

Aus der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Nicht-invasive Fibrosegradbestimmung der Leber mittels
FibroScan®, APRI und FIB-4-Index bei Lebertransplantierten
aufgrund HCV- und äthyltoxischer Zirrhose**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Dorothee Lotz

aus Heidelberg

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. U. P. Neumann
2. Prof. Dr. med. J.-M. Langrehr
3. Priv.-Doz. Dr. med. F. Braun

Datum der Promotion: 16.05.2010

Inhaltsübersicht

Inhaltsübersicht	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	VIII

1	Einleitung	1
2	Methodik	9
3	Ergebnisse	19
4	Diskussion	38
5	Zusammenfassung	46
6	Literaturverzeichnis	48
7	Eidesstattliche Erklärung	54
8	Veröffentlichung	55
9	Lebenslauf	56
10	Danksagung	57

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hepatitis C	1
1.1.1	Virologie und Subtypen	1
1.1.2	Epidemiologie	1
1.1.3	Klinik und Verlauf	2
1.2	Lebertransplantation und Hepatitis C	3
1.2.1	HCV-Reinfektion und Fibroseprogression nach Lebertransplantation	3
1.2.3	Re-Transplantation	4
1.3	Diagnoseverfahren zur Beurteilung der Fibroseprogression und Leberzirrhose	5
1.3.1	Invasive Diagnostik	5
1.3.2	Nicht-invasive Diagnostik	5
1.3.2.1	Laborparameter	5
1.3.2.2	Biochemische Parameter	6
1.3.2.3	Nicht-invasive Tests	6
1.3.2.4	Radiologische Verfahren	7
1.4	Fragestellung der Arbeit	8
2	Methoden und Material	9
2.1	Patientenkollektiv und Studiendesign	9
2.2	Transiente Elastographie (FibroScan®)	10
2.2.1	Prinzip der Untersuchung	10
2.2.2	Aufbau der Methodik	11
2.2.3	Starten des Gerätes	11
2.2.4	Patientenpositionierung	13
2.2.5	Haltung und Blickrichtung des Untersuchers	13
2.2.6	Positionierung der Ultraschallsonde	13
2.2.7	Auswahl des korrekten Messbereichs für eine Untersuchung	14
2.2.8	Durchführung der transienten Elastographie	14
2.2.9	Gültigkeitskriterien für durchgeführte Messungen	16
2.3	Leberbiopsie und Histologie	16
2.4	Laborchemische Parameter	18
2.5	Statistische Analyse	18
3	Ergebnisse	19

3.1	Patienten.....	19
3.2	Analyse der Leberbiopsie	22
3.3	Transiente Elastographie bei Patienten der HCV-Gruppe	24
3.4	Transiente Elastographie bei Patienten der HCV-Gruppe im Verhältnis zum Body-Mass-Index (BMI)	28
3.5	Nicht-invasive Tests (APRI und FIB-4-Index) bei Patienten der HCV-Gruppe... 29	
3.6	Transiente Elastographie bei Patienten der äthyltoxischen Gruppe.....	30
3.7	Transiente Elastographie bei Patienten der äthyltoxischen Gruppe im Verhältnis zum Body-Mass-Index (BMI).....	33
3.8	Nicht-invasive Tests (APRI und FIB-4-Index) bei Patienten der äthyltoxischen Gruppe.....	34
3.9	Beantwortung der Fragestellung.....	35
4	Diskussion	38
4.1	Genauigkeit der transienten Elastographie	38
4.2	Ermittelte cutoff values für die transiente Elastographie	40
4.3	Diagnostische Relevanz der transienten Elastographie.....	41
4.4	Allgemeine Limitationen sowie Vorteile der transienten Elastographie im Gegensatz zur Leberbiopsie	42
4.5	Genauigkeit nicht-invasiver Tests (APRI und FIB-4-Index)	44
4.8	Anregungen für die zukünftige Forschung.....	45
5	Zusammenfassung.....	46
6	Literaturverzeichnis.....	48
7	Eidesstattliche Erklärung.....	54
8	Veröffentlichung.....	55
9	Lebenslauf.....	56
10	Danksagung.....	57

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Transiente Elastographie
- Abb. 2: Ultraschallsonde
- Abb. 3: Monitor des FibroScans®
- Abb. 4: Positionierung der Ultraschallsonde
- Abb. 5: Unterschiedliche Elastographien am Beispiel verschiedener Deformationsgradarstellungen (a) F0 (keine Fibrose); (b) F2 (signifikante Fibrose); (c) F4 (Leberzirrhose)
- Abb. 6: Staging der Leberbiopsie nach dem Scheuer Score in der HCV-Gruppe
- Abb. 7: Staging der Leberbiopsie nach dem Scheuer Score in der äthyltoxischen Gruppe
- Abb. 8: Grading der Leberbiopsie nach dem Scheuer Score in der HCV-Gruppe
- Abb. 9: Gemessene Elastographien (kPa) mittels FibroScan® in Korrelation zum Fibrosegradstadium der Leberbiopsie bei Patienten der HCV-Gruppe
- Abb.10: Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve für FibroScan®, APRI und FIB-4-Index für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose in der HCV-Gruppe
- Abb.11: Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve für FibroScan®, APRI und FIB-4-Index für die Diagnose einer schweren Leberfibrose in der HCV-Gruppe
- Abb.12: Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve für FibroScan®, APRI und FIB-4-Index für die Diagnose einer Leberzirrhose in der HCV-Gruppe
- Abb.13: Gemessene Elastographien (kPa) mittels FibroScan® in Korrelation zum Fibrosegradstadium der Leberbiopsie bei Patienten der äthyltoxischen Gruppe
- Abb. 14: Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve für FibroScan®, APRI und FIB-4-Index für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose in der äthyltoxischen Gruppe

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Staging der Leberbiopsie nach dem Scheuer Score
- Tabelle 2: Grading der Leberbiopsie nach dem Scheuer Score
- Tabelle 3: Charakteristika der HCV-Gruppe
- Tabelle 4: Charakteristika der äthyltoxischen Gruppe
- Tabelle 5: Immunsuppressive Medikation der Studienteilnehmer
- Tabelle 6: Laborchemische Parameter
- Tabelle 7: Cutoff value der transienten Elastographie für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ($F \geq 2$) und Zirrhose (F4) in der HCV-Gruppe
- Tabelle 8: Einfluss des Body-Mass-Index auf die Genauigkeit der transienten Elastographie für die Diagnose einer Leberzirrhose in der HCV-Gruppe
- Tabelle 9: Cutoff value von APRI und FIB-4-Index für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ($F \geq 2$) und Zirrhose (F4) in der HCV-Gruppe
- Tabelle 10: Cutoff value der transiente Elastographie für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ($F \geq 2$) und Zirrhose (F4) in der äthyltoxischen Gruppe
- Tabelle 11: Einfluss des Body-Mass-Index auf die Genauigkeit der transienten Elastographie für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ($F \geq 2$) in der äthyltoxischen Gruppe
- Tabelle 12: Cutoff value von APRI und FIB-4-Index für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ($F \geq 2$) in der äthyltoxischen Gruppe

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
APRI	AST-Platelet-Ratio-Index
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUROC	“Area Under the Receiver Operating Characteristic”
BMI	Body-Mass-Index
CMV	Zytomegalie-Virus
C2-Gruppe	Patienten, die aufgrund einer äthyltoxisch- bedingten Zirrhose lebertransplantiert wurden
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HCV-Gruppe	Patienten, die aufgrund einer HCV- bedingten Zirrhose lebertransplantiert wurden
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
LED	Light Emitting Diode (Leuchtdiode)
NANBH	NonA-NonB-Hepatitis
NPV	Negativer Vorhersagewert
OKT 3	Muromonab-CD3
OLT	Orthotope Lebertransplantation
PE	Probenentnahme
PIIINP	Aminoterminales Propeptid des Typ III Prokollagens
PPV	Positiver Vorhersagewert
ROC	Receiver Operating Characteristics
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Hepatitis C

1.1.1 Virologie und Subtypen

Bis zur molekulargenetischen Entdeckung des Hepatitis C-Virus (HCV) im Jahre 1989 (Choo, Kuo et al. 1989) wurde der Krankheitserreger als NonA-NonB-Hepatitisvirus (NANBH) bezeichnet. Bestehend aus 9.500 Nukleotiden stellt das HC-Virus ein lineares Einzelstrang-RNA-Virus dar. Aufgrund seiner Genomstruktur sowie den physikochemischen Eigenschaften gehört es der Familie der Flaviviren an. Insgesamt lassen sich sechs verschiedene Genotypen (bezeichnet mit den Ziffern 1-6) und etwa hundert unterschiedliche Subtypen (a, b, c, etc.) differenzieren. Aufgrund der hohen Mutationsrate sowie der ausgeprägten genetischen Variabilität des Virus ist eine Mehrfachinfektion mit unterschiedlichen Subtypen in ein und demselben Individuum möglich. Dieses erklärt, warum eine abgelaufene Hepatitis C-Infizierung keine Immunität gegen eine Reinfektion mit anderen oder demselben HCV-Isolat induziert. Weltweit lässt sich eine charakteristische geographische Verteilung der verschiedenen Subtypen aufzeichnen. In Europa, den USA und Japan ist der HCV-Genotyp 1 mit dem Subtyp 1a in den USA und 1b in Europa sowie Japan am häufigsten vorzufinden. Daneben wird in den westlichen Industrienationen in hohem Maße eine Infektion mit den Genotypen 2 und 3 beobachtet. Im Gegensatz hierzu kommt es in Nord- und Zentralafrika überwiegend zu einer Infektion mit dem Genotyp 4. In Südafrika und Südostasien dominiert eine Infektion mit den Genotypen 5 oder 6. Hierzulande lässt sich hingegen der HCV-Subtyp 1b bei etwa der Hälfte aller chronisch infizierten HCV-Patienten nachweisen. Eine Expression des Genotyps 1a und 3a wird in Deutschland in etwa 20% der Fälle dokumentiert.

1.1.2 Epidemiologie

Die weltweite Hepatitis C-Prävalenz beträgt nach aktuellen Daten der WHO etwa 2,2%-3% (ca. 130-180 Millionen Infizierte (Poynard, Yuen et al. 2003; Perz and Alter 2006; Craxi, Laffi et al. 2008). Dabei ist die Mehrzahl der Patienten (75-85% der Fälle) chronisch mit dem Virus infiziert (Chen and Morgan 2006). Hinsichtlich des internationalen Vorkommens bestehen teils deutliche regionale Unterschiede. Die niedrigste HCV-Durchseuchungsrate (0,01%-0,1%) findet sich in Skandinavien und Großbritannien (Alter 2007). In Deutschland wird die HCV-Prävalenz innerhalb der Allgemeinbevölkerung auf etwa 0,5-0,6% geschätzt (Thierfelder, Hellenbrand et

al. 2001). Im Jahr 2007 konnte hierzulande bei insgesamt 6.858 Patienten eine Hepatitis C neu diagnostiziert werden (Robert Koch Institut 2008). Im Vergleich hierzu liegt die Prävalenz mit >3% in Nordafrika und im Mittleren Osten signifikant höher als in Europa und Nordamerika (Bialek and Terrault 2006; Alter 2007). Exemplarisch lassen sich in Ägypten innerhalb der Normalpopulation der über 40-jährigen HCV-Durchseuchungsraten von 10-30% nachweisen (Frank, Mohamed et al. 2000).

