschallbild; C, Druckkontrolle; D,
 Elastogramm.

Eine Messung wird durch Betätigen des Auslösers an dem Handgerät durchgeführt. Diese Messung wird von der FibroScan®-Software (echoSens®, Version 2.13) als gültig bewertet, wenn die Sonde über einem sechs Zentimeter messenden Teil der Leber liegt und weder große Gefäße noch die Gallenblase im Messbereich liegen (58). Messungen mit fehlender Qualität in der Vibrationsübertragung vom Vibrationsgenerator auf das Gewebe oder ohne korrekte Ausbreitung der Vibration im Gewebe werden automatisch von der Software des Systems abgelehnt (59). Die Lebersteifheit wird als Median der Einzelmessungen in Kilopascal (kPa) angegeben. Auf dem Monitor veranschaulicht ein Elastogramm den Deformationsgrad der Leber (siehe Abb. 5): Die Deformation der Leber wird anhand der Ausbreitung elastischer Wellen in Abhängigkeit von Zeit und Tiefe angezeigt (55).

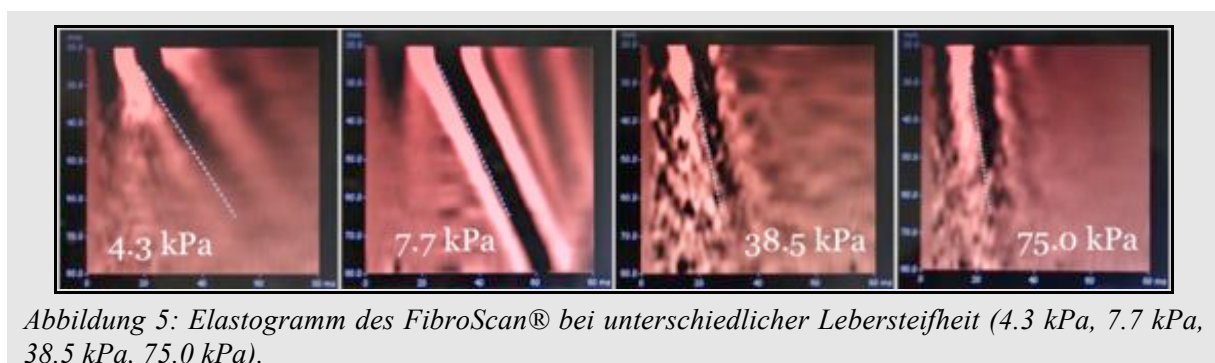


Abbildung 5: Elastogramm des FibroScan® bei unterschiedlicher Lebersteifheit (4.3 kPa, 7.7 kPa,
 38.5 kPa, 75.0 kPa).

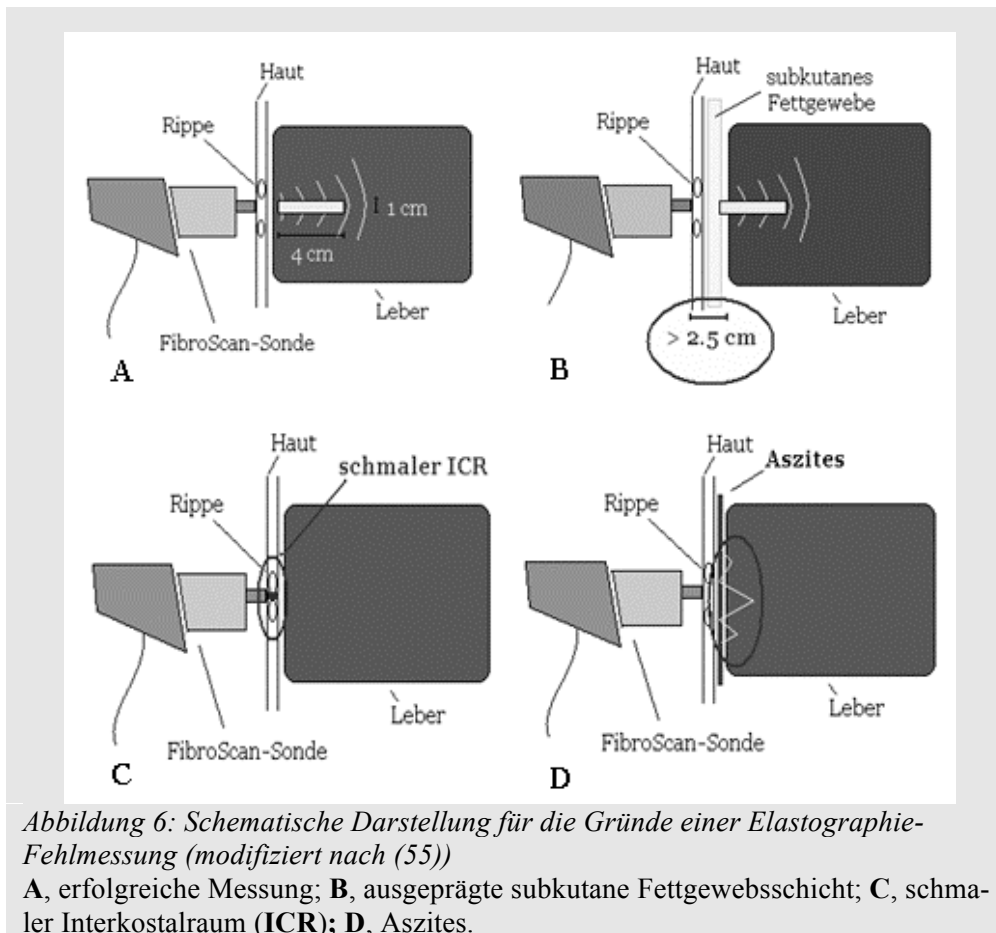
Patienten akzeptieren die Untersuchung aufgrund der Schmerz- und Komplikationsfreiheit sowie der kurzen Untersuchungszeit gut. Die Dauer einer Untersuchung beträgt durchschnittlich weniger als fünf Minuten (60). Zur Interpretation des Ergebnisses der Messung müssen folgende Kriterien erfüllt werden: a) Mindestens zehn gültige Messversuche werden erzielt, b) die Erfolgsrate liegt bei mindestens 60% und c) der Interquartilenbereich beträgt nicht mehr als 30% der gemessenen Lebersteifheit (siehe auch Kapitel 2.2.1) (56).

1.2.8 Aktueller Forschungsstand zur transienten Elastographie

1.2.8.1 Anwendung der transienten Elastographie

Klinische Daten zur transienten Elastographie wurden erstmals 2003 publiziert (55). In verschiedenen Studien konnte die Reproduzierbarkeit der Elastographie untersucht werden. Die Übereinstimmung sowohl bei unterschiedlichen Untersuchern als auch bei mehreren Messungen durch einen Untersucher sind gut, sinken aber bei geringem Fibroestadium, hohem Body Mass Index (BMI) und vorliegender Leberverfettung (55, 61-63). Unabhängig vom fachlichen Hintergrund kann ein Laie die Untersuchung verlässlich durchführen, die Erfolgsrate nimmt jedoch mit steigender Erfahrung zu (59). Eine andere Studie fordert eine adäquate Ausbildung der Untersucher, um so die Gültigkeitsrate der Elastographie zu steigern (64). Die ideale Positionierung der Sonde wurde in verschiedenen Studien untersucht (55, 62, 65). Die beste Sondenposition liegt zwei bis drei Zentimeter medial der Stelle, an der man eine Leberpunktion durchführen würde. Hier können die Voraussetzungen für eine gültige Elastographie vergleichsweise öfter erfüllt werden als bei anderer Sondenposition (65).

Der Anteil der Patienten, bei denen die Elastographie nicht interpretiert werden kann, schwankt in verschiedenen Studien zwischen einem und 17%, wobei diese Schwankungen zum Teil durch uneinheitliche Gültigkeitskriterien verursacht werden (57, 64, 66). Bei 2.4-9.4% der Patienten ergibt sich eine Fehlmessung: kein einziges Messergebnis wird erzielt, selbst wenn bis zu 30 Messversuche unternommen werden (57, 60). Dies wird vor allem bei Patienten mit Aszites, Adipositas oder schmalen Interkostalraum beobachtet (55, 59, 67). Bei Aszites wird durch die Flüssigkeitsansammlung die Ausbreitung der niederfrequenten Wellen behindert und es resultiert eine Fehlmessung. Bei adipösen Patienten reicht die Messtiefe des FibroScan® aufgrund des subkutanen Fettgewebes nicht aus. Bei zierlichen Patienten mit einem schmalen Interkostalraum hingegen ist die Sonde zu groß für die Messung (siehe Abb. 6) (55).



1.2.8.2 Grenzwerte der transienten Elastographie bei signifikanter Fibrose und Zirrhose der Leber

Die Elastographie bewährte sich im direkten Vergleich mit der Leberbiopsie in vielen Studien als gute Methode zur Diagnose der Leberfibrosierung bei unterschiedlichen Ätiologien chronischer Lebererkrankungen (66, 68). In einer Metaanalyse von Friedrich-Rust et al. wurde ein optimaler Grenzwert von 7.65 kPa für das Vorliegen einer signifikanten Fibrose $F \geq 2$ (AUROC 0.84) und von 13.01 kPa für das Vorliegen einer Zirrhose $F=4$ (AUROC 0.94) ermittelt (66). In einer weiteren Metaanalyse konnten Talwalkar et. al eine Sensitivität von 70% und Spezifität von 84% für die Diagnose einer signifikanten Fibrose und eine Sensitivität von 87% und Spezifität von 91% für die Diagnose einer Zirrhose feststellen (68). Die meisten der Studien beziehen sich auf Patienten mit chronischer Hepatitis C, bei denen die Elastographie mit der Leberbiopsie verglichen wurde (55, 59, 60, 69-75), aber auch Ergebnisse bei anderen Lebererkrankungen wurden bereits veröffentlicht (62, 76-90).

Unabhängig von der Lebererkrankung kann mittels Elastographie mit hoher diagnostischer Genauigkeit die Diagnose einer Leberzirrhose gestellt werden. Die Differenzierung der unterschiedlichen histologischen Fibrosestadien zeigt jedoch eine geringere diagnostische Genauigkeit und schwankt zudem je nach Genese der Lebererkrankung deutlich (66). Eine Lebersteifheit unter 6 kPa scheint im Allgemeinen gegen das Vorliegen einer Fibrosierung zu sprechen (86, 91, 92).

Die Ergebnisse der Elastographie können abgesehen vom Ausmaß der Fibrosierung der Leber von anderen Faktoren beeinflusst werden. Hinsichtlich der Korrelation von histologischer nekroinflammatorischer Aktivität und Ausmaß der Lebersteifheit existieren widersprüchliche Studien (55, 60, 61, 69, 72, 93). Eindeutig belegt ist jedoch, dass im Rahmen einer akuten Hepatitis bzw. eines akuten Leberversagens mit sehr hohen Werten der ALT eine hohe Lebersteifheit gemessen wird, die nicht auf eine Fibrosierung zurückzuführen und mit Abklingen der entzündlichen Reaktion rasch rückläufig ist (58, 62). Klare Korrelationen zwischen Steatosegrad und Ausmaß der Lebersteifheit konnten bisher nicht belegt werden (55, 86). Ein erhöhter Zentralvenendruck (ZVD) führt bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz zu einer Erhöhung der Lebersteifheit, die bei Abfall des ZVD sinkt (94, 95). Ebenso führt ein erhöhter postprandialer hepatischer Blutfluss kurzzeitig zu einer erhöhten Lebersteifheit (92). Die Lebersteifheit ist somit nicht immer nur ein Maß für die Fibrosierung. Der Einfluss des Geschlechts auf die Werte wird kontrovers diskutiert (91, 96, 97). Patienten mit einem höheren BMI bzw. mit metabolischem Syndrom haben eine signifikant höhere Lebersteifheit, das Alter spielt offenbar keine signifikante Rolle (86, 91, 96, 98, 99).

In einigen Studien wurde auch die Aussagekraft der Kombination verschiedener nicht-invasiver Fibrosemarker beurteilt (60, 100). Dabei erzielte die transiente Elastographie ähnlich gute Werte wie APRI-Score oder FibroTest, die diagnostische Genauigkeit konnte durch Kombination von serologischen Fibrosemarkern wie dem FibroTest mit der Elastographie erhöht werden (60).

1.2.8.3 Transiente Elastographie und Komplikationen der Leberzirrhose

Ein interessanter Aspekt im Einsatz der Elastographie ist, dass einige Studien einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen der Leberzirrhose und steigender Lebersteifheit nachwiesen. Es wurden beispielsweise Grenzwerte der Elastographie für das Vorliegen einer eingeschränkten Lebersyntheseleistung bei Child B- bzw. C-Zirrhose, für das Auftreten von Ösophagusvarizen oder eines hepatozellulären Carcinoms (HCC) festgelegt (83, 101, 102). Eine Lebersteifheit unter 19 kPa schließt gemäß der Studienlage das Vorhandensein großer Ösophagusvarizen aus (101). Bei Werten über 37.5 kPa ist mit einer Child B- oder C-Zirrhose zu rech-

nen (83). Eine hohe Lebersteifheit bildet einen Risikofaktor für die Ausbildung eines HCC, bei Werten unter 10 kPa dagegen scheint sich nur selten ein HCC zu entwickeln (102). Zudem besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem portalen Druck und der Elastographie (103, 104).

1.3 Zielstellung

Seit August 2006 wird die transiente Elastographie in der Leberambulanz des Campus Virchow Klinikums (CVK), Charité Universitätsmedizin Berlin, eingesetzt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Wertigkeit der Elastographie zur Beurteilung des Stadiums chronischer Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie im ambulanten Alltag zu evaluieren. Im Gegensatz zu bisher veröffentlichten Studien wurde eine heterogene Patientengruppe unter Nichtstudienbedingungen betrachtet. Neben der Elastographie wurden Zusammenhänge mit Leberbiopsie, Abdomensonographie, Laboruntersuchungen und APRI-Score analysiert und folgende Kernfragen erarbeitet:

- Wie ist die diagnostische Wertigkeit der transienten Elastographie im Rahmen der klinischen Routine bei Patienten mit unterschiedlichen Lebererkrankungen?
- Wie hoch ist der Anteil an ungültigen Messungen und welche Faktoren sind häufig mit einer ungültigen Messung assoziiert?
- Ist eine Reduktion der Anzahl der Messungen ohne Beeinträchtigung der diagnostischen Genauigkeit möglich?
- Wie beeinflussen bestimmte Patientencharakteristika (z.B. Alter, BMI, Geschlecht, Diagnosen) oder Laborparameter (AST, ALT, AP, GGT, Quick, INR, Kreatinin, Bilirubin) das Ergebnis der Elastographie?
- Korrelieren die Ergebnisse von Sonographie, APRI-Score, Leberhistologie und transienter Elastographie miteinander und welche diagnostische Möglichkeit bietet die Kombination nicht-invasiver Methoden?
- Verändert die Kenntnis der Lebersteifheit das Management von Patienten mit chronischer Lebererkrankung?

2 Methodik

2.1 Auswahl und Beschreibung der untersuchten Patienten

Im Zeitraum von August 2006 bis Juni 2008 wurde die transiente Elastographie (TE, FibroScan®, echoSens®, Paris) bei 1850 Patienten durchgeführt, die sich routinemäßig in der Lebersprechstunde der Medizinischen Klinik für Hepatologie und Gastroenterologie, Berlin Universitätsmedizin Charité, CVK, vorstellten. Die Indikation zur Elastographie wurde von den behandelnden Ärzten gestellt; lediglich klinisch sichtbarer Aszites oder eine Adipositas per magna führten primär zum Ausschluss von Patienten.

Alter, Geschlecht und Diagnose wurden zum Zeitpunkt der Elastographie erhoben. Die Erkrankungen, aufgrund derer sich die Patienten in Behandlung befanden, sind Tabelle 8 und 9 zu entnehmen. Bei 772 Patienten wurden Gewicht und Größe dokumentiert. Patienten mit histologisch oder sonographisch gesicherter Leberzirrhose bildeten die Gruppe „Leberzirrhose“ (n=277).

Folgende Laborparameter wurden im Labor des CVK erhoben: AST, ALT, AP, GGT, Quickwert (TPZ), INR, Bilirubin und Kreatinin (siehe Tab. 10). Bei 1655 Patienten wurden Labordaten erhoben, davon 1571 zum Zeitpunkt der Elastographie \pm 6 Monate. Einen Überblick über alle erhobenen Daten inklusive Sonographie und Leberbiopsie gibt Abbildung 7.

Tabelle 8: Verteilung der Diagnosen bei den 1850 untersuchten Patienten

Diagnose	Fallzahl
Chronische Hepatitis C Virus-Infektion	437
Zustand nach Hepatitis C Virus-Infektion	97
Chronische Hepatitis B Virus-Infektion	273
Koinfektionen durch virale Hepatitisserreger	19
- Chronische Hepatitis B Virus- und C Virus-Infektion	9
- Chronische Hepatitis B Virus- und Delta Virus-Infektion	10
Cholestatische Lebererkrankungen	159
- Primäre Biliäre Zirrhose	125
- Primär Sklerosierende Cholangitis	19
- Overlap-Syndrom	15
Autoimmune Hepatitis	77
Äthyltoxische Lebererkrankungen	45
- Äthyltoxische Steatohepatitis	2
- Äthyltoxische Leberzirrhose	43
Z.n. Lebertransplantation bei Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie	189
Metabolische Lebererkrankungen (Nichtalkoholische Fettlebererkrankung)	59
- Nichtalkoholische Steatohepatitis	28
- Steatosis hepatis	31
Andere Diagnosen (siehe Tab. 9)	422
Patienten ohne bekannte Lebererkrankung	73

Tabelle 9: Andere Diagnosen bei den untersuchten Patienten (n=422)

Diagnosen	Fallzahl
Seltene hereditäre Erkrankungen	14
Hämochromatose	7
Morbus Wilson	4
Alpha-1-Antitrypsinmangel	2
Porphyrie	1
Vaskuläre Erkrankungen	12
Pfortaderthrombose	6
Morbus Osler	2
Budd-Chiari-Syndrom	2
Atypisches Pfortadercavernom	1
Gefäßanomalie	1
Raumforderungen verschiedener Dignität	23
Hepatozelluläres Carcinom	14
Hämangiome	2
Zysten der Leber	2
Fokal noduläre Hyperplasie	2
Leberfiliae	2
Cholangiokarzinom	1
Weitere Erkrankungen	28
HIV	2
Z.n. Bilharziose	1
Medikamentös-toxische Leberparenchymschäden	8
Kryptogene Zirrhose	17
Zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht gesicherte Diagnose (Verdachtsdiagnosen, erhöhte Transaminasen unklarer Genese etc.)	345

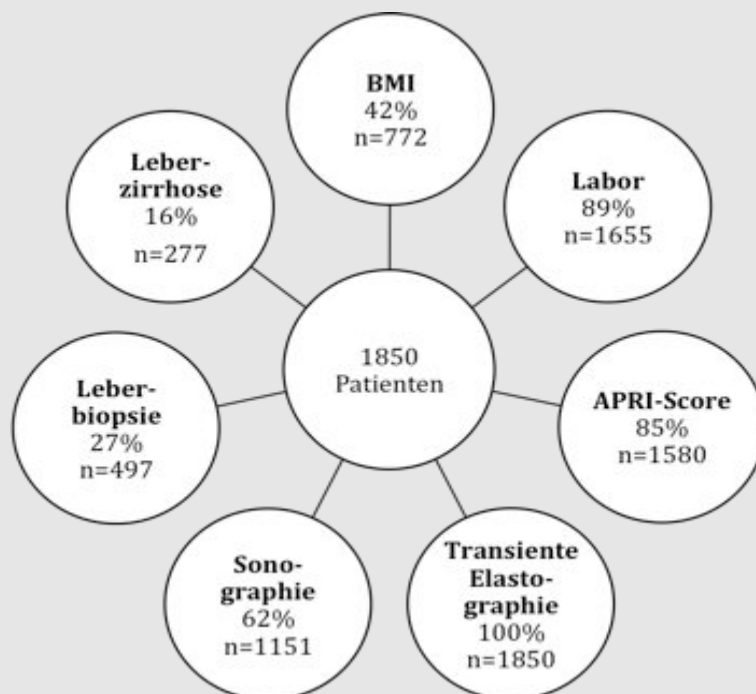


Abbildung 7: Überblick über die Häufigkeit einzelner Untersuchungen bzw. Patientencharakteristika bei den 1850 untersuchten Patienten
n, Anzahl; **APRI**, Aspartate Transaminase To Platelet Ratio Index; **BMI**, Body Mass Index.

2.2 Messung der Lebersteifheit mittels transientser Elastographie

2.2.1 Durchführung und Auswertung der transienten Elastographie

Das Prinzip des FibroScan® beruht auf der transienten Elastographie (TE) und wurde wie auch die Durchführung bereits im Kapitel 1.2.7 beschrieben. Die Untersuchung wurde von speziell geschultem Personal durchgeführt. Die Gültigkeit der Elastographie wurde in der vorliegenden Studie analog zur Herstellerempfehlung festgelegt:

- a) Mindestens zehn gültige Messungen,
- b) eine Erfolgsrate, das Verhältnis von gültigen Messungen zur Gesamtanzahl der Messungen, von mindestens 60% und
- c) ein Interquartilenbereich (IQR) von höchstens 30% der medianen Lebersteifheit müssen erzielt werden (56).

Die IQR beschreibt das Intervall, in dem 50% der Messungen liegen, also den Abstand zwischen der 25. und 75. Perzentile. Eine Fehlmessung wurde definiert als Elastographie, bei der kein einziger Messwert erzielt werden konnte.

2.2.2 Datenaufbereitung der transienten Elastographie

Es wurde das Modell FibroScan® 502 mit der Software Version 2.13 eingesetzt. Die Daten wurden auf einer geräteinternen Festplatte gespeichert, im Excel-Format exportiert und in einer SPSS-Datei mit anderen erhobenen Daten aus den Patientenakten bzw. der Krankenhaussoftware (Medvision®) zusammengeführt.

Wurden bei einem Probanden mehrere Messungen an verschiedenen Tagen durchgeführt, so wurde die aktuelle Messung bei den Berechnungen berücksichtigt (n=244). Eine Verlaufsmessung wurde definiert als eine erneute Messung mit einem Abstand von mindestens drei Monaten zur ersten Messung (n=137). Zudem gab es 117 Patienten, bei denen die Messung meist aufgrund von ungültigen Messungen direkt nach der ersten Messung wiederholt wurde; für die Berechnungen wurde die nach den oben genannten Gültigkeitskriterien bessere Messung herangezogen.

2.2.3 Optimierung der Validitätskriterien der transienten Elastographie

Für die Frage ob eine Reduktion der Anzahl an Messungen von zehn auf fünf zu einer Einschränkung der Validität der Messergebnisse führt wurde folgende Strategie gewählt: Es wurden

nur die Messungen ausgewertet, die aus mindestens zehn gültigen Einzelmessungen bestanden (LS_{10}), bei denen die IQR nicht mehr als 30% der Lebersteifheit ausmachte und bei denen die Erfolgsrate bei mindestens 60% lag ($n=1421$). Nach Berechnung der medianen Lebersteifheit (LS_5) und deren IQR aus den ersten fünf gültigen Messungen wurde die prozentuale Abweichung der LS_5 von der LS_{10} betrachtet. Aussagen zur Erfolgsrate konnten nicht getroffen werden, da aus der Aufzeichnung der Einzelmessungen die zeitliche Abfolge von gültigen und ungültigen Versuchen nicht hervorging. Zur weiteren Beurteilung erfolgte eine Einstufung der LS_5 und LS_{10} nach den von Friedrich-Rust et al. beschriebenen Grenzwerten für eine signifikante Fibrose und Zirrhose (7.65 kPa bzw. 13.01 kPa) (66).

2.2.4 Vergleich der transienten Elastographie mit weiteren Untersuchungen

Für den Vergleich zwischen Elastographie und Ergebnissen der Leberbiopsie ($n=109$), Sonographie ($n=609$) und des APRI-Score ($n=1056$) mit Berechnung der diagnostischen Genauigkeit und Festlegung von Grenzwerten der Elastographie für eine signifikante Fibrose bzw. Zirrhose wurden folgende Kriterien vorausgesetzt:

- a) Es handelte sich um Patienten mit gültiger Elastographie (siehe Kapitel 2.2.1) ohne Lebertransplantation in der Vergangenheit,
- b) im Vergleich mit der Leberbiopsie lagen mindestens zehn Portalfelder vor und
- c) der maximale Zeitabstand zwischen Elastographie und Laboruntersuchungen betrug ein halbes, zwischen Elastographie und Sonographie ein und zwischen Elastographie und Leberbiopsie zwei Jahre (siehe auch Abb. 8).

Auch beim Überprüfen von Einflussfaktoren auf die Höhe der Lebersteifheit und auf die Gültigkeitsrate der Elastographie wurden die oben genannten Zeitabstände zwischen Elastographie und Sonographie, APRI-Score bzw. Leberbiopsie eingehalten. Zur Berechnung der Risikofaktoren für eine ungültige Elastographie erfolgte die Bildung dichotomer Variablen aus Laborwerten, BMI und Alter anhand der in Tabelle 10 dargestellten Grenzwerte.

Tabelle 10: Grenzwerte zur Bildung dichotomer Variablen aus Body Mass Index, Alter und Laborparametern (und deren Normwerte) zur Berechnung von Chancenverhältnissen

	Grenzwerte		Normwerte (105)	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
ALT (Alaninaminotransferase) [U/l]	>135	>102	<45	<34
AST (Aspartataminotransferase) [U/l]	>150	>105	<50	<35
GGT (Gamma-Glutamyl-Transferase) [U/l]	>165	>114	<55	<38
AP (Alkalische Phosphatase) [U/l]	>387	>312	40-129	35-104
Kreatinin [mg/dl]	> 1.7		<1.20	<1.00
Thrombozyten [/nl]		<150		150-400
Albumin [g/dl]		< 3.5		3.6-5.0
Totales Bilirubin [mg/dl]		> 2.0		<1.0
Quick (Thromboplastinzeit) [%]		< 70%		70-130
TPZ- INR (Thromboplastinzeit)		> 1.2		0.90-1.25
BMI (Body Mass Index) [kg/m ²]		> 30		
Alter [Jahre]		> 52.1		

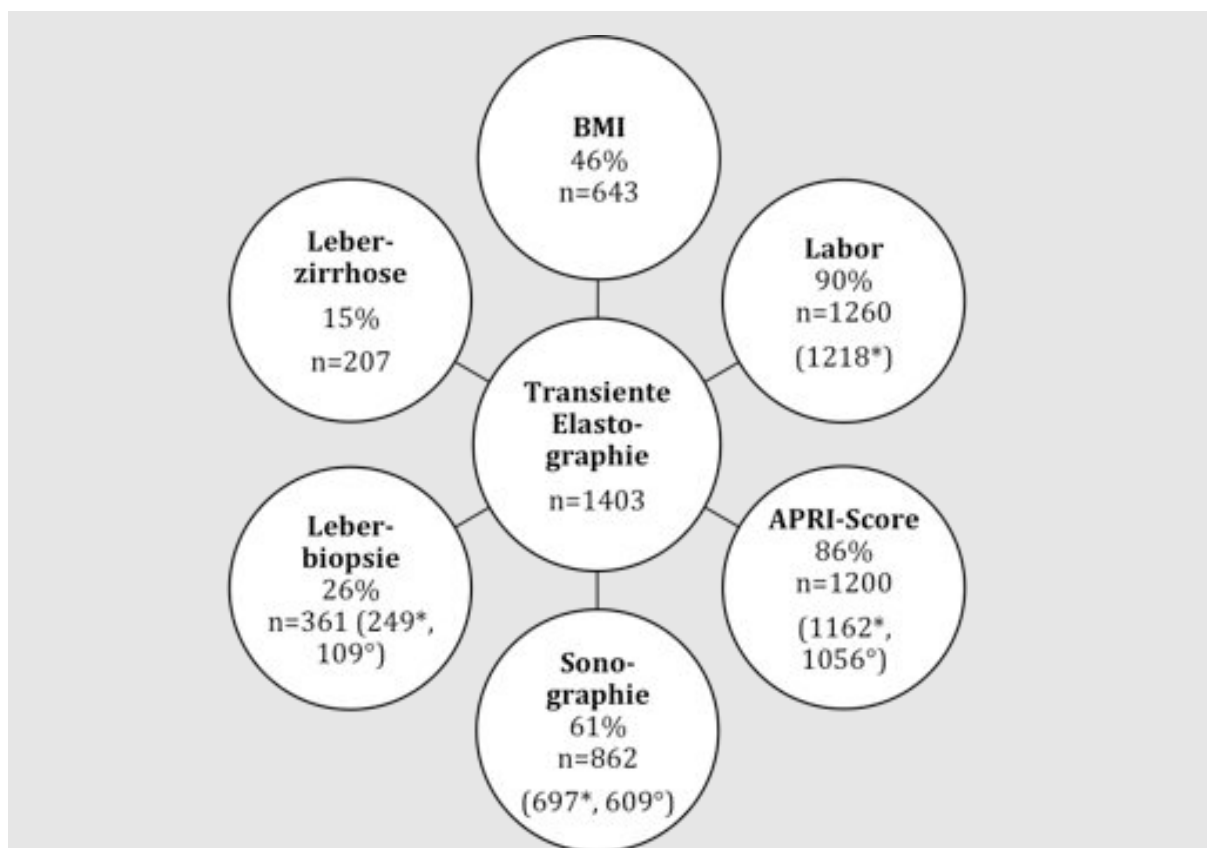


Abbildung 8: Überblick über die absoluten Häufigkeiten der verschiedenen Untersuchungen bei den 1403 Patienten mit gültiger transienter Elastographie

n, Anzahl; APRI, Aspartate Transaminase To Platelet Ratio Index; BMI, Body Mass Index; *Angabe bei Einhaltung der ausgewählten Zeitabstände (Leberbiopsie 2 Jahre, Sonographie 1 Jahr, Labor und APRI-Score ½ Jahr).° Angabe nach Ausschluss der Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation.

Der Vergleich nicht-invasiver Methoden (APRI-Score, Elastographie, Sonographie) untereinander und mit der Leberhistologie erfolgte anhand von festgelegten Grenzwerten (siehe Tab. 12, S. 29). Der Vergleich wurde unabhängig von den Zeitabständen zwischen den Untersuchungen durchgeführt, alle Ergebnisse der Leberhistologie wurden unabhängig von der Portalfeldanzahl betrachtet. Die Elastographie wurde herangezogen, wenn sie entsprechend der in 2.2.1 genannten Kriterien gültig war.