Die Übertragung der Hepatitis C erfolgte bis 1989 überwiegend durch Transfusionen von Fremdblut. Aufgrund der konsequenten Anwendung von HCV-Antikörpernachweissystemen seit April 1991 ließ sich die Zahl der Infektionen durch Blutkonserven erheblich senken. Die Infektions-Wahrscheinlichkeit wird heute auf gerade einmal 1: 1.000.000 geschätzt (Offergeld, Ritter et al. 2005). Des Weiteren sind zusätzlich parenterale Infektionswege wie beispielsweise eine Hepatitis C-Übertragung durch intravenösen oder nasalen Drogenabusus, durch Tätowierung, Piercing oder Akupunktur mit verunreinigten Nadeln von Bedeutung (Niederau and Kapagiannidis 2006). Im Vergleich zur Normalbevölkerung konnte außerdem ein erhöhtes Infektionsrisiko bei im Gesundheitssystem tätigen Personen beobachtet werden. Dabei beträgt die mittlere Gefahr einer Übertragung mit virushaltigem Blut aufgrund einer akzidentiellen Nadelstichverletzung etwa 3%. Einen weiteren prinzipiell möglichen biologischen Hepatitis C-Infektionsweg stellt eine perinatal-vertikale oder sexuelle Übertragung dar. Die Inzidenz liegt hier deutlich niedriger als bei einer Hepatitis B- oder HIV-Infektion (Robert Koch Institut 2008). Häufig wird eine chronische Hepatitis C erst im Rahmen von Routinelaboruntersuchungen oder bei einem Blutspende-Screening diagnostiziert, und die Infektionsquelle bleibt nicht selten ungeklärt.

1.1.3 Klinik und Verlauf

Die Inkubationszeit einer Hepatitis C-Erkrankung liegt zwischen 15 und 180 Tagen. Es lässt sich eine akute von einer chronischen Verlaufsform unterscheiden. Die akute Hepatitis C verläuft in 85% der Fälle asymptomatisch. Bei 15% der Infizierten treten Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Appetitlosigkeit, Oberbauchschmerzen) oder ein Ikterus auf. Ein Übergang von einer akuten in eine chronische Entwicklung ist mit 60-80% der Fälle häufig. Als chronische Verlaufsform ist dabei eine Hepatitis definiert, die nach 6 Monaten nicht ausgeheilt ist. Zusätzlich zu den beschriebenen Symptomen ist beim chronischen Verlauf das Auftreten von Leberhautzeichen typisch. Zu diesen zählen ein Palmar- oder Plantarerythem, Spider naevi, Weißnägel, Prurigo simplex, eine Hautatrophie mit Teleangiectasien sowie eine glatte, rote Lackzunge oder Lacklippen. Daneben sind bei langjähriger

Krankheitsmanifestation extrahepatische Komplikationen möglich. Hierzu gehört beispielsweise die membranoproliferative Glomerulonephritis, Porphyria cutanea tarda, sekundäre Kryoglobulinämie, Immunthyreopathie oder das Sjörgen-Syndrom. Bei insgesamt 20-30% der chronisch HCV-Infizierten entwickelt sich im Durchschnitt innerhalb von 30 Jahren eine Leberzirrhose (Chen and Morgan 2006). Eine akute Leberdekompensation wird bei 3-4% der Hepatitis C-Patienten beobachtet. Zu den charakteristischen Sekundärerkrankungen einer Leberzirrhose gehört Aszitesbildung, die Entwicklung einer portalen Hypertension mit daraus resultierender Ösophagusvarizenblutung und die Entstehung einer hepatischen Enzephalopathie oder eines hepatorenenalen Syndroms. Die hohe Inzidenz von hepatozellulären Karzinomen (1-6% pro Jahr) auf dem Boden einer Leberzirrhose trägt in zunehmenden Maße zu einer erhöhten Mortalität bei (Fattovich, Stroffolini et al. 2004).

1.2 Lebertransplantation und Hepatitis C

Das bevorzugte und technisch fortgeschrittenste Verfahren stellt die orthotope Lebertransplantation (OLT) dar. Hierbei wird die native Leber explantiert und ein Spendeorgan in derselben anatomischen Lokalisation implantiert. Nachdem 1963 die erste erfolgreiche Lebertransplantation durch T.E. Starzl in Pittsburgh durchgeführt wurde, werden heute Leberverpflanzungen routinemäßig an einer Vielzahl von Zentren weltweit durchgeführt. Nach den aktuellen Angaben der DSO (Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) 2007) konnte in Deutschland seit 1963 bei über 13.000 Patienten eine Leber übertragen werden. Alleine im Jahre 2006 wurden an insgesamt 23 Transplantationszentren in Deutschland insgesamt 971 Lebertransplantationen ohne den Einschluss von Lebendspenden durchgeführt. Die Charité, Campus Virchow-Klinikum Berlin, nimmt mit 132 OLT im Jahre 2006 einen Platz an der Spitze aller Transplantationszentren in Deutschland ein. Die weltweit häufigste Indikation zur orthotopen Lebertransplantation stellt eine Leberzirrhose aufgrund einer chronischen Hepatitis C-Infektion dar (Adam, McMaster et al. 2003; Chen and Morgan 2006).

1.2.1 HCV-Reinfektion und Fibroseprogression nach Lebertransplantation

Eine Hepatitis C-Reinfektion der Transplantatleber erfolgt in 100% der Fälle. Diese lässt sich durch die erneute Einschwemmung von Hepatitis C-virus-haltigen Zellen im Rahmen der Reperfusion nach OLT erklären (Garcia-Retortillo, Forns et al. 2002). Der klinische Verlauf nach Transplantation ist dabei unterschiedlich. Eine Reinfektionshepatitis der Transplantatleber mit Hepatitis-C-Viren kann eine progrediente Fibroseprogression zur Folge haben. Die

Fibrogenese beschreibt hierbei einen bindegewebigen, potenziell reversiblen Umbauprozess der Leberzellen. Die klinische Bedeutung liegt darin, dass die Leberfibrose einen potenziellen Vorläufer der irreversiblen Zirrhose darstellt. Insgesamt entwickelt sich bei etwa 30-50% der Patienten mit HCV-Reinfektionshepatitis der Transplantatleber in einem Zeitraum von zehn Jahren nach OLT eine Leberzirrhose.

Anhand von Studien ließen sich verschiedene Faktoren identifizieren, die mit einem erhöhten Risiko für eine Reinfektionshepatitis und rasche Fibroseprogression nach Lebertransplantation einhergehen. Der wichtigste Risikofaktor stellt ein erhöhtes Spendeorganalter dar (Berenguer, Prieto et al. 2002; Wali, Harrison et al. 2002; Machicao, Bonatti et al. 2004; Neumann, Berg et al. 2004; Rifai, Sebah et al. 2004; Terrault and Berenguer 2006; Bahra, Jacob et al. 2007; Roche and Samuel 2007). Ebenfalls konnte bei Erkrankung mit dem HCV-Genotyp 1b eine Reinfektionshepatitis und eine rasche Fibroseprogression post-OLT häufiger identifiziert werden (Sugo, Balderson et al. 2003; Neumann, Berg et al. 2004; Terrault and Berenguer 2006; Roche and Samuel 2007). Des Weiteren zeigten Patienten mit einer zusätzlichen Zytomegalie-Erkrankung eine erhöhte Reinfektionshepatitisrate und eine frühere Fibroseprogression nach Lebertransplantation (Chopra, Demetris et al. 2003; Neumann, Berg et al. 2004). Weitere Risikofaktoren sind implantierte Lebern von Frauen (Terrault and Berenguer 2006) und eine zusätzliche Erkrankung mit dem Humanen Herpes-Virus Typ 6 oder dem HI-Virus (Petrovic 2006; Terrault and Berenguer 2006; Roche and Samuel 2007). Daneben kommen mehrere Studien zu dem Ergebnis, dass eine nach Rejektion notwendige Therapie mit Immunsuppressiva wie Methylprednisolon oder dem Lymphozytenantikörper Muromonab-CD3 (OKT 3) für eine Reinfektionshepatitis und eine frühe Fibroseprogression des Transplantats verantwortlich sein können (Berenguer, Prieto et al. 1998; Berenguer, Ferrell et al. 2000; Neumann, Berg et al. 2004; Terrault and Berenguer 2006)

1.2.2 Re-Transplantation

Eine Re-Lebertransplantation ist bei etwa 5-10% der chronisch infizierten Hepatitis C-Patienten indiziert (Sugo, Balderson et al. 2003). Hierbei ist der Verlauf nach zweiter erfolgter Leberverpflanzung unabhängig vom Krankheitsverlauf vor Re-LTX.

1.3 Diagnoseverfahren zur Beurteilung der Fibroseprogression und Leberzirrhose

1.3.1 Invasive Diagnostik

Für die Bestimmung des Leberfibrosegrades sowie für die Diagnose einer Zirrhose gilt bis heute die Durchführung einer Leberbiopsie als „Goldstandardmethode“. Die Probenentnahme stellt einen invasiven Eingriff dar, bei dem es in etwa 0,6-5% der Fälle zu Komplikationen kommt (Gunneson, Menon et al. 2002). Hierbei zählt das Auftreten von Schmerzen zu der häufigsten Begleiterscheinung (Saadeh, Cammell et al. 2001). Unerwünschte Folgen einer Leberbiopsie sind Blutungen, arterielle Hypotension, Bakteriämie sowie die Entstehung eines Hämato- oder Pneumothorax und die Bildung eines subphrenischen Abszesses. Kontraindikationen der Leberbiopsie sind die Ablehnung des Patienten, eine schwere Koagulopathie mit Thrombozytopenie ($<30.000 \text{ n/l}$) oder Quick-Wert $<40\%$, deutlicher Aszites sowie eine sonographisch schlecht darstellbare Leber.

1.3.2 Nicht-invasive Diagnostik

Alternativ zur Leberbiopsie wurden in den letzten Jahren vermehrt nicht-invasive Testverfahren zur Beurteilung des Leberfibrosegradstadiums evaluiert. Hierbei galt die Probenentnahme jeweils als Referenzstandard. Zu diesen Methodikansätzen zählen die Bestimmung von Laborparametern, des APRI- und FIB-4-Score und verschiedene radiologische Verfahren wie etwa die Sonographie oder Magnetresonanztomographie. Zu Letzteren wird die transiente Elastographie (FibroScan®, Echosens) gezählt.

1.3.2.1 Laborparameter

Bei einer akuten Hepatitis C steigen in unterschiedlichem Ausmaß die Alanin-Aminotransferase (ALT), die Aspartat-Aminotransferase (AST) sowie das Bilirubin im Serum an. Die Höhe der Transferasen korreliert dabei nur mäßig mit der vorhandenen Leberzellschädigung. Es ließ sich in Studien nachweisen, dass ein $\text{AST/ALT-Ratio} > 1$ positiv mit dem Fibrosegradstadium der Leber korreliert (Park, Lin et al. 2000). Die alkalische Phosphatase (AP) ist bei einer chronischen Hepatitis C allenfalls leicht erhöht. Ein Abfall des Albumins im Serum tritt lediglich bei schweren Krankheitsverläufen auf. Ein wichtiger Parameter für die Beurteilung der Leberfunktion stellt die Prothrombinzeit (TPZ, Quick-Wert, INR) dar. Hierbei zeichnet ein starker Abfall der TPZ einen ungünstigen Verlauf auf. Als Sekundärerkrankung einer Leberzirrhose kann es aufgrund einer portalen Hypertonie zu einem Hypersplenismus mit daraus resultierender Thrombozytopenie kommen. Karasu et al. (Karasu, Tekin et al. 2007) kamen zu

dem Ergebnis, dass ein serologischer Thrombozytenabfall positiv mit dem Fibrosegradstadium korreliert.