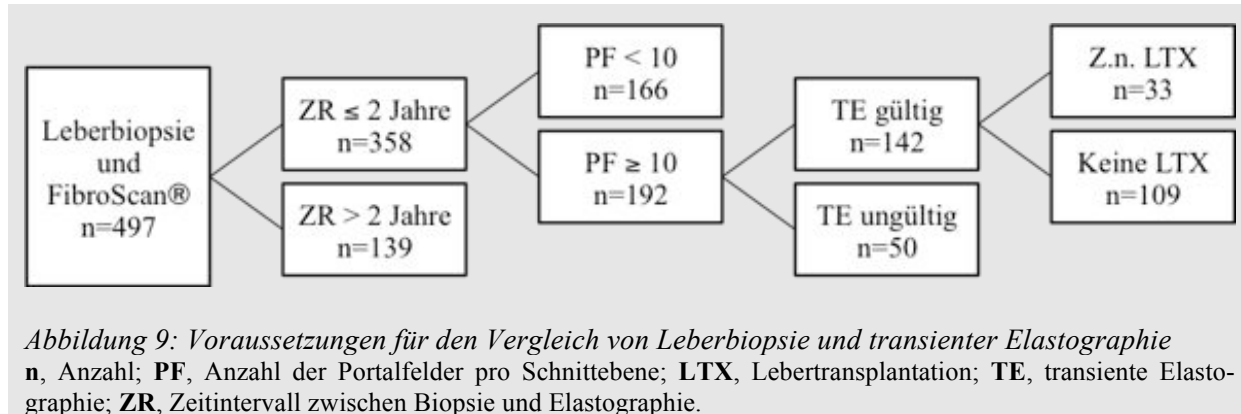
2.3 Leberbiopsie

Die Indikation zur Leberbiopsie wurde individuell durch die ärztlichen Mitarbeiter der Leberprechstunde gestellt. Hierbei spielte neben Bestimmung von Fibrose- und Entzündungsgrad die Abklärung der Ursache der Lebererkrankung eine Rolle. Probeentnahmen aus der Leber wurden nach schriftlicher Zustimmung des Patienten ambulant unter Lokalanästhesie als Sonographiegesteuerte Leberpunktion durchgeführt. Dabei kam das Besteck nach Menghini (Hepafix® LuerLock, Braun, Melsungen, Deutschland; 1.8mm, Ø 15G) zur Anwendung (106). Die Probe wurde in Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und mit der Hämatoxylin-Eosin-Färbung angefärbt. Die Beurteilung erfolgte durch Pathologen der Charité Universitätsmedizin Berlin, die bezüglich der Ergebnisse der Elastographie verblindet waren.

Die Einstufung der histologischen Veränderungen des Biopats erfolgte in Abhängigkeit der Genese der Lebererkrankung nach etablierten Scoringsystemen. Um eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen wurde anhand histologischer Merkmale eine allgemeine Fibroseklassifikation bzw. Klassifikation des Entzündungsgrades definiert, angepasst an den Score nach Desmet und Scheuer (siehe Tab. 2 und 3, S. 9) (21). Als signifikant wurde eine Fibrosierung des Leberparenchyms ab dem Fibroestadium 2 ($F \geq 2$) bezeichnet. Wurde in den Befunden der Übergang von einem in das andere Fibroestadium oder Entzündungsstadium beschrieben, so erfolgte die Einteilung in das jeweils fortgeschrittenere Stadium.

Insgesamt wurden bei 497 Patienten Daten der Leberbiopsie erhoben, dabei ergab sich bei 40 Patienten keine Angabe zur Anzahl der Portalfelder. Für den Vergleich von Ergebnissen der Biopsie und der Elastographie wurden die unter 2.2.4 genannten Kriterien vorausgesetzt. Bei Verlaufsmessungen wurde die Messung mit dem geringsten Zeitabstand zur Leberbiopsie für den Vergleich herangezogen. Ein Vergleich zwischen Elastographie und Leberfibroestadien zur Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit der Elastographie konnte bei 109 Patienten durchgeführt werden. Die Gründe für den Ausschluss von 388 Biopsien sind in Abbildung 9 dargestellt. Bei 105 Patienten erfolgte der Vergleich zwischen histologischem Entzündungsgrad und

Elastographie, bei 89 Patienten der Vergleich zwischen histologischer Steatose und Elastographie.



Zudem wurde die diagnostische Genauigkeit der Elastographie auf Grundlage der Leberbiopsie bei veränderten Gültigkeitskriterien berechnet:

- A) Leberbiopsie und Elastographie wurden **am selben Tag** durchgeführt, Verhältnis von Interquartilenbereich (IQR) zur Lebersteifheit betrug höchstens 30%, es wurden mindestens zehn valide Messungen durchgeführt und die Erfolgsrate betrug mindestens 60% (n=69).
- B) Leberbiopsie und Elastographie lagen höchstens zwei Jahre auseinander, Verhältnis von IQR zur Lebersteifheit betrug **höchstens 20%**, mindestens zehn valide Messungen wurden durchgeführt und die Erfolgsrate betrug mindestens 60% (n=74).
- C) Leberbiopsie und Elastographie lagen höchstens zwei Jahre auseinander, Verhältnis von IQR zur Lebersteifheit betrug höchstens 30%, **mindestens fünf valide Messungen** wurden durchgeführt und die Erfolgsrate betrug mindestens 60% (n=111).
- D) Leberbiopsie und Elastographie lagen höchstens zwei Jahre auseinander, Verhältnis von IQR zur Lebersteifheit betrug höchstens 30% und mindestens zehn valide Messungen wurden durchgeführt, die **Erfolgsrate** wurde nicht berücksichtigt (n=113).
- E) Berechnung der Lebersteifheit als Median aus **fünf Einzelmessungen** und Vergleich dieser mit der Leberhistologie entsprechend der unter 2.2.4 genannten Kriterien (n=109).

Da 38% der histologischen Untersuchungen (n=173) aufgrund von einer Portalfeldanzahl unter zehn nicht bei den Berechnungen berücksichtigt werden konnten, wurde darüber hinaus untersucht, ob man einen Einfluss der Anzahl der Portalfelder auf die Lebersteifheit feststellen konnte (n=323). Die histologischen Untersuchungen wurden nach der Anzahl der Portalfelder in Grup-

pen eingeteilt (1, 1-5 Portalfelder; 2, 6-10 Portalfelder; 3, 11-15 Portalfelder; 4, >15 Portalfelder) und diese mit gültigen Ergebnissen der Elastographie unabhängig vom Zeitabstand zwischen den Untersuchungen verglichen.

Darüber hinaus erfolgte der Vergleich zwischen Elastographie und Leberbiopsie anhand von in der Literatur festgelegten Grenzwerten bei 350 Patienten (siehe Kapitel 2.2.4 und Tab. 12).

2.4 Sonographie

Die Sonographie wurde in der Medizinischen Klinik des CVK von den zuständigen Ärzten bei 1151 Patienten durchgeführt (GE Logiq 700, GE Logiq 9, Basis 4-5 MHz Breitband Curved Array, HF-Scan 10-14 MHz). Die Beurteilung der Leber erfolgte meist im Rahmen einer kompletten Oberbauchsonographie. Für die vorliegende Arbeit wurden folgende sonographische Kriterien zur Beurteilung von Leberparenchymveränderungen bzw. Komplikationen der Leberzirrhose aufgenommen (siehe auch Tab. 12): Parenchymveränderungen ($F_{\text{Sono}0-1}$, keine signifikanten Fibrosezeichen; $F_{\text{Sono}2-4}$, signifikante Fibrosezeichen; $F_{\text{Sono}4}$, Hinweis auf eine Zirrhose; $F_{\text{Sono}0-3}$, kein Hinweis auf eine Zirrhose), Verfettung ($S_{\text{Sono}0}$, keine Steatosis; $S_{\text{Sono}1}$, Steatosis) und Milzgröße. Das Milzvolumen wurde wie folgt berechnet: Länge (cm) x Breite (cm) x Dicke (cm) x 0.523 (Ellipsoidformel) (107). Wurde in den Befunden der Übergang von einem in das andere Fibroestadium beschrieben, so erfolgte die Einteilung in das jeweils fortgeschrittenere Stadium. Nach den unter 2.2.4 genannten Kriterien ergaben sich insgesamt 609 gültige Untersuchungen zum Vergleich mit der Elastographie (siehe Abb. 10): 550 mit Angaben zur Fibrosierung, 570 mit Angaben zum Vorliegen einer Verfettung und 448 mit Angaben zur Milzgröße. Ein Vergleich zwischen Leberbiopsie und Sonographie erfolgte bei 202 Patienten, ein Vergleich von Sonographie und Elastographie anhand von festgelegten Grenzwerten bei 688 Patienten (siehe Kapitel 2.2.4 und Tab. 12).

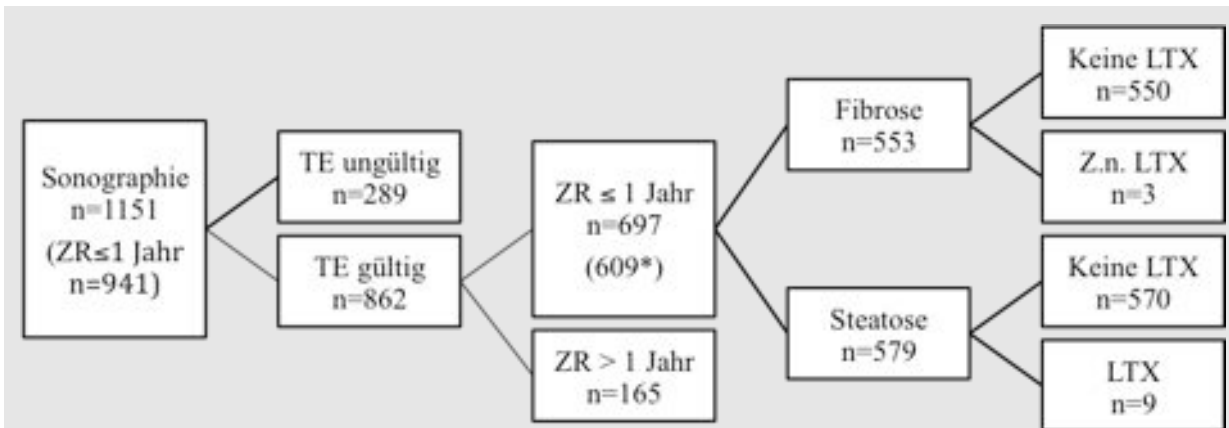


Abbildung 10: Voraussetzungen für den Vergleich von Sonographie und transienter Elastographie
n, Anzahl; LTX, Lebertransplantation; TE, transiente Elastographie; ZR, Zeitraum. * Patienten ohne LTX

2.5 Aspartate Transaminase To Platelet Ratio Index-Score (APRI-Score)

Der Aspartate Transaminase To Platelet Ratio Index (APRI)-Score wurde nach folgender Formel

$$\text{berechnet: } APRI = \frac{\frac{AST(U/l)}{\text{oberer Normwert } AST(U/l)}}{\text{Thrombozytenzahl} [10^9/l]} \times 100 \quad (49).$$

Die Einschätzung der Leberfibrose in Abhängigkeit des APRI-Score erfolgte entsprechend der in Tabelle 11 dargestellten von Wai et al. etablierten Grenzwerte (49).

Tabelle 11: Bewertung des APRI-Score (49)

APRI	Auswertung
≤ 0.5	Keine signifikante Fibrose
> 1.5	Signifikante Fibrose
≤ 1.0	Keine Zirrhose
> 2.0	Zirrhose

APRI, Aspartate Transaminase To Platelet Ratio Index-Score.

Bei 1580 Patienten konnte der APRI-Score berechnet werden. Die Berechnung der diagnostischen Genauigkeit der Elastographie auf Basis des APRI-Score wurde bei 1056 Patienten durchgeführt (siehe Abb. 11). Der Vergleich anhand von festgelegten Grenzwerten mit der Leberbiopsie erfolgte bei 447, mit der Elastographie bei 1200 und mit der Sonographie bei 837 Patienten (siehe Kapitel 2.2.4 und Tab. 12).

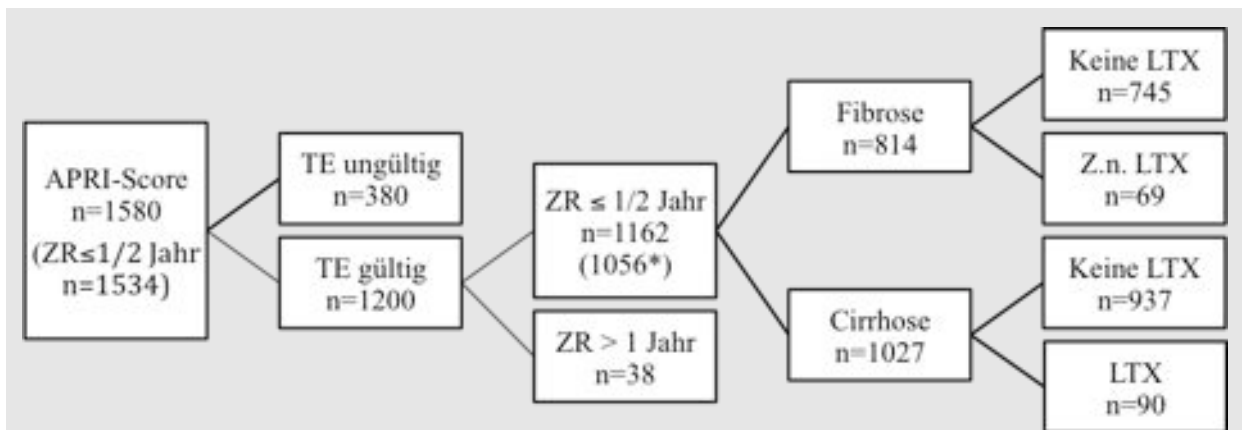


Abbildung 11: Voraussetzungen für den Vergleich von APRI-Score und transienter Elastographie
 APRI, Aspartate Aminotransferase To Platelet Index; n, Anzahl; ZR, Zeitraum; TE, transiente Elastographie;
 LTX, Lebertransplantation. * Patienten ohne LTX

2.6 Nicht-invasive Methoden zur Fibrosediagnostik im Vergleich

Die Übereinstimmung der nicht-invasiven Methoden zur Fibrosediagnostik – APRI-Score, transiente Elastographie und Sonographie – bezüglich der Diagnose einer signifikanten Fibrose bzw. Zirrhose wurde untersucht. Eingeschlossen wurden alle Fälle, in denen Ergebnisse von Sonographie, APRI-Score und transienter Elastographie erhoben wurden, wobei ein gültiges Ergebnis der Elastographie vorausgesetzt wurde (n=651, siehe Kapitel 2.2.1). Die entsprechend der Literatur festgelegten Grenzwerte von APRI-Score und Elastographie und die sonographischen Kriterien für die Hinweise auf eine signifikante Fibrose (F \geq 2) bzw. Zirrhose (F=4) sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Definitionen für die Diagnose einer signifikanten Fibrose (F \geq 2) bzw. Zirrhose (F=4) anhand der unterschiedlichen nicht-invasiven Methoden: transiente Elastographie APRI-Score und Sonographie (49, 66, 108)

	Hinweis auf F<2	Hinweis auf F \geq 2	Hinweis auf F<4	Hinweis auf F=4
Transiente Elastographie	< 7.65 kPa	\geq 7.65 kPa	< 13.01 kPa	\geq 13.01 kPa
APRI-Score	\leq 0.5	> 1.5	\leq 1.0	> 2.0
Sonographie	<u>Hinweise auf eine Fibrosierung:</u> u.a. homogene, grobkörnige Echodichte, keine Vergrößerung, gering wellige Oberfläche, derbe Konsistenz, oft noch erhaltene Gefäß- und Leberarchitektur.		<u>Hinweise auf eine Zirrhose:</u> u.a. Unregelmäßigkeit der Oberfläche, vergrößerte, inhomogene Struktur, derbe Konsistenz des Organs, Rarefizierung der Lebervenen, Aszites, Kollateralen bei portaler Hypertension, Splenomegalie.	

APRI, Aspartate Transaminase To Platelet Ratio Index; F<2, keine signifikante Fibrose; F \geq 2, signifikante Fibrose; F<4, keine Zirrhose; F=4, Zirrhose.

2.7 Statistische Auswertung der Daten

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 18.0. Als statistisch signifikant wurden Unterschiede bei einer zweiseitigen Fehlerwahrscheinlichkeit (p) von weniger als 0.05 eingestuft. Die Darstellung der Fehlerwahrscheinlichkeit erfolgte als $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$.

Die vorliegenden Variablen wurden nach Kolmogorov-Smirnov und mittels Betrachtung der Histogramme auf Normalverteilung untersucht.

Die Darstellung kategorialer Variablen erfolgte unter Angabe absoluter Zahlen und Prozente, verglichen wurden sie mit dem Chi-Quadrat-Test. Kontinuierliche Variablen wurden bei Abwesenheit von Normalverteilung unter Angabe von Median und Interquartilenbereich (IQR) dargestellt. Der Vergleich unabhängiger Stichproben erfolgte mit dem U-Test nach Mann und Whitney bzw. dem Test nach Kruskal-Wallis. Mit dem Post-Hoc-Test nach Scheffe wurde ermittelt, welche Mittelwerte sich bei signifikantem Kruskal-Wallis-Test tatsächlich voneinander unterschieden. Elastographie-Untersuchungen im Verlauf wurden mit dem Test für gepaarte Stichproben nach Wilcoxon verglichen.

Einflussfaktoren auf die Lebersteifheit wurden mittels Darstellung im Histogramm, Korrelation nach Spearman für nicht normalverteilte Variablen, univariater Regression und multipler univariater Regression untersucht. Bei der Korrelation nach Spearman wurde eine Korrelationskoeffizient von weniger als 0.2 als sehr geringe, bis 0.5 als geringe, bis 0.7 als mittlere, bis 0.9 als hohe und ab 0.9 als sehr hohe Korrelation eingestuft. Aufgrund der großen Spannweite von AST, ALT, GGT und AP wurden diese logarithmiert um die lineare Regression durchzuführen.

Zur Identifizierung von Einflussfaktoren auf die Ungültigkeit der Elastographie wurden kontinuierliche in dichotome Variablen umgewandelt. Hierbei wurde die Einteilung nach klinischer Bedeutung bzw. dem Median der Variable vorgenommen (siehe Tab. 10, S. 24). Daraufhin wurde das Chancenverhältnis (Odds Ratio, OR) bezüglich der ungültigen Messungen gebildet mit Angabe des 95% Konfidenzintervalls (KI). Es erfolgte eine binär logistische Regression zur Beurteilung der Unabhängigkeit. Bei Mehrfachtabellen wurden Ergebnisse mit standardisierten Residuen über zwei als aussagekräftig eingestuft. Bei Vierfeldertabellen wurden erwartete Zellhäufigkeiten über fünf zur Interpretation vorausgesetzt.

Die Beurteilung der diagnostischen Effizienz erfolgte mittels Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven (109). Die ROC-Kurve ist die graphische Darstellung der Sensitivität (Se) gegenüber 1-Spezifität (Sp) für alle Grenzwerte (Cut-Off-Werte). Die Genauigkeit der diagnosti-

schen Möglichkeit wurde anhand der Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC, Area under the ROC-Kurve) beurteilt. Werte nahe 1 sprachen für eine hohe diagnostische Genauigkeit. Das Ergebnis der Elastographie wurde als positiv eingestuft, wenn der Wert gleich oder größer eines festgelegten Grenzwertes war, als negativ, wenn der Wert kleiner als der Grenzwert war. Der Grenzwert wurde entsprechend gewählt, dass die Summe aus Sensitivität (Se) und Spezifität (Sp) das höchstmögliche Ergebnis erzielte. Der Positive Prädiktive Wert (PPW) wurde berechnet als Verhältnis der richtig Positiven zu richtig und falsch Positiven, der negative prädiktive Wert (NPW) aus richtig Negativen zu richtig und falsch Negativen.

3 Ergebnisse

3.1 Eigenschaften der 1850 untersuchten Patienten

Bei 1850 Patienten, 929 Frauen (50.2%) und 921 Männern (49.8%), wurde die Elastographie durchgeführt. Im Median waren die Patienten 52 Jahre alt (42-63 Jahre) und der BMI betrug 24.6 kg/m² (22.3-27.4 kg/m², n=772). 46% der Patienten waren mit einem BMI über 25 kg/m² übergewichtig (n=354). Frauen waren signifikant älter als Männer (p<0.001): 54 Jahre (44-64 Jahre) vs. 51 Jahre (41-60 Jahre). Zudem zeigten sie einen signifikant geringeren BMI (p<0.001): 24.2 kg/m² (22.0-27.1 kg/m², n=415) vs. 25.4 m/kg² (23.1-27.7 kg/m², n=357). Abbildung 12 zeigt die geschlechterspezifische Verteilung der Diagnosen. Tabelle 13 gibt Aufschluss über die erhobenen Laborwerte.

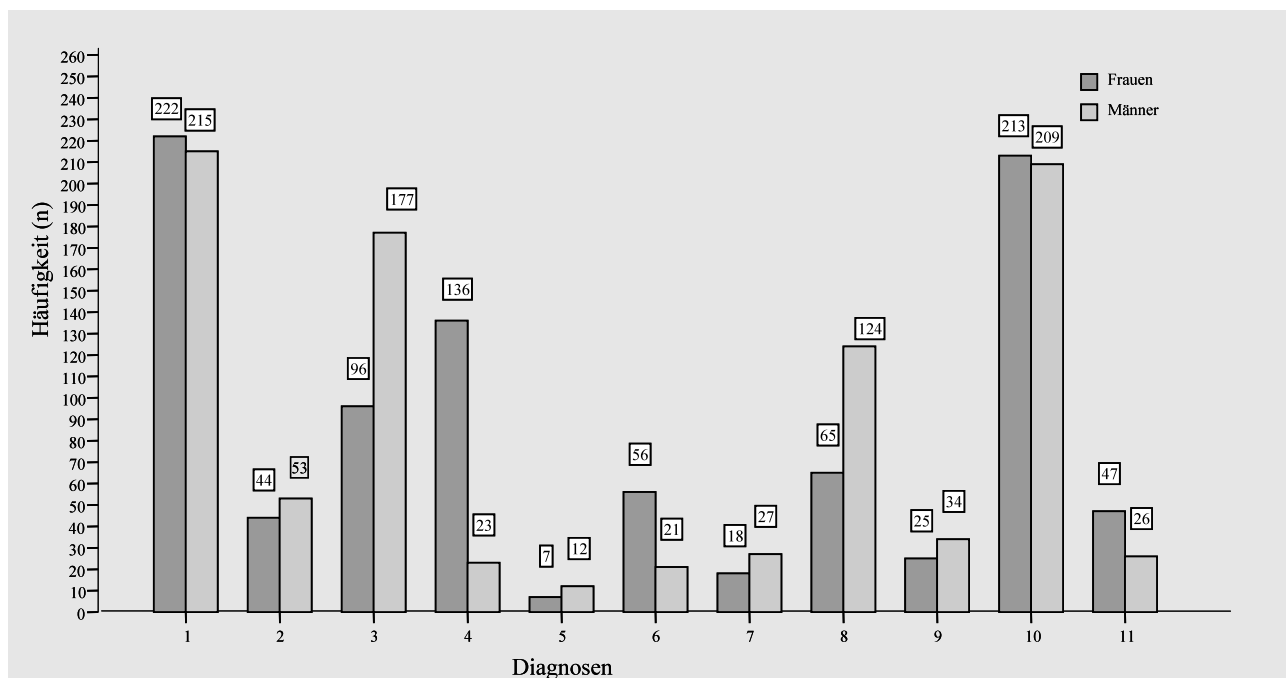


Abbildung 12: Verteilung der Ätiologie der chronischen Lebererkrankungen bei den 1850 untersuchten Patienten

1, Chronische Hepatitis C; 2, Z.n. Hepatitis C Virus-Infektion; 3, Chronische Hepatitis B; 4, Cholestatiche Lebererkrankungen; 5, Koinfektionen; 6, Autoimmune Hepatitis; 7, Äthyltoxische Lebererkrankungen; 8, Z.n. Lebertransplantation; 9, Metabolische Lebererkrankungen; 10, Andere Diagnosen *; 11, Patienten ohne Lebererkrankungen. *seltene hereditäre Erkrankungen, vaskuläre Erkrankungen, Raumforderungen verschiedener Dignität, medikamentös-toxische Leberparenchymschäden, weitere Erkrankungen und zum Zeitpunkt der Elastographie nicht gesicherte Diagnose (siehe auch Tabelle 9).

*Tabelle 13: Laborparameter bei den untersuchten Patienten**

	n	Median (IQR)
ALT [U/l]	1567	37 (23-67)
AST [U/l]	1571	35 (26-54)
GGT [U/l]	1541	46 (22.5-101.0)
AP [U/l]	1504	76 (59-105)
Kreatinin [mg/dl]	1059	0.84 (0.72-0.99)
Albumin [g/dl]	805	4.4 (4.1-4.6)
Bilirubin[mg/dl]	1098	0.7 (0.5-1.0)
TPZ bzw. Quickwert [%]	941	95 (86-103)
INR	932	1.03 (0.98-1.11)
Thrombozyten [/nl]	1564	209.5 (159-254)

n, Anzahl; **ALT**, Alaninaminotransferase; **AP**, Alkalische Phosphatase; **AST**, Aspartataminotransferase; **GGT**, Gamma-Glutamyl-Transferase; **INR**, International normalized ratio; **IQR**, Interquartilenbereich; **TPZ**, Thromboplastinzeit.*Abstand Laborwerte und Elastographie < ½ Jahr.

3.2 Gültigkeitsrate der transienten Elastographie

76% der Untersuchungen mit der transienten Elastographie waren nach den unter 2.2.1 genannten Kriterien gültig (n=1403, 718 Frauen, 685 Männer). Es ergab sich insgesamt bei den untersuchten Patienten eine mediane Lebersteifheit von 6.8 kPa (5.2-10.7 kPa) mit einem Verhältnis von IQR zur Lebersteifheit von 16% (11%-21%). Eigenschaften der Patienten mit gültiger Elastographie sind den Tabellen 14 und 15 zu entnehmen.

Tabelle 14: Eigenschaften der Patienten mit gültiger Elastographie (n=1403)

	n	Median und IQR
Alter [Jahre]	1403	51 (41-62)
BMI [kg/m ²]	643	24.2 (22.1-27.0)
Männer	685	
ALT [U/l]	1188	37 (23-68)
AST [U/l]	1189	34 (26-53)
GGT [U/l]	1166	44 (22-95)
AP [U/l]	1134	76 (59-104)
Albumin [g/dl]	597	4.4 (4.1-4.6)
Kreatinin [mg/dl]	803	0.82 (0.71-0.97)
Bilirubin[mg/dl]	831	0.6 (0.5-1.0)
Quick [%]	700	96 (86-103)
INR	696	1.03 (0.98-1.11)
Thrombozyten [/nl]	1188	212 (162-257)
Lebersteifheit [kPa]	1403	6.8 (5.2-10.7)

Tabelle 15: Ätiologie der Lebererkrankung bei Patienten mit gültiger Elastographie

Ätiologie	n
Chronische Hepatitis C	344
Z.n. Hepatitis C	72
Chronische Hepatitis B	222
Cholestatische. LE	137
Koinfektion	15
Autoimmune Hepatitis	59
Äthyltoxische LE	31
Z.n. Lebertransplantation	119
Metabolische LE	45
Keine Lebererkrankung	52
Andere	307

n, Anzahl; **LE**, Lebererkrankung.

24% der Elastographien erwiesen sich als ungültig (n=447). Hiervon waren 236 Männer (53%) und 211 Frauen (47%) betroffen. Die Eigenschaften dieser Patienten sind in den Tabellen 16 und 17 dargestellt.

Tabelle 16: Eigenschaften der Patienten mit ungültiger Elastographie (n=447)

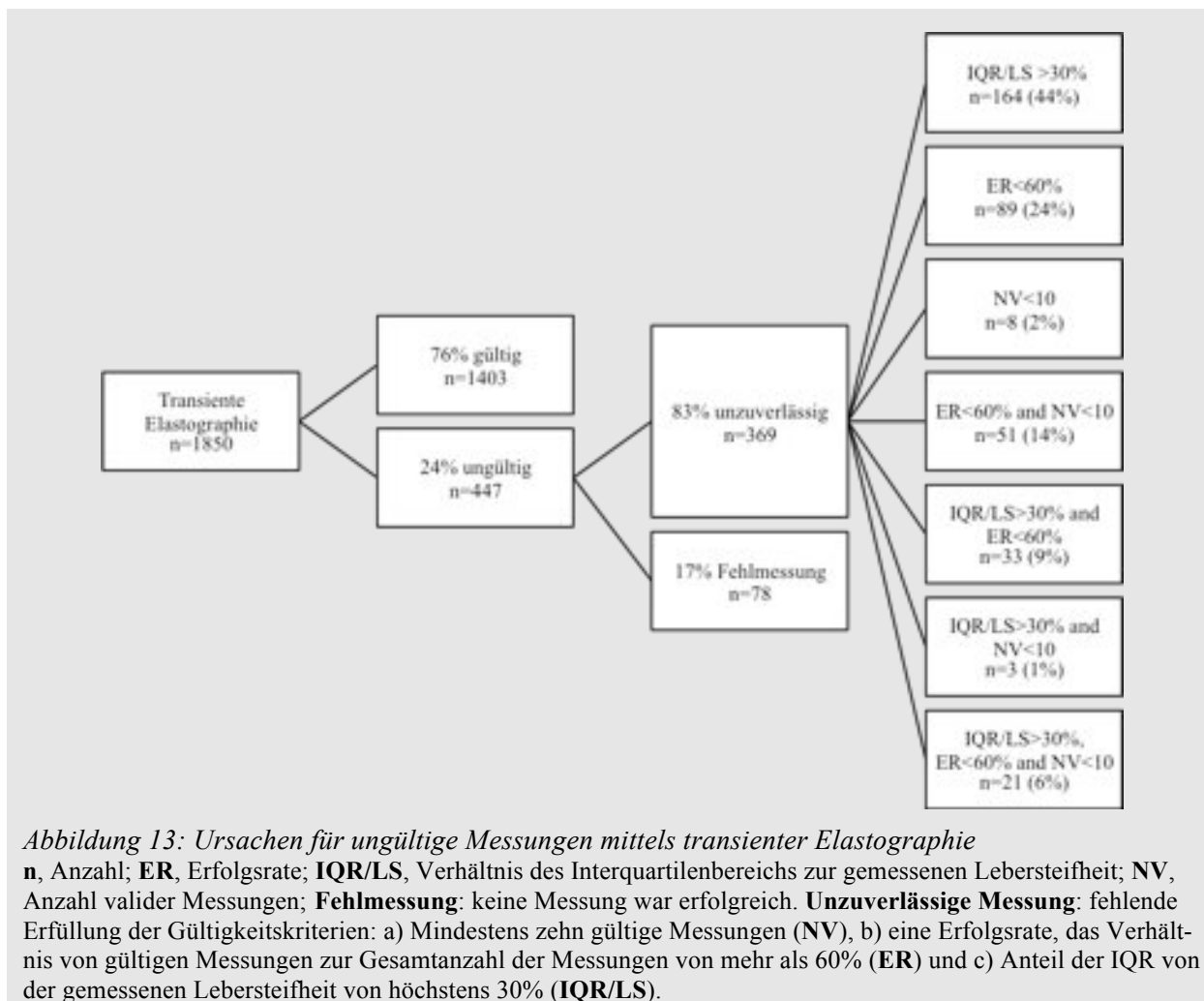
	n	Median und IQR
Alter [Jahre]	447	55 (46-64)
BMI [kg/m ²]	129	26.7 (24.4-30.5)
Männer	236	
ALT [U/l]	379	37 (24-62)
AST [U/l]	382	37 (26-57)
GGT [U/l]	375	52 (25-118)
AP [U/l]	370	79 (62-109)
Albumin [g/dl]	208	4.3 (4.0-4.5)
Kreatinin [mg/dl]	256	0.88 (0.74-1.07)
Bilirubin [mg/dl]	267	0.7 (0.5-1.2)
Quick [%]	241	95 (86-103)
INR	236	1.03 (0.98-1.11)
Thrombozyten [/nl]	376	197 (144-243)

Tabelle 17: Ätiologie der Lebererkrankung bei Patienten mit ungültiger Elastographie

Ätiologie	n
Chronische Hepatitis C	93
Z.n. Hepatitis C	25
Chronische Hepatitis B	51
Cholestatische. LE	22
Koinfektion	4
Autoimmune Hepatitis	18
Äthyltoxische LE	14
Z.n. Lebertransplantation	70
Metabolische LE	14
Keine Lebererkrankung	21
Andere	115

n, Anzahl; **LE**, Lebererkrankung.