1.3.2.2 Biochemische Parameter

Biochemische Parameter stellen Proteine der extrazellulären Matrix dar, durch deren Bestimmung nach Studienergebnissen die Möglichkeit besteht Rückschluss auf die hepatische Fibrogenese zu ziehen (Rosenberg, Voelker et al. 2004). Es konnte in verschiedenen Publikationen gezeigt werden, dass beispielsweise der laborchemische Nachweis von Hyaluronsäure mit hoher Genauigkeit eine hepatische Fibrosebildung aufzeichnet (McHutchison, Blatt et al. 2000; Parise, Oliveira et al. 2006). Daneben zeigte der Nachweis von Glycoprotein YKL-40 im Serum eine vergleichbar hohe diagnostische Verlässlichkeit als Parameter wie Hyaluronsäure (Johansen, Christoffersen et al. 2000; Saitou, Shiraki et al. 2005). Für die laborchemische Bestimmung von PIIINP (Aminoterminales Propeptid des Typ III Prokollagens) konnte ebenfalls eine positive Korrelation mit der hepatischen Fibrogenese aufgezeichnet werden (Serejo, Costa et al. 2001).

1.3.2.3 Nicht-invasive Tests

In den letzten Jahren wurden vermehrt Studien durchgeführt, die die Bedeutung von nicht-invasiven Tests zur Einschätzung der hepatischen Fibrose bei Patienten mit unterschiedlichen Lebergrunderkrankungen evaluierten (Imbert-Bismut, Ratziu et al. 2001; Myers, De Torres et al. 2003; Poynard, Imbert-Bismut et al. 2004; Sebastiani, Vario et al. 2006). Zu diesen Tests zählen APRI, FIB-4- und Forns'-Index, FibroTest sowie der Pohl Score. Der APRI (AST/Thrombozyten-Ratio Index) wurde von Wai et al. (Wai, Greenson et al. 2003) entwickelt. Zahlreiche weitere Studien konnten eine positive Korrelation zwischen APRI und der hepatischen Fibrosebildung bestätigen (Wai, Greenson et al. 2003; Castera, Vergniol et al. 2005; Lackner, Struber et al. 2005; Loeza-del-Castillo, Paz-Pineda et al. 2008; Silva Jr, Fakhouri et al. 2008). Der FIB-4-Index lässt sich anhand des Patientenalters, der Bestimmung der AST, ALT sowie der Thrombozytenzahl im Serum kalkulieren (Sterling, Lissen et al. 2006). Auch für diesen Index ließ sich in verschiedenen Studien eine hohe Genauigkeit zur Einschätzung der Leberfibrose nachweisen (Vallet-Pichard, Mallet et al. 2007; Adler, Gulbis et al. 2008). Daneben zeigte der FibroTest eine positive Korrelation zum Fibrosegradstadium (Castera, Vergniol et al. 2005). Dieser Test beruht auf einem mathematischen Algorithmus verschiedener Serumparameter und lässt sich nach folgender Formel kalkulieren: $F = 4,467 \times \log [\alpha 2 \text{ Makroglobulin (g/l)}] - 1,357 \times \log [\text{Haptoglobin (g/l)}] + 1,017 \times \log [\text{GGT (IU/l)}] + 0,281 \times$

[Alter (Jahre)] + 1,737 x log [Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)] - 1,184 [Apolipoprotein A1 (g/l)] + 0,301 x Geschlecht (0 für weiblich, 1 für männlich) - 5,540. Der Forns-Index (Forns, Ampurdanes et al. 2002) lässt sich anhand der Thrombozytenzahl, der GGT, dem Patientenalter und des Cholesterinspiegels kalkulieren. Der Pohl Score errechnet sich aus dem Verhältnis von AST zu ALT unter zusätzlicher Berücksichtigung der Thrombozytenzahl (Pohl, Behling et al. 2001).

1.3.2.4 Radiologische Verfahren

Mittels der Durchführung einer Abdomen-Sonographie, einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) besteht die Möglichkeit, eine Leberzirrhose anhand der knotigen Struktur sowie deren Komplikationen (Aszitesbildung, Splenomegalie, intra-abdominelle Varizen, hepatozelluläres Karzinom) zu identifizieren. Innerhalb der letzten Jahre wurde in verschiedensten Publikationen vermehrt die transiente Elastographie (FibroScan®, Echosens, Paris, Frankreich) hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit zur Bestimmung des Leberfibrosegrades evaluiert (Castera, Vergniol et al. 2005; Ziol, Handra-Luca et al. 2005; Carrion, Navasa et al. 2006; de Ledinghen, Douvin et al. 2006; Foucher, Chanteloup et al. 2006; Marcellin, Ziol et al. 2008).

1.4 Fragestellung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- 1. Wie hoch ist die diagnostische Genauigkeit nicht-invasiver Diagnoseverfahren (FibroScan®, APRI und FIB-4-Index) für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ($F \geq 2$) und Leberzirrhose bei Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden?*
- 2. Wie hoch ist die diagnostische Genauigkeit nicht-invasiver Diagnoseverfahren (FibroScan®, APRI und FIB-4-Index) für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ($F \geq 2$) bei Patienten, die aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose lebertransplantiert wurden?*
- 3. Welchen Einfluss hat der Body-Maß-Index der Patienten auf die diagnostische Genauigkeit des FibroScans® in der HCV-Gruppe für die Diagnose von F4 und in der äthyltoxischen Gruppe für die Diagnose von $F \geq 2$*
- 4. Welcher optimale Grenzwert lässt sich für die Diagnose einer Leberzirrhose mittels FibroScan® bei Patienten der HCV-Gruppe mit $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ermitteln?*
- 5. Welcher optimale Grenzwert lässt sich für die Diagnose einer signifikanten Fibrose mittels FibroScan® bei Patienten der äthyltoxischen Gruppe mit $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ermitteln?*
- 6. Kann bei Patienten, die aufgrund einer HCV- oder äthyltoxischen Zirrhose lebertransplantiert wurden, die herkömmliche Leberbiopsie durch die transiente Elastographie ersetzt werden?*

2 Methoden und Material

2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Im Zeitraum von Januar 2007 bis Mai 2008 wurde eine klinisch prospektive Fall-Kontrollstudie mit insgesamt 101 Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden (HCV-Gruppe) und 57 Patienten mit Zustand nach OLT aufgrund einer äthyltoxischer Zirrhose (C2-Gruppe) durchgeführt. Studienteilnehmer waren ausschließlich Patienten aus der Lebertransplantationsambulanz der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie Charité Campus Virchow-Klinikum. Parallel zur routinemäßigen Verlaufs-Leberbiopsie, die im Rahmen von Routineuntersuchungen nach Lebertransplantation in diesem Zentrum durchgeführt wird, erfolgte erstmals in beiden Kollektiven die Durchführung der transienten Elastographie sowie die Kalkulierung von APRI und FIB-4-Index. Die Leberdichtemessungen fanden bevorzugt vor der Leberpunktion statt. Zwischen der Probenentnahme und der FibroScan®-Untersuchung wurde eine maximale Zeitdifferenz von drei Monaten definiert. Alle untersuchten Patienten stimmten ihrem Einschluss in die Studie zu. Das Studienprotokoll entsprach den ethischen Grundsätzen für medizinische Forschung am Menschen von Helsinki 1975.

Einschlusskriterien für die HCV-Gruppe:

- Alle >30-jährigen Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden, bei denen im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Mai 2008 in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Rudolf Virchow-Klinikums Berlin eine Leberbiopsie mit Fibrosegradbestimmung erfolgte
- Patienten mit negativer sowie positiver HCV-Viruslast post-OLT
- Patienten mit mildem sowie progredientem HCV-Krankheitsverlauf nach OLT

Ausschlusskriterien für die HCV-Gruppe:

- Patienten der Transplantationsambulanz der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Virchow-Klinikums Berlin mit Zustand nach Lebertransplantation anderer Genese als aufgrund einer HCV-Zirrhose
- Patienten mit Kontraindikation für eine Leberbiopsie
- Patienten mit sonographisch nachgewiesenem Aszites

Einschlusskriterien für die äthyltoxische Gruppe:

- Alle >30-jährigen Patienten, die aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose lebertransplantiert wurden, bei denen im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Mai 2008 in der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Rudolf Virchow-Klinikums Berlin eine Leberbiopsie mit Fibrosegradbestimmung erfolgte

Ausschlusskriterien für die äthyltoxische Gruppe:

- Patienten der Transplantationsambulanz der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie des Virchow-Klinikums Berlin mit Zustand nach Lebertransplantation andere Genese als aufgrund einer äthyltoxischer Zirrhose

2.2 Transiente Elastographie (FibroScan®)

2.2.1 Prinzip der Untersuchung

Die transiente Elastographie stellt eine nicht-invasive Untersuchungsmethodik dar, die eine rasche und schmerzlose Bestimmung der Leberdichte ermöglicht. In der aktuellen Version lassen sich mittels dieses Geräts ausschließlich Rückschlüsse auf die hepatische Fibrogenese ziehen. Die nekro-inflammatorische Aktivität, das Ausmaß der Steatosis sowie die sonographische Leberstruktur lassen sich mittels dieser Diagnostik nicht darstellen. Das Prinzip der Methode beruht auf einem mechanischen, schmerzlosen Impuls, der auf der Körperoberfläche des Patienten durch einen Vibrationssender in einer Ultraschallmesssonde von 5 MHz ausgelöst wird. Diese Stoßkraft lässt eine niederfrequente elastische Welle von 50 Hz (Scherwelle) entstehen, die sich mit einer Geschwindigkeit von 1 m/s über die Leber ausbreitet. Anhand der Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Scherwelle lassen sich die Leberelastizität und deren Dichte ermitteln. Dabei ist die Geschwindigkeit der elastischen Welle direkt proportional zu den Eigenschaften des Lebergewebes. Dies bedeutet, dass das Lebergewebe umso härter ist, desto höher sich die Ausbreitungsgeschwindigkeit der elastischen Welle darstellt. Eine hohe Elastographie bedeutet somit eine ausgeprägte feste Leberbeschaffenheit (progrediente Fibrose oder Zirrhose). Die Angabe der Leberdichte (stiffness (E)) erfolgt in kPa und wird nach folgender Formel aus der Ausbreitungsgeschwindigkeit (V) und der Dichte (p) berechnet: $E=3pV^2$.