Bei 78 Patienten (17% der ungültigen Messungen) war keine einzige Messung möglich, bei 194 (43%) war die Erfolgsrate kleiner als 60%, bei 83 (19%) lagen weniger als zehn Messungen vor und bei 221 (49%) überstieg das Verhältnis von IQR und Lebersteifheit 30%. Die detaillierte Gliederung der Ursachen der Ungültigkeit ist der Abbildung 13 zu entnehmen.



3.3 Risikofaktoren für die ungültige transiente Elastographie

Patienten mit ungültiger Elastographie, d.h. mit einer Fehl- oder unzuverlässigen Messung, waren im Vergleich zu Patienten mit gültiger Elastographie älter (55 vs. 51 Jahre, $p < 0.001$), hatten einen höheren BMI (26.7 vs. 24.2 kg/m^2 , $n=772$, $p < 0.001$), höhere Werte von GGT (53 vs. 44 U/l, $n=1541$, $p < 0.01$), Bilirubin (0.7 vs. 0.6 mg/dl, $n=1098$, $p < 0.05$), Kreatinin (0.88 vs. 0.82 mg/dl, $n=1059$, $p < 0.01$), Alkalischer Phosphatase (79 vs. 76 U/l, $n=1504$, $p < 0.05$) und niedrigere Albuminwerte (4.3 vs. 4.4 g/dl, $n=805$, $p < 0.05$) und Thrombozyten (197 vs. 212/nl, $n=1564$, $p < 0.01$). Werte von AST, ALT, Quick und INR unterschieden sich nicht signifikant, ebenso zeigte sich kein Einfluss des Geschlechts ($p \geq 0.05$).

Ein höheres Risiko für eine ungültige Messung in der univariaten Analyse zeigten Patienten mit einem BMI über 30 kg/m^2 (OR 4.0, KI 2.5-6.5, $p < 0.001$), Alter über 52.1 Jahren (OR 1.7, KI

1.4-2.1, $p < 0.001$), Albumin unter 3.5 mg/dl (OR 2.2, KI 1.2-3.7, $p < 0.01$), Thrombozyten unter 150/nl (OR 1.4, KI 1.105-1.893, $p < 0.01$), Z.n. Lebertransplantation (OR 2.0, KI 1.5-2.8, $p < 0.001$, $n=189$), GGT über 114 bzw. 165 U/l (OR 1.6, KI 1.2-2.1, $p < 0.01$) und Patienten mit Leberzirrhose (OR 1.3, KI 1.0-1.8, $p < 0.05$, erwartete Zellhäufigkeit < 5 , siehe Tab. 18).

Patienten mit erhöhten Werten von AST ($>105/150$ U/l), ALT ($>102/135$ U/l), AP ($>312/387$ U/l), Bilirubin (>2 mg/dl) und Kreatinin (>1.7 mg/dl) zeigten ebenso wie Patienten mit sonographisch nachgewiesener Leberverfettung kein signifikant höheres Risiko für eine ungültige Messung ($p > 0.05$). In einer multiplen univariaten Analyse ($n=255$) konnte nur noch der BMI über 30 kg/m^2 als signifikanter Faktor weiter bestehen ($p < 0.01$, OR 4.6, KI 1.8-11.7), die übrigen Variablen zeigten keinen signifikanten Einfluss (siehe auch Tab. 46 und 47 im Anhang). Betrachtete man nur Patienten mit einem BMI unter 30 kg/m^2 ($n=685$) ergab sich eine ungültige Messung bei nur 14%, davon bei 2% eine Fehlmessung.

Tabelle 18: Faktoren mit signifikantem Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer ungültigen Elastographie Messung in der univariaten Analyse

	n (n gesamt)	Odds Ratio	95%- Konfidenzintervall		p
			Untergrenze	Obergrenze	
BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$	87 (772)	4.0*	2.5	6.5	< 0.001
Albumin $< 3.5 \text{ mg/dl}$	58 (805)	2.2	1.2	3.7	< 0.01
Z.n. LTX	189 (1850)	2.0	1.5	2.8	< 0.001
Alter > 52.1 Jahre	922 (1850)	1.7	1.4	2.1	< 0.001
GGT $> 114/165 \text{ U/l}$ (♀/♂)	269 (1541)	1.6	1.2	2.1	< 0.01
Thrombozyten $< 150/\text{nl}$	338 (1564)	1.4	1.1	1.9	< 0.01
Leberzirrhose	270 (1850)	1.3#	1.0	1.8	< 0.05
Cholestatische LE	159 (1850)	0.5	0.3	0.8	< 0.01

n, Anzahl; **BMI**, Body Mass Index; **GGT**, Gamma-Glutamyl-Transferase; **LE**, Lebererkrankung; **LTX**, Lebertransplantation; **p**, Signifikanz. *Multiple univariate Testung signifikant mit OR 4.6 (95% KI 1.8-11.7). # Erwartete Zellhäufigkeit unter 5 in der Vierfeldertafel. **Ungültige Messung**: unzuverlässige oder Fehlmessung. **Fehlmessung**: kein einziges Messergebnis konnte erzielt werden. **Unzuverlässige Messung**: fehlende Erfüllung der Gültigkeitskriterien: a) Mindestens zehn gültige Messungen, b) eine Erfolgsrate, das Verhältnis von gültigen Messungen zur Gesamtanzahl der Messungen, von mehr als 60% und c) Anteil der IQR von der gemessenen Lebersteifheit von höchstens 30%.

Entsprechend der Abbildung 13 wurden die Untergruppen der ungültigen Messungen (Fehlmessung, unzuverlässige Messung) isoliert betrachtet. Die Eigenschaften der 78 Patienten mit einer Fehlmessung (42 Frauen, 36 Männer) sind in Tabelle 19 und 20 dargestellt.

Tabelle 19: Eigenschaften der Patienten mit einer Elastographie-Fehlmessung (n=447)

	n	Median und IQR
Alter [Jahre]	78	57 (50-68)
BMI [kg/m ²]	29	31.6 (27.7-33.9)
Männer	36	
ALT [U/l]	61	38 (28-53)
AST [U/l]	61	39 (28-59)
GGT [U/l]	60	54 (32-108)
AP [U/l]	59	87 (65-119)
Albumin [g/dl]	31	4.2 (3.8-4.5)
Kreatinin [mg/dl]	40	0.88 (0.72-1.12)
Bilirubin [mg/dl]	46	0.8 (0.6-1.3)
Quick [%]	42	94 (75-101)
INR	42	1.04 (0.99-1.20)
Thrombozyten [/nl]	63	186 (129-236)

Tabelle 20: Ätiologie der Lebererkrankung bei Patienten mit Fehlmessung

Ätiologie	n
Chronische Hepatitis B	15
Z.n. Hepatitis C	6
Chronische Hepatitis B	5
Cholestatische. LE	5
Koinfektion	1
Autoimmune Hepatitis	5
Äthyltoxische LE	6
Z.n. Lebertransplantation	4
Metabolische LE	5
Keine Lebererkrankung	6
Andere	20

n, Anzahl; LE, Lebererkrankung.

Patienten mit Fehlmessung waren signifikant älter als Patienten mit mindestens einer möglichen Messung (57 vs. 52 Jahre, $p < 0.001$, siehe auch Tabelle 44 und 45 im Anhang). Darüber hinaus zeigten sie einen signifikant höheren BMI (31.6 vs. 24.5 kg/m², $n=772$, $p < 0.001$), geringere Albuminwerte (4.2 vs. 4.4 mg/dl, $p < 0.05$, $n=805$) und eine höhere Alkalische Phosphatase (87 vs. 76 U/l, $p < 0.05$, $n=1504$). Patienten mit äthyltoxischer Lebererkrankung hatten signifikant häufiger eine Fehlmessung als andere Diagnosegruppen ($p < 0.01$). Bei den übrigen Laborwerten sowie den Faktoren Steatose, Geschlecht und Diagnose zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Faktoren mit signifikantem Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Fehlmessung sind in Tabelle 21 dargestellt. In der binär logistischen Regression blieb nur noch der BMI > 30 kg/m² als signifikanter Einflussfaktor bestehen ($p < 0.001$, OR 19.4, KI 3.9-95.8). Hierbei ist zu beachten, dass sich bei einigen Einflussfaktoren erwartete Zellhäufigkeiten unter 5 ergaben: äthyltoxische Lebererkrankung, BMI, Leberzirrhose, AST, ALT, AP, Albumin, Bilirubin, Kreatinin, INR.

Tabelle 21: Faktoren mit signifikantem Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Elastographie-Fehlmessung in der univariaten Analyse

	n (n gesamt)	Odds Ratio	95%- Konfidenzintervall		p
			Untergrenze	Obergrenze	
BMI > 30 kg/m ²	87 (772)	11.6* [#]	5.4	25.2	< 0.001
Äthyltoxische LE	45 (1850)	3.7 [#]	1.5	9.0	< 0.01
Albumin < 3.5 mg/dl	58 (805)	3.3 [#]	1.3	8.5	< 0.01
Bilirubin > 2 mg/dl	87 (1098)	2.6 [#]	1.2	5.8	< 0.05
Alter > 52.1 Jahre	922 (1850)	2.3	1.4	3.8	< 0.001
Leberzirrhose	270 (1850)	2.1	1.2	3.4	< 0.01
Thrombozyten < 150 /nl	338 (1564)	1.7	1.0	3.0	< 0.05

*n, Anzahl; BMI, Body Mass Index; LE, Lebererkrankung; p, Signifikanz. # Erwartete Zellhäufigkeit unter 5 in der Vierfeldertafel. *Multiple univariate Testung signifikant mit OR 19.4 (95% KI 3.9-95.8). Fehlmessung: kein einziges Messergebnis konnte erzielt werden.*

Eigenschaften von Patienten mit einer Elastographie, die die unter 2.2.1 genannten Gültigkeitskriterien nicht erfüllte und damit nicht zuverlässig war, sind in den Tabellen 22 und 23 dargestellt.

Tabelle 22: Eigenschaften der Patienten mit unzuverlässiger Elastographie (n=447)

	n	Median und IQR
Alter [Jahre]	369	54 (45-64)
BMI [kg/m ²]	100	26.0 (23.6-28.3)
Männer	200	
ALT [U/l]	323	36 (24-64)
AST [U/l]	327	36 (26-57)
GGT [U/l]	321	53 (24-118)
AP [U/l]	316	77 (59-109)
Albumin [g/dl]	179	4.3 (4.0-4.6)
Kreatinin [mg/dl]	221	0.88 (0.74-1.07)
Bilirubin [mg/dl]	224	0.7 (0.5-1.1)
Quick [%]	202	96 (87-105)
INR	197	1.03 (0.97-1.1)
Thrombozyten [/nl]	319	198 (147-245)

Tabelle 23: Ätiologie der Lebererkrankung bei Patienten mit unzuverlässiger Elastographie

Ätiologie	n
Chronische Hepatitis B	78
Z.n. Hepatitis C	19
Chronische Hepatitis B	46
Cholestatische. LE	17
Koinfektion	3
Autoimmune Hepatitis	13
Äthyltoxische LE	8
Z.n. Lebertransplantation	66
Metabolische LE	9
Keine Lebererkrankung	15
Andere	95

LE, Lebererkrankung.

Patienten mit unzuverlässiger Elastographie waren signifikant älter als Patienten mit gültiger Elastographie (55 vs. 51 Jahre, $p < 0.001$) und zeigten einen signifikant höheren BMI (26.1 vs. 24.2 kg/m², $p < 0.001$, $n = 772$). Unter den Laborwerten ergab sich ein Einfluss von GGT (52 vs. 44 U/l; $p < 0.01$, $n = 1481$), Thrombozyten (198 vs. 212/nl, $p < 0.05$, $n = 1501$), Albumin (4.3 vs. 4.4 g/dl, $p < 0.05$, $n = 774$) und Kreatinin (0.88 vs. 0.82 mg/dl, $p < 0.01$, $n = 1019$). Patienten nach Lebertransplantation zeigten signifikant mehr, Patienten mit cholestatichen Lebererkrankungen signifikant weniger unzuverlässige Messungen. Die übrigen Laborparameter (AST, ALT, Bilirubin, AP, INR, Quick) und Diagnosen unterschieden sich nicht signifikant, ebenso wenig wie der Grad der Steatose, die Zirrhose oder das Geschlecht. Die Faktoren mit signifikantem Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer unzuverlässigen Elastographie-Messung sind in Tabelle 24 dargestellt. In der multiplen univariaten Analyse zeigte sich kein Einflussfaktor mehr signifikant.

Tabelle 24: Faktoren mit signifikantem Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer unzuverlässigen Elastographie in der univariaten Analyse

	n (n gesamt)	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall		p
			Untergrenze	Obergrenze	
BMI > 30 kg/m ²	71 (743)	2.4	1.4	4.4	<0.01
Z.n. LTX	185 (1772)	2.4	1.7	3.3	<0.001
Albumin < 3.5 mg/dl	52 (774)	1.9	1.0	3.4	<0.05
Alter > 52.1 Jahre	868 (1772)	1.6	1.3	2.0	<0.001
GGT > 114/165 U/l (♀/♂)	256 (1481)	1.6	1.2	2.1	<0.01
Thrombozyten < 150/nl	318 (1501)	1.4	1.0	1.8	<0.05
Cholestatische LE	154 (1772)	0.4	0.3	0.7	<0.01
Frauen	887 (1772)	0.8	0.6	1.1	0.066

n, Anzahl; BMI, Body Mass Index; LE, Lebererkrankung; LTX, Lebertransplantation; p, Signifikanz.

Unzuverlässige Messung: fehlende Erfüllung der Gültigkeitskriterien: a) Mindestens zehn gültige Messungen, b) eine Erfolgsrate, das Verhältnis von gültigen Messungen zur Gesamtanzahl der Messungen, von mehr als 60% und c) Anteil der IQR von der gemessenen Lebersteifheit von höchstens 30%.

3.4 Modifikation der Validitätskriterien der transienten Elastographie

Mit dem Ziel herauszuarbeiten, ob die Anzahl der Messungen in einer Untersuchung mittels transienter Elastographie von bisher zehn empfohlenen ohne Minderung der Aussagekraft auf fünf reduziert werden kann, wurden folgende Berechnungen durchgeführt: Bei 1421 Patienten wurde anhand einer gültigen Elastographie (LS₁₀, siehe Kapitel 2.2.1) der Median der ersten fünf Messungen (LS₅) mit zugehörigem Interquartilenbereich (IQR₅) berechnet. Bei 1330 Messungen ergab sich ein Verhältnis von IQR₅ zu LS₅ von höchstens 30% (94%). In Abbildung 14 ist die prozentuale Differenz zwischen LS₅ und LS₁₀ im Verhältnis zur jeweils höheren Lebersteifheit bei diesen 1330 Patienten dargestellt.

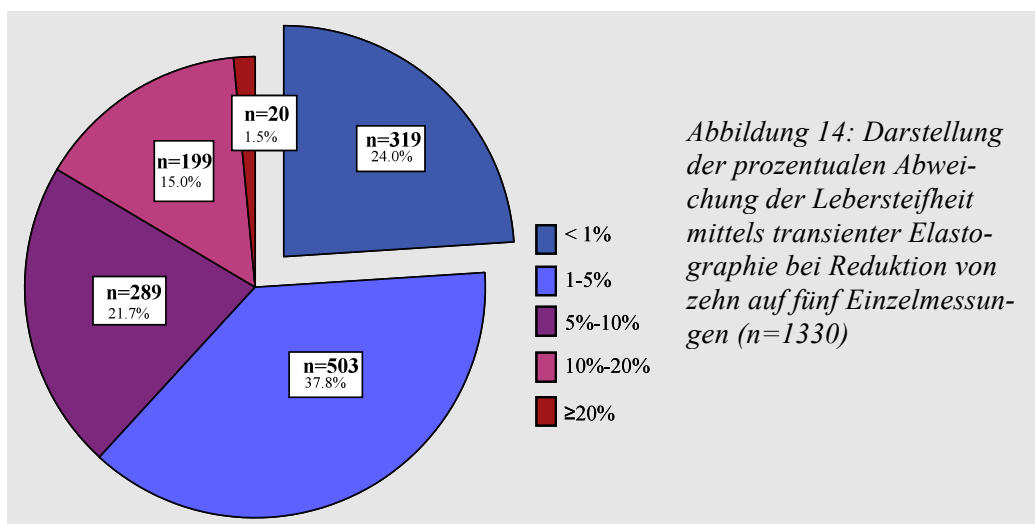


Abbildung 14: Darstellung der prozentualen Abweichung der Lebersteifheit mittels transienter Elastographie bei Reduktion von zehn auf fünf Einzelmessungen (n=1330)

Bei Einstufung der Lebersteifheit nach Friedrich-Rust et al. ergab sich eine identische Fibroseklassifikation mittels fünf bzw. zehn Messungen bei insgesamt 89%. Betrachtete man ausschließlich die Messungen, bei denen das Verhältnis von Interquartilenbereich zu Lebersteifheit auch nach der Reduktion höchstens 30% betrug, ergab sich eine Übereinstimmung bei 94% (n=1260, siehe Tab. 25). Sechs Patienten wurden statt ursprünglich als F4 als F \geq 2 eingestuft, neun statt F \geq 2 als F4. 18 wurden statt F \geq 2 als F $<$ 2 eingestuft, 37 statt F $<$ 2 als F \geq 2.

Forderte man als Gültigkeitskriterium bei der Gesamtzahl von 1850 untersuchten Patienten eine Mindestanzahl von fünf statt zehn Messungen, ergab sich eine Steigerung der Anzahl gültiger Messungen um 0.5% (n=1410).

Tabelle 25: Unterschiede der Lebersteifheit bei zehn und fünf Messungen

Transiente Elastographie (TE)	Zehn Messungen	Fünf Messungen
TE < 7.65 kPa	762 (57%)	743 (56%)
TE 7.65-13.01 kPa	314 (24%)	330 (25%)
TE > 13.01 kPa	254 (19%)	257 (19%)
Insgesamt	1330	1330

3.5 Verlaufsmessungen mit der transienten Elastographie

Bei 244 Patienten wurde die Elastographie mehrfach durchgeführt (siehe Tab. 26). Bei 180 Patienten (74%) war die erste Elastographie gültig. Im Verlauf war die Messung bei 90% wiederum gültig (n=162), bei 10% ungültig (n=18). Bei 64 Patienten (26%) ergab sich eine erste ungültige Messung, bei 70% zeigte sich jedoch im Verlauf eine gültige Messung (n=45), bei 30% war auch die zweite Messung im Verlauf ungültig (n=19). Von 11 Patienten mit Fehlmessung konnte im Verlauf bei fünf Patienten ein gültiges Ergebnis erzielt werden sowie bei weiteren fünf Patienten zumindest ein gültiger Messwert erhoben werden.

Tabelle 26: Gültigkeit der transienten Elastographie bei Verlaufsmessungen

Gültigkeit der Messungen	n
Beide Messungen gültig	162 (66%)
Erste Messung gültig (ausschließlich)	18 (7%)
Zweite Messung gültig (ausschließlich)	45 (18%)
Beide Messungen ungültig	19 (8%)
Insgesamt	244

Bei 162 Patienten (68 Männer, 94 Frauen) war also die Untersuchung zu beiden Zeitpunkten gültig, ein Abstand von mindestens 90 Tagen lag bei 137 Patienten vor (81 Männer, 56 Frauen). Die Lebersteifheit lag sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten Elastographie im Median bei 7.5 kPa (5.9-12.1 kPa vs. 5.6-10.9 kPa), die Patienten waren 51 Jahre (43-63 Jahre) alt und hatten einen BMI von 23.7 kg/m² (22.2-25.6 kg/m², n=80). Unabhängig von der Diagnose und dem therapeutischen Prozedere konnte in der Gesamtheit der Kohorte (n=137) kein signifikanter Unterschied der Elastographie im Verlauf festgestellt werden (p=0.096, siehe Tab. 27), in den einzelnen Diagnosegruppen zeigte sich ebenfalls keine signifikante Veränderung der Lebersteifheit im Verlauf.

Tabelle 27: Verlaufsmessung zum Vergleich der Elastizität in Abhängigkeit von der Diagnose

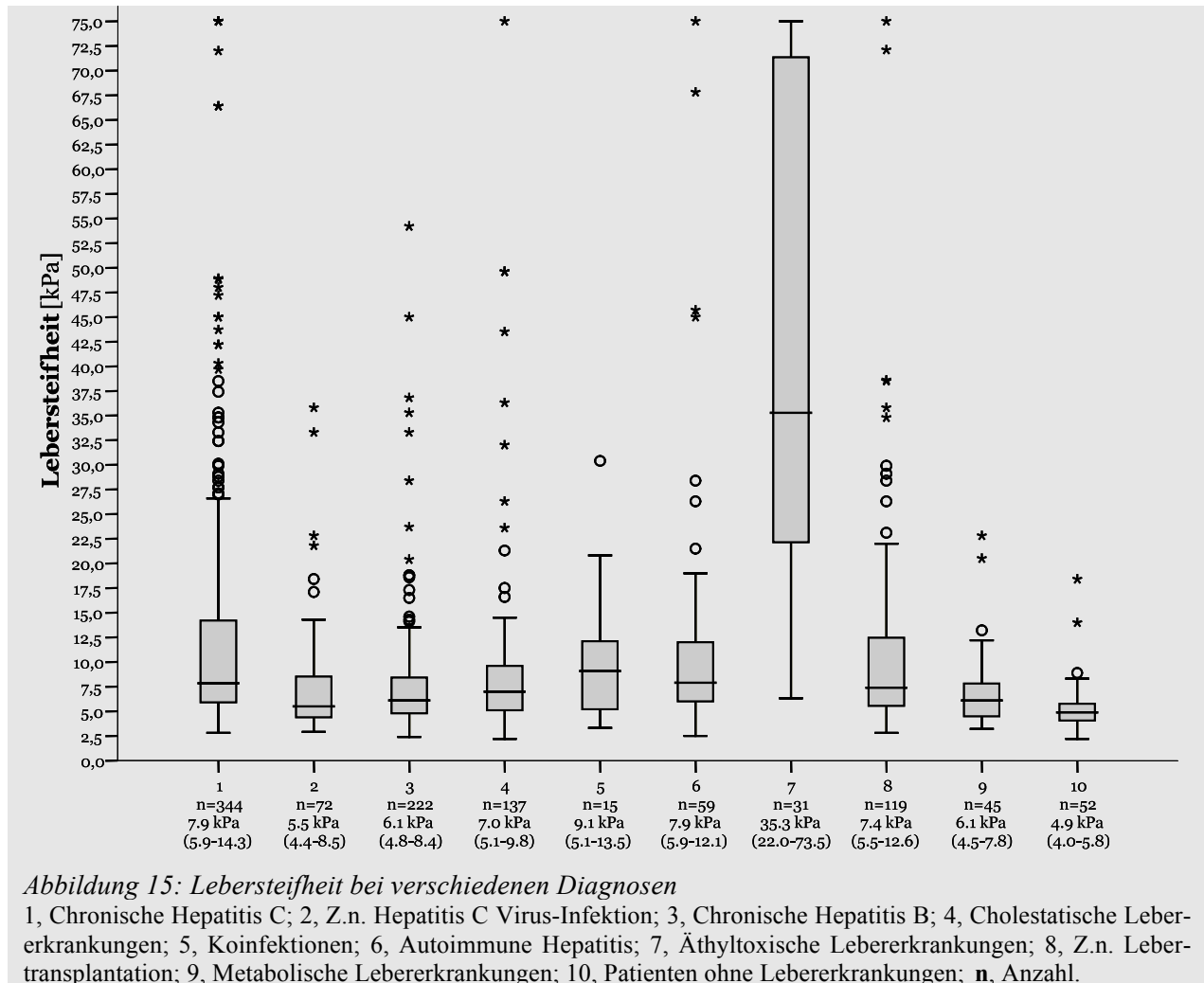
	n	Elastizität zum Zeitpunkt 0 [kPa]*	Elastizität im Verlauf [kPa]	p	
Chronische Hepatitis C	46 (34%)	7.8 (6.0-13.9)	7.6 (5.5-12.1)	jeweils >0.05	
Z.n. Hepatitis C-Virus-Infektion	5 (4%)	6.3 (5.3-16.6)	8.0 (5.4-15.3)		
Chronische Hepatitis B	27 (20%)	6.3 (5.3-10.3)	7.6 (5.6-9.4)		
Cholest. Lebererkrankung	11 (8%)	8.3 (6.1-12.2)	8.4 (5.8-11.8)		
Koinfektion	2 (2%)	10.2 (10.1-.)	12.0 (9.4-.)		
Autoimmune Hepatitis	8 (6%)	9.6 (6.3-12.9)	7.5 (5.7-6.7)		
Äthyltoxische Lebererkrankung	2 (2%)	52.1 (29.1-.)	38.0 (28.0-.)		
Z.n. Lebertransplantation	10 (7%)	8.30 (6.9-14.0)	8.8 (7.0-17.2)		
Metab. Lebererkrankung	4 (5%)	6.7 (6.4-14.5)	7.1 (5.7-17.3)		
Gesunde Patienten	2 (2%)	5.4 (3.2-.)	4.6 (4.3-.)		
Andere Diagnosen	20 (2%)	6.5 (5.4-11.3)	6.4 (5.2-7.8)		
Insgesamt	137	7.5 (5.9-12.1)	7.5 (5.6-10.9)		0.096

n, Anzahl; **p**, Signifikanz. *Angabe in Median und IQR. Zeitlicher Abstand zwischen Elastizität zum Zeitpunkt 0 und der Verlaufsmessung im Median 45 Wochen (IQR 27-56 Wochen).

3.6 Lebersteifheit bei Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie

Die Verteilung der Diagnosen bei gültiger Elastographie und die Werte der Lebersteifheit in Abhängigkeit von der Ätiologie der Lebererkrankung sind in Abbildung 15 dargestellt (n=1403). Auf die Darstellung der Ergebnisse von Patienten mit anderen Diagnosen (6.4 kPa, 5.1-10.0 kPa, n=307) wurde aufgrund von deren Heterogenität verzichtet. Die Lebersteifheit war für Patienten mit äthyltoxischer Lebererkrankung signifikant höher als in den anderen Gruppen (p<0.001). Zudem zeigten sich bei Patienten ohne Lebererkrankungen bzw. Patienten mit Hepatitis B signifikant niedriger Werte als bei Patienten mit Hepatitis C (p<0.05 bzw. p<0.01). Die Unterschiede zwischen den weiteren Diagnosen erwiesen sich als nicht signifikant. Die niedrigsten Werte der

Lebersteifheit hatten Patienten ohne bekannte Lebererkrankung gefolgt von Patienten mit metabolischen und cholestatischen Lebererkrankungen sowie mit Z.n. Hepatitis C Virus-Infektion.



3.7 Auswirkung von Geschlecht, Gewicht, Alter und Laborparametern auf die Lebersteifheit

Männer hatten eine signifikant höhere Lebersteifheit als Frauen ($p < 0.001$): 6.3 kPa (4.8-10.1 kPa, $n = 718$) vs. 7.5 kPa (5.6-11.6 kPa, $n = 685$). Bei Frauen ohne Hinweis auf eine Lebererkrankung ergaben sich Werte von 4.6 kPa (3.6-5.6 kPa, $n = 32$), bei den Männern von 5.4 kPa (4.8-6.7 kPa, $n = 20$). Patienten mit einem BMI über 30 kg/m^2 ($n = 53$) zeigten eine signifikant höhere Lebersteifheit als Patienten mit einem BMI unter 30.0 kg/m^2 ($n = 590$, $p < 0.001$): 10.1 kPa (6.6-17.2

kPa) vs. 7.1 kPa (5.4-11.8 kPa). Patienten im Alter über 52.1 Jahre (n=654) zeigten ebenfalls eine signifikant höhere Lebersteifheit als jüngere Patienten (n=749, p<0.001): 7.9 kPa (5.6-13.5 kPa) vs. 6.2 kPa (4.8-8.7 kPa). Der Zusammenhang zwischen Laborwerten und Lebersteifheit ist in der Tabelle 28 dargestellt. Bei Patienten mit 3-fach erhöhter ALT, AST, GGT, bei erhöhten Werten von INR und Bilirubin bzw. bei erniedrigten Thrombozyten, Albumin- und Quickwerten ergaben sich signifikant höhere Werte der Lebersteifheit als in den Vergleichsgruppen.

Tabelle 28: Lebersteifheit in Abhängigkeit von der Höhe verschiedener biochemischer Parameter (ALT, AST, GGT, AP, Albumin, Kreatinin, Bilirubin, Quickwert, INR und Thrombozyten)

Parameter	Kategorie	n	Lebersteifheit [kPa]	P
ALT	>3 x ULN	113	10.1 (6.6-16.9)	<0.001
	≤3 x ULN	1075	6.7 (5.1-10.1)	
AST	>3 x ULN	63	16.9 (10.1-32.4)	<0.001
	≤3 x ULN	1126	6.7 (5.1-10.0)	
GGT	>3 x ULN	184	10.0 (6.3-23.4)	<0.001
	≤3 x ULN	982	6.6 (5.1-9.7)	
AP	>3 x ULN	23	11.6 (8.3-36.3)	<0.001
	≤3 x ULN	1111	6.8 (5.3-10.7)	
Albumin	>3.5 g/dl	563	30.2 (10.4-47.4)	<0.001
	≤3.5 g/dl	34	6.9 (5.3-11.6)	
Kreatinin	>1.7mg/dl	18	7.9 (5.4-17.7)	0.507
	≤1.7mg/dl	785	7.0 (5.3-11.9)	
Bilirubin	>2.0 mg/dl	62	22.0 (8.5-48.2)	<0.001
	≤2.0 mg/dl	831	6.8 (5.3-11.3)	
Quickwert	<70%	70	27.4 (12.8-58.5)	<0.001
	≥70%	630	6.9 (5.3-10.7)	
INR	>1.2	20	12.5 (7.6-40.7)	<0.001
	≤1.2	676	7.3 (5.4-12.7)	
Thrombozyten	<150/nl	238	15.6 (8.1-32.1)	<0.001
	≥150/nl	950	6.3 (4.9-8.7)	

n, Anzahl; **ALT**, Alaninaminotransferase; **AST**, Aspartataminotransferase; **AP**, Alkalische Phosphatase; **GGT**, Gamma-Glutamyl-Transferase; **INR**, International normalized ratio; **IQR**, Interquartilenbereich; **p**, Signifikanz; **TPZ**, Thromboplastinzeit; **ULN**, oberer Normwert (vgl. Tab.13); *Angabe in Median und IQR.

Auch ohne Kategorisierung der biochemischen Parameter zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Laborparametern, BMI, Alter und der Lebersteifheit (siehe Tab. 29). Aufgrund der großen Spannweite von ALT (4-5584 U/l), AST (3-2776 U/l), GGT (6-2507 U/l) und AP (3-1175 U/l) wurden diese für die weiteren Berechnungen logarithmiert. In der multiplen univariaten Analyse mit Alter, Geschlecht, BMI und Laborparametern stellte sich heraus, dass ein signifikanter, unabhängiger Einfluss für ALT, AST, GGT, Thrombozyten, Albumin und Quick bestand (n=208, siehe auch Tabellen 48 und 49 im Anhang). Am Beispiel des Albumins kann die Bedeutung des Regressionskoeffizienten gezeigt werden: Bei Anstieg des Albumins um 1 g/dl

sinkt der Wert der Elastographie um 4.8 kPa. In Abbildung 16 erfolgte die Darstellung der Laborwerte, die sich in der univariaten und der multiplen univariaten Analyse als signifikant darstellten.

Tabelle 29: Faktoren mit signifikantem Einfluss auf die Höhe der Lebersteifheit: Ergebnisse der univariaten und multiplen univariaten Analyse

Parameter	Korrelation nach Spearman			Univariate Analyse (lineare Regression)	Multiple univariate Analyse (n=208) [#]		
	n	K		R (R ²)	B	95% KI	
ALT	1188	0.337	LgALT	0.151(0.015)	-24.47	-35.12	-13.83
AST	1189	0.506	LgAST	0.384 (0.148)	34.58	20.50	48.66
GGT	1166	0.416	LgGGT	0.342 (0.117)	9.04	3.85	14.23
TZ	1188	-0.444		0.387 (0.150)	-0.026	-0.048	-0.004
Albumin	597	-0.432		0.439 (0.193)	-4.803	-8.526	-1.081
Quick	700	-0.430		0.485 (0.235)	-0.300	-0.517	-0.082
Alter	1403	0.240		0.172 (0.030)			
INR	1218	0.435		0.341 (0.116)			
Bilirubin	831	0.341		0.187 (0.035)			
AP	1134	0.299	LgAP	0.326 (0.106)			
Geschlecht	1403	0.151		0.067 (0.004)			
Kreatinin	803	0.076					
BMI	643	0.115					

n, Anzahl; **ALT**, Alaninaminotransferase; **AP**, Alkalische Phosphatase; **AST**, Aspartataminotransferase; **B**, Regressionskoeffizient; **BMI**, Body Mass Index; **GGT**, Gamma-Glutamyl-Transferase; **INR**, International normalized Ratio; **K**, Korrelationskoeffizient nach Spearman; **KI**, Konfidenzintervall; **Lg**, 10er-Logarithmus; **R**, Korrelationskoeffizient nach Pearson; **R²**, Bestimmtheitsmaß; **p**, Signifikanz; **TZ**, Thrombozyten; [#]R 0.562 (R² 0.532).

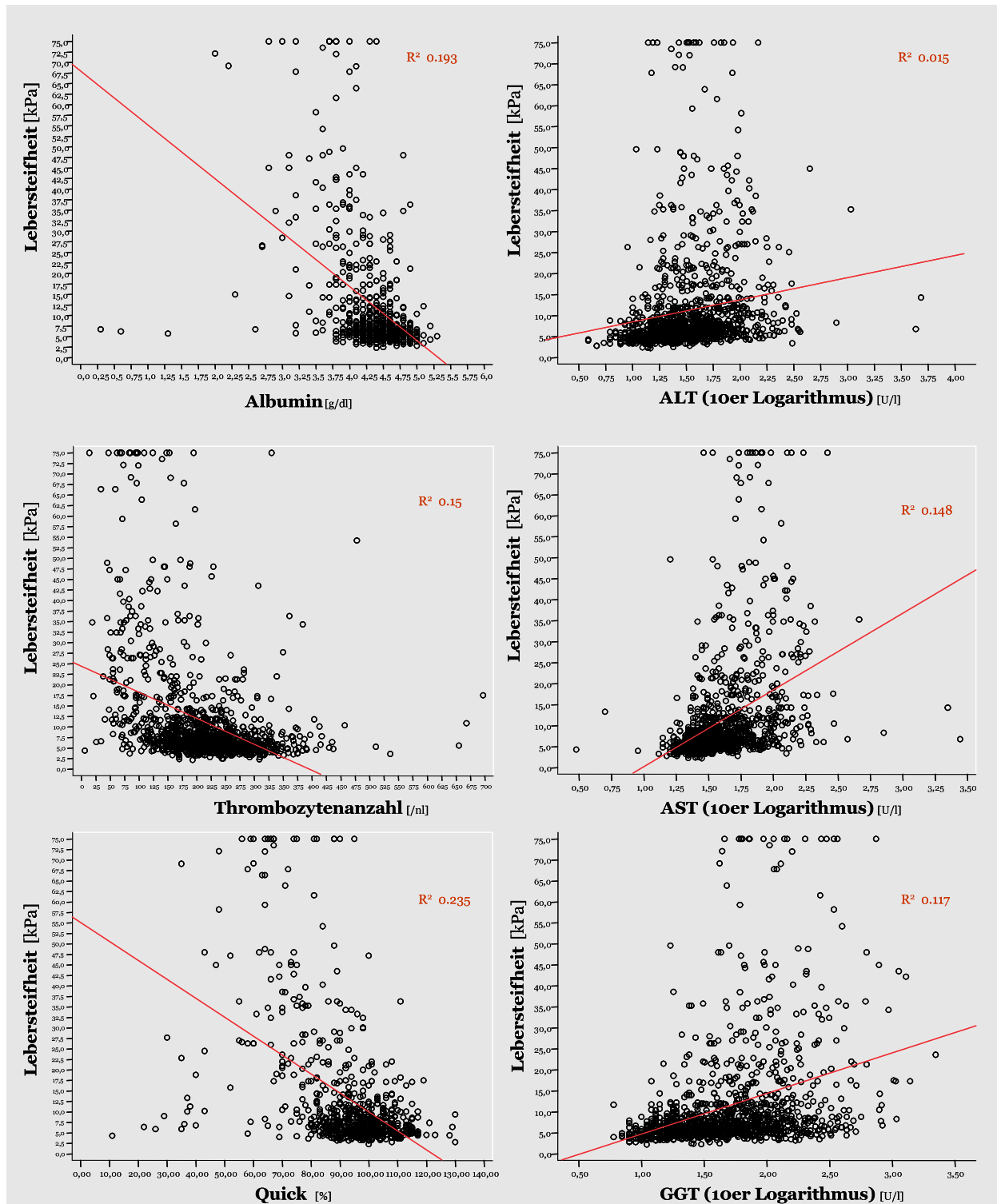


Abbildung 16: Signifikante Einflussfaktoren auf die Lebersteifheit in der multiplen univariaten Analyse: Korrelation zwischen der Lebersteifheit und den Laborparametern Albumin ($n=597$), Thrombozyten ($n=1188$), Quick ($n=700$), ALT ($n=1188$), AST ($n=1189$) und GGT ($n=1166$)

ALT, Alaninaminotransferase; AST, Aspartataminotransferase; GGT, Gamma-Glutamyl-Transferase; Lg, 10er-Logarithmus; R, Korrelationskoeffizient nach Pearson; R^2 , Bestimmtheitsmaß.

3.8 Leberbiopsie und transiente Elastographie

3.8.1 Vergleich zwischen Leberfibrosestadien und Lebersteifheit

Die Korrelation zwischen Stadium der Leberfibrose in der Leberbiopsie und der transienten Elastographie wurde bei 109 Patienten untersucht (53 Frauen, 56 Männer). Bei 64% (n=70) der Patienten wurden Elastographie und Leberbiopsie am selben Tag durchgeführt. Im Median wurden die Untersuchungen am selben Tag durchgeführt (IQR 0-35.5 Tage), die mediane Anzahl an Portalfeldern lag bei 15 (12-20) und die Lebersteifheit bei 6.8 kPa (5.6-9.6 kPa). Es zeigte sich folgende Verteilung der Fibrosestadien: 11 Patienten wiesen keine Fibrose (F0), 52 eine milde (F1), 34 eine mäßige (F2), vier eine schwere Fibrose (F3) und acht Patienten eine Zirrhose (F4) auf. Weitere Eigenschaften der Patienten sind in Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 30: Charakteristika der Patienten mit Leberbiopsie[#] (n=109)

	Gesamt	Histologisches Fibrosestadium				
		F0	F1	F2	F3	F4
n	109	11	52	34	4	8
Männer	56	4	26	34	4	8
Alter* [Jahre]	46 (37-54)	36.7	45.6	49.2	47.6	46.0
BMI* [kg/m ²]	23.1 (22.0-24.9)	22.6	22.7	23.2	27.7	23.3
	(n=29)	(n=3)	(n=11)	(n=10)	(n=1)	(n=4)
<i>Ätiologie der Lebererkrankung</i>						
Chronische Hepatitis C	49 (45%)	0	20	22	4	3
Z.n. Hepatitis C Virus-Infektion	2 (2%)	0	1	0	0	1
Chronische Hepatitis B	19 (17%)	1	13	3	0	2
Cholestatische Lebererkrankung	4 (4%)	1	0	2	0	1
Koinfektion	1 (1%)	0	0	1	0	0
Autoimmune Hepatitis	3 (3%)	1	1	1	0	0
Metabolische Lebererkrankung	7 (6%)	1	5	1	0	0
Andere	24 (22%)	7	12	4	0	1

n, Anzahl; BMI, Body Mass Index; IQR, Interquartilenbereich; F0, keine Fibrose; F1, milde Fibrose; F2, mäßige Fibrose; F3, schwere Fibrose; F4, Zirrhose. *Angabe im Median mit Interquartilenbereich. # Zeitabstand zwischen gültiger Elastographie und Leberbiopsie ≤2 Jahre, mindestens zehn Portalfelder.

Es ergab sich ein Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen Lebersteifheit und Fibrosestadien von 0.406 (p<0.001). Die Lebersteifheit unterschied sich nach Kruskal-Wallis signifikant in den verschiedenen Fibrosestadien, im Post-Hoc-Test nach Scheffe zeigte sich die Signifikanz auf die Unterschiede zwischen F4 und den anderen Fibrosestadien begrenzt (siehe Abb. 17).

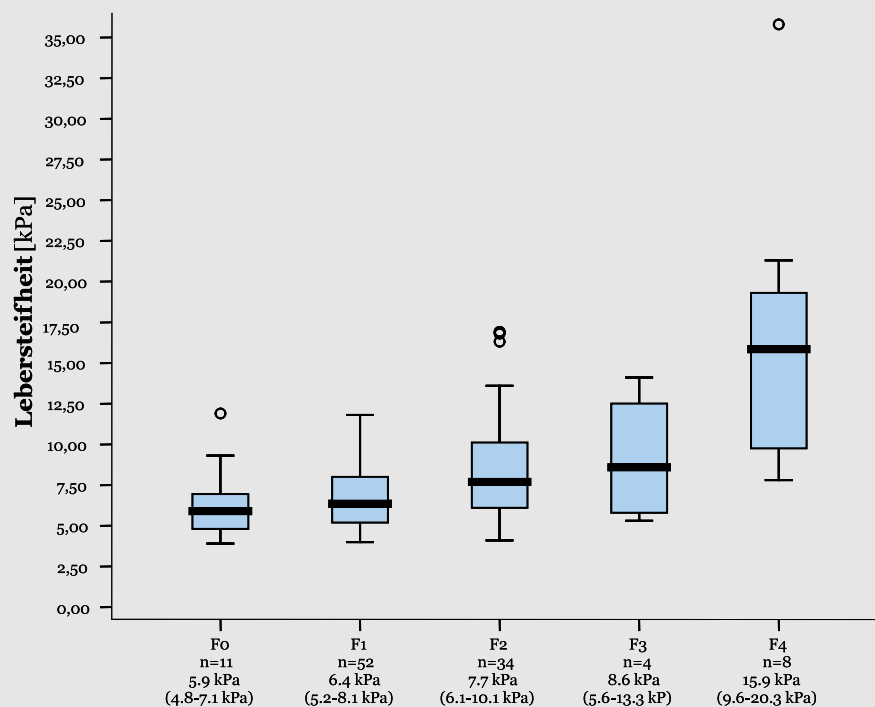


Abbildung 17: Darstellung der Lebersteifheit in den unterschiedlichen histologischen Fibrosestadien nach Desmet und Scheuer (Spearman-Korrelationskoeffizient 0.403, n=109)

n, Anzahl; F0, keine Fibrose; F1, geringgradige Fibrose; F2, mittelgradige Fibrose; F3, hochgradige Fibrose; F4, Zirrhose.

Die Elastographie unterschied sich in den Gruppen $F < 2$ ($n=63$; 6.3 kPa, 5.2-7.9 kPa) und $F \geq 2$ ($n=46$; 8.3 kPa, 6.3-12.2 kPa) signifikant, die AUROC lag bei 0.714 (KI 0.617-0.812, $p < 0.001$, siehe Abb. 18). Für einen Grenzwert (GW) von 7.25 kPa wurde die maximale Summe aus Spezifität (Sp 70%) und Sensitivität (Se 65%) berechnet, der positive prädiktive Wert (PPW) betrug 61% und der negative prädiktive Wert (NPW) 73%. Auch in den Gruppen $F=4$ ($n=8$; 15.9 kPa, 5.4-8.8 kPa) und $F < 4$ ($n=101$; 6.7 kPa, 9.6-20.3 kPa) unterschied sich die Elastographie signifikant und es wurde eine AUROC von 0.894 (KI 0.798-0.989, $p < 0.001$) ermittelt. Der Grenzwert für eine Zirrhose lag bei 9.4 kPa (Se 88%, Sp 78%, PPW 24%, NPW 99%). Ergebnisse der diagnostischen Genauigkeit der Elastographie bei unterschiedlich gewählten Gültigkeitskriterien sind in der Tabelle 31 dargestellt (siehe auch Tab. 50 im Anhang).

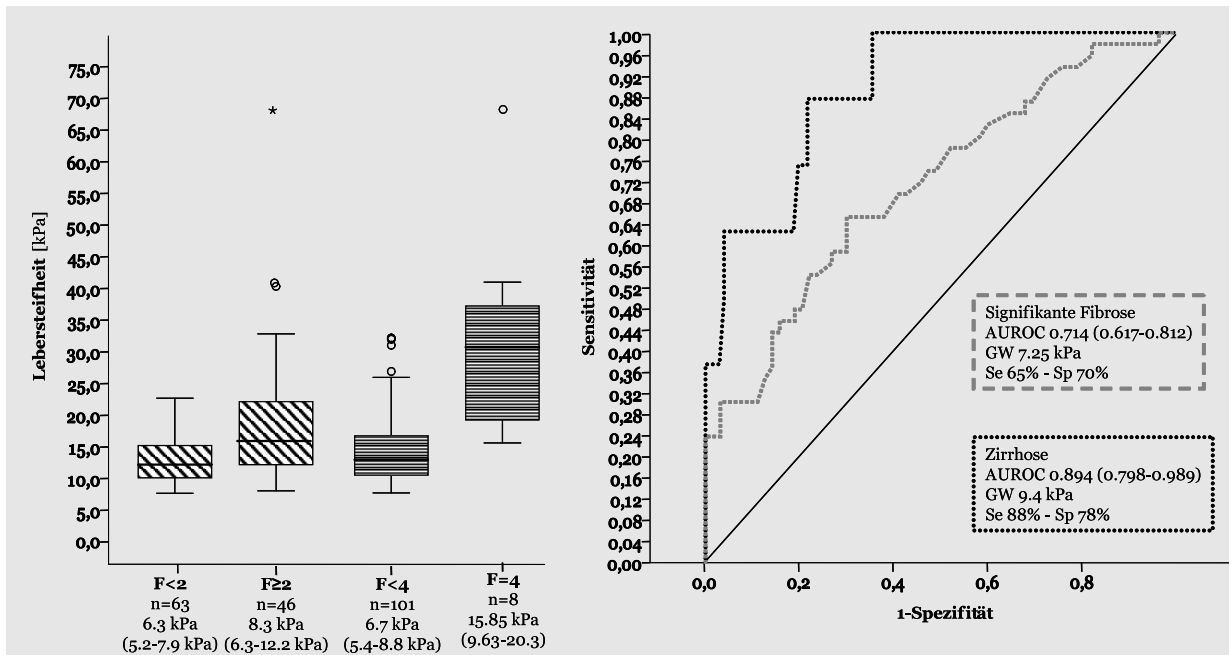


Abbildung 18: Lebersteifheit in verschiedenen histologischen Fibrosestadien mit Darstellung der diagnostischen Genauigkeit der transienten Elastographie mittels ROC-Kurve (n=109)

n, Anzahl; AUROC, Area under the ROC-Kurve; F, Histologisches Fibrosestadium; F<2, keine signifikante Fibrose; F≥2, signifikante Fibrose; F<4 keine Zirrhose; F=4, Zirrhose; GW, Grenzwert; Se, Sensitivität; Sp, Spezifität.

Tabelle 31: Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit der transienten Elastographie anhand der histologischen Fibrosestadien bei unterschiedlichen Gültigkeitskriterien

Kriterien	n	F0	F1	F2	F3	F4	Histologie	AUROC	KI	P
A	69	5	33	23	3	5	F≥2	0.692	0.566-0.819	<0.01
							F4	0.873	0.741-1.006	<0.01
B	74	6	38	22	3	5	F≥2	0.766	0.658-0.875	<0.001
							F4	0.928	0.836-1.019	<0.01
C	111	11	53	34	5	8	F≥2	0.722	0.627-0.818	<0.001
							F4	0.892	0.796-0.988	<0.001
D	113	11	53	36	5	8	F≥2	0.698	0.600-1.795	<0.001
							F4	0.890	0.793-0.988	<0.001
E	109	11	52	34	4	8	F≥2	0.735	0.640-0.830	<0.001
							F4	0.900	0.791-1.010	<0.001

A, Zeitraum 0 Tage, Verhältnis von IQR zu Lebersteifheit von höchstens 30%, Anzahl Messungen mindestens 10, Erfolgsrate mindestens 60%. **B**, Zeitraum höchstens 2 Jahre, Verhältnis von IQR zu Lebersteifheit von höchstens 20%, Anzahl Messungen mindestens 10, Erfolgsrate mindestens 60%. **C**, Zeitraum höchstens 2 Jahre, Verhältnis von IQR zu Lebersteifheit höchstens 30%, Anzahl Messungen mindestens 5, Erfolgsrate mindestens 60%. **D**, Zeitraum höchstens 2 Jahre, Verhältnis von IQR zu Lebersteifheit höchstens 30%, Anzahl mindestens 10. **E**, Zeitraum höchstens 2 Jahre, Berechnung der Lebersteifheit als Median aus den ersten fünf Elastographie-Einzelmessungen.

n, Anzahl; AUROC, Area under the ROC-Kurve; F≥2, signifikante Fibrose; F0, keine Fibrose; F1, geringgradige Fibrose; F2, mittelgradige Fibrose; F3, hochgradige Fibrose; F4, Zirrhose; p, Signifikanz.

3.8.2 Einfluss von histologischer Steatose und Entzündung auf die Lebersteifheit

Beim Vergleich des histologischen Steatosegrades mit der Lebersteifheit konnte kein Zusammenhang beobachtet werden ($n=89$, $p=0.683$, siehe Tab. 51 im Anhang). Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen histologischem Entzündungsgrad und Werten der Elastographie wurden Daten von 105 Patienten analysiert (siehe Tab. 32). Im Post-Hoc-Test nach Scheffe konnte der nach Kruskal-Wallis signifikante Unterschied der Lebersteifheit bei den verschiedenen Entzündungsgraden nur für die mittelgradige Entzündung (G3) bestätigt werden ($p<0.001$). Der Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug 0.300 ($p<0.01$), jedoch zeigte sich bei gleichzeitiger Betrachtung der Fibrosestadien kein unabhängiger Einfluss der Entzündungsaktivität ($p=0.243$).

Tabelle 32: Entzündungsaktivität in der Histologie und transiente Elastographie

Entzündungsaktivität	n	Lebersteifheit [kPa]*
Keine Entzündung	16 (15%)	6.6 (5.4-8.1)
Minimale Entzündung (G1)	22 (21%)	6.4 (5.05-8.0)
Geringgradige Entzündung (G2)	59 (56%)	6.8 (5.4-10.0)
Mittelgradige Entzündung (G3)	5 (5%)	10.4 (10.2-16.4)
Hochgradige Entzündung (G4)	3 (3%)	14.1 (7.1-.)
Insgesamt	105	6.8 (5.5-9.6)

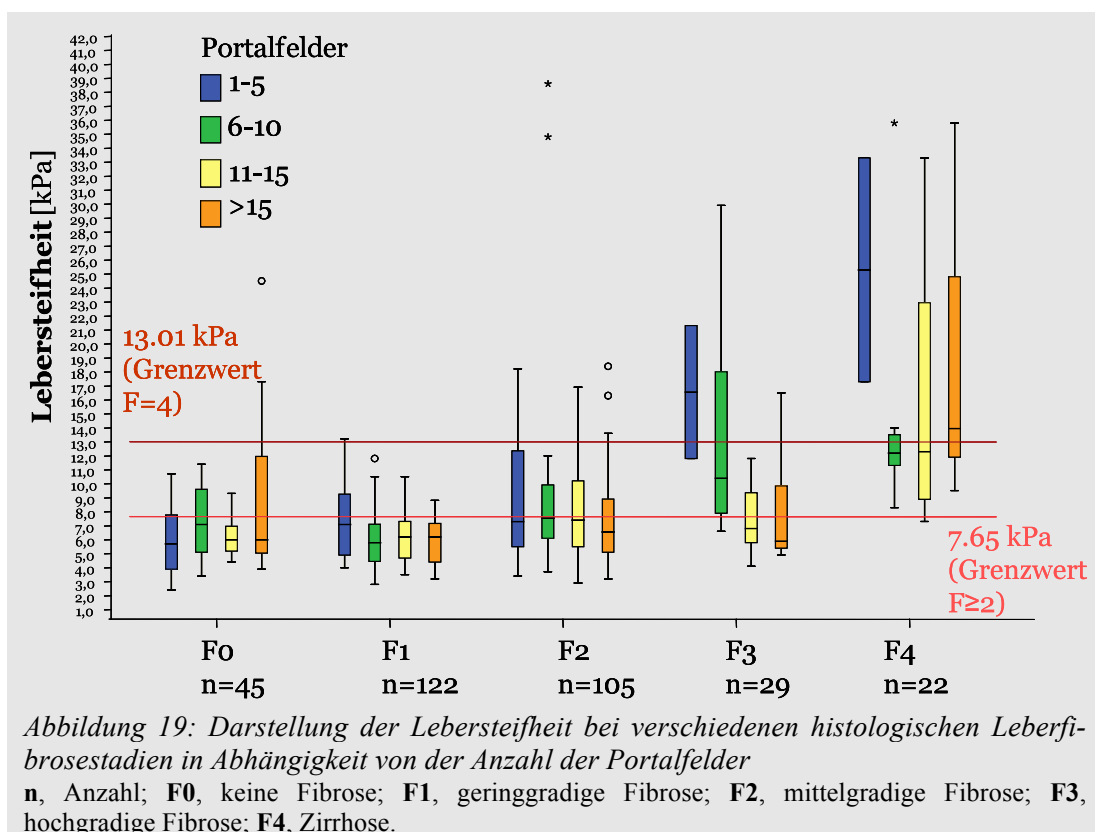
n, Anzahl; **IQR**, Interquartilenbereich; *Angabe in Median und IQR.

3.8.3 Einfluss der Portalfeldanzahl auf das Ergebnis der Lebersteifheit in verschiedenen Leberfibrosestadien

In Abbildung 9 wurde deutlich, dass aufgrund mangelnder Anzahl an Portalfeldern in einigen Fällen kein Vergleich mit der Elastographie stattfinden konnte. Dies traf bei den untersuchten Patienten auf 38% zu. In der Literatur wird beschrieben, dass bei geringer Portalfeldanzahl das Fibrosestadium unterschätzt wird (110). Es stellte sich die Frage, ob sich Unterschiede der Lebersteifheit in den verschiedenen Fibrosestadien ($F<2$, $F\geq 2$ und $F<4$ und $F=4$) und Portalfeldgruppen aufzeigten. Bei 323 Patienten mit gültiger Elastographie und einer vorliegenden Histologie wurde dieser Vergleich durchgeführt. Es handelte sich dabei um 167 Männer und 156 Frauen, die im Median 52 Jahre (42-61 Jahre) alt waren. Die Verteilung der Diagnosen ergab sich wie folgt: chronische Hepatitis C, $n=103$; Z.n. Hepatitis C-Virus-Infektion, $n=26$; chronische Hepatitis B, $n=42$; cholestatische Lebererkrankung, $n=8$; Koinfektion, $n=3$; AIH, $n=6$; Z.n. Lebertransplantation, $n=85$; metabolische Lebererkrankung, $n=13$; andere Diagnose, $n=37$. Der

BMI lag im Median bei 24.0 kg/m² (22.0-27.1 kg/m², n=118) und die Lebersteifheit bei 6.8 kPa (5.2-9.5 kPa).

Der Abstand zwischen Leberbiopsie und Elastographie lag in 70% (n=227) höchstens bei zwei Jahren (Median 0, IQR 0-1046, SW -365-2689 Tage), die Anzahl der Portalfelder lag im Median bei 12 (8-17, SW 1-55). Die Verteilung der Fibrosestadien zeigte sich wie folgt: F=0, n=45; F=1, n=122; F=2, n=105; F=3, n=29; F=4, n=22. Die Verteilung der Portalfelder ergab sich wie folgt: 1-5 Portalfelder, n=39; 6-10 Portalfelder, n=91; 11-15 Portalfelder, n=95; >15 Portalfelder, n=98. Im Post-Hoc-Test nach Scheffe zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Anzahl der Portalfelder auf die Höhe der Lebersteifheit in den verschiedenen Leberfibrosestadien. Im Stadium F3 fiel jedoch tendenziell ein Abfall der Lebersteifheit bei Zunahme der Portalfelder auf (siehe Abb. 19).



3.9 Sonographie und transiente Elastographie

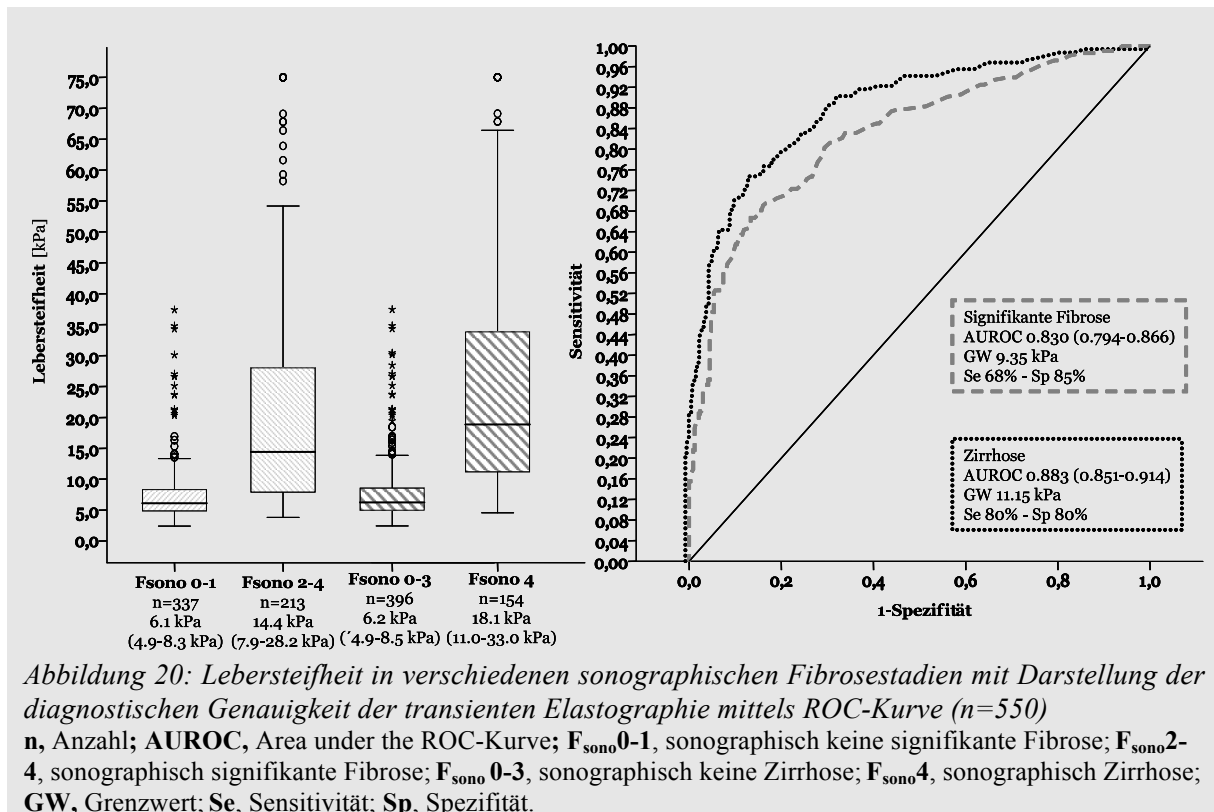
3.9.1 Leberfibrose in der Sonographie und Lebersteifheit

Um den Zusammenhang zwischen der Elastographie und den sonographischen Hinweisen auf eine signifikante Fibrose oder Zirrhose herauszuarbeiten, erfolgte bei 550 Patienten (274 Frauen, 276 Männer) der Vergleich der Sonographie mit der Elastographie und die Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit der Elastographie (siehe Tab. 33).