2.2.2 Aufbau der Methodik



Abbildung 1:
Transiente Elastographie
(Highleyman 2006)

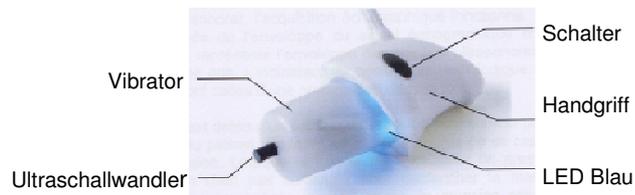


Abbildung 2:
Ultraschallsonde

Der FibroScan® besteht aus einem Bildschirm, einer Sonde mit Halter und einer Tastatur. Die Ultraschallsonde setzt sich aus dem Handgriff mit zwei Schaltern, dem elektrodynamischen Wandler (Vibrator), der blauen Leuchtdiode (LED blau), dem Ultraschallwandler und dem Verbindungskabel zum Rahmengerat zusammen. Mittels der beiden Schalter am Handgriff der Sonde wird mit Daumen und Zeigefinger der linken Hand eine Leberhärtemessung gestartet. Der Vibrator bildet das Mittelstück der Sonde. Zwischen Handgriff und Vibrator befindet sich die Leuchtdiode, die während einer Messung blau leuchtet. Der Ultraschallumwandler an der Spitze der Sonde wird auf der Haut des Patienten platziert und ist der einzige Teil des FibroScans®, der mit der Körperoberfläche des Patienten in Kontakt tritt.

2.2.3 Starten des Gerätes

Um den FibroScan® zu starten, ist auf der Vorderseite des Geräts unter dem Bildschirm auf der rechten Seite der befindliche Ein-/Aus-Schalter zu betätigen (Abbildung 1). Das Betriebssystem und die Software sowie das Belüftungssystem werden nach Einschalten des Geräts automatisch hochgefahren. Das Archivfenster der Software, das eine Liste mit allen von diesem Gerät durchgeführten Untersuchungen anzeigt, öffnet sich und ermöglicht den Zugang zu allen bisher aufgezeichneten Daten. Um eine neue Untersuchung durchzuführen, wird die Schaltfläche „Öffnen“ angeklickt. Es folgt daraufhin die Anzeige eines Untersuchungsformulars zur Dokumentation der Patientendaten. Folgende Einzelheiten sind in das Registrierungsfenster

einzugeben: Name, Vorname, Patientencode, Geburtsdatum und Bediener des Geräts. Nach Ausfüllen des Formblattes wird auf die Schaltfläche „OK“ geklickt. Es öffnet sich das sogenannte Erfassungsfenster einer Untersuchung und die Messung kann begonnen werden. Das Monitorbild während einer Untersuchungsdurchführung gliedert sich in folgende Abschnitte: eingegebene Patientendaten, Datum, Untersuchungszeit, TM- und A-Modus, Druckbalken, Deformationsgraddarstellung, Median der Leberdichte (stiffness in kPa), IQR-Wert (Interquartilintervall in kPa), Trefferquote in Prozent (Success-Rate), die aktuelle Elastizität (CS-Wert in kPa) und die Anzahl der gültigen sowie ungültigen Messungen (Abbildung 3; Die Success-Rate ist auf der Abbildung 3 nicht mit abgebildet).

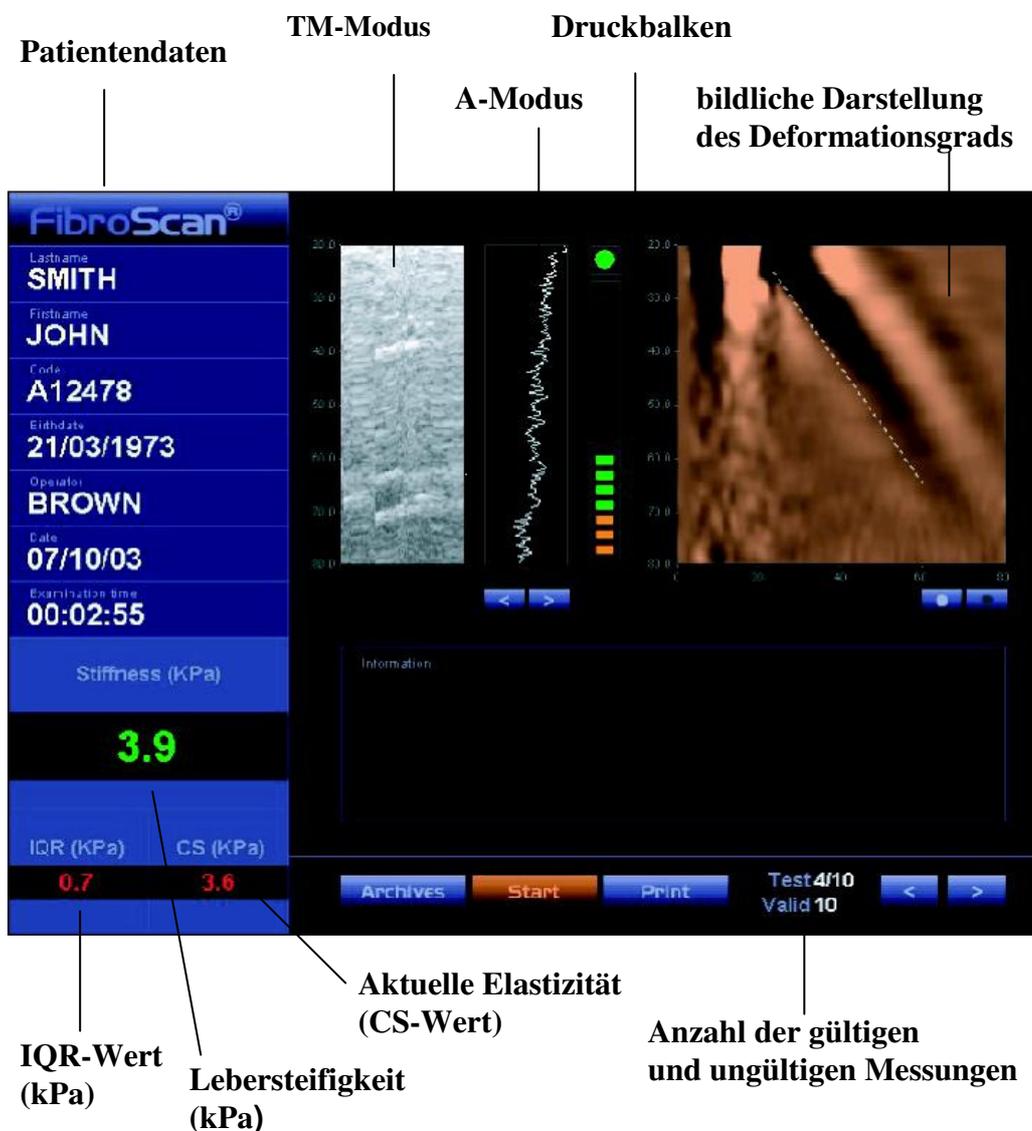


Abbildung 3: Monitor des FibroScans® (Laurent Castera 2007)

2.2.4 Patientenpositionierung

Der Patient befindet sich während der Leberdichtemessung auf einer Untersuchungs-liege in Rückenlage mit maximaler Abduktionsstellung des rechten Armes über dem Kopf. Um gute Untersuchungsbedingungen zu erreichen, ist das Reden des Patienten während einer Messung einzustellen und eine ruhige Atmung anzustreben.

2.2.5 Haltung und Blickrichtung des Untersuchers

Der Untersucher sitzt neben dem Patienten. Optimale Untersuchungsbedingungen werden geschaffen, wenn der Bediener seinen Blick einerseits auf die Ultraschallsonde und die Messstelle sowie andererseits auf den FibroScan®-Bildschirm wendet. Der Untersucher hält den Elastographiekopf mit seiner rechten Hand, wobei der rechte Zeigefinger zwischen Sonde und Vibrations-sender positioniert wird, ohne diesen zu berühren. Mit der linken Hand werden die zwei Schaltknöpfe an der Sonde bedient und eine Messung gestartet.

2.2.6 Positionierung der Ultraschallsonde

Die FibroScan®-Untersuchung wird interkostal am rechten Leberlappen auf der mittleren Axillarlinie in Höhe des Xiphoids senkrecht zur Körperoberfläche durchgeführt (Abbildung 4).

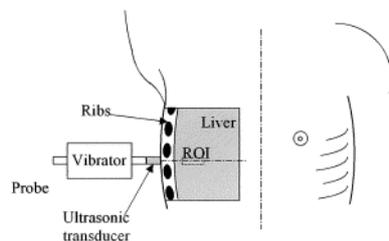


Abbildung 4: Positionierung der Ultraschallsonde (Sandrin, Fourquet et al. 2003)

Mit dieser Schallsondenposition ist mit hoher Wahrscheinlichkeit der anzustrebende größte Querschnitt der Leber zu erfassen. Positionierungen des Schallkopfes am oberen oder unteren Leberrand können zu verfälschten Elastographien führen. Vor Betätigung des Schallkopfes ist ein Geltröpfchen auf die Spitze der Sonde zu geben. Hierbei ist darauf zu achten, nur eine kleine Menge zu verwenden, um zu vermeiden, dass das Gel in den abgedichteten Sondenkörper gelangt. Die Sonde umfasst einen Fühler, von dem der Druck gemessen wird, der von dem Untersucher auf den Patienten angewendet wird. Der Druck wird einerseits durch eine Darstellung als Balken im Erfassungsfenster, andererseits durch die blau leuchtenden LEDs der Sonde am Handgriff wiedergegeben. Es ist darauf zu achten, dass die Anzeige der

Druckdarstellung sich im „grünen Bereich“ befindet. Orangefarbene Balken bedeuten einen zu niedrig ausgeübten Druck auf die Sonde, sodass die Messung nicht gestartet werden kann. In diesem Fall bleibt die Ultraschallsonde inaktiv. Bei zu hohem Druck befinden sich die Balken im „rotfarbenen Bereich“. Zusätzlich erscheint dann im Informationsfenster eine Warnmeldung, die Sonde kann nicht betätigt werden, und eine Messung kann nicht erfolgen.

2.2.7 Auswahl des korrekten Messbereichs für eine Untersuchung

Zur Beurteilung der richtigen Sondenpositionierung des FibroScans® visualisiert das System im Erfassungsfenster zwei Ultraschallbilder, den A- und TM-Modus. Beide stehen in enger Korrelation zueinander und können beispielsweise größere Gefäßstrukturen oder andere heterogene Strukturen innerhalb der Leber, die im Messbereich unerwünscht sind, signalisieren. Insgesamt ist eine erfolgreiche Untersuchungsdurchführung nur im Lebergewebe möglich, sodass es bei Messungen über anderen Organenstrukturen wie Lungenlappen zu falschen Ergebnissen kommt. Der A-Modus spiegelt dabei das in die Leber gesendete aktuelle Ultraschallsignal als Linie wieder. Es ist anzustreben, eine lineare Gerade innerhalb dieses Systems zu erreichen. Heterogene Strukturen, die durch Ausschwenkungen der Signalgeraden oder durch einen konkavbogigen Linienverlauf gekennzeichnet sind, sind zu vermeiden. Eine neue Sondenpositionierung sollte in diesem Fall erfolgen. Der TM-Modus zeigt das gesendete Ultraschallsignal in zeitabhängigen Graustufen an. Bei der Sondenpositionierung ist darauf zu achten, dass innerhalb dieser Anzeige homogene gleichfarbige graue Strukturen zu erkennen sind. Heterogene Beschaffenheiten, wie weiße hellere Konstitutionen oder ein immer schwärzer werdendes Bild innerhalb dieses Modus, weisen auf Gefäße oder falsches Gewebe im ausgewählten Messbereich hin. Diese führen als Störfaktoren zu unkorrekten Elastographien und weisen den Untersucher darauf hin, einen neuen Bezirk zur Untersuchungsdurchführung auszuwählen.

2.2.8 Durchführung der transienten Elastographie

Durch Betätigung der zwei Schalter an der Sonde startet der Bediener eine Leberhärtmessung. Nach erfolgter Durchführung wird die jeweilig bestimmte Lebersteifigkeit angezeigt. Pro Patient werden insgesamt zehn Messungen durchgeführt. Die Erfassung eines einzelnen Wertes dauert etwa 15 Sekunden, sodass die Untersuchungszeit in der Regel zehn bis 15 Minuten beträgt. Bei geeigneter Positionierung der Sonde werden alle zehn Messungen an derselben Stelle durchgeführt. Als Endergebnis einer vollständigen Untersuchung wird der gemittelte Median berechnet, welcher die Leberdichte widerspiegelt.

Am rechten Blickrand des Erfassungsfensters ist während einer Untersuchungsdurchführung die bildliche Darstellung des Deformationsgrades der Leber aufgezeichnet. Sie zeigt anhand der Ausbreitung der elastischen Ultraschallwelle, dargestellt als weiße gerade Linie, die in der Leber vorhandenen Deformitäten in Abhängigkeit von Zeit (horizontale Achse) und Tiefe (vertikale Achse) an. Der Verlauf der elastischen Welle kann sich verschieden steil gestalten. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Ultraschallwelle ist hierbei direkt proportional zur Neigung der weißen Linie. Je steiler diese abfällt, desto größer ist die Ausbreitungsgeschwindigkeit und damit die Leberhärte. Abbildung 5 zeigt beispielhaft einige Deformationsgraddarstellungen.

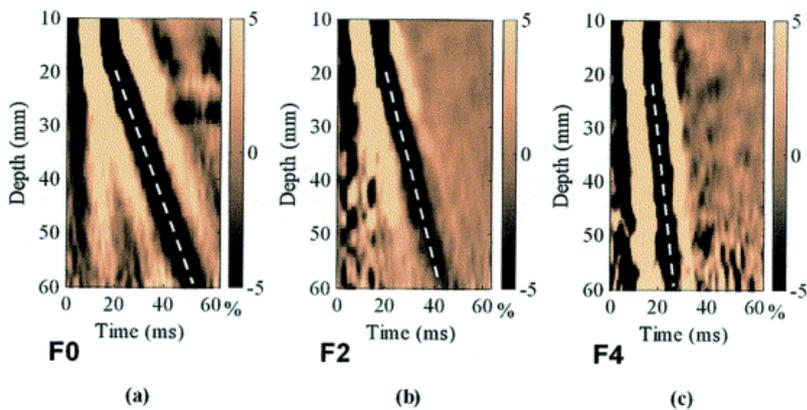


Abbildung 5: Unterschiedliche Elastographien am Beispiel verschiedener Deformationsgraddarstellungen (a) F 0 (keine Fibrose); (b) F 2 (signifikante Fibrose); (c) F 4 (Leberzirrhose) (Sandrin, Fourquet et al. 2003)

Insgesamt besteht mittels dieser Darstellung die Möglichkeit, die gemessenen FibroScan®-Werte bezüglich ihrer Genauigkeit einzuschätzen. Es lassen sich drei charakteristische Abbildungen der weißen Linie (A-Welle, E-Welle und Angled-Welle) innerhalb dieses Fensters unterscheiden. In diesen Fällen sind die gemessenen Elastographien nicht korrekt und liegen in einem zu hohen Wertebereich, sodass die Ergebnisse der Untersuchung nicht verwendbar sind. Als A-Welle bezeichnet man die Darstellung der weißen Linie an einer abgebildeten Rippe im Fenster, die sich im Verlauf nach kaudal aufspaltet. Des Weiteren kann in der bildlichen Deformationsdarstellung eine sogenannte E-Welle (enlarged wave) auftreten. Diese ist dadurch charakterisiert, dass sich die weiße Gerade an einer Rippe abzeichnet, die sich im Verlauf verbreitert. Als dritte Möglichkeit kann eine sogenannte „Angled Wave“ dargestellt werden. Hierbei verläuft die weiße Linie an einer Rippendarstellung, die im Verlauf durch eine Abknickung innerhalb der Deformationsabbildung gekennzeichnet ist. In allen drei Fällen sollte eine Umpositionierung der Ultraschallmesssonde in einen anderen Interkostalraum erfolgen. Ist

dieses nicht möglich, da sich kein genauere Messbereich identifizieren lässt, ist die Sonde beispielsweise bei einer A-Wellen-Darstellung so lange zu bewegen, bis sich die weiße Linie der Ausbreitungsgeschwindigkeit innerhalb des Deformationsfensters am rechten äußeren Rippenrand entlang abzeichnet. Mittels Betätigung der Leertaste der Tastatur kann eine Messreihe wiederholt werden. Die FibroScan®-Untersuchung wird nach zehn gültigen Messungen durch die Schaltfläche „Ende“ mittels der Bedienungskonsole gestoppt. Es erscheint eine Bildschirmansicht, die die Daten der Untersuchung zusammenfasst.

2.2.9 Gültigkeitskriterien für durchgeführte Messungen

Um aussagekräftige Ergebnisse mittels der transiente Elastographie zu erhalten, sollte auf eine optimale Platzierung der Ultraschallsonde Wert gelegt werden (siehe 2.2.6, 2.2.7 und 2.2.8). Die Elastizität (stiffness in kPa) ist der Zentralwert aller gültiger FibroScan®-Messungen. Die Software zeigt im Erfassungsbild sowohl die Anzahl der gültigen Messungen als auch die Erfolgsquote (Success-Rate) in Prozent an. Um zu aussagekräftigen Ergebnissen zu gelangen, sollte eine Success-Rate >60% erzielt werden. Der Wert des Interquartilintervalls (IQR-Wert) umfasst 50% der gültigen Messungen und darf für eine Untersuchung nicht über einem Drittel der ermittelten Leberdichte liegen. Lediglich bei einem IQR-Wert von $\leq 1/3$ der Leberdichte kann von einem gültigen FibroScan®-Ergebnis ausgegangen werden.

2.3 Leberbiopsie und Histologie

Vorraussetzung für eine Leberbiopsie ist die ausführliche Aufklärung und schriftliche Einwilligung des Patienten sowie das Vorliegen aktueller Gerinnungsparameter. Nach sonographischer Lokalisation der Punktionsstelle, Hautdesinfektion, Lokalanästhesie und Stichinzision wird die Probenentnahme von einem erfahrenen Chirurgen der Lebertransplantationsambulanz des Campus Virchow-Klinikums rechts interkostal im 6. oder 7. ICR zwischen vorderer und mittlerer Axillarlinie mit einer feinen Leberpunktionsnadel durchgeführt. Die Paraffin-eingebettete Probenentnahme wird mittels Hämatoxylin-Eosin und Masson-Goldner angefärbt. Die histologische Beurteilung der Leberbiopsie mit Bestimmung des Leberfibrosegrades sowie der Entzündungsaktivität findet durch zwei erfahrene Pathologen aus dem Virchow-Klinikum Berlin getrennt voneinander statt. Die Analyse des Leberfibrosegrads (Staging) sowie der Grad der Entzündungsaktivität der Leber (Grading) erfolgt nach dem Scheuer Score (Scheuer 1991; Desmet, Gerber et al. 1994) (Tabelle 1 und 2).

Tabelle 1: Staging der Leberbiopsie nach dem Scheuer Score

Score	verbal	Histologische Merkmale
0	Keine Fibrose (F0)	Keine Faservermehrung
1	Milde/geringgradige Fibrose (F1)	Portale Faservermehrung, keine Septen
2	Mäßige/mittelgradige Fibrose (F2)	Inkomplette oder komplette porto-portale Fasersepten unabhängig von Zahl und Breite der Septen, Architektur erhalten
3	Schwere/hochgradige Fibrose (F3)	Septenbildende Faservermehrung mit Architekturstörung (z.B. porto-zentrale Septen, Verschiebung der porto/azinären Architektur), kein kompletter zirrhotischer Umbau
4	Zirrhose (F4)	Zirrhotischer Umbau oder indirekte Zeichen (z. B. fragmentierte, herausgelöste Pseudolobuli)

Tabelle 2: Grading der Leberbiopsie nach dem Scheuer Score

Grad	verbal	Histologische Merkmale
1	Minimal	Geringe portale Entzündungszellinfiltration, keine oder minimale azinäre Parenchymzelluntergänge oder Entzündungsinfiltrate, keine Grenzzonenhepatitis
2	Mild/geringgradig	Geringe oder mäßige portale Entzündungszellinfiltration, geringe, fokale Grenzzonenhepatitis, einzelne parenchymatöse Einzelzellnekrosen, keine Gruppennekrosen
3	Mäßig/mittelgradig	Erhebliche portale Entzündungszellinfiltration, ausgiebige Grenzzonenhepatitis, zahlreiche azinäre Einzelzellnekrosen, evtl. einzelne Gruppennekrosen, keine Brücken- oder panlobuläre Nekrosen
4	Schwer/hochgradig	Schwere portale Entzündungszellinfiltration und Grenzzonenhepatitis, schwere azinäre Entzündung mit Gruppennekrosen und evtl. Brücken- und panlobulären Nekrosen

2.4 Laborchemische Parameter

Am Tag der Leberbiopsie erfolgt bei allen Studienteilnehmern (HCV- und äthyltoxische-Gruppe) die serologische Bestimmung von Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), alkalische Phosphatase (AP), Albumin, Triglyceride (TG), totales Bilirubin (BiliT), Kreatinin (Krea), Harnstoff (Hst), Hämoglobin (Hb), Leukozyten (Leuko), Thrombozyten (Thrombo) und Prothrombinzeit (TPZ-INR). Außerdem wird der Serumspiegel des Immunsuppressivums ermittelt. In der HCV-Gruppe findet zusätzlich eine qualitative und quantitative Viruslastbestimmung statt. Zudem wird in beiden Gruppen der APRI (AST/Thrombozyten-Ratio Index) sowie der FIB-4-Index kalkuliert. Dabei wird der APRI gemäß folgender Formel errechnet: $\text{AST/Referenzwert (U/l)}$ dividiert durch die Thrombozyten ($\times 10^9/\text{l}$) multipliziert mit 100. Der FIB-4-Index wird berechnet aus dem Patientenalter (Jahre) multipliziert mit AST (U/l) dividiert durch $(\text{Thrombozyten (10}^9/\text{l)} \times (\text{ALT (U/l)})^{0,5})$.