Tabelle 33: Charakteristika der Patienten mit sonographischer Beurteilung der Leberfibrose[#] (sonographische Vergleichsgruppe, n=550)

Alter*	50 Jahre (40-60)
BMI*, n=287	24.4 kg/m ² (22.0-27.0)
Lebersteifheit*	7.6 kPa (5.5-13.4)
<i>Sonographisches Fibrosestadium</i>	
F _{sono} 0-1 (n)	337 (61%)
F _{sono} 2-4 (n)	213 (39%)
F _{sono} 0-3 (n)	396 (72%)
F _{sono} 4 (n)	154 (28%)
<i>Ätiologie der Lebererkrankung</i>	
Chronische Hepatitis C	140 (25%)
Z.n. Hepatitis C Virus-Infektion	15 (3%)
Chronische Hepatitis B	106 (19%)
Cholestatische Lebererkrankung	58 (11%)
Koinfektion	7 (1%)
Autoimmune Hepatitis	33 (6%)
Metabolische Lebererkrankung	21 (4%)
Äthyltoxische Lebererkrankung	19 (3%)
Andere	151 (28%)
n , Anzahl; BMI , Body Mass Index; F_{sono} 0-1 , sonographisch keine signifikante Fibrose; F_{sono} 2-4 , sonographisch signifikante Fibrose; F_{sono} 0-3 , sonographisch keine Zirrhose; F_{sono}4 , sonographisch Zirrhose.* Median und IQR. # Abstand zwischen gültiger Elastographie und Sonographie höchstens 1 Jahr.	

Die Lebersteifheit unterschied sich in den Gruppen nicht signifikante Fibrose (n=337) vs. signifikante Fibrose (n=213) bzw. keine Zirrhose (n=396) vs. Zirrhose (n=154) signifikant (p<0.001, siehe Abb. 20). Die Diagnose einer sonographisch zumindest signifikanten Fibrose F_{Sono}2-4 konnte mit einer AUROC von 0.830 (KI 0.794-0.866, p<0.001, GW 9.35 kPa, Se 68%, Sp 85%, PPW 79%, NPW 79%), die Diagnose der Zirrhose F_{Sono}4 mit einer AUROC von 0.883 (KI 0.851-0.914, p<0.001, Se 80%, Sp 80%, GW 11.15 kPa, PPW 62%, NPW 91%) bestimmt werden.



Anhand der in der Literatur beschriebenen Grenzwerte der Elastographie wurde die Übereinstimmung der sonographischen und elastographischen Ergebnisse überprüft. Der Vergleich wurde bei 688 Patienten (362 Frauen, 326 Männer) durchgeführt, wobei alle Patienten mit sonographischen Daten und einer gültigen Elastographie einbezogen wurden. Die mediane Lebersteifheit betrug 7.4 kPa (5.4-12.0 kPa), das Alter 51 Jahre (41-61 Jahre), der BMI 24.2 kg/m² (22.0-26.7 kg/m², n=367). Der Zeitraum zwischen Sonographie und Elastographie lag im Median bei zehn Tagen (IQR -9-276 Tage, SW -587-4614 Tage). Die Verteilung der Diagnosen ergab sich wie folgt: chronische Hepatitis C, n=171; Z.n. Hepatitis C-Virus-Infektion, n=30; chronische Hepatitis B, n=134; cholestatische Lebererkrankung, n=84; Koinfektion, n=10; AIH, n=43; äthyltoxische Lebererkrankung, n=20; Z.n. Lebertransplantation, n=4; metabolische Lebererkrankung, n=28; andere Diagnose, n=164.

In 80% der Fälle lag zwischen Sonographie und Elastographie weniger als 1 Jahr. Die beiden Untersuchungen stimmten in 74% (F_{≥2}) bzw. 83% (F=4) überein (siehe Tab. 34 und 35).

Tabelle 34: Übereinstimmung von sonographischer und elastographischer Diagnose einer signifikante Fibrose (n=688)

Elastizitäts-Grenzwert für eine signifikante Fibrose	Sonographisch kein Hinweis auf F \geq 2	Sonographisch Hinweis auf F \geq 2
TE < 7.65 kPa (n=357)	309 (70%)	48 (19%)
TE > 7.65 kPa (n=331)	131 (30%)	200 (81%)
Gesamt	440	248

n, Anzahl; F \geq 2, signifikante Fibrose; F<2, keine signifikante Fibrose; TE, Transiente Elastographie. Übereinstimmung Sonographie und Elastographie bei 74% (509/688).

Tabelle 35: Übereinstimmung von sonographischer und elastographischer Diagnose einer Zirrhose (n=688)

Elastizitäts-Grenzwert für eine Zirrhose	Sonographisch kein Hinweis auf F=4	Sonographisch Hinweis auf F=4
TE < 13.01kPa (n=526)	458 (91%)	68 (37%)
TE > 13.01kPa (n=162)	47 (9%)	115 (63%)
Gesamt	505	183

n, Anzahl; F<4, keine Zirrhose; F=4, Zirrhose; TE, Transiente Elastographie. Übereinstimmung Sonographie und Elastographie bei 83% (573/688).

3.9.2 Steatose und Milzvolumen in der Sonographie und Lebersteifheit

Um einen Zusammenhang zwischen der Leberverfettung bzw. der Milzgröße als weitere sonographische Parameter und der Elastographie zu betrachten wurden folgende Untersuchungen durchgeführt (siehe auch Tab. 52 im Anhang): Der Vergleich zwischen sonographisch festgestellter Steatosis und der Lebersteifheit wurde bei 570 Patienten durchgeführt (281 Frauen, 289 Männer). 149 Patienten wiesen sonographisch keine Steatose (S_{Sono}0), 421 Patienten eine Steatose (S_{Sono}1) auf. Die mediane Lebersteifheit betrug 7.6 kPa (5.5-12.0 kPa), das Alter 51 Jahre (41-60 Jahre), der BMI 24.4 kg/m² (22.0-27.0 kg/m², n=296). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied der Lebersteifheit bei Patienten mit und ohne sonographischer Steatose (p=0.739).

Bei 448 Patienten (219 Frauen, 229 Männer) wurde der Zusammenhang zwischen dem Milzvolumen und der Lebersteifheit untersucht. Die mediane Lebersteifheit betrug 7.3 kPa (5.4-11.9 kPa), das Alter 51 Jahre (41-59 Jahre), der BMI 24.5 kg/m² (22.0-27.0 kg/m², n=227). Bei der Population ergab sich im Median ein Volumen der Milz von 142 ml (106-208 ml). Milzvolumen und Elastographie zeigten einen Spearman-Korrelationskoeffizienten von 0.469 (p<0.001; R² 0.173, R 0.416).

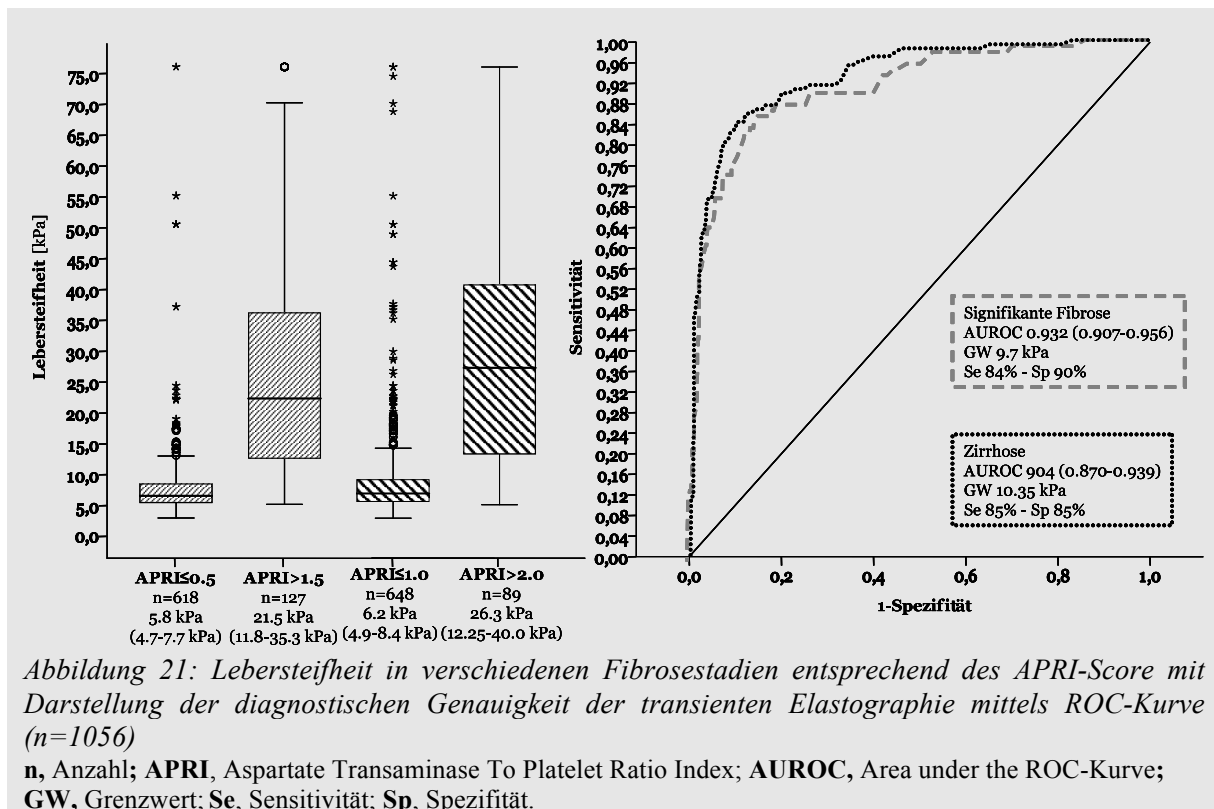
3.10 Einschätzung der Leberfibrose mittels APRI-Score und transienter Elastographie

Zum Vergleich von APRI-Score und transienter Elastographie konnte der APRI-Score bei 1056 Patienten (576 Frauen, 480 Männer) mit gültiger Elastographie ermittelt werden und es ergaben sich die in Tabelle 36 vorgelegten Daten. Die Korrelation zwischen Lebersteifheit und APRI-Score war signifikant und mittelstark (Korrelationskoeffizient nach Spearman 0.567, $p < 0.001$). Bezüglich der Einteilung in signifikante ($APRI > 1.5$) und nicht signifikante Fibrose ($APRI \leq 0.5$), die bei 745 Patienten durchgeführt werden konnte, unterschied sich die Lebersteifheit signifikant (21.5 vs. 5.8 kPa, $p < 0.001$, siehe Abb. 21). Es wurde eine AUROC von 0.932 (KI 0.907-0.956, $p < 0.001$) ermittelt und ein Grenzwert von 9.7 kPa (Se 84%, Sp 90%, PPW 63%, NPW 97%). Bezüglich der Einteilung in keine Zirrhose ($APRI \leq 1.0$) und Zirrhose ($APRI > 2$) bei 937 Patienten unterschieden sich die Werte der Lebersteifheit ebenfalls signifikant (26.3 kPa vs. 6.2 kPa; $p < 0.001$), es ergab sich eine AUROC von 0.904 (KI 0.870-0.939, $p < 0.001$) mit einem Grenzwert von 10.4 kPa (Se 85%, Sp 85%, PPW 37%, NPW 98%).

Tabelle 36: Charakteristika der Patienten mit APRI-Score zur Beurteilung der Leberfibrose[#] (APRI-Score Vergleichsgruppe, n=1056)

Alter*	51 Jahre (40-61)
BMI*, n=540	24.3 kg/m ² (22.2-27.0)
Lebersteifheit*	6.8 kPa (5.2-10.6)
APRI-Score*	0.42 (0.30-0.75)
APRI ≤ 0.5 (n)	618 (83%)
APRI > 1.5 (n)	127 (17%)
APRI ≤ 1.0 (n)	848 (91%)
APRI > 2.0 (n)	89 (9%)
<i>Ätiologie der Lebererkrankung</i>	
Chronische Hepatitis C	286 (27%)
Z.n. Hepatitis C Virus-Infektion	53 (5%)
Chronische Hepatitis B	196 (19%)
Cholestatische Lebererkrankung	120 (11%)
Koinfektion	13 (1%)
Autoimmune Hepatitis	53 (5%)
Metabolische Lebererkrankung	38 (4%)
Äthyltoxische Lebererkrankung	25 (2%)
Andere	256 (24%)
Patienten ohne Lebererkrankung	16 (2%)

n, Anzahl; **APRI**, Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index. *Median und IQR. # Zeitabstand zwischen gültiger Elastographie und APRI-Score $\leq 1/2$ Jahr.



Es wurde zudem verglichen, inwieweit die Diagnose einer signifikanten Fibrose und Zirrhose anhand vorgegebener Grenzwerte der Elastographie mit den Ergebnissen des APRI-Score übereinstimmen. APRI-Score und Elastographie wurden bei 1200 Patienten (636 Frauen, 564 Männer) verglichen, bei 1057 bezüglich der Diagnose einer Zirrhose, bei 839 bezüglich der Diagnose einer signifikanten Fibrose. Die Lebersteifheit lag im Median bei 6.9 kPa (5.3-10.8 kPa), der APRI-Score bei 0.43 (0.30-0.81). In den meisten Fällen wurden Lebersteifheit und APRI-Score am selben Tag erhoben (medianer Abstand 0, SW -366-1827 Tage). Die Patienten zeigten ein medianes Alter von 52 Jahren (41-62 Jahre) und hatten einen BMI von 24.2 kg/m² (22.1-27.0 kg/m², n=593). Die Verteilung der Diagnosen ergab sich wie folgt: chronische Hepatitis C, n=295; Z.n. Hepatitis C-Virus-Infektion, n=53; chronische Hepatitis B, n=201; cholestatische Lebererkrankung, n=127; Koinfektion, n=14; AIH, n=57; äthyltoxische Lebererkrankung, n=27; Z.n. Lebertransplantation, n=109; metabolische Lebererkrankung, n=38; andere Diagnose, n=263; Patienten ohne Lebererkrankung, n=16. Elastographie und APRI-Score zeigten anhand von vorgegebenen Grenzwerten eine Übereinstimmung der Diagnose bei der Frage nach einer signifikanten Fibrose von 77%, bei der Frage nach einer Zirrhose von 89% (siehe Tabelle 37 und 38).

Tabelle 37: Übereinstimmung von APRI-Score und elastographischer Diagnose einer signifikante Fibrose (n=839)

Elastizitäts-Grenzwert für eine signifikante Fibrose	APRI≤0.5	APRI>1.5
TE < 7.65 kPa (n=521)	509 (74%)	12 (8%)
TE > 7.65 kPa (n=318)	180 (26%)	138 (92%)
Gesamt	689	150

n, Anzahl; **TE**, Transiente Elastographie; **APRI**, Aspartate Transaminase To Platelet Ratio Index. Übereinstimmung APRI-Score und TE 77% (647/839).

Tabelle 38: Übereinstimmung von APRI-Score und elastographischer Diagnose einer Zirrhose (n=1057)

Elastizitäts-Grenzwert für eine Zirrhose	APRI≤1.0	APRI>2.0
TE < 13.01 kPa (n=886)	861 (90%)	25 (24%)
TE >13.01 kPa (n=717)	93 (10%)	78 (76%)
Gesamt	954	103

n, Anzahl; **TE**, Transiente Elastographie; **APRI**, Aspartate Transaminase To Platelet Ratio Index. Übereinstimmung APRI-Score und Elastographie 89% (939/1057).

3.11 Vergleich von APRI-Score und Sonographie

Unabhängig von der Elastographie wurde untersucht, inwieweit die nicht-invasiven Methoden APRI-Score und Sonographie bezüglich der Diagnose $F \geq 2$ und $F=4$ übereinstimmen (siehe Tab. 39 und 40). Der Vergleich konnte bei 837 Patienten (398 Männer, 439 Frauen) mit einem medianen Alter von 52 Jahren (43-64 Jahren) und BMI von 24.5 kg/m² (22.1-27.0 kg/m², n=421) durchgeführt werden. Der APRI-Score lag bei 0.46 (0.31-0.92). APRI-Score und Sonographie stimmten bei der Frage nach signifikanter bzw. nicht signifikanter Fibrose in 80%, bei der Frage nach Zirrhose bzw. keiner Zirrhose in 82% überein. Die Verteilung der Diagnosen ergab sich wie folgt: chronische Hepatitis C, n=209; Z.n. Hepatitis C-Virus-Infektion, n=30; chronische Hepatitis B, n=161; cholestatische Lebererkrankung, n=91; Koinfektion, n=11; AIH, n=51; äthyltoxische Lebererkrankung, n=27; Z.n. Lebertransplantation, n=12; metabolische Lebererkrankung, n=35; andere Diagnose, n=209; Patienten ohne Lebererkrankung, n=1.

Tabelle 39: Übereinstimmung von APRI-Score und sonographischer Diagnose einer signifikanten Fibrose (n=584)

Sonographische Hinweise auf eine signifikante Fibrose	APRI≤0.5	APRI>1.5
Sonographisch kein Hinweis auf F≥2 (n=383)	359 (79%)	24 (19%)
Sonographisch Hinweis auf F≥2 (n=201)	96 (21%)	105 (81%)
Gesamt	455	129

n, Anzahl; **APRI**, APRI, Aspartate Transaminase To Platelet Ratio Index. **F≥2**, signifikante Fibrose. Übereinstimmung Sonographie und APRI-Score 79 % (464/584).

Tabelle 40: Übereinstimmung von APRI-Score und sonographischer Diagnose einer Zirrhose (n=740)

Sonographische Hinweise auf eine Zirrhose	APRI≤1.0	APRI>2.0
Sonographisch kein Hinweis auf F=4 (n=555)	530 (83%)	25 (26%)
Sonographisch Hinweis auf F=4 (n=185)	112 (17%)	73 (74%)
Gesamt	642	98

n, Anzahl; **APRI**, Aspartate Transaminase To Platelet Ratio Index; **F=4**, Zirrhose. Übereinstimmung Sonographie und APRI-Score 81% (603/740) .

3.12 Nicht-invasive Methoden zur Leberfibrosediagnostik im Vergleich zur histologischen Fibrosediagnostik

Bisher wurde die Elastographie mit der Sonographie, dem APRI-Score und der Leberbiopsie mit Berechnung der diagnostischen Genauigkeit verglichen. Zusätzlich wurde ermittelt, inwieweit die Ergebnisse der Leberbiopsie mit den Ergebnissen der nicht-invasiven Methoden APRI-Score, Elastographie und Sonographie anhand von aus der Literatur bekannten Grenzwerten für eine signifikante Fibrose und eine Zirrhose übereinstimmten:

Bei 350 Patienten (172 Frauen, 178 Männer) wurde die Leberbiopsie mit der Elastographie verglichen (siehe Abb. 22). Die Patienten waren 52 Jahre alt (43-61 Jahre), hatten einen BMI von 23.9 kg/m² (21.9-26.9 kg/m², n=134) und die Lebersteifheit lag bei 6.8 kPa (5.3-10.0 kPa). In 69% lagen zwischen Elastographie und Leberbiopsie weniger als zwei Jahre und in 62% lagen mindestens zehn Portalfelder vor. Die Verteilung der Diagnosen ergab sich wie folgt: chronische Hepatitis C, n=112; Z.n. Hepatitis C-Virus-Infektion, n=28; chronische Hepatitis B, n=44; cholestatische Lebererkrankung, n=10; Koinfektion, n=3; AIH, n=10; äthyltoxische Lebererkrankung, n=1; Z.n. Lebertransplantation, n=90; metabolische Lebererkrankung, n=13; andere Diagnose, n=39.

Bei 202 Patienten (109 Frauen, 93 Männer) wurde die Leberbiopsie mit der Sonographie verglichen (siehe Abb. 23). Die Patienten waren 50 Jahre alt (41-61 Jahre) und hatten einen BMI von

24.8 kg/m² (22.3-27.8 kg/m², n=89). In 69% betrug der Zeitabstand zwischen den Untersuchungen weniger als zwei Jahre und in 67% lagen mehr als zehn Portalfelder vor. Die Verteilung der Diagnosen ergab sich wie folgt: chronische Hepatitis C, n=79; Z.n. Hepatitis C-Virus-Infektion, n=12; chronische Hepatitis B, n=39; cholestatische Lebererkrankung, n=11; Koinfektion, n=2; AIH, n=11; Z.n. Lebertransplantation, n=8; metabolische Lebererkrankung, n=10; andere Diagnose, n=30.

Bei 447 Patienten (212 Frauen, 235 Männer) wurde die Leberbiopsie mit dem APRI-Score verglichen (siehe Abb. 24). Die Patienten waren 53 Jahre (44-63 Jahre) alt und hatten einen BMI von 24.3 kg/m² (22.3-27.9 kg/m², n=135). In 71% betrug der Zeitabstand zwischen den Untersuchungen höchstens zwei Jahre und in 58% lagen mehr als zehn Portalfelder vor.

Die Verteilung der Diagnosen ergab sich wie folgt: chronische Hepatitis C, n=131; Z.n. Hepatitis C-Virus-Infektion, n=34; chronische Hepatitis B, n=48; cholestatische Lebererkrankung, n=14; Koinfektion, n=4; AIH, n=14; äthyltoxische Lebererkrankung, n=2; Z.n. Lebertransplantation, n=144; metabolische Lebererkrankung, n=14; andere Diagnose, n=42.

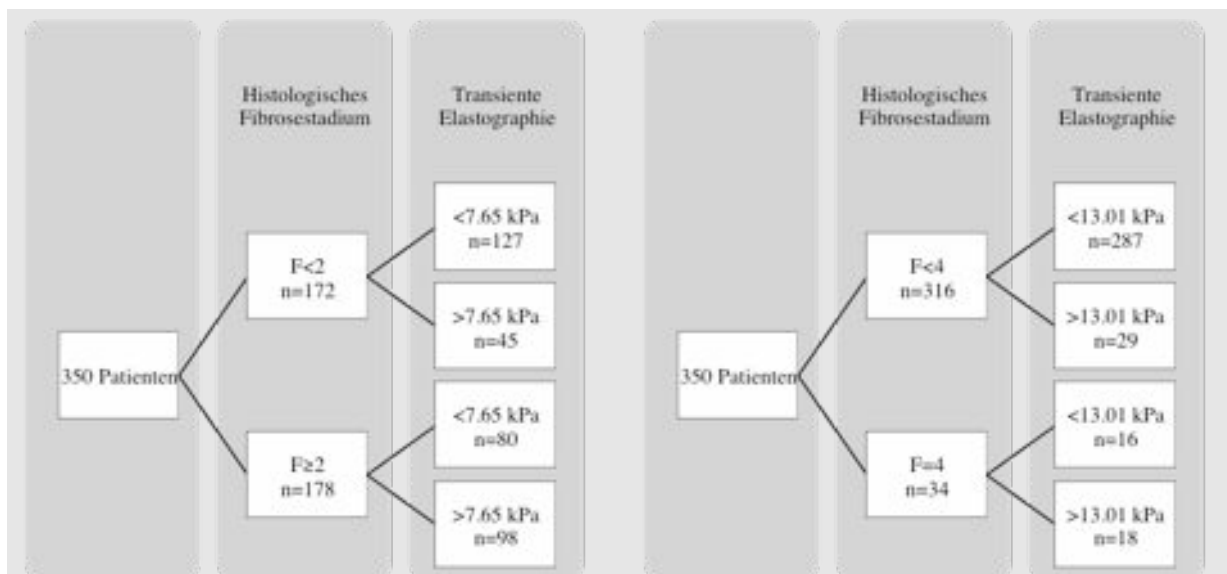


Abbildung 22: Übereinstimmung von Histologie und Elastographie bei der Diagnose der signifikanten Fibrose (n=350, links) und Zirrhose (n=350, rechts)

n, Anzahl; F<2, histologisch keine signifikante Fibrose; F≥2, histologisch signifikante Fibrose; F<4, histologisch keine Zirrhose; F=4, histologisch Zirrhose.

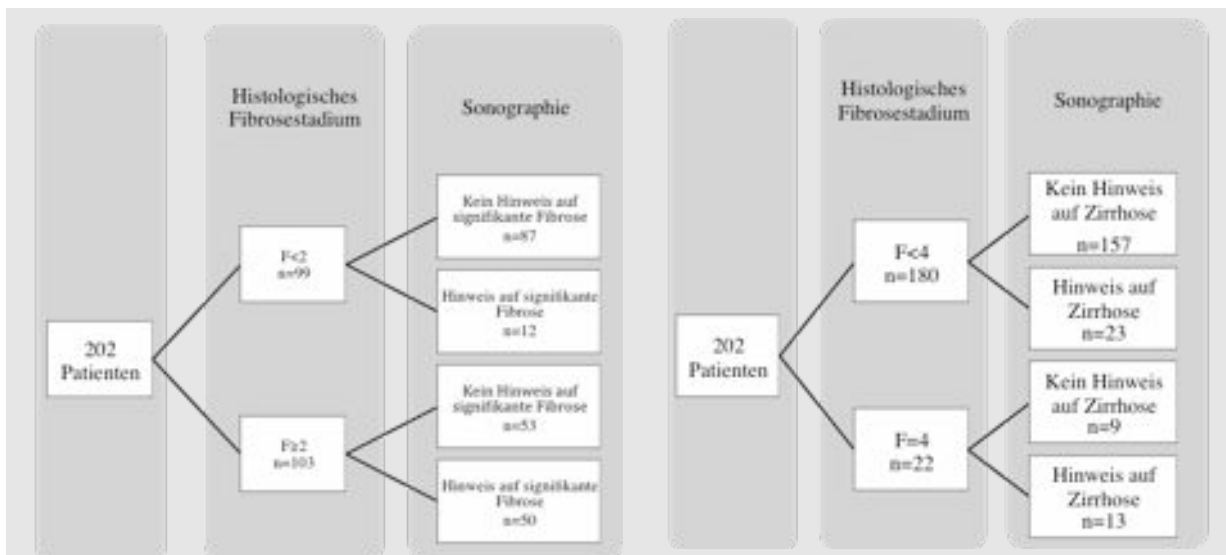


Abbildung 23: Übereinstimmung von Histologie und Sonographie bei der Diagnose der signifikanten Fibrose (n=202, links) und Zirrhose (n=202, rechts)

n, Anzahl; F<2, histologisch keine signifikante Fibrose; F≥2, histologisch signifikante Fibrose; F<4, histologisch keine Zirrhose; F=4, histologisch Zirrhose.

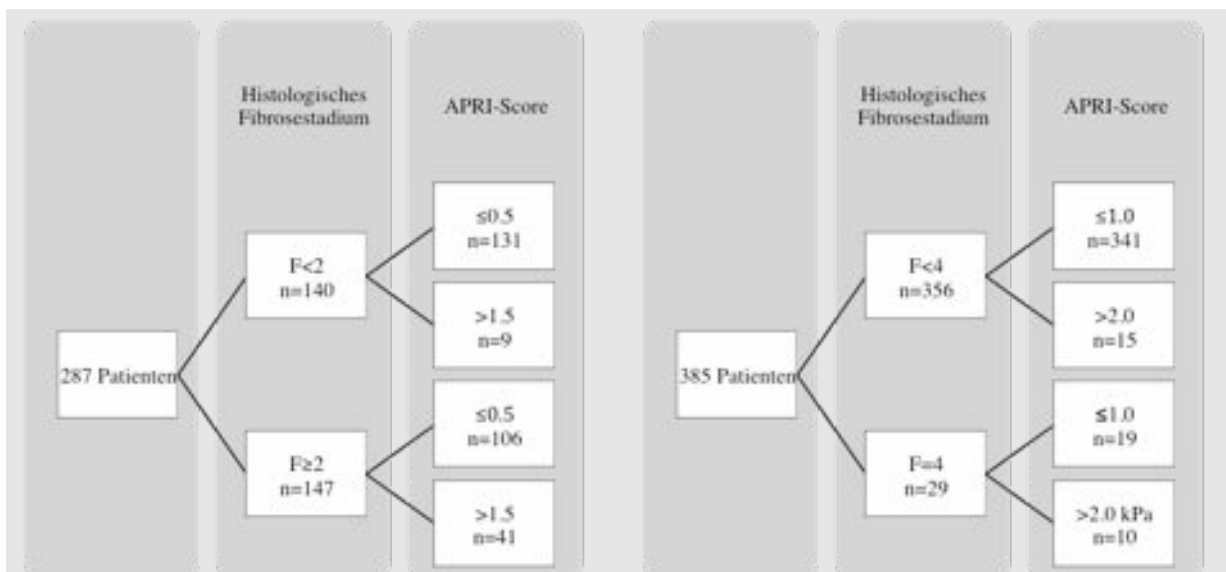


Abbildung 24: Übereinstimmung von Histologie und APRI-Score bei der Diagnose der signifikanten Fibrose (n=287, links) und Zirrhose (n=385, rechts)

n, Anzahl; APRI, Aspartate Transaminase To Platelet Ratio Index; F<2, histologisch keine signifikante Fibrose; F≥2, histologisch signifikante Fibrose; F<4, histologisch keine Zirrhose; F=4, histologisch Zirrhose.

Spezifität und Sensitivität der nicht invasiven Methoden für die Diagnose einer signifikanten Fibrose bzw. einer Zirrhose auf Grundlage der histologischen Fibrosestadien sind der Tabelle 41 zu entnehmen. Die Beurteilung der Übereinstimmung ist jedoch durch eine geringe Anzahl an Patienten mit einer histologischen Zirrhose (F4) eingeschränkt (erwartete Zellhäufigkeit <5).

Tabelle 41: Nicht-invasive Methoden zur Fibrosediagnostik und Histologie

Methode	Signifikante Fibrose $F \geq 2$ (histologisch gesichert)			Zirrhose $F=4$ (histologisch gesichert)		
	TE	US	APRI	TE	US	APRI
Sensitivität [%]	55	49	28	53	59	34
Spezifität [%]	74	88	94	91	87	96
Positiver prädiktiver Wert [%]	69	69	82	38	36	40
Negativer prädiktiver Wert [%]	61	62	55	95	95	95

APRI, Aspartate Transaminase To Platelet Ratio Index; **TE**, Transiente Elastographie; **US**, Sonographie.

3.13 Vergleich der Diagnose von signifikanter Fibrose und Zirrhose mittels unterschiedlicher nicht-invasiver Methoden

Bei drei verschiedenen nicht-invasiven Methoden zur Fibrosediagnostik stellte sich die Frage inwieweit diese in der Diagnose einer signifikanten Fibrose ($F \geq 2$) und einer Zirrhose ($F=4$) übereinstimmen.

Sonographie, APRI-Score und Elastographie wurden bei 651 Patienten (344 Frauen, 307 Männer) verglichen. Das mediane Alter lag bei 51 Jahren (41-61 Jahre), der BMI bei 24.2 kg/m^2 ($22.0\text{-}26.7 \text{ kg/m}^2$, $n=352$), der APRI-Score bei 0.44 (0.30-0.86) und die Lebersteifheit bei 7.3 kPa (5.4-11.9 kPa). Die Sonographie lag in 81% höchstens 1 Jahr, die Labordaten in 97% höchstens $\frac{1}{2}$ Jahr zur Elastographie entfernt. Die Verteilung der Diagnosen ergab sich wie folgt: chronische Hepatitis C, $n=159$; Z.n. Hepatitis C-Virus-Infektion, $n=25$; chronische Hepatitis B, $n=128$; cholestatische Lebererkrankung, $n=79$; Koinfektion, $n=9$; AIH, $n=43$; äthyltoxische Lebererkrankung, $n=19$; Z.n. Lebertransplantation, $n=6$; metabolische Lebererkrankung, $n=26$; andere Diagnose, $n=157$.

Bezüglich der Frage nach signifikanter bzw. nicht signifikanter Fibrose ($n=456$) stimmten die Untersuchungen in 65% der Fälle überein (Hinweis auf $F < 2$ in 50%, Hinweise auf $F \geq 2$ in 15%). Bezüglich der Diagnose einer Zirrhose wurden Sonographie, APRI-Score und Elastographie bei 570 Patienten verglichen: Es zeigte sich eine Übereinstimmung in 76% (Hinweis auf $F < 4$ 69%, Hinweis auf $F=4$ 7%). Die Ergebnisse sind in den Tabellen 42 und 43 und der Abbildung 25 dargestellt.

Tabelle 42: Ergebnisse von transienster Elastographie, APRI-Score und Sonographie bezüglich der Diagnose einer signifikanten Fibrose (n=456)

Nicht-invasive Fibrosediagnostik	n
APRI-Score	
APRI ≤ 0.5	365
APRI > 1.5	91
Sonographie	
Sonographisch kein Hinweis auf F≥2	308
Sonographisch Hinweis auf F≥2	148
Transiente Elastographie	
TE < 7.65 kPa	270
TE > 7.65 kPa	186

APRI, Aspartate Transaminase To Platelet Ratio Index; F≥2, signifikante Fibrose; TE, transiente Elastographie.

Tabelle 43 Ergebnisse von transienster Elastographie, APRI-Score und Sonographie bezüglich der Diagnose einer Zirrhose (n=570)

Nicht-invasive Fibrosediagnostik	n
APRI-Score	
APRI ≤ 1.0	503
APRI > 2.0	67
Sonographie	
Sonographisch kein Hinweis auf F=4	440
Sonographisch Hinweis auf F=4	130
Transiente Elastographie	
TE < 7.65 kPa	459
TE > 7.65 kPa	111

APRI, Aspartate Transaminase To Platelet Ratio Index; F=4, Zirrhose; TE, transiente Elastographie.

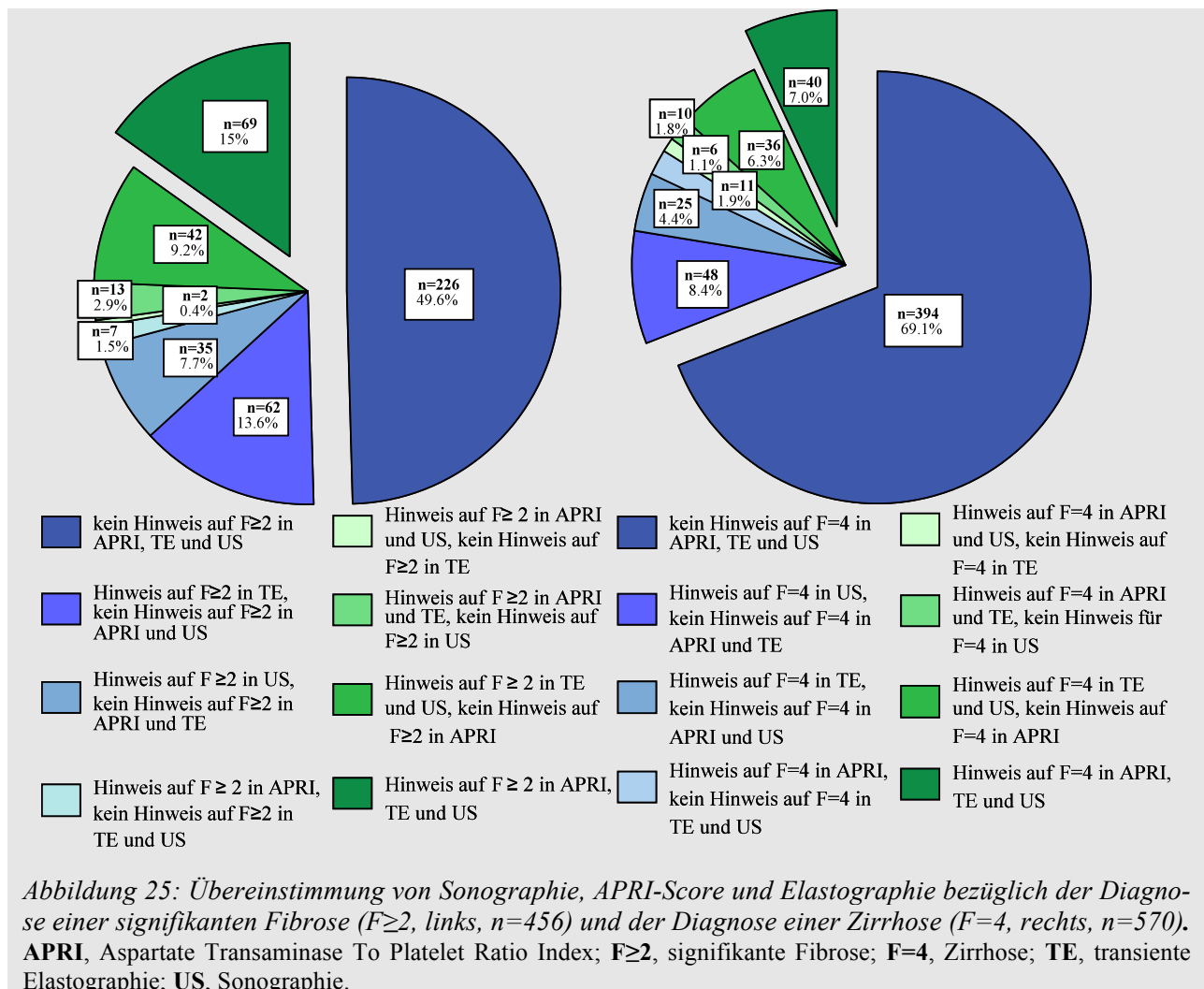


Abbildung 25: Übereinstimmung von Sonographie, APRI-Score und Elastographie bezüglich der Diagnose einer signifikanten Fibrose (F≥2, links, n=456) und der Diagnose einer Zirrhose (F=4, rechts, n=570). APRI, Aspartate Transaminase To Platelet Ratio Index; F≥2, signifikante Fibrose; F=4, Zirrhose; TE, transiente Elastographie; US, Sonographie.

4 Diskussion

4.1 Chronische Lebererkrankungen und deren Folgen

Nach dem Bundesgesundheitsbericht für Deutschland sind vier bis fünf Millionen Menschen in Deutschland von einer akuten oder chronischen Lebererkrankungen betroffen (1). Chronische Lebererkrankungen führen unabhängig von der Ätiologie zu einer Fibrosierung des Leberparenchyms und sind mit einer im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhten Mortalität assoziiert. Im Stadium der Zirrhose stellen das hepatozelluläre Karzinom sowie Aszites, hepatorenales Syndrom, hepatische Enzephalopathie und Ösophagusvarizenblutungen die wesentlichen Komplikationen dar (111).

Die Einschätzung des Stadiums chronischer Lebererkrankungen ist essentiell für Therapieentscheidungen und das weitere Krankheitsmanagement. Laborergebnisse und bildgebende Verfahren ermöglichen meist erst in fortgeschrittenen Stadien eine zuverlässige Einschätzung bezüglich des Krankheitsstadiums. Die Leberbiopsie gilt weiterhin als Goldstandard für die Beurteilung des Stadiums und der Aktivität chronischer Lebererkrankungen. Der breite und regelmäßige Einsatz der Biopsie im Verlauf chronischer Lebererkrankungen wird jedoch durch das Risiko von Komplikationen mit einer Mortalität von ca. 0.01%-0.1% und auch durch eine geringe Akzeptanz bei den Patienten eingeschränkt (25-27). Darüber hinaus konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass sowohl Variabilitäten bei unterschiedlichen Untersuchern als auch Stichprobenfehler die Aussage der Biopsie hinsichtlich des Fibrosestadiums erheblich einschränken (34-37). Zudem wurde gezeigt, dass das Ausmaß der Fibrosierung umso wahrscheinlicher unterschätzt wird, je weniger Portalfelder zur Beurteilung zur Verfügung stehen (110).

In den letzten Jahren wurde ein großer Fortschritt bezüglich nicht-invasiver Methoden zur Fibrosediagnostik erzielt. Eine dieser Methoden ist die transiente Elastographie (FibroScan®, echosens®, Paris), die den Härtegrad der Leber, die Lebersteifheit (LS), misst und dadurch eine Einschätzung der Leberfibrose ermöglicht (55). Studien beschreiben sehr gute Ergebnisse für die Fibrosedetektion bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, insbesondere bei chronischer Hepatitis C-Virusinfektion, und eine gute Reproduzierbarkeit (61, 63, 66, 68). Eine exakte Differenzierung der histologischen Klassifikationen F0 bis F4 gelingt jedoch kaum. Die Abgrenzung zwischen signifikanter ($F \geq 2$) bzw. nicht signifikanter Fibrose ($F < 2$) und zwischen keiner Zirrhose ($F < 4$) bzw. Zirrhose ($F = 4$) erweist sich hingegen als valide (66, 68).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wertigkeit der transienten Elastographie im ambulanten Alltag abseits von Studienbedingungen an einem Berliner Patientenkollektiv mit 1850 Patienten evaluiert. Alle 1850 Patienten mit Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie wurden mit-

tels transienter Elastographie untersucht. Patientendaten wie Alter (n=1850), BMI (n=772) und Ergebnisse von Leberhistologie (n=497), Abdomensonographie (n=1151) sowie Laborparameter (n=1655) und APRI-Score (n=1580) wurden erhoben. Die Daten wurden statistisch ausgewertet zur:

- a) Bestimmung der Gültigkeitsrate der Elastographie und deren Einflussfaktoren,
- b) Evaluierung von Zusammenhängen zwischen der Elastographie und anderen Methoden zur Fibroseinschätzung (Leberhistologie, Sonographie und APRI-Score) sowie
- c) Beschreibung von möglichen Einflussfaktoren auf die Höhe der Lebersteifheit abseits der Leberfibrose.

4.2 Wertigkeit der transienten Elastographie im klinischen Alltag

4.2.1 Gültigkeitsrate der transienten Elastographie

Die Elastographie ermöglicht erstmals ein breites Fibrosescreening bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. Bisherige Untersuchungen zur Wertigkeit der Elastographie wurden jedoch meist bei Patienten unter kontrollierten Studienbedingungen erhoben. In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Frage nachgegangen, in welchem Prozentsatz in der klinischen Routine bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen mittels Elastographie ein auswertbares Ergebnis erhoben werden kann und welche Faktoren mit ungültigen Messungen assoziiert sind. Hierbei wurden Fehlmessungen, bei denen kein einziges Messergebnis erzielt wurde, und unzuverlässige Messungen, die folgende Kriterien der Herstellerfirma nicht erfüllten, unterschieden:

- a) Mindestens zehn gültige Messungen,
- b) eine Erfolgsrate, das Verhältnis von gültigen Messungen zur Gesamtanzahl der Messungen, von mehr als 60% und
- c) ein Interquartilenbereich (IQR) von höchstens 30% der medianen Lebersteifheit müssen erzielt werden (56).

In der vorliegenden Studie wurde die Gültigkeitsrate bei 1850 Elastographie-Untersuchungen evaluiert. Die Gültigkeitsrate lag insgesamt bei 76%. Der Anteil der Fehlmessungen, bei denen kein einziger Messwert erhoben werden konnte, betrug 4% und war geringer als der Anteil der unzuverlässigen Messungen (20%).

In der Literatur werden mit 2.4 bis 9.4% ähnliche Raten an Fehlmessungen beschrieben (57, 60). Mit Angaben von einem bis 17% ist die Rate der unzuverlässigen Untersuchungen in bisherigen Studien jedoch geringer (57, 64, 66). Dies kann durch unterschiedliche Rahmenbedingungen der

einzelnen Studien erklärt werden: Im Vergleich zu einer Studie von Castera et al. war der Anteil an Patienten mit einem BMI über 25 kg/m² in der vorliegenden Arbeit höher (46% vs. 43%) und die Patienten waren durchschnittlich älter (52.1 vs. 51.7 Jahre). Sowohl höheres Alter als auch ein zunehmender BMI sind assoziiert mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine unzuverlässige Messung (64). Unterschiede in den Ergebnissen sind jedoch auch auf variierende Definitionen der Gültigkeitskriterien zurückzuführen: so stellte beispielsweise das Verhältnis von IQR zur Lebersteifheit bei Corpechot et al. kein Gültigkeitskriterium dar und es ergab sich eine Ungültigkeitsrate von 2% (79).

4.2.2 Risikofaktoren für eine ungültige Elastographie

Zur weiteren Klärung der Frage, wie Patienten mit einer ungültigen Elastographie charakterisiert werden können, erfolgte ein Vergleich zwischen den Patientengruppen mit ungültiger (n=447) und gültiger Elastographie (n=1403). Hierbei wurden Patienteneigenschaften wie Diagnose, Alter, Geschlecht, aber auch Laborwerte und das Vorliegen einer Leberzirrhose betrachtet.

Beim multiplen Testen zeigte sich der BMI als einziger Faktor signifikant für ein höheres Risiko einer ungültigen bzw. Fehlmessung: Patienten mit einem BMI über 30 kg/m² haben ein 4.6-fach erhöhtes Risiko für eine ungültige Messung (OR 4.6, KI 1.8-11.7) bzw. ein 19.4-fach erhöhtes Risiko für eine Fehlmessung (OR 19.4, KI 3.9-95.8).

Die Bedeutung des BMI für die Gültigkeitsrate der transienten Elastographie wurde schon in früheren Studien beschrieben: Bei hohem BMI steigt die Wahrscheinlichkeit einer ungültigen Messung (59, 63, 67). Die Elastographie misst in einer Tiefe von zweieinhalb bis sechseinhalb Zentimeter. Bei Adipositas treffen Vibrations- und Ultraschallwellen in dieser Tiefe womöglich auf Fett- statt Lebergewebe und es ergeben sich fehlende oder schwankende Werte (55). Auch Aszites oder ein schmaler Interkostalraum können die Ausbreitung der Vibrations- und Ultraschallwellen behindern (55). Dies könnte die Beobachtung in anderen Studien erklären, in denen die Ungültigkeitsrate mit zunehmendem Alter stieg, da man von einer längeren Krankheitsdauer und einer fortgeschrittenen Lebererkrankung ausgehen kann (59, 64). Bei höherem Patientenalter spielt möglicherweise auch die Umverteilung des subkutanen Fettgewebes eine Rolle. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein Alter über 52.1 Jahren nur in der univariaten Analyse als signifikanter Risikofaktor für ungültige Messungen (1.7fach erhöht), ebenso wie niedrige Albuminwerte und Thrombozytenzahlen, erhöhte GGT-Werte sowie eine bestehende Leberzirrhose oder eine stattgehabte Lebertransplantation. Bei den Fehlmessungen waren zusätzlich erhöhte Werte von Bilirubin und das Vorliegen einer äthyltoxischen Lebererkrankung in der univariaten

Analyse von Bedeutung. Diese Ergebnisse sind eventuell wie das Alter Ausdruck einer fortschreitenden Lebererkrankung. Bei Patienten nach Lebertransplantation spielt möglicherweise die abweichende anatomische Lage des Transplantats eine Rolle.

In einer großen Studie konnten Castera et al. neben BMI und Alter eine unabhängige Risikoerhöhung bei Diabetes mellitus Typ 2 und Messung durch einen unerfahrenen Untersucher nachweisen, unzuverlässige Messungen waren häufiger bei Frauen und Patienten mit Hypertonus; ein besonders starker Einfluss auf die Durchführbarkeit bzw. Gültigkeit der Elastographie ergab sich durch den in einer Subgruppe gemessenen Taillenumfang (64). Auch wenn diese Variablen in der vorliegenden Studie nicht erhoben wurden, sind sie doch mit den Ergebnissen vereinbar. Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ 2 kommen häufig im Rahmen des metabolischen Syndroms im Zusammenhang mit Adipositas vor.

Die Elastographie verlief bei fast $\frac{1}{4}$ der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten entweder frustriert oder führte zu keinem auswertbaren Ergebnis. Als unabhängiger Risikofaktor für eine ungültige Messung zeigte sich die Adipositas. Bei Patienten mit einem BMI über 30 kg/m^2 ist die Anwendbarkeit aufgrund des fast 5x so hohen Risikos für eine ungültige Messung eingeschränkt. Dieses Problem ist bekannt und wurde bereits in der Literatur beschrieben. Betrachtete man nur Patienten mit einem BMI unter 30 kg/m^2 ergab sich eine ungültige Messung bei nur 14%, davon bei 2% eine Fehlmessung.

Inzwischen steht eine spezielle Sonde für adipöse Patienten zur Verfügung, die die Gültigkeitsrate in dieser Patientengruppe steigern soll (112). Ebenso wurde eine Sonde speziell für Kinder entwickelt, die auch bei schmalen Interkostalraum valide Messungen ermöglicht (113). Diese Modifikationen stellen einen sinnvollen Schritt in der Entwicklung und Verbreitung nicht-invasiver Fibrosediagnostik dar. Gerade bei Kindern und sehr adipösen Patienten hat die Leberbiopsie ihre Limitationen.

4.2.3 Betrachtung der Gültigkeitskriterien der Elastographie

Die Mehrzahl der ungültigen Messungen ist jedoch nicht durch Fehlmessungen verursacht, sondern Folge des Nichterfüllens der vom Hersteller festgesetzten Validitätskriterien der Messung (siehe S. 63). So war beispielsweise bei 12% der 1850 Messungen der Interquartilenbereich zu groß. Im Gegensatz zu der Fehlmessung konnten in der multiplen Analyse keine unabhängigen Risikofaktoren für eine unzuverlässige Messung gefunden werden. Wie strikt die Validitätskriterien eingehalten werden müssen, um ein verlässliches Ergebnis zu erhalten, ist jedoch in der

Routine nicht gut belegt. Eine Modifikation der Gültigkeitskriterien könnte die Zahl der nicht validen Messungen ohne einen wesentlichen Verlust an diagnostischer Genauigkeit reduzieren. Betrachtet man die unterschiedlichen Gültigkeitskriterien der Elastographie, so war an einer unzuverlässigen Messung in dem untersuchten Patientenkollektiv am häufigsten eine zu hohe Schwankung der Messwerte, ersichtlich durch ein Verhältnis von Interquartilenbereich zu Lebersteifheit von mehr als 30%, beteiligt (60%), in 44% sogar alleine ursächlich. Eine hohe IQR spiegelt eine inkonstante Fibroseinschätzung wider und eine eindeutige Zuteilung zu einem Fibrorestadium und somit Einschätzung der Leberfibrose kann nicht erfolgen. Das Verhältnis von IQR und Lebersteifheit ist somit der Schlüsselfaktor für die Genauigkeit der Elastographie (75). Die Lockerung des Gültigkeitskriteriums des Interquartilenbereichs würde auf Kosten der diagnostischen Genauigkeit zu einem Anstieg der Gültigkeitsrate führen und ist somit nicht zu empfehlen. Die Tendenz besteht darin, die Grenzen von IQR zu Lebersteifheit weiter zu senken um die Genauigkeit zu erhöhen. In der Vergangenheit wurde ein Verhältnis von IQR und Lebersteifheit von weniger als 20% diskutiert (75). Die Auswirkung einer Reduktion des Verhältnisses von 30% auf 20% in der vorliegenden Arbeit führte zu einer minimalen Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit gemessen am Goldstandard der Leberbiopsie (AUROC 0.714 auf 0.766 für signifikante Fibrose, 0.894 auf 0.928 für Zirrhose), aber zu einer deutlichen Erhöhung der Ungültigkeitsrate (46%). Weitere Studien sind notwendig um zu ermitteln, ob der Gewinn an diagnostischer Genauigkeit auf Kosten der Auswertbarkeit sinnvoll ist.

Eine mangelhafte Erfolgsrate, d.h. ein Verhältnis von gültigen Messungen zur Gesamtanzahl der Messungen von unter 60%, zeigte sich bei 53% der unzuverlässigen Messungen, alleinig ursächlich für eine mangelnde Auswertbarkeit war sie in 24%. Im Gegensatz zur IQR wurde diese in der Vergangenheit als Gültigkeitskriterium bereits in Frage gestellt (75). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich beim Verzicht auf die Erfolgsrate als Gültigkeitskriterium ein geringer Abfall der diagnostischen Genauigkeit der Elastographie (AUROC 0.714 auf 0.698 für signifikanten Fibrose, 0.894 auf 0.890 für Zirrhose, n=113). Diesen Werten zufolge hat der Verzicht auf die Erfolgsrate keinen großen Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit der Elastographie. In der vorliegenden Arbeit könnte die Gültigkeitsrate durch Verzicht auf die Erfolgsrate als Gültigkeitskriterium um 5% auf 81% gesteigert werden.

4.2.4 Reduktion der Messanzahl der Elastographie

Die Anzahl an validen Messungen, die dem Hersteller zufolge mindestens zehn betragen soll stellt ein weiteres Validitätskriterium dar (56). Nur bei 2% aller unzuverlässigen Messungen war

diese ausschließlich durch eine Anzahl valider Messungen unter zehn bedingt. Somit beeinflusst dieses Kriterium kaum die Gültigkeitsrate. Es stellt sich jedoch die Frage, ob durch eine Reduktion der Messanzahl von zehn auf nur fünf Messungen die Diagnostik ohne Verlust an diagnostischer Genauigkeit zeiteffizienter durchgeführt werden kann.

Daher wurde in der vorliegenden Arbeit retrospektiv das Ergebnis der Elastographie bei zehn Messungen und bei Reduktion auf fünf Messungen verglichen, orientiert an in der Literatur veröffentlichten Grenzwerten für das Vorliegen einer signifikante Fibrose und Zirrhose (n=1421) (66). Hierbei zeigte sich, dass in 89% der Fälle die Lebersteifheit als Median von zehn und von fünf Messungen anhand der oben genannten Grenzwerte in dieselbe Kategorie eingeordnet werden konnte. Setzte man voraus, dass auch beim Median der Lebersteifheit aus fünf Messungen ein Interquartilenbereich von 30% nicht überschritten wird, zeigte sich sogar eine Übereinstimmung in 94% der Fälle.

Daraufhin wurde in einer Subgruppe bei Patienten mit gültiger Elastographie und vorliegendem histologischen Ergebnis die Lebersteifheit als Median aus fünf Einzelmessungen mit den histologischen Fibrorestadien verglichen (n=109). Es zeigte sich kein Verlust der diagnostischen Genauigkeit im Gegensatz zur Lebersteifheit als Median aus zehn Einzelmessungen: bezüglich der Diagnose der signifikanten Fibrose betrug die AUROC 0.735 statt 0.714, bezüglich der Diagnose der Zirrhose 0.900 statt 0.894. Dies spricht womöglich dafür, dass eine Reduktion der Messanzahl keine Verschlechterung der diagnostischen Genauigkeit nach sich zieht. Allerdings ist die geringe Anzahl an Patienten mit F3 (n=4) und F4 (n=8) und die insgesamt kleine Patientenzahl (n=109) zu beachten.

Kettaneh et al. zeigten, dass sich die diagnostische Genauigkeit der Elastographie bezüglich der Diagnose einer Zirrhose bei drei, fünf und zehn Einzelmessungen ähnelt (59). Auch in einer Studie von Foucher et al. zeigte sich unter der Voraussetzung von mindestens fünf Einzelmessungen im Vergleich zu anderen Studien kein Verlust der diagnostischen Genauigkeit, wobei der Anteil an Patienten mit weniger als zehn Messungen bei nur 2% lag (83).

Eine mögliche Vorgehensweise für die Praxis wäre, bei einer geringen Schwankungsbreite (IQR) der ersten fünf Einzelergebnisse die Messung nach fünf gültigen Messwerten zu beenden. Bei stark schwankenden Werten oder frustrierten Messversuchen sollten insgesamt zehn gültige Einzelmessungen erlangt werden. Vorteil der Reduktion der Messungen wäre ein Zeitgewinn. Für den Einzelfall wird man durch dieses Vorgehen wohl nur minimal Zeit sparen, bei einer großen Patientenzahl summiert sich dies jedoch und insgesamt wird die Elastographie eventuell für mehr Patienten zugänglich gemacht. Andererseits muss man hier erwähnen, dass unkomplizierte Messungen, bei denen die Reduktion denkbar wäre, meist sehr rasch durchgeführt werden und

sich zeitliche Verzögerungen vor allem bei den komplizierten Messungen ergeben. Da es sich hierbei um eine rechnerische und theoretische Aussage handelt, müsste dieses Ergebnis in weiteren Studien bestätigt werden.

4.2.5 Beeinflussung der Gültigkeitsrate im Verlauf

Aufgrund der relativ hohen Ungültigkeitsrate von fast 25% und dem geringen zeitlichen Aufwand der Elastographie wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob Patienten mit einer ungültigen Messung von einer weiteren Elastographie im Verlauf profitieren (n=64). Bei 70% dieser Patienten konnte im Verlauf ein gültiges Ergebnis erzielt werden. Selbst bei hierunter vertretenen Fehlmessungen zum ersten Zeitpunkt (n=11) konnte im Verlauf bei 46% ein gültiges Ergebnis erzielt werden.

Auch bei Castera et al. zeigte sich in Verlaufsbeobachtungen bei der ersten Messung eine niedrigere Gültigkeitsrate als bei den weiteren Messungen (64). Wie oben erwähnt spielt neben Aszites, einem schmalen Interkostalraum und hohem BMI auch die Sondenposition und die Erfahrung des Untersuchers eine Rolle (55, 59, 65). Patienten, bei denen erst im Verlauf eine gültige Messung möglich ist, haben unter Umständen in der Zwischenzeit an Gewicht verloren oder eine aszitische Dekompensation war rückläufig. Darüber hinaus ist denkbar, dass eine optimale Sondenposition gewählt wurde oder der Untersucher mehr Erfahrung hatte.

Zusammenfassend lohnt es sich die Messung bei einer ungültigen Elastographie im Verlauf zu wiederholen, da mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten von einem gültigen Ergebnis profitierten.

4.3 Zusammenhänge der transienten Elastographie mit Patienteneigenschaften

4.3.1 Lebersteifheit bei chronischen Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie

Die transiente Elastographie wurde zur Einschätzung der Leberfibrose entwickelt. Dabei ist von besonderem Interesse, welche Eigenschaften der Patienten eventuell einen Einfluss auf die Lebersteifheit haben und wie sich die Ergebnisse der Elastographie in verschiedenen Patientengruppen unterscheiden. In der vorliegenden Arbeit wurde ein möglicher Einfluss der Lebererkrankung auf die Lebersteifheit bei Patienten mit gültiger Elastographie untersucht (n=1403).

Die geringste Lebersteifheit fand sich bei gesunden Patienten (4.9 kPa), gefolgt von den Diagnosen Z.n. Hepatitis C-Virus-Infektion (5.5 kPa), Hepatitis B bzw. metabolische Lebererkrankung (6.1 kPa), cholestatische Lebererkrankung (7.0 kPa), Hepatitis C (7.9 kPa), autoimmune Hepati-

tis (7.9 kPa), Koinfektion mit Hepatitis B- und C-Virus (9.1 kPa) und äthyltoxische Lebererkrankung (35.3 kPa). Patienten mit äthyltoxischer Lebererkrankung hatten eine signifikant höhere Lebersteifheit als Patienten anderer Diagnosegruppen. Die Lebersteifheit bei Patienten mit Hepatitis B bzw. Patienten ohne Lebererkrankung erwies sich im Vergleich zu Hepatitis C-Patienten als signifikant niedriger.