2.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wird auf einem PC mit Windows-XP mittels SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA) durchgeführt. Aus quantitativen Variablen werden die Mittelwerte sowie der jeweilige Wertebereich berechnet. Für die Korrelationsbestimmung zwischen verschiedenen Methodikansätzen dieser Arbeit (FibroScan®, APRI und FIB-4-Index) und Leberfibrosegradstadium erfolgt eine Analyse mittels Kruskal-Wallis-Probe. Ein Testergebnis von $p < 0,05$ gilt dabei als signifikant. ROC (Receiver Operating Characteristics)-Analysen werden für den FibroScan®, APRI und FIB-4-Index für verschiedene Fibrosegradstadien erstellt. In dem jeweiligen Diagramm bildet die Ordinate die Sensitivität (relative Häufigkeit aller richtig positiven Testergebnisse) und die Abszisse die 1-Spezifität (relative Häufigkeit aller falsch positiven Testergebnisse). Die Genauigkeit von FibroScan®, APRI und FIB-4-Index wird durch die Bestimmung der AUROC („Area Under the Receiver Operating Characteristic“) kalkuliert. Ein diagnostisches Testverfahren ist umso genauer, je näher sich der jeweilige AUROC der Zahl eins annähert. Zusätzlich werden die cutoff values (theoretischer Optimalwert für eine spezielle Methodik mit höchster Sensitivität und Spezifität) durch Konstruktion einer 45°-Tangente in der ROC-Kurve ermittelt. Mit Hilfe von Kreuztabellen lässt sich für den ermittelten cutoff value der jeweils angewandte diagnostische Methodik (FibroScan®, APRI, FIB-4-Index) der positive (PPV) und negative Vorhersagewert (NPV) berechnen.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Zwischen Januar 2007 und Mai 2008 wurde eine prospektiven klinischen Studie mit insgesamt 101 Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden und 57 Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose durchgeführt. Es erfolgte innerhalb beider Studiengruppen die Evaluierung der transienten Elastographie (FibroScan®), des APRI um FIB-4-Index. Die histologische Analyse der Leberbiopsie galt als Referenzstandard. Zwei Patienten der HCV-Gruppe wurden aufgrund einer inadäquaten Leberprobenentnahme aus den gegenwärtigen Ergebnissen ausgeschlossen. Bei weiteren fünf Teilnehmern dieses Kollektivs, die einen mittleren Body-Mass-Index (BMI) von 29,5 kg/m² aufwiesen, war es nicht möglich mittels transientser Elastographie gültige Messergebnisse zu erzielen. Im Vergleich hierzu gelang bei insgesamt zwölf Patienten der äthyltoxischen Gruppe aufgrund erheblicher Adipositas (mittlerer BMI = 30,8 kg/m²) eine Untersuchung mit dem FibroScan® nicht. Bei weiteren vier Teilnehmern der äthyltoxischen Gruppe konnte bei der Leberprobenentnahme lediglich ungeeignetes Material gewonnen werden, sodass diese Patienten ebenfalls für die vorliegende Auswertung ausgeschlossen wurden. In der Gesamtheit ergaben sich somit 94 Patienten der HCV-Gruppe und 41 Patienten der äthyltoxischen Gruppe, deren Daten letzten Endes in der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden.

In beiden Kollektiven wurden die demographischen Charakteristika der Teilnehmer betrachtet. Die HCV-Gruppe setzte sich aus 61 Männern (64,9%) und 33 Frauen (35,1%) mit einem Durchschnittsalter von 51,7 Jahren zusammen. In der äthyltoxischen Gruppe waren 31 Männer (75,6%) und 10 Frauen (24,4%) mit einem mittleren Lebensalter von 51,1 Jahren vertreten. Das Intervall zwischen dem Zeitpunkt der durchgeführten Leberbiopsie (PE) und dem Transplantationsdatum betrug bei den Patienten der HCV-Gruppe im Mittel 80,6 Monate (insgesamt: 3-204 Monate nach Transplantation) und in der äthyltoxischen Vergleichsgruppe im Median 71,1 Monate (insgesamt: 1-203 Monate nach Transplantation). Der mittlere Body-Mass-Index der Patienten der HCV-Gruppe befand sich bei 25,05 kg/m², wobei insgesamt 48 (51,1%) Teilnehmer einen BMI < 25 kg/m² aufwiesen. Bei den restlichen 46 Patienten dieser Gruppe lag der mediane Body-Mass-Index bei 27,96 kg/m². In der äthyltoxischen Gruppe ergab sich ein mittlerer BMI 28,41 kg/m², wobei 20% dieser Patienten einen Index unterhalb von 25 kg/m² zeigten. Ein zusätzliches Augenmerk wurde bei den Patienten der HCV-Gruppe auf die

virusspezifischen Laborparameter gerichtet. Bei 73,4% der Teilnehmer ließ sich ein quantitativ positiver Virusnachweis im Serum evaluieren, wobei der zugehörige Genotyp in 75% der Fälle identifiziert werden konnte. Insgesamt ließen sich 62 Patienten dem Genotyp 1 (1a oder 1b), vier Teilnehmer dem Genotyp 2 (2a und 2b) und weitere vier Patienten dem Genotyp 3 zuordnen. Bei nahezu einem Viertel der Studienteilnehmer (25,4%) blieb der Genotyp unbekannt. Die durchschnittliche nachgewiesene HCV-Viruslast lag bei einem Mittelwert von 3270 kIU/ml (Breitweite: 0-59800 kIU/ml). Eine Interferontherapie nach Lebertransplantation erhielten 48 Zugehörige (51,1%) der HCV-Gruppe. Dabei wurde bei der Hälfte der Betroffenen nach Lebertransplantation eine antivirale Kombinationstherapie mit Pegasys® (Peginterferon alfa-2a) und Rebetol® (Ribavirin) durchgeführt.

Grundlegende Charakteristika der Studienteilnehmer beider Gruppen, einschließlich Genotyp- und Viruslastbestimmung der Patienten der HCV-Gruppe sowie der Prozentanteil der Teilnehmer mit Zustand nach erfolgter Interferontherapie post-OLT sind in Tabelle 3 und 4 zusammengefasst.

Tabelle 3: Charakteristika der HCV-Gruppe

Patientencharakteristika	N= 94
Geschlecht m:w (%)	65:35
Durchschnittsalter (Jahre)	51,7
Body-Mass-Index (kg/m ²)	25,05 (16,4-44,3)
Zeit zwischen OLT und PE (Monate)	80,6
HCV-Genotyp (%)	
- 1 (1a /1b)	66
- 2 (2a/2b)	4,3
- 3 (3a)	4,3
- unbekannt	25,4
HCV-Viruslast (kIU/ml)	3270 (0-59800)
Patienten mit Interferontherapie post-OLT (%)	51,1

Tabelle 4: Charakteristika der äthyltoxischen Gruppe

Patientencharakteristika	N=41
Geschlecht m:w (%)	76:24
Durchschnittsalter (Jahre)	51,1
Body-Mass-Index (kg/m ²)	28,41 (21,45-39,84)
Zeit zwischen OLT und PE (Monate)	71,1

Die Mehrzahl der Patienten der HCV-Gruppe (49%) erhielt nach Lebertransplantation eine immunsuppressive Monotherapie mit Prograf® (Tacrolimus). Bei 31% der Patienten erfolgte post-OLT eine Kombinationstherapie mit Prograf® und CellCept®. In der äthyltoxischen Gruppe fand nach Lebertransplantation in der Mehrzahl der Fälle (34,1%) eine immunsuppressive Therapie mit Prograf® statt. Zugleich erhielten jeweils zehn Patienten eine alleinige CellCept®-Therapie oder eine Kombination aus CellCept® und Prograf® (Tabelle 5).

Tabelle 5: Immunsuppressive Medikation der Studienteilnehmer

Immunsuppression	HCV-Gruppe (N=94)	Äthyltoxische Gruppe (N=41)
Prograf® (Tacrolimus)	46	14
CellCept® (Mycophenolatmofetil)	6	10
Prograf® und CellCept®	29	10
Sandimmun® (Cyclosporin A)	6	3
Rapamune® (Sirolimus)	4	3
Prograf® und Sandimmun®	1	-
Prograf® und Rapamune®	-	1
CellCept® und Rapamune®	1	-
CellCept® und Sandimmun®	1	-

Laborchemische Parameter der Patienten, die in dieser Studie in beiden Kollektiven bestimmt wurden, fasst Tabelle 6 zusammen.

Tabelle 6: Laborchemische Parameter

	HCV-Gruppe Mittelwert (Bandbreite)	Äthyltoxische Gruppe Mittelwert (Bandbreite)
ALT (U/l)	51,8 (8-245)	33,1 (6-353)
AST (U/l)	50,5 (14-263)	28,9 (13-104)
AP (U/l)	136 (44-1175)	45,1 (3-288)
GGT (U/l)	102,1 (11-795)	89,6 (36-230)
Bilirubin (mg/dl)	0,91 (0,2-9,2)	0,77 (0,2-2,1)
Albumin (g/dl)	4,22 (2,3-5,1)	4,38 (3,2-5,0)
Triglyceride (mg/dl)	145,09 (40-939)	255,78 (46-4240)
Leukozyten (1/nl)	4,99 (1,53-13,7)	5,73 (2,68-10,5)
Thrombozyten (1/nl)	163 (43-374)	199 (79-593)
INR	1,05 (0,91-1,44)	1,04 (0,86-1,51)
APRI	0,92 (0,13-5,72)	0,35 (0,11-0,7)
FIB-4-Index	2,82 (0,42-11,2)	1,66 (0,36-4,39)

3.2 Analyse der Leberbiopsie

Zwei erfahrene Pathologen des Virchow-Klinikums führten die Analyse der Leberbiopsie getrennt voneinander durch. Es erfolgte eine Einteilung des Leberfibrosegradstadiums nach dem Score nach Desmet und Scheuer et al. (Scheuer 1991; Desmet, Gerber et al. 1994). Bei der Mehrzahl der Patienten der HCV-Gruppe (41,49%) ließ sich histologisch eine signifikante Fibrose (Scheuer Score 2) nachweisen. Sechs Patienten zeigten keine Leberfibrosebildung innerhalb der Stanzbiopsie (Scheuer Score 0). Bei 24 Patienten konnte in der Leberhistologie eine milde/geringgradige Fibrose (Scheuer Score 1) und bei 16 Patienten eine schwere Fibrosebildung (Scheuer Score 3) diagnostiziert werden. Eine Leberzirrhose (Scheuer Score 4) ließ sich bei insgesamt neun Patienten histologisch nachweisen. Abbildung 6 zeigt die histologische Einteilung der Fibrosegradstadien nach Desmet und Scheuer anhand einer Diagrammdarstellung.

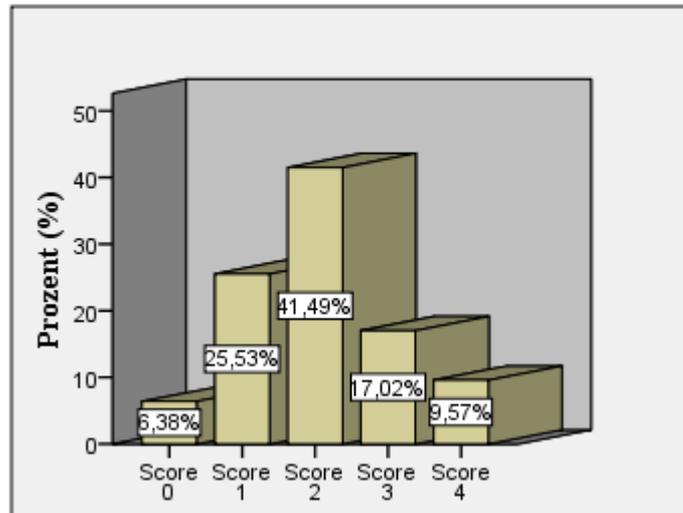


Abbildung 6: Staging der Leberbiopsie nach dem Scheuer Score in der HCV-Gruppe

In der äthyltoxischen Gruppe zeigte die Mehrzahl der Studienteilnehmer (60,98%) in der histologischen Beurteilung der Leberbiopsie eine leicht/geringgradige Fibrosebildung (Scheuer Score 1). Bei neun Patienten konnte innerhalb der Gewebeprobe keine Fibrogenese (Scheuer Score 0) nachwiesen werden. Fünf Teilnehmer zeigten histologisch Anzeichen einer signifikanten hepatischen Fibroseprogression (Scheuer Score 2). Eine schwere Fibrose (Scheuer Score 3) sowie eine Leberzirrhose (Scheuer Score 4) ließ sich bei jeweils einem Patienten diagnostizieren (Abbildung 7).