Die Ergebnisse der Lebersteifheit bei gesunden Patienten entsprechen bisherigen Daten. Bei Werten unter 6 kPa ist das Vorliegen einer signifikanten Leberfibrose unwahrscheinlich (86, 91, 92). Die Ursache für die signifikant höhere Lebersteifheit bei Patienten mit äthyltoxischer Lebererkrankung liegt vermutlich darin, dass sich diese Patienten oft erst bei fortgeschrittener Lebererkrankung in Behandlung begeben. Zudem besteht häufig bei Erstvorstellung erst eine kurze Phase der Abstinenz bzw. ein noch fortgesetzter Abusus. Die hierdurch hervorgerufene Hepatitis mit erhöhten Transaminasen kann eine erhöhte Lebersteifheit nach sich ziehen (87). Eine andere Erklärung bieten Nahon et al., die herausfanden, dass die Grenzwerte für $F \geq 3$ und $F4$ bei Patienten mit äthyltoxischer Lebererkrankung mit 12.9 kPa bzw. 22.6 kPa höher als bei anderen Diagnosen lagen, bei Janssens et al. lag der Grenzwert für $F \geq 3$ in einer Alltagsstudie sogar bei 17 kPa (84, 90). Möglicherweise liegt dies an den für einen äthyltoxischen Schaden typischen Veränderungen des Leberparenchyms (103).

Wang et al. konnten auf Basis der Leberhistologie bei Patienten mit Hepatitis B niedrigere Grenzwerte für das Auftreten einer signifikanten Fibrose bzw. Zirrhose als bei Patienten mit Hepatitis C nachweisen (76). Ebenso wie bei Patienten mit äthyltoxischer Lebererkrankung kann man davon ausgehen, dass sich aufgrund von ätiologie-spezifischen histologischen Veränderungen unterschiedliche Grenzwerte ergeben und die Festlegung diagnosespezifischer Grenzwerte notwendig ist (76, 103). Die relativ niedrige Lebersteifheit bei Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen, die sich jedoch den anderen Diagnosegruppen gegenüber als nicht signifikant niedriger erwies, könnte im Zusammenhang mit der langsamen Entwicklung einer Leberzirrhose, insbesondere bei Patienten mit PBC, stehen (114).

Die Unterschiede der Lebersteifheit könnten also ätiologie-spezifisch sein, aber man darf andere Einflussfaktoren nicht außer Acht lassen. Nicht nur die Fibrosierung der Leber hat Einfluss auf die Lebersteifheit: So konnte zum Beispiel der Einfluss von einem erhöhten portalvenösen Fluss postprandial nachgewiesen werden (92). Dies war zum Zeitpunkt der Datenerhebung in der vorliegenden Arbeit noch nicht bekannt, die Patienten stellten sich jedoch aufgrund von Laboruntersuchungen meist nüchtern vor. Zudem weiß man, dass im Rahmen einer akuten Hepatitis bzw. eines akuten Leberversagens sehr hohe Werte mittels Elastographie gemessen werden, die sich nach Sinken der Transaminasen wieder normalisieren (58, 62). In bisherigen Studien konnte zu-

dem herausgefunden werden, dass erhöhte Bilirubinwerte mit einer erhöhten Lebersteifheit einhergehen (87, 115, 116). Auch ein erhöhter Zentralvenendruck (ZVD) führt bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz zu einer Erhöhung der Lebersteifheit, die bei Abfall des ZVD sinkt (94, 95).

Die Lebersteifheit unterschied sich in den untersuchten Diagnosegruppen nicht immer signifikant und in der vorliegenden Arbeit wurde bei diesen Berechnungen das histologische Fibrosestadium nicht berücksichtigt, da nicht in jedem Fall entsprechende Ergebnisse vorlagen. Trotz allem sprechen die bisher veröffentlichten Daten insgesamt dafür, dass die Ermittlung von diagnosespezifischen Grenzwerten notwendig ist, weil unterschiedliche Lebererkrankungen verschiedene Veränderungen des Leberparenchyms hervorrufen.

4.3.2 Patienteneigenschaften als Einflussfaktoren auf die Werte der Lebersteifheit

4.3.2.1 Einfluss von Geschlecht, Alter, Body Mass Index, Steatose und Entzündung

Wie bereits beschrieben spielt bei der Elastographie nicht nur die Leberfibrosierung eine Rolle. Um trotz allem eine Einschätzung zur Leberfibrosierung durchführen zu können, ist die Kenntnis der anderen Einflussfaktoren und deren Beachtung bei der Interpretation der Lebersteifheit von großer Bedeutung.

Die Elastographie misst die Härte der Leber und gibt so eine Aussage über die Elastizität. Es ist vorstellbar, dass neben der Anhäufung extrazellulärer Matrix bei einer Fibrosierung auch andere Veränderungen wie Entzündungsinfiltrate, Ödeme, intrahepatische Cholestase oder Steatose einen Einfluss auf die Ausbreitung der Wellen haben (55, 58, 116). In der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen histologisch oder sonographisch nachgewiesener Steatose und der Elastographie festgestellt werden. Dies entspricht den Ergebnissen von Kim et al. und Sandrin et al. (55, 86). Auch die Theorie, dass ein Entzündungsinfiltrat die Fortleitung der Vibrationswelle verändert, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. In der Literatur wird der Einfluss des histologischen Entzündungsgrades kontrovers diskutiert (55, 60, 61, 69, 72, 93). Diese Unterschiede werden möglicherweise durch verschiedene statistische Verfahren und verschiedene Scores zur Beurteilung der Entzündungsaktivität verursacht.

Auch der Einfluss von Alter, Geschlecht und BMI auf die Elastographie wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht. Frauen hatten in der untersuchten Population eine signifikant niedrigere Lebersteifheit als Männer (6.3 vs. 7.5 kPa). Dies wurde u.a. von Roulot et al. bereits in der Vergangenheit beschrieben (91). Der fibrosehemmende Effekt von Östrogen erklärt möglicherweise

die niedrigere Lebersteifheit bei Frauen (117). In der Literatur wird der Einfluss des Geschlechts auf die Lebersteifheit jedoch kontrovers diskutiert (91, 96-98). Möglicherweise stellen sich Frauen auch häufiger zu Vorsorgeuntersuchungen vor und begeben sich damit in früherem Krankheitsstadium in ärztliche Behandlung.

Patienten mit einem höheren BMI zeigten eine signifikant höhere Lebersteifheit. Dies ist gut vereinbar mit den von Roulot et al. beschriebenen höheren Werten der Lebersteifheit beim metabolischen Syndrom, da das metabolische Syndrom zu einer Leberverfettung mit konsekutiver Fibrosierung führen kann (91).

Auch das Alter korrelierte positiv mit Werten der Elastographie, bei einem Alter über 52.1 Jahren ergaben sich signifikant höhere Werte der Lebersteifheit als bei jüngeren Patienten. Ein höheres Alter ist mit einer längeren Krankheitsdauer und dem Fortschreiten der Lebererkrankung verknüpft. Sirli et al. konnten hingegen keinen Einfluss des Alters auf die Ergebnisse der Elastographie feststellen (99). Dies könnte damit zusammenhängen, dass sich in der vorliegenden Arbeit der Einfluss von Alter, BMI und Geschlecht beim multiplen Testen nicht als signifikant erwiesen hat. Der Einfluss von folgenden Laborparametern stellte sich in der multiplen univariaten Analyse als unabhängig heraus: ALT, AST, GGT, Thrombozyten, Quickwert und Albumin.

4.3.2.2 Einfluss von Transaminasen

Betrachtet man die Transaminasen, so konnte man in dieser Arbeit eine hochsignifikante, positive, wenn auch geringe Korrelation zur Elastographie feststellen. Patienten mit dreifach erhöhter ALT bzw. AST zeigten signifikant höhere Werte der Lebersteifheit. In der multiplen univariaten Analyse ergab sich nach Logarithmieren von AST und ALT, dass ein Anstieg der AST um das Zehnfache zu einem Anstieg der Lebersteifheit um 34.6 kPa, der zehnfache Anstieg der ALT hingegen zu einem Abfall der Lebersteifheit um 24.5 kPa führte.

Arena et al. beschrieben, dass bei Patienten mit akuter viraler Hepatitis eine hohe Lebersteifheit gemessen wurde, die sich nach Absinken der Transaminasen wieder normalisierte (58). Coco et al. zeigten eine signifikant höhere Lebersteifheit bei Patienten mit einer ALT über 300 U/l (62). Auch Fung et al. zeigten eine positive Korrelation zwischen AST bzw. ALT und der Elastographie (118). Eine mögliche Erklärung ist die bereits erwähnte Theorie, dass sich die Elastographie durch Entzündungsinfiltration oder Gewebsödeme verändert (58).

Die Korrelation von AST und Elastographie wird also durch die Literatur bestätigt, der negative Zusammenhang zwischen ALT und Elastographie widerspricht jedoch den bereits veröffentlichten Daten und erscheint paradox. Weder bei akuter Hepatitis noch bei fortgeschrittener Leberer-

krankung - beides Zustände, die zu einer erhöhten Lebersteifheit führen - sind isoliert sinkende Werte der ALT denkbar. Die Ursache für dieses Ergebnis bleibt ungeklärt. Es zeigten sich keine Ausreißer, die dieses Ergebnis erklären konnten und zudem lag die Lebersteifheit bei Patienten mit dreifach erhöhter ALT signifikant höher als bei niedrigen Werten der ALT. Kritisch ist hier anzumerken, dass trotz relativ geringem Bestimmtheitsmaß (R^2) auch nach der Logarithmierung die multiple lineare Regression durchgeführt wurde.

Grundsätzlich sollte die Elastographie bei Patienten mit entzündlichem Schub einer chronischen Lebererkrankung mit transienter, deutlicher Erhöhung der Transaminasen nach Absinken bzw. Normalisierung der Transaminasen wiederholt werden, um eine valide Aussage über das Fibrostadium zu erhalten.

4.3.2.3 Einfluss von Cholestaseparametern

Neben dem Einfluss der Leberenzyme AST und ALT wurde in dieser Arbeit zudem der Einfluss von biochemischen Cholestaseparametern wie Bilirubin, AP und GGT auf die Elastographie untersucht. Sowohl bei dreifach erhöhter GGT und AP als auch bei einer Erhöhung von Bilirubin über 2.0 mg/dl waren die Werte der Lebersteifheit signifikant höher als bei den Vergleichsgruppen. Am deutlichsten zeigte sich ein Einfluss der GGT, der auch in der multiplen univariaten Analyse signifikant war: Bei einem zehnfachen Anstieg der GGT stieg die Lebersteifheit um 9.0 kPa an.

Ein positiver Zusammenhang zwischen Elastographie und Bilirubin, AP und GGT wurde in mehreren Studien beschrieben (87, 115, 118). In einer Studie von Millonig et al. stiegen die Werte der Elastographie im Tiermodell bei einer extrahepatischen Cholestase an und fielen nach Legen einer biliären Drainage rasch ab - vermutlich ist neben dem hydrostatischen Druck eine Entzündung oder ein Ödem hierfür ursächlich (116). Corpechot et al. zeigten bei Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen einen hohen Grenzwert für die Diagnose einer Zirrhose (79). Eventuell ist hierfür eine intrahepatische Cholestase verantwortlich.

Eine erhöhte GGT spricht jedoch nicht immer nur für eine Cholestase. Sie ist auch bei Fett- oder Stauungsleber und toxischen Erkrankungen ebenso wie bei fortgeschrittener Lebererkrankung erhöht. In der vorliegenden Arbeit zeigten Patienten mit cholestatischen Erkrankungen wie PSC oder PBC keine signifikant höhere Lebersteifheit als andere Diagnosegruppen, sondern tendenziell niedrigere Werte. Die Patientenzahl in diesen Diagnosegruppen war jedoch verhältnismäßig klein ($n=159$), der Anteil an Frauen hoch (86%) und wie oben erwähnt schreitet die Leberfibrosierung bei diesen Patienten langsam fort (114). Auch das Ausmaß der Cholestase ist sehr unter-

schiedlich. Vor allem die PBC zeigt sich häufig als Frühstadium mit nur relativ geringer Cholestase.

Zusammenfassend ist bei einer Cholestase die Lebersteifheit kritisch zu interpretieren und eine Wiederholung der Elastographie nach Normalisierung der Cholestaseparameter zu empfehlen.

4.3.2.4 Einfluss von Albumin, Thrombozyten, Quick-Wert und Milzgröße

Die Lebersteifheit nahm in der vorliegenden Arbeit mit sinkender Thrombozytenzahl, sinkendem Albuminwert und Quickwert unabhängig von anderen Laborwerten, BMI, Geschlecht und Alter zu. Damit werden Ergebnisse von Fung et al., die eine negative Korrelation zwischen Elastographie und Albuminwerten bzw. Thrombozytenzahlen feststellten, bestätigt (118). Die steigende Lebersteifheit bei sinkender Thrombozytenzahl, sinkendem Albumin- und Quickwert ist durch das Fortschreiten der Lebererkrankung zu erklären. Fortschreitende Lebererkrankungen sind charakterisiert durch eine abnehmende Produktion von Proteinen wie Albumin und Gerinnungsfaktoren in der Leber und sinkenden Thrombozytenzahlen aufgrund des erhöhten portalen Drucks mit Splenomegalie und Blutpooling in der Milz.

In einer weiteren Berechnung zeigte sich zudem, dass das sonographisch festgestellte Milzvolumen mit der Lebersteifheit korrelierte. Bei ansteigenden Volumina kam es zu einem Anstieg der Lebersteifheit. Auch dies ist im Rahmen des Fortschreitens der Lebererkrankung zu erklären.

Giannini et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen der Platelet Count/Spleen Diameter Ratio und dem Auftreten von Ösophagusvarizen als Komplikation der Leberzirrhose (119). Bei Kazemi et al. stellte sich heraus, dass die Elastographie im Vergleich zur Platelet Count/Spleen Diameter Ratio einen besseren Vorhersagewert bezüglich Ösophagusvarizen hat (101). Dies stellt eine indirekte Bestätigung des Zusammenhangs zwischen Milzvolumen und Elastographie dar und entspricht damit der positiven Korrelation zwischen sonographisch gemessenem Milzvolumen und Werten der Elastographie in der vorliegenden Arbeit, auch wenn es sich um einen univariaten Zusammenhang handelte.

Zusammenfassend zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Elastographie und drei wichtigen Laborparameter für eine fortgeschrittene Lebererkrankung bzw. dem Milzvolumen als Zeichen der zunehmenden Leberfibrose.

4.4 Vergleich der transienten Elastographie mit nicht-invasiven und invasiven Methoden zur Fibrosediagnostik

4.4.1 Vergleich von transientser Elastographie und Leberhistologie

4.4.1.1 Zirrhose in Leberhistologie und transientser Elastographie

Die transiente Elastographie wurde entwickelt, um das Fibrosestadium nicht-invasiv festzustellen. In der vorliegenden Arbeit wurde die Elastographie mit dem histologischen Fibrosestadium verglichen und die diagnostische Genauigkeit der Elastographie zur Detektion einer signifikanten Fibrose oder Zirrhose berechnet. Der Vergleich zwischen histologischem Fibrosestadium und Elastographie fand bei 109 Patienten statt. Die Mehrheit der Patienten zeigten ein Fibrosestadium F0-F1 (58%; F0, n=11; F1, n=52; F2, n=34; F3, n=4; F4, n=8). Es handelte sich in den meisten Fällen um Patienten mit Hepatitis C (45%) und Hepatitis B (17%), die restlichen Patienten hatten chronische Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie. Eine positive Korrelation zwischen Elastographie und Leberbiopsie wurde bestätigt ($K=0.406$, $p<0.001$). Der Grenzwert für das Vorliegen einer Zirrhose (F4) lag bei den untersuchten Patienten bei 9.4 kPa (Se 88%, Sp 78%, AUROC 0.894). Folge des niedrigen Grenzwertes bei 9.4 kPa ist einerseits ein hoher negativer Vorhersagewert von 99% und andererseits ein niedriger positiver prädiktive Wert von 24%. Dieser Grenzwert lag deutlich niedriger als in anderen Studien. Ziol et al. ermittelten bei 327 Patienten mit Hepatitis C einen Grenzwert von 14.6 kPa (AUROC 0.97, Se 86%, Sp 96%) (69). Ganne-Carrie et al. berechneten bei 775 Patienten mit verschiedenen chronischen Lebererkrankungen einen Grenzwert von 11.7 kPa (AUROC 0.95, Se 91%, Sp 87%) (82). Foucher et al. zeigten bei 758 Patienten mit Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie einen Grenzwert von 17.6 kPa (AUROC 0.96, Se 77%, Sp 97%) (83). In der Metaanalyse von Friedrich-Rust et al. wurde ein Grenzwert von 13.01 kPa ermittelt (AUROC 0.94) (66).

Die Vergleichbarkeit mit den anderen Studien ist aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit histologischem Fibrosestadium F4 (n=8) eingeschränkt. Ursächlich hierfür ist, dass die Diagnose einer Zirrhose aufgrund klinischer Parameter und der Sonographie gut zu stellen ist und somit auf eine Biopsie im Ambulanzalltag häufig verzichtet werden kann.

4.4.1.2 Signifikante Fibrose in Leberhistologie und transientser Elastographie

Der optimale Grenzwert für die Diagnose einer signifikanten Fibrose ($F\geq 2$) lag bei den beschriebenen Patienten bei 7.25 kPa (AUROC 0.714). Mit diesem Grenzwert konnte eine signifikante

Fibrose bei 61% der Patienten richtig vorausgesagt werden (PPW) und in 73% richtig ausgeschlossen werden (NPW).

Grenzwerte für $F \geq 2$ wurden in der Vergangenheit in zahlreichen Studien durch Vergleich von Elastographie und Leberbiopsie untersucht. Ziol et al. ermittelten bei 327 Patienten mit Hepatitis C einen Grenzwert von 8.8 kPa (AUROC 0.79, Se 56%, Sp 91%) (69). Foucher et al. ermittelten bei 758 Patienten mit Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie einen Grenzwert von 7.2 kPa (AUROC 0.80, Se 64%, Sp 85%) (83). Diese recht unterschiedlichen Ergebnisse zeigten sich auch bei Friedrich-Rust et al., die in einer Metaanalyse einen Grenzwert von 7.65 kPa angaben (AUROC 0.84) (66).

Der Grenzwert der vorliegenden Arbeit liegt im Bereich bisheriger Veröffentlichungen. Die diagnostische Genauigkeit lag jedoch mit einer AUROC von 0.714 niedriger als in anderen Studien. Nur bei Nahon et al. war die AUROC mit 0.68 geringer, wobei die Autoren die mangelnde Größe der Leberproben hierfür verantwortlich machten (73). In der vorliegenden Arbeit wurde jedoch eine Mindestanzahl von zehn Portalfeldern gefordert, sodass der Vergleich bei 38% der Patienten aufgrund einer mangelhaften Biopsie (weniger als zehn Portalfelder, Fehlpunktion) nicht durchgeführt wurde. Andere Studien hingegen legten keine Mindestanzahl an Portalfeldern fest und es ergab sich keine niedrigere diagnostische Genauigkeit (60, 71, 120). Ebenso haben frühere Studien nicht immer die erforderlichen Validitätskriterien der Elastographie erfüllt (74, 82, 89).

Auch der Zeitraum zwischen Leberbiopsie und Elastographie von maximal zwei Jahren scheint keinen Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit zu haben, da sich in der Subgruppe von in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten mit Durchführung von Leberbiopsie und Elastographie am selben Tag ähnliche Werte für die diagnostische Genauigkeit ergaben ($F \geq 2$ 0.692, $F4$ 0.873, $n=69$). Die Ursache könnte jedoch in der heterogenen Zusammensetzung der untersuchten Population liegen. Die Beurteilung der Histologie erfolgte aufgrund der variierenden Ätiologien anhand von unterschiedlichen Scores und im Nachhinein erfolgte eine Reklassifizierung angelehnt an die Klassifikation von Desmet und Scheuer (21). Die Notwendigkeit von ätiologiespezifischen Grenzwerten aufgrund von unterschiedlichen Leberparenchymveränderungen mit Auswirkung auf die Lebersteifheit wurde bereits erörtert. Zudem ist denkbar, dass sich aufgrund von unterschiedlichen Pathologen und Elastographie-Untersuchern im Ambulanzalltag Variabilitäten ergeben. Es ist bekannt, dass aufgrund von Stichproben- und Beurteilungsfehlern der Status der Leberbiopsie als Goldstandard nicht unantastbar ist (34-37). All diese Faktoren können Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie gemessen am Goldstandard Le-

berbiopsie haben, sind jedoch typisch für eine Verwendung dieser Diagnostika im Alltag unter Nichtstudienbedingungen.

Zusammenfassend ist die Korrelation zwischen Fibrosierungsgrad und Elastographie auch in der vorliegenden Arbeit unter Alltagsbedingungen gegeben, ist aber ebenso wie die diagnostische Genauigkeit geringer als unter Studienbedingungen.

4.4.1.1 Bedeutung der Anzahl an Portalfeldern für die transiente Elastographie

Bei 38% der Leberbiopsien konnte aufgrund von einer Portalfeldanzahl unter zehn bzw. einer Fehlpunktion kein Vergleich mit der Elastographie durchgeführt werden. Um einen möglichen Einfluss der Portalfeldanzahl auf die Höhe der Lebersteifheit zu evaluieren, erfolgte der Vergleich der histologischen Fibrorestadien mit der Elastographie im Hinblick auf die Anzahl der Portalfelder (n=353). Interessanterweise zeigte sich bei der fortgeschrittenen Fibrose F3 tendenziell bei einer geringeren Anzahl von Portalfeldern eine höhere Lebersteifheit. Dies stützt die These, dass je weniger Portalfelder zur Beurteilung zur Verfügung stehen das Ausmaß der Fibrosierung umso wahrscheinlicher unterschätzt wird (110). Die Elastographie könnte in diesen Fällen ein aussagekräftigeres Ergebnis als die Histologie liefern. Aufgrund der fehlenden Signifikanz und geringen Fallzahlen bleibt dies im Rahmen dieser Arbeit jedoch eine Vermutung, die in der Zukunft durch Studien mit größeren Fallzahlen gestützt werden muss.

4.4.2 Transiente Elastographie im Vergleich mit Sonographie und APRI-Score

Der Status der Leberbiopsie als Goldstandard der Leberfibrosediagnostik wird aufgrund einer Vielzahl von Gründen wie beispielsweise dem Stichprobenfehler zunehmend angezweifelt (34-37). In der vorliegenden Arbeit wurde daher betrachtet, inwieweit anhand der Kenntnis nicht-invasiver Methoden (Sonographie, Elastographie, APRI-Score) die Leberfibrose eingeschätzt werden kann und welche Rolle dabei der Elastographie zukommt.

Zunächst erfolgte der Vergleich der einzelnen Methoden mit der Leberbiopsie: Bezüglich der Diagnose einer signifikanten Fibrose ($F \geq 2$) waren alle Methoden spezifischer als sensitiv (Sensitivität/Spezifität: Elastographie 55%/74%, Sonographie 49%/88%, APRI 28%/94%). Hierbei zeigte sich die Elastographie sensitiver, aber weniger spezifisch als Sonographie und APRI-Score. Bezüglich der Diagnose einer Zirrhose ($F=4$) war mit allen Methoden ein Ausschluss sicherer möglich als ein Beweis (Sensitivität/Spezifität: Elastographie 53%/91%, Sonographie 59%/87%, APRI 34%/96%). Zusammenfassend zeigte sich im Nachweis einer signifikanten Fi-

brose die Elastographie, im Nachweis einer Zirrhose die Sonographie sensitiver, bei allerdings in beiden Fällen geringer Sensitivität. Die höchste Spezifität erreichte jeweils der APRI-Score.

Die Sonographie hat bereits in früheren Studien hinsichtlich des Nachweises einer fortgeschrittenen Fibrose oder Zirrhose eine geringe Sensitivität bei hoher Spezifität gezeigt (121). Eine Zirrhose kann sonographisch zu 90% richtig diagnostiziert werden (122). Dennoch sind der Sonographie Grenzen gesetzt. Die Frühdiagnostik der Fibrose gelingt nicht immer und selbst eine weit fortgeschrittene Zirrhose kann in manchen Fällen, beispielsweise bei kleinknotiger Zirrhose, nicht eindeutig erkannt werden. Der APRI-Score erwies sich in früheren Studien vor allem bei Hepatitis C-Patienten als geeignetes Instrument zur Diagnose einer signifikanten Fibrose (Sensitivität 41%, Spezifität 95%) und Zirrhose (Sensitivität 57%, Spezifität 93%) (49). Die Elastographie zeigte in der Vergangenheit eine Sensitivität von 70% und Spezifität von 84% für die Diagnose $F \geq 2$ und eine Sensitivität von 87% und Spezifität von 91% für die Diagnose $F=4$ (68). Im Vergleich zwischen APRI-Score und Elastographie zeigte sich die diagnostische Genauigkeit auf Basis der Leberbiopsie bei der Elastographie höher als beim APRI-Score (88, 100). Bei Castera et al. lag die AUROC von Elastographie und APRI-Score in einem ähnlichen Bereich, wobei die Elastographie etwas besser abschnitt (60). Bei Wang et al., die den Zusammenhang zwischen Elastographie und Sonographie untersuchten, zeigte sich eine höhere diagnostische Genauigkeit bei der Elastographie im Vergleich zur Sonographie und keine signifikante Steigerung dieser bei Kombination der beiden Verfahren (76).

Eventuell fallen in der vorliegenden Arbeit Sensitivität und Spezifität der nicht-invasiven Methoden im Vergleich zur Histologie aufgrund der Rahmenbedingungen geringer aus als in anderen Studien. Hierzu zählt, dass unterschiedliche Untersucher die Methoden angewandt haben und die Histologie nicht immer zeitnah gewonnen wurde oder den Kriterien von Schirmacher et al. entsprachen (21).

In der betrachteten Patientengruppe wurde eine Leberbiopsie bei weniger als einem Drittel der Patienten durchgeführt (27%). Im Gegensatz dazu wurde bei 62% eine Sonographie durchgeführt und der APRI-Score konnte sogar bei 85% der Patienten berechnet werden. Dies legt nahe, auch die Übereinstimmung der nicht-invasiven Methoden untereinander zu überprüfen und eventuell aus der Kombination der Methoden Schlüsse über den Fibrosierungsgrad zu ziehen. Wurden jeweils zwei nicht-invasive Methoden miteinander verglichen, d.h. Sonographie vs. APRI-Score, APRI-Score vs. Elastographie und Sonographie vs. Elastographie, zeigte sich die höchste Übereinstimmungsrate bei der Frage ob eine Zirrhose vorliegt oder nicht bei der Kombination von Elastographie und APRI-Score (89%). Bei der Frage nach dem Vorliegen einer signifikanten Fibrose ergab sich hingegen die höchste Übereinstimmungsrate bei der Kombination

von Sonographie und APRI-Score (79%). Kombinierte man alle drei Untersuchungen, erreichte man eine Übereinstimmung der diagnostischen Aussage bezüglich einer Zirrhose in 76% und bezüglich einer signifikanten Fibrose in 65%.

Zusammenfassend kann man vermuten, dass durch die Kombination mehrerer nicht-invasiver Methoden die Diagnose einer signifikanten Fibrose oder Zirrhose in den meisten Fällen als sicher anzunehmen ist, wenn alle Methoden übereinstimmend in dieselbe Richtung weisen. Dies trifft sowohl bei der Diagnose einer signifikanten Fibrose als auch bei der einer Zirrhose in mehr als der Hälfte der Fälle zu. Stimmen zwei Untersuchungen überein, so ist auf Basis der vorliegenden Daten keine eindeutige Aussage zu treffen. Eine Überprüfung dieser Vermutung durch den Vergleich der Kombination aller beschriebenen nicht-invasiven Methoden und den histologischen Fibrotestadien konnte in der vorliegenden Arbeit aufgrund einer kleinen Fallzahl nicht durchgeführt werden und sollte in weiteren Studien stattfinden.

4.5 Kritikpunkte an der vorliegenden Arbeit und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde eine große Anzahl von Patienten betrachtet, die den tatsächlichen Ambulanzalltag widerspiegelt. Daraus ergaben sich Bedingungen, die eine Einschränkung der Aussagekraft der einzelnen Ergebnisse zur Folge haben könnten:

Die jeweiligen Untersuchungen wurden von verschiedenen Untersuchern mit unterschiedlichem Erfahrungshintergrund durchgeführt. Eine Verblindung bezüglich der Ergebnisse von Histologie und Abdomensonographie fand nur eingeschränkt statt. Die Stadieneinteilung der Fibrosierung in der Histologie wurde aufgrund der heterogenen Diagnosen der Patienten nicht einheitlich durchgeführt und eine Vereinheitlichung erfolgte im Nachhinein. Die Zeiträume zwischen Elastographie, Leberbiopsie, Sonographie und Labor variierten. Nicht jeder Patient wurde mit jedem diskutierten diagnostischen Verfahren untersucht, so dass ein multiples Testen nur eingeschränkt möglich war. Kürzlich wurde zudem der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Lebersteifheit nachgewiesen, der in der vorliegenden Arbeit noch nicht berücksichtigt werden konnte.

Nur unter streng standardisierten Studienbedingungen spielen die hier beschriebenen Probleme keine Rolle. Bei der Anwendung der Elastographie im Alltag sieht man sich jedoch genau mit diesen Problemen konfrontiert.

Die Leberbiopsie wird auch in Zukunft ein unverzichtbares Diagnostikum sein, um beispielsweise eine unklare Leberwerterhöhung weiter abzuklären. Auch die Therapieentscheidung bei chronischer Hepatitis B oder C kann vom Fibrotestadium abhängig sein und damit vom Ergebnis der

Leberbiopsie oder einer Kombination von Elastographie mit anderen nicht-invasiven Methoden, wenn deren Wert in weiteren Studien validiert wird.

Auf dem Gebiet der Elastographie bedarf es der Erstellung von Leitlinien und weiteren Untersuchungen bezüglich ätiologiespezifischer Grenzwerte und der Differenzierung weiterer möglicher Einflussfaktoren. Auf diesem Weg könnte die Elastographie die Forderungen an ein nicht-invasives Diagnostikum fortgeschrittener Leberparenchymveränderungen erfüllen. Betrachtet man nochmals die bereits in der Einleitung erwähnten Forderungen an einen idealen Fibrosemarker: er sollte nicht-invasiv und spezifisch für die Leberfibrose sein und sensitiv auf Fibrogenese und Fibrinolyse reagieren; des Weiteren sollte dieser Fibrosemarker durch einfache Handhabung und Reproduzierbarkeit charakterisiert und schnell durchzuführen sein (14, 43) - so kann man die transiente Elastographie wie folgt einstufen:

Es handelt sich um eine nicht-invasive Untersuchung mit einfacher Handhabung, die schnell durchzuführen und reproduzierbar ist. Bei Beachtung von klinischen und laborchemischen Parametern ist die Elastographie überdies spezifisch für die Leberfibrose.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Chronische Lebererkrankungen führen unabhängig von ihrer Ätiologie zur Fibrosierung des Lebergewebes. Das Ausmaß der Fibrosierung ist für das weitere therapeutische und diagnostische Vorgehen von großer Bedeutung. Die transiente Elastographie (FibroScan®, echoSens®, Paris) stellt eine direkte, nicht-invasive Methode zur Messung der Lebersteifheit dar. In der Vergangenheit wurde festgestellt, dass mit diesem Verfahren eine signifikante Fibrose und Zirrhose diagnostiziert werden kann. Die vorliegende Arbeit untersuchte den Einsatz der Elastographie im Alltag unter Nichtstudienbedingungen bei 1850 Patienten.