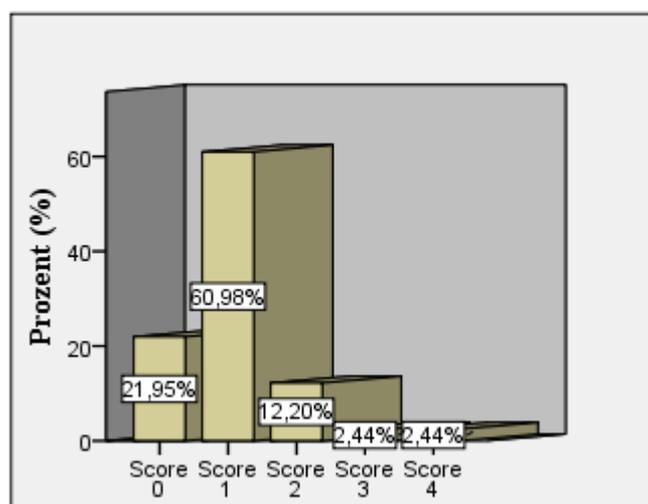


Abbildung 7: Staging der Leberbiopsie nach dem Scheuer Score in der äthyltoxischen Gruppe

Zusätzlich fand bei den Patienten der HCV-Gruppe die histologische Analyse der nekro-inflammatorischen Gewebsschädigung (Grading) statt. Das jeweilige Entzündungsstadium der Gewebeprobe wurde nach Desmet und Scheuer et al. (Scheuer 1991; Desmet, Gerber et al. 1994) eingeteilt. Die Mehrzahl der Patienten zeigte histologisch eine minimale (Grad 1) oder geringgradige Entzündungsinfiltration (Grad 2). Bei sieben Teilnehmern ließ sich in der Gewebeprobe keine inflammatorische Aktivität nachweisen. Insgesamt sechs Patienten zeigten histologisch eine mäßige/mittelgradige Entzündungsaktivität (Grad 3). In keiner der Probenentnahmen konnte ein Entzündungsgrad 4 diagnostiziert werden (Abbildung 8).

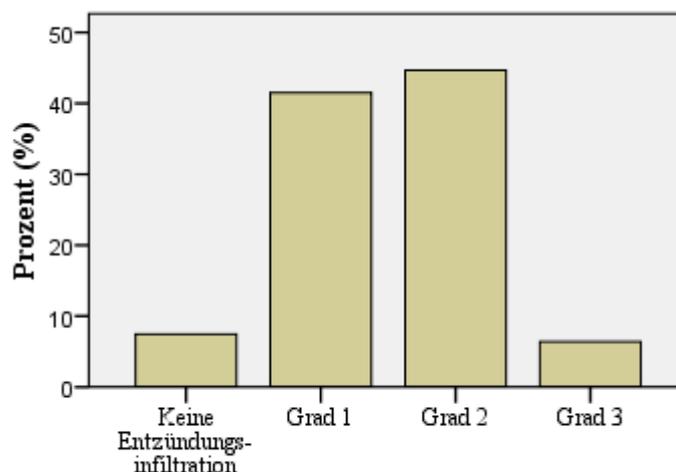


Abbildung 8: Grading der Leberbiopsie nach dem Scheuer Score in der HCV-Gruppe

3.3 Transiente Elastographie bei Patienten der HCV-Gruppe

Bei 94 Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden, erfolgte zusätzlich zur Leberbiopsie eine Untersuchung mittels transientser Elastographie. Eine zeitgleiche Durchführung beider Diagnoseverfahren konnte bei 97,9% der Patienten innerhalb von zwei Tagen erfolgen. Bei zwei Studienteilnehmern betrug das Intervall zwischen Biopsie und FibroScan®-Untersuchung drei Monate. Im Durchschnitt wurden pro Patient insgesamt 10,43 Leberdichtmessungen (Bandbreite: 10-21) durchgeführt. Die Ergebnisse der transienten Elastographie korrelierten positiv mit dem ermittelten Fibrosegradstadium der Histologie (Kruskal-Wallis-Test, $p < 0,001$). Es erfolgte daraufhin eine Zuordnung der FibroScan®-Messwerte zu dem jeweils analysierten Scheuer Score der Probenentnahme (Scheuer 1991; Desmet, Gerber et al. 1994). Patienten ohne histologischen Nachweis einer Leberfibrose (F0) zeigten in der transienten Elastographie im Mittel eine Leberdichte von 5,75 kPa (Bandbreite:

3,4-10,1 kPa). Für ein in der Leberbiopsie ermitteltes Fibrosegradstadium 1 (F1) lag die durchschnittliche Elastographie bei 6,90 kPa (Bandbreite: 1,9-22,5 kPa). Einer histologisch nachgewiesenen signifikanten Fibroseprogression ($F \geq 2$) konnte eine mittlere Leberdichte von 8,90 kPa (Bandbreite: 4,0-21,5 kPa) zugeordnet werden. Bei einer schweren Leberfibrose ($F \geq 3$) in der Gewebeprobe ließ sich ein medianer Messwert von 15,95 kPa (Bandbreite: 6,6-34,3 kPa) ermitteln. Eine durchschnittliche Leberdichte von 22,0 kPa (Bandbreite: 10,5-75,0 kPa) konnte bei Patienten mit histologisch nachgewiesener Leberzirrhose (F4) gemessen werden (Abbildung 9).

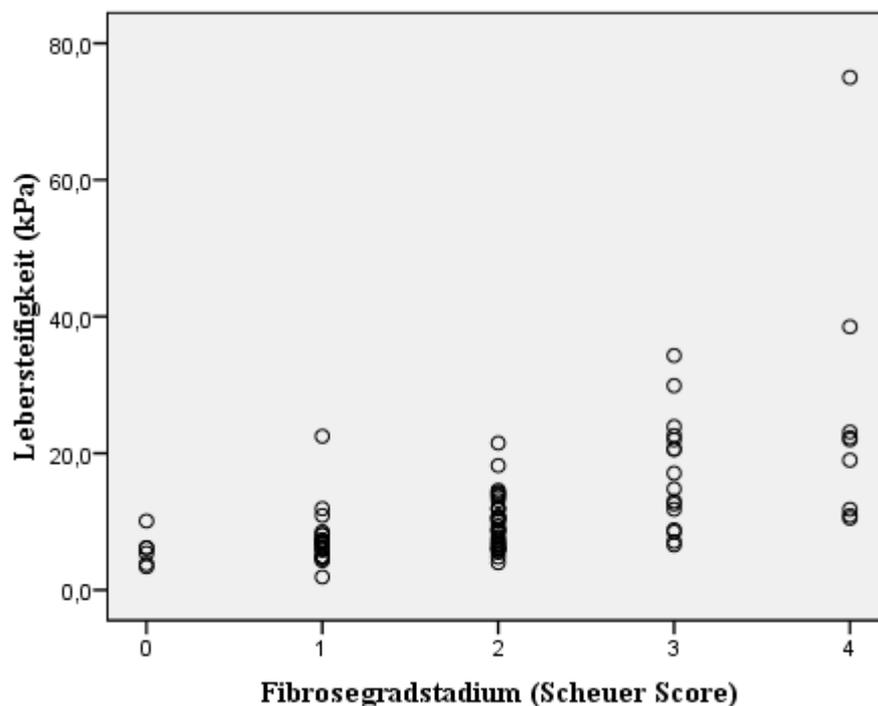


Abbildung 9: Gemessene Elastographie (kPa) mittels FibroScan® in Korrelation zum Fibrosegradstadium der Leberbiopsie bei Patienten der HCV-Gruppe

Um die Genauigkeit der transienten Elastographie für die Beurteilung der hepatischen Fibrosebildung beurteilen zu können, wurden „Receiver Operating Characteristic (ROC)“-Kurven konstruiert und die „Area Under the ROC (AUROC)“ zur Diagnose einer signifikanten ($F \geq 2$) und schweren Leberfibrose sowie Zirrhose analysiert. Zur Erkennung von $F \geq 2$ ergab sich für die transiente Elastographie ein AUROC von 0,80. Sowohl für die Diagnose einer schweren Leberfibrose als auch einer Zirrhose errechnete sich ein AUROC von 0,87.

In den Abbildungen 10, 11 und 12 sind die ROC-Kurven der transienten Elastographie, des APRI und FIB-4-Index im Vergleich zueinander dargestellt.

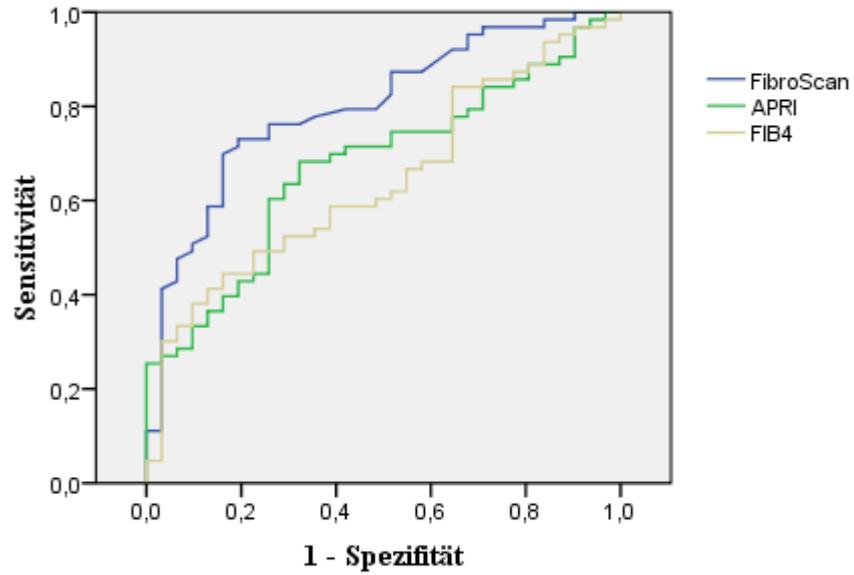


Abbildung 10: Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve für FibroScan®, APRI und FIB-4-Index für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose in der HCV-Gruppe

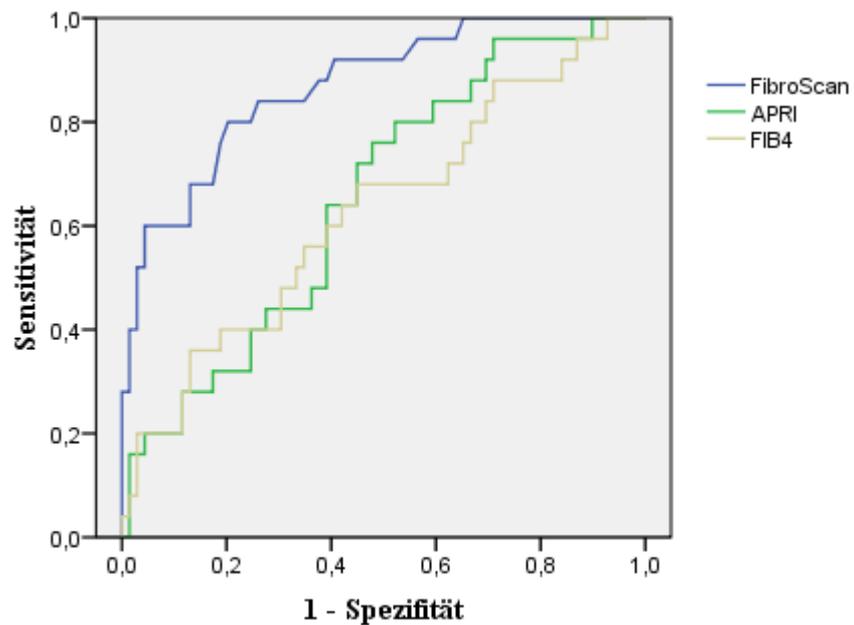


Abbildung 11: Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve für FibroScan®, APRI und FIB-4-Index für die Diagnose einer schweren Leberfibrose in der HCV-Gruppe