Methodik und Ziele: 1850 Patienten mit Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie wurden mittels transienter Elastographie untersucht. Patientendaten wie Alter (n=1850), BMI (n=772) und Ergebnisse von Leberhistologie (n=497), Abdomensonographie (n=1151) sowie Laborparameter und APRI-Score (n=1580) wurden erhoben. Die Daten wurden statistisch ausgewertet zur: a) Bestimmung der Gültigkeitsrate der Elastographie und deren Einflussfaktoren, b) zur Evaluierung von Zusammenhängen zwischen der Elastographie und anderen Methoden zur Fibroseinschätzung (Leberhistologie, Sonographie und APRI-Score) sowie c) zur Beschreibung von möglichen Einflussfaktoren auf die Höhe der Lebersteifheit abseits der Leberfibrose.

Ergebnisse: In 76% der Fälle konnte ein valides Ergebnis mit der Elastographie erzielt werden. In 24% (n=447) war die Elastographie ungültig (4% Fehlmessungen, 20% unzuverlässige Messungen). In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem BMI über 30 kg/m² ein fast fünffach erhöhtes Risiko für eine ungültige Messung haben. Patienten mit initial ungültiger Elastographie profitierten zu 70% von einer zweiten Messung im Verlauf. Männer, Patienten mit BMI über 30 kg/m², Alter über 52.1 Jahren, erhöhten Transaminasen, Cholestaseparametern und verminderten Thrombozyten, Albumin und Quick zeigten höhere Werte der Lebersteifheit. Der Einfluss auf die Höhe der Lebersteifheit von AST, ALT und GGT als Zeichen der Krankheitsaktivität und Thrombozyten, Albumin und Quick als Zeichen der fortgeschrittenen Erkrankung erwies sich als unabhängig.

Für die unterschiedlichen Lebererkrankungen ergaben sich folgende Werte der Lebersteifheit: Hepatitis C 7.9 kPa (n=344), Z.n. Hepatitis C 5.5 kPa (n=72), Hepatitis B 6.1 kPa (n=222), cholestatische Lebererkrankungen 7.0 kPa (n=137), Koinfektion (HBV/HCV bzw. HBV/HDV) 9.1 kPa (n=15), AIH 7.9 kPa (n=59), äthyltoxische Lebererkrankung 35.3 kPa (n=31), metabolische

Lebererkrankung 6.1 kPa (n=45), Patienten nach Lebertransplantation 7.4 kPa (n=119) und Patienten ohne Lebererkrankung 4.9 kPa (n=52). Die Erarbeitung ätiologiespezifischer Grenzwerte scheint notwendig zu sein.

Es stellte sich heraus, dass eine Reduktion der Messanzahl von zehn auf fünf Einzelmessungen keine Einschränkung der diagnostischen Genauigkeit nach sich zog und in bis zu 94% dieselbe Einstufung der Lebersteifheit erfolgte.

Im Rahmen dieser Studie wurden weitere nicht-invasive diagnostische Verfahren zum Nachweis einer signifikanten Fibrose bzw. Zirrhose eingesetzt. Die Ergebnisse der Elastographie korrelierten positiv mit der sonographischen Fibroseinschätzung und dem APRI-Score. Durch die Kombination nicht-invasiver Methoden (Sonographie, APRI-Score und transiente Elastographie) konnte bei den untersuchten Patienten in 76% eine Diagnose bezüglich des Vorliegens einer Zirrhose, in 65% bezüglich des Vorliegens einer signifikanten Fibrose gestellt werden.

In einer Subgruppe (n=109) konnten die Ergebnisse der Elastographie mit dem Fibrotestadium der Leberbiopsie verglichen werden. Für die Diagnose einer signifikanten Fibrose (Fibrotestadium F2-4) und einer Zirrhose (Fibrotestadium F4) ergaben sich Grenzwerte von 7.25 kPa (AUROC 0.714) bzw. 9.4 kPa (AUROC 0.894).

Ausblick: Die transiente Elastographie stellt insgesamt eine valide nicht-invasive Methode zur Einschätzung der Leberfibrosierung dar. Sie ist vor allem zum Ausschluss einer Zirrhose gut geeignet (NPW 95%). Erhöhte Werte erlauben per se jedoch noch keine sichere Aussage hinsichtlich des Fibrotestadiums, sondern erfordern die Interpretation des Ergebnisses unter Berücksichtigung der Klinik sowie auch laborchemischer Parameter und Patienteneigenschaften. Die Grenzwerte zum Nachweis bzw. Ausschluss einer signifikanten Fibrose bzw. Zirrhose sollten in Abhängigkeit von der Ätiologie der chronischen Lebererkrankung validiert werden. Verlaufsbeurteilungen erhöhen die diagnostische Sicherheit und erlauben eine Abschätzung der Fibroseentwicklung.

6 Abkürzungen

AAR	Aspartate Aminotransferase to Alanine Aminotransferase Ratio
AIH	Autoimmune Hepatitis
ALT	Alaninaminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
APRI	AST-to-platelet-ratio-index
ARFI	Acoustic Radiation Force Imaging
ASPRI	Age Spleen Platelet Ratio Index
AST	Aspartataminotransferase
ASQ	Acoustic Structure Quantification
AUROC	Area under the ROC-Kurve
BMI	Body Mass Index
CHB	Chronische Hepatitis B
CHC	Chronische Hepatitis C
CVK	Campus Virchow Klinikum
ER	Erfolgsrate
F0	Keine Fibrose
F1	milde Fibrose
F2	mäßige Fibrose
F3	schwere Fibrose
F4	Zirrhose
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GW	Grenzwert
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Carcinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HDV	Hepatitis D-Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilenbereich
KI	95% Konfidenzintervall
LE	Lebererkrankung
LS	Lebersteifheit
LS ₅	Lebersteifheit bei 5 Messwerten
LS ₁₀	Lebersteifheit bei 10 Messwerten
LTX	Lebertransplantation
n	Anzahl
NPW	Negativer prädiktiver Wert
NV	Anzahl valider Messungen
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
p	Fehlerwahrscheinlichkeit
PBC	Primäre biliäre Zirrhose
PF	Portalfelder
PPW	Positiver prädiktiver Wert
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
ROC	Receiver Operating Characteristics
Se	Sensitivität
Sp	Spezifität
SW	Spannweite (Minimum-Maximum)
TE	transiente Elastographie
TPZ	Thromboplastinzeit, Quickwert
Z.n.	Zustand nach
ZVD	Zentralvenendruck

7 Anhang

Tabelle 44: Eigenschaften der Patienten mit mindestens einer gültigen Elastographie-Messung (n=1772)

	n	Median und IQR
Alter [Jahre]	1772	52 (42-62)
BMI [kg/m ²]	772	24.5 (22.2-27.1)
Männer	885	
ALT [U/l]	1506	37 (23-68)
AST [U/l]	1510	35 (26-54)
GGT [U/l]	1481	46 (22-100)
AP [U/l]	1445	76 (59-104)
Albumin [g/dl]	774	4.4 (4.1-4.6)
Kreatinin [mg/dl]	1019	0.84 (0.72-0.99)
Bilirubin [mg/dl]	1052	0.7 (0.5-1.0)
Quick [%]	899	96 (86-103)
INR	890	1.03 (0.98-1.11)
Thrombozyten [/nl]	1501	210 (160-255)

Tabelle 45: Ätiologie der Lebererkrankung bei Patienten mit mindestens einer gültigen Elastographie-Messung (n=1772)

Ätiologie	n
Chronische Hepatitis C	422
Z.n. Hepatitis C	91
Chronische Hepatitis B	268
Cholestatische LE	154
Koinfektion	18
Autoimmune Hepatitis	72
Äthyltoxische LE	39
Z.n. Lebertransplantation	185
Metabolische LE	54
Keine Lebererkrankung	67
Andere	402

n, Anzahl; **LE**, Lebererkrankung.

Tabelle 46: Multiple univariate Analyse von Einflussfaktoren auf die Ungültigkeitsrate der Elastographie – Eigenschaften der 255 Patienten

Alter [Jahre]	53 (43-65)
BMI [kg/m ²]	24.1 (22.0-27.0)
ALT [U/l]	38 (25-75)
AST [U/l]	41 (28-66)
GGT [U/l]	53 (28-121)
AP [U/l]	82 (64.115)
Albumin [g/dl]	4.3 (4.0-4.5)
Kreatinin [mg/dl]	0.82 (0.71-0.97)
Bilirubin [mg/dl]	0.7 (0.5-1.1)
Quick [%]	94 (84-103)
INR	1.04 (0.98-1.13)
Thrombozyten [/nl]	195 (143-251)
Männer	n=118 (46%)
<i>Elastographie</i>	
gültig	n=208
unzuverlässig	n=33
Fehlmessung	n=14

Tabelle 47: Multiple univariate Analyse von Einflussfaktoren auf die Ungültigkeitsrate der Elastographie – Ätiologie der Lebererkrankung (n=255)

Ätiologie	n
Chronische Hepatitis C	70
Z.n. Hepatitis C	4
Chronische Hepatitis B	30
Cholestatische LE	17
Koinfektion	1
Autoimmune Hepatitis	2
Äthyltoxische LE	16
Z.n. Lebertransplantation	34
Metabolische LE	5
Keine Lebererkrankung	3
Andere	73

n, Anzahl; **LE**, Lebererkrankung.

Tabelle 48: Multiple univariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Elastographie – Eigenschaften der 208 Patienten

Alter [Jahre]	53 (43-64)
BMI [kg/m ²]	23.8 (21.5-26.4)
ALT [U/l]	40 (25-76)
AST [U/l]	42 (28-66)
GGT [U/l]	53 (27-122)
AP [U/l]	82 (63-113)
Albumin [g/dl]	4.3 (4.31-4.5)
Kreatinin [mg/dl]	0.79 (0.68-0.95)
Bilirubin [mg/dl]	0.7 (0.5-1.0)
Quick [%]	95 (84-103)
INR	1.04 (0.98-1.13)
Thrombozyten [nl]	200 (147-256)
Lebersteifheit [kPa]	8.0 (5.6-16.8)
Männer	n=96

Tabelle 49: Multiple univariate Analyse der Einflussfaktoren auf die Elastographie – Ätiologie der Lebererkrankung (n=208)

Ätiologie	n
Chronische Hepatitis C	59
Z.n. Hepatitis C	4
Chronische Hepatitis B	25
Cholestatische LE	16
Koinfektion	1
Autoimmune Hepatitis	2
Äthyltoxische LE	9
Z.n. Lebertransplantation	25
Metabolische LE	3
Keine Lebererkrankung	3
Andere	61

n, Anzahl; **LE**, Lebererkrankung.

Tabelle 50: Eigenschaften der Patienten im Vergleich von Histologie und Elastographie bei modifizierten Gültigkeitskriterien

	A	B	C	D
n	69	74	111	113
Alter [Jahre]	46 (35-55)	45 (33-52)	46 (37-54)	46 (36-54)
BMI [kg/m ²]	23.7 (22.9-25.0)	22.9 (22.2-24.1)	23.1 (22.0-24.9)	23.6 (22.1-25.4)
Lebersteifheit [kPa]	n=11 6.8 (5.5-9.4)	n=19 6.9 (5.6-10.0)	n=29 6.8 (5.3-9.0)	n=31 6.8 (5.4-9.2)
Männer	n=38	n=37	n=58	n=58
<i>Ätiologie der Lebererkrankung</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>
Chronische Hepatitis C	35	35	51	51
Z.n. Hepatitis C	1	0	2	2
Chronische Hepatitis B	10	15	19	20
Cholestatische LE	1	4	4	4
Koinfektion	1	0	1	1
Autoimmune Hepatitis	2	1	3	4
Äthyltoxische LE	0	0	0	0
Z.n. Lebertransplantation	0	0	0	0
Metabolische LE	4	4	7	7
Keine Lebererkrankung	0	0	0	0
Andere	15	15	24	24

Tabelle 51: Eigenschaften der Patienten im Vergleich von Elastographie und histologischer Steatose bzw. Entzündungsgrad

	Steatose und Elastographie	Entzündungsgrad und Elastographie
n	89	105
Alter [Jahre]	46 (35-54)	46 (36-54)
BMI [kg/m ²]	23.6 (22.0-25.2), n=21	23.6 (22.0-25.0), n=27
Lebersteifheit [kPa]	6.6 (5.3-8.8)	6.8 (5.4-8.9)
Männer	n=45	n=56
<i>Steatose</i>		
Steatose 1°	n=53	
Steatose 2°	n=18	
Steatose 3°	n=18	
<i>Ätiologie der Lebererkrankung</i>	<i>n</i>	<i>n</i>
Chronische Hepatitis B	40	47
Z.n. Hepatitis C	1	2
Chronische Hepatitis B	14	19
Cholestatische LE	3	3
Koinfektion	1	1
Autoimmune Hepatitis	3	3
Äthyltoxische LE	0	0
Z.n. Lebertransplantation	0	0
Metabolische LE	7	7
Keine Lebererkrankung	0	0
Andere	20	23

Tabelle 52: Eigenschaften der Patienten im Vergleich von Elastographie und sonographischer Steatose bzw. Milzvolumen

	Steatose und Elastographie	Milzvolumen und Elastographie
n	570	448
Alter [Jahre]	51 (41-60)	51 (41-59)
BMI [kg/m ²]	24.4 (22.0-27.0), n=296	24.5 (22.0-27.0), n=227
Lebersteifheit [kPa]	7.6 (5.5-12.0)	7.3 (5.4-11.9)
Milzvolumen [ml]		142 (106-208)
Männer	n=289	n=229
<i>Ätiologie der Lebererkrankung</i>	<i>n</i>	<i>n</i>
Chronische Hepatitis B	144	109
Z.n. Hepatitis C	17	14
Chronische Hepatitis B	109	84
Cholestatische LE	62	50
Koinfektion	7	6
Autoimmune Hepatitis	32	32
Äthyltoxische LE	18	14
Z.n. Lebertransplantation	0	0
Metabolische LE	23	19
Keine Lebererkrankung	0	0
Andere	158	120

8 Literaturverzeichnis

1. Bundesgesundheitsbericht für Deutschland. Chronische Leberkrankheit und -zirrhose, Kapitel 5.22. <http://www.gbe-bund.de>. 1998.
2. Pinzani M, Rombouts K. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig Liver Dis.* 2004;36(4):231-42.
3. Bundesgesundheitsbericht für Deutschland. Sterbefälle (ab 1980). www.gbe-bund.de. 2009.
4. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2010;28(1):155-61.
5. Bayer EM, Schramm C, Kanzler S, Lohse AW. [Autoimmune liver disease: diagnosis and therapy]. *Z Gastroenterol.* 2004;42(1):19-30.
6. Robert Koch Institut: Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health - Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und D im Jahr 2006. *Epidemiologisches Bulletin* 2007; 7. Dezember 2007/ Nr. 49.
7. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825-32.
8. Pessione F, Degos F, Marcellin P, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1998;27(6):1717-22.
9. Sarrazin C, Berg T, Ross R, et al. Update der S 3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol.* 2010;48:289-351.
10. Seeff LB. Natural History of Hepatitis C. *Hepatology.* 1997;26(3 Suppl 1):21S-8S.
11. Pinzani M, Romanelli RG, Magli S. Progression of fibrosis in chronic liver diseases: time to tally the score. *J Hepatol.* 2001;34(5):764-7.
12. Tian C, Stokowski RP, Kershenovich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. *Nat Genet.* 2009;42(1):21-3.
13. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008;40(12):1461-5.
14. Friedman SL. Liver fibrosis - from bench to bedside. *J Hepatol.* 2003;38 Suppl 1:S38-53.
15. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2008;135(3):821-9.

16. Hammel P, Couvelard, A, O'Toole, D, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med.* 2001;344(6):418-23.
17. Wasmuth HE, Trautwein C. [Liver fibrosis: Clinics, diagnostics and management]. *Internist (Berl).*2009; 51(1):14-20.
18. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline]. *Z Gastroenterol.* 2011;49(7):871-930.
19. Pagliaro L, D'Amico G, Sorensen TI, et al. Prevention of first bleeding in cirrhosis. A meta-analysis of randomized trials of nonsurgical treatment. *Ann Intern Med.* 1992;117(1):59-70.
20. Poynard T, Cales P, Pasta L, et al. Beta-adrenergic-antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. An analysis of data and prognostic factors in 589 patients from four randomized clinical trials. Franco-Italian Multi-center Study Group. *N Engl J Med.* 1991;324(22):1532-8.
21. Schirmacher P, Fleig WE, Tannapfel A, et al. [Bioptic 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)]. *Pathologie.* 2004;25(5):337-48.
22. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(9):2467-74.
23. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001;344(7):495-500.
24. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(10):877-83.
25. Al Knawy B, Shiffman M. Percutaneous liver biopsy in clinical practice. *Liver International.* 2007;27(9):1166-773.
26. Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology.* 1999;30(6):1529-30.
27. Strassburg CP, Manns MP. Approaches to Liver Biopsy Techniques - Revisted. *Semin Liver Dis.* 2006;26(4):318-27.
28. Lindner H. [Hazards of percutaneous liver biopsy]. *Med Klin.* 1971;66(25):924-9.
29. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol.* 1986;2(2):165-73.

30. Sugano S, Sumino Y, Hatori T, Mizugami H, Kawafune T, Abei T. Incidence of ultrasound-detected intrahepatic hematomas due to Tru-cut needle liver biopsy. *Digestive diseases and sciences*. 1991;36(9):1229-33.
31. Glaser J, Mann O, Siegmuller M, Pasch J. Prospective study of the incidence of ultrasound-detected hepatic hematomas due to percutaneous Menghini needle liver biopsy and laparoscopy-guides Silverman needle biopsy. *Ital J Gastroenterol*. 1994;26(7):338-41.
32. Lankisch PG, Thiele E, Mahlke R, Lubbers H, Riesner K. Prospective study of the incidence of ultrasound-detected intrahepatic hematomas 2 and 24 hours after percutaneous liver biopsy. *Z Gastroenterol*. 1990;28(5):247-50.
33. Minuk GY, Sutherland LR, Wiseman DA, MacDonald FR, Ding DL. Prospective study of the incidence of ultrasound-detected intrahepatic and subcapsular hematomas in patients randomized to 6 or 24 hours of bed rest after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology*. 1987;92(2):290-3.
34. Afdhal NH. Diagnosing fibrosis in hepatitis C: is the pendulum swinging from biopsy to blood tests? *Hepatology*. 2003;37(5):972-4.
35. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449-57.
36. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2614-8.
37. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994;20(1 Pt 1):15-20.
38. Goldin RD, Goldin JG, Burt AD, et al. Intra-observer and inter-observer variation in the histopathological assessment of chronic viral hepatitis. *J Hepatol*. 1996;25(5):649-54.
39. Schirmacher P, Fleig WE, Dienes HP. [Biopsy diagnosis of chronic hepatitis]. *Z Gastroenterol*. 2004;42(2):175-85.
40. Helmreich-Becker I, Schirmacher P, Denzer U, Hensel A, Meyer zum Buschenfelde KH, Lohse AW. Minilaparoscopy in the diagnosis of cirrhosis: superiority in patients with Child-Pugh A and macronodular disease. *Endoscopy*. 2003;35(1):55-60.
41. Weickert U, Siegel E, Schilling D, et al. [The diagnosis of liver cirrhosis: a comparative evaluation of standard laparoscopy, mini-laparoscopy and histology]. *Z Gastroenterol*. 2005;43(1):17-21.
42. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1670-81.

43. Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *J Hepatol.* 2005;42 Suppl(1):S22-36.
44. Han KH, Yoon KT. New diagnostic method for liver fibrosis and cirrhosis. *Intervirology.* 2008;51 Suppl 1:11-6.
45. Lörke J, Erhardt A, Vogt C, Häussinger D. Nicht invasive Diagnostik der Leberzirrhose. *Dtsch Arztebl.* 2007;104(24):A1752-7.
46. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(11):3142-6.
47. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet.* 2001;357(9262):1069-75.
48. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002;36(4 Pt 1):986-92.
49. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(2):518-26.
50. Giannini E, Risso D, Botta F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med.* 2003;163(2):218-24.
51. Kim BK, Kim SA, Park YN, et al. Noninvasive models to predict liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2007;27(7):969-76.
52. Souchon R, Salomir R, Beuf O, et al. Transient MR elastography (t-MRE) using ultrasound radiation force: theory, safety, and initial experiments in vitro. *Magn Reson Med.* 2008;60(4):871-81.
53. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, et al. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009;18(3):303-10.
54. Toyoda H, Kumada T, Kamiyama N, Shiraki K, Takase K, Yamaguchi T, et al. B-mode ultrasound with algorithm based on statistical analysis of signals: evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(4):1037-43.
55. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(12):1705-13.
56. FibroScan®- Benutzerführung.

57. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008;48(5):835-47.
58. Arena U, Vizzutti F, Corti G, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology.* 2008;47(2):380-4.
59. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, et al. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *J Hepatol.* 2007;46(4):628-34.
60. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128(2):343-50.
61. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut.* 2007;56(7):968-73.
62. Coco B, Oliveri F, Maina AM, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat.* 2007;14(5):360-9.
63. Konate A, Reaud S, Quenemer E, Fouchard-Hubert I, Oberti F, Cales P. Liver stiffness measurement by transient elastography: predictive factors of accuracy and reproducibility (abstract). *J Hepatol.* 2006;44:195.
64. Castera L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: A 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology.* 2009;51(3):828-53.
65. Ingiliz P, Chhay KP, Munteanu M, et al. Applicability and variability of liver stiffness measurements according to probe position. *World J Gastroenterol.* 2009;15(27):3398-404.
66. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008;134(4):960-74.
67. Foucher J, Castera L, Bernard PH, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18(4):411-2.
68. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(10):1214-20.
69. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41(1):48-54.
70. Takemoto R, Nakamuta M, Aoyagi Y, et al. Validity of FibroScan values for predicting hepatic fibrosis stage in patients with chronic HCV infection. *J Dig Dis.* 2009;10(2):145-8.

71. Colletta C, Smirne C, Fabris C, et al. Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatology*. 2005;42(4):838-45.
72. Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, et al. Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut*. 2008;57(9):1288-93.
73. Nahon P, Thabut G, Ziol M, et al. Liver stiffness measurement versus clinicians' prediction or both for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(12):2744-51.
74. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12(12):1791-8.
75. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, et al. Factors of accuracy of transient elastography (FibroScan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;49(4):1083-9.
76. Wang JH, Changchien CS, Hung CH, et al. FibroScan and ultrasonography in the prediction of hepatic fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol*. 2009;44(5):439-46.
77. Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Garcia-Buey L, et al. Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(5):441-7.
78. Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, et al. Transient elastography for patients with chronic hepatitis B and C virus infection: Non-invasive, quantitative assessment of liver fibrosis. *Hepatol Res*. 2007;37(12):1002-10.
79. Corpechot C, El Naggar A, Pouljol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*. 2006;43(5):1118-24.
80. Yoneda M, Fujita K, Inamori M, Tamano M, Hiriishi H, Nakajima A. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut*. 2007;56(9):1330-1.
81. Kamphues C, Lotz K, Rocken C, et al. Chances and limitations of non-invasive tests in the assessment of liver fibrosis in liver transplant patients. *Clin Transplant*. 2009;24(5):652-9.
82. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*. 2006;44(6):1511-7.
83. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006;55(3):403-8.
84. Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2008;49(6):1062-8.
85. Erhardt A, Lorke J, Vogt C, et al. [Transient elastography for diagnosing liver cirrhosis]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006;131(49):2765-9.

86. Kim KM, Choi WB, Park SH, et al. Diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis by transient elastography in asymptomatic healthy individuals: a prospective study of living related potential liver donors. *J Gastroenterol*. 2007;42(5):382-8.
87. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology*. 2008;47(2):592-5.
88. Chang PE, Lui HF, Chau YP, et al. Prospective evaluation of transient elastography for the diagnosis of hepatic fibrosis in Asians: comparison with liver biopsy and aspartate transaminase platelet ratio index. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(1):51-61.
89. de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41(2):175-9.
90. Janssens F, de Suray N, Piessevaux H, Horsmans Y, de Timary P, Stärkel P. Can Transient Elastography Replace Liver Histology for Determination of Advanced Fibrosis in Alcoholic Patients. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:575-82.
91. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol*. 2008;48(4):606-13.
92. Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int*. 2009;29(10):1500-6.
93. Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M, et al. Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Gut*. 2008;57(6):821-7.
94. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol*. 2009;52(2):206-10.
95. Lebray P, Varnous S, Charlotte F, Varaut A, Poynard T, Ratziu V. Liver stiffness is an unreliable marker of liver fibrosis in patients with cardiac insufficiency. *Hepatology*. 2008;48(6):2089.
96. Kim SU, Choi GH, Han WK, et al. What are 'true normal' liver stiffness values using FibroScan?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. *Liver Int*. 2010; 30(2): 268-74.
97. Corpechot C, El Naggar A, Poupon R. Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? *Hepatology*. 2006;44(2):513-4.
98. Colombo S, Belloli L, Bounocore M. Liver stiffness values in the normal population: a studying voluntary blood donors. *Hepatology* 2008;48 (Supl.):A 995.

99. Sirli R, Sporea I, Tudora A, Deleanu A, Popescu A. Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology: does age change the liver stiffness? *J Gastrointest Liver Dis.* 2009;18(1):57-60.
100. Boursier J, Vergniol J, Sawadogo A, et al. The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver Int.* 2009;29(10):1507-15.
101. Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol.* 2006;45(2):230-5.
102. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology.* 2009;49(6):1954-61.
103. Lemoine M, Katsahian S, Ziol M, et al. Liver stiffness measurement as a predictive toll of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:1102-10.
104. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology.* 2007;45(5):1290-7.
105. <http://www.charite.de/zlp/routine/referenzdb/00Start.htm>.
106. Menghini G. One-second biopsy of the liver--problems of its clinical application. *N Engl J Med.* 1970;283(11):582-5.
107. Sonmez G, Ozturk E, Basekim CC, et al. Effects of altitude on spleen volume: sonographic assessment. *J Clin Ultrasound.* 2007;35(4):182-5.
108. Schmidt G, Greiner L, Nürnberg, D. Sonographische Differenzialdiagnose: Lehratlas zur systematischen Bildanalyse mit über 2500 Befundbeispielen. 2. Auflage 2011 Georg Thieme Verlag KG; 2011; S. 81 und 84.
109. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982;143(1):29-36.
110. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol.* 2003;39(2):239-44.
111. Benvegna L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut.* 2004;53(5):744-9.
112. de Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajbi F, Merrouche W, Rigalleau V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan(R) using a new probe for obese patients. *Liver Int.* 2010;30(7):1043-8.

113. de Ledinghen V, Lamireau T, Franchi S, et al. A dedicated FibroScan(R) probe to evaluate liver fibrosis in children: feasibility and performance for the diagnosis of cirrhosis. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease, November 2nd-6, 2007, Boston, MA, USA. 2007.
114. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2003;38(3):257-65.
115. Kim SU, Han KH, Park JY, et al. Liver stiffness measurement using FibroScan is influenced by serum total bilirubin in acute hepatitis. *Liver Int.* 2009;29(6):810-5.
116. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology.* 2008;48(5):1718-23.
117. Yasuda M, Shimizu I, Shiba M, Ito S. Suppressing effects of estradiol on dimethylnitrosamine-induced fibrosis of the liver in rats. *Hepatology.* 1999;29(3):719-27.
118. Fung J, Lai CL, Fong DY, Yuen JC, Wong DK, Yuen MF. Correlation of liver biochemistry with liver stiffness in chronic hepatitis B and development of a predictive model for liver fibrosis. *Liver Int.* 2008;28(10):1408-16.
119. Giannini E, Botta F, Borro P, Risso D, Romagnoli P, Fasoli A, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut.* 2003;52(8):1200-5.
120. Takeda T, Yasuda T, Nakayama Y, Nakaya M, Kimura M, Yamashita M, et al. Usefulness of noninvasive transient elastography for assessment of liver fibrosis stage in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2006;12(48):7768-73.
121. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection--analysis of 300 cases. *Radiology.* 2003;227(1):89-94.
122. Aube C, Winkfield B, Oberti F, Vuillemin E, Rousselet MC, Caron C, et al. New Doppler ultrasound signs improve the non-invasive diagnosis of cirrhosis or severe liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(8):743-51.

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10 Publikationsliste

Schlosser B, Felder A, Biermer M, Müller HP, v Bömmel F, Weich V, Neumann K, Schott E, Berg T. Prospective Comparison of Transient Elastography, Ultrasound, APRI and Liver Biopsy for diagnosis of hepatic fibrosis in a real world population with different forms of chronic liver diseases. 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. Oct. 31st-Nov. 4, 2008, San Francisco, CA, USA.

Schlosser B, Felder A, Biermer M, Fülöp B, Schott E, Wiedenmann B, Berg T. Performance der transienten Elastographie (FibroScan®) unter Routinebedingungen bei 1871 Patienten mit unterschiedlichen chronischen Lebererkrankungen. 64. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. 30. September-3. Oktober 2009, Hamburg, Deutschland.

11 Selbständigkeitserklärung

„Ich, Anna Maria Felder, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:
‘Wertigkeit der transienten Elastographie zur Beurteilung des Stadiums chronischer Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie – eine prospektive Studie bei 1850 Patienten‘,
selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

12 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Thomas Berg für die wissenschaftliche Betreuung der Arbeit.

Danken möchte ich Frau Dr. med. Beate Schlosser für Ihre Hilfe und Unterstützung in den verschiedenen Phasen der Promotionsarbeit.

Für die Beratung bei der statistischen Auswertung bedanke ich mich bei Dr. rer. nat. Konrad Neumann und für die Unterstützung während der Datenerhebung bei den Mitarbeitern der Leberambulanz.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre Geduld.