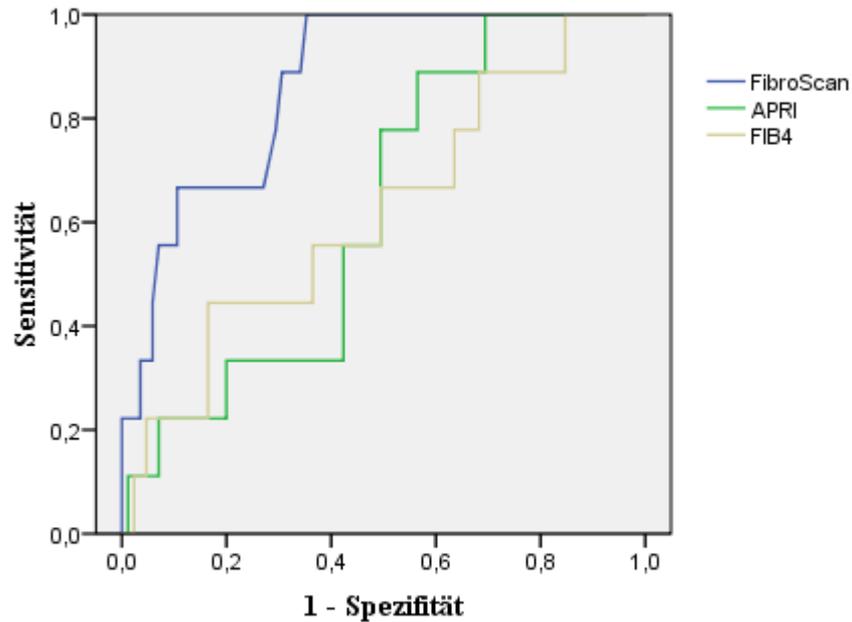


Abbildung 12: Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve für FibroScan®, APRI und FIB-4-Index für die Diagnose einer Leberzirrhose in der HCV-Gruppe

In einem nächsten Schritt wurden die Elastizitäten mit der höchsten Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ($F \geq 2$) und einer Zirrhose anhand der ROC-Kurven identifiziert. Innerhalb der HCV-Gruppe ergab sich bei einer Leberdichte von 8,5 kPa mit einer Sensitivität von 72% und einer Spezifität von 83% die höchste Treffsicherheit zur Erkennung einer signifikanten Fibroseprogression. Für die Diagnose einer Leberzirrhose wurde ein cutoff value von 10,5 kPa ermittelt (Sensitivität 100%, Spezifität 65%) (Tabelle 7).

Tabelle 7: Cutoff value der transienten Elastographie für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ($F \geq 2$) und Zirrhose (F4) in der HCV-Gruppe

	Messung FibroScan® für $F \geq 2$ (in kPa)	Messung FibroScan® für F4 (in kPa)
Cutoff value	8,5	10,5
Sensitivität	0,72	1
Spezifität	0,83	0,65
PPV	0,9	0,23
NPV	0,58	1
AUROC	0,80	0,87

3.4 Transiente Elastographie bei Patienten der HCV-Gruppe im Verhältnis zum Body-Mass-Index (BMI)

Zusätzlich wurden alle Teilnehmer der HCV-Gruppe dieser Studie hinsichtlich ihres Body-Mass-Index in zwei weitere Kollektive aufgeteilt und differenziert voneinander betrachtet. Es ließen sich 51,1% der Patienten HCV-Gruppe einem BMI < 25 kg/m² zuordnen. Der durchschnittliche BMI diese Kollektivs lag bei 22,25 kg/m². Das andere Kollektiv setzte sich aus 46 HCV-Transplantierten (48,9%) mit BMI > 25 kg/m² zusammen. Innerhalb dieser Gruppe ergab sich ein mittlerer Body-Mass-Index von 27,96 kg/m². Mittels transienter Elastographie ließ sich bei Patienten mit BMI < 25 kg/m² für die Diagnose einer Leberzirrhose ein AUROC von 0,91 erzielen. Im Vergleich hierzu errechnete sich zur Erkennung von F4 bei den ausschließlich adipösen HCV-Patienten ein AUROC von 0,83. Die Treffsicherheit der transienten Elastographie für die Diagnose einer Leberzirrhose lag somit bei Patienten mit ausschließlich BMI < 25 kg/m² signifikant höher (AUROC 0,91 vs. 0,87 und 0,83). Für die Diagnose einer Leberzirrhose ergab sich bei Patienten der HCV-Gruppe mit BMI < 25 kg/m² ein optimaler Grenzwert von 10,85 kPa. Für die Erkennung von F4 mittels FibroScan® ließ sich für Studienteilnehmer der HCV-Gruppe mit BMI > 25 kg/m² ein cutoff value von 10,3 kPa ermitteln. Die Sensitivität, Spezifität sowie der NPV lagen für beide Leberdichtemessungen gleich hoch. Jedoch erbrachte der PPV in der Gruppe der Patienten mit BMI < 25 kg/m² ein besseres Ergebnis (Tabelle 8).

Tabelle 8: Einfluss des Body-Mass-Index auf die Genauigkeit der transienten Elastographie für die Diagnose einer Leberzirrhose in der HCV-Gruppe

Transiente Elastographie für F4 (in kPa)	BMI < 25 kg/m² (mittlerer BMI 22,25 kg/m²)	BMI > 25 kg/m² (mittlerer BMI 27,96 kg/m²)
Cutoff value	10,85 kPa	10,3 kPa
Sensitivität	1	1
Spezifität	0,67	0,67
PPV	0,26	0,22
NPV	1	1
AUROC	0,91	0,83

3.5 Nicht-invasive Tests (APRI und FIB-4-Index) bei Patienten der HCV-Gruppe

In der HCV-Gruppe konnte eine positive Korrelation zwischen dem APRI und dem Fibrosegradstadium der Leber gezeigt werden. Die Auswertung des Kruskal-Wallis-Tests ergab $p < 0,05$. Für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose, schweren Fibroseprogression und Leberzirrhose ergab sich für den APRI ein AUROC von 0,68, 0,65 und 0,63. In der HCV-Gruppe war somit die diagnostische Genauigkeit des APRI deutlich geringer als die der transienten Elastographie (AUROC für $F \geq 2$: 0,80, AUROC für $F \geq 3$ und $F4$: 0,87). Der FIB-4-Index zeigte in der HCV-Gruppe keine positive Korrelation zum hepatischen Fibrosegradstadium (Kruskal-Wallis-Test, $p > 0,05$). Dennoch wurde auch für diesen Test eine ROC-Kurve erstellt und der dazugehörige AUROC analysiert. Für die Diagnose einer signifikanten Fibrose lag der AUROC bei 0,64 und für die Erkennung einer schweren Fibrose sowie Leberzirrhose bei 0,62. Die ROC-Kurven für die drei nicht-invasiven Diagnoseverfahren (FibroScan®, APRI und FIB-4-Index) zur Beurteilung der hepatischen Fibroseprogression sind in den Abbildungen 10, 11 und 12 für Patienten der HCV-Gruppe im Vergleich dargestellt.

Des Weiteren erfolgte in der gegenwärtigen Auswertung die Berechnung der cutoff value für den APRI sowie für den FIB-4-Index. Sowohl für die Erkennung einer signifikanten Fibrose als auch für die Diagnose einer Leberzirrhose ergab sich für den APRI ein optimaler Grenzwert von 0,4845. Die Sensitivität lag hierbei für $F4$ höher als für $F \geq 2$ (Sensitivität 89% vs. Sensitivität 69%). Der FIB-4-Index zeigte für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose einen cutoff value von 2,8 sowie für die Erkennung einer Zirrhose ein optimaler Grenzwert von 4,44. Tabelle 9 fasst die diagnostische Genauigkeit sowie die optimalen Grenzwerte für den APRI und FIB-4-Index zur Erkennung einer signifikanten Leberfibrose und Zirrhose zusammen.

Tabelle 9: Cutoff value von APRI und FIB-4-Index für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ($F \geq 2$) und Zirrhose ($F4$) in der HCV-Gruppe

Signifikante Fibrose ($F \geq 2$)	APRI	FIB-4-Index
Cutoff value	0,4845	2,8
Sensitivität	0,69	0,44
Spezifität	0,62	0,87
PPV	0,79	0,84
NPV	0,5	0,42
AUROC	0,68	0,64

Leberzirrhose (F4)	APRI	FIB-4-Index
Cutoff value	0,4845	4,44
Sensitivität	0,89	0,44
Spezifität	0,44	0,84
PPV	0,14	0,22
NPV	0,97	0,93
AUROC	0,63	0,62

3.6 Transiente Elastographie bei Patienten der äthyltoxischen Gruppe

Parallel zur Leberbiopsie wurde bei insgesamt 41 Patienten, die aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose lebertransplantiert wurden, die transiente Elastographie im Vergleich zur Leberpunktion angewandt. Beide Untersuchungen konnten bei der Mehrzahl der Patienten (92,7%) mit einem Zeitunterschied von weniger als zwei Tagen erfolgen. Für drei Patienten betrug das Intervall zwischen Leberbiopsie und FibroScan®-Untersuchung weniger als drei Monate. Im Durchschnitt wurden pro Patient 10,34 gültige Lebersteifigkeitsmessungen (Bandbreite: 10-15) durchgeführt. Die Ergebnisse der transienten Elastographie korrelierten positiv mit dem Fibrosegradstadium der Leber (Kruskal-Wallis-Test, $p < 0,05$). Es erfolgte daraufhin eine Zuordnung der jeweils gemessenen Lebersteifigkeit zu dem ermittelten Fibrosegrad der Stanzbiopsie nach Desmet und Scheuer et al. (Scheuer 1991; Desmet, Gerber et al. 1994). Patienten ohne Nachweis einer Leberfibrose in der Probeentnahme zeigten eine mittlere Elastographie von 4,60 kPa (Bandbreite: 2,5-6,0 kPa). Einer histologisch identifizierten leichten Fibrose konnte ein medianer Messwert von 5,60 kPa (Bandbreite: 2,6-7,9) und einer mäßigen Leberfibrose eine mittlere Leberdichte von 7,30 kPa (Bandbreite: 4,8-9,9) zugeordnet werden. Histologisch wurde jeweils bei einem Patienten der alkoholtoxischen Gruppe eine schwere Leberfibrose oder Zirrhose diagnostiziert (Abbildung 7). Für den Teilnehmer mit nachgewiesener schwerer hepatischer Fibrose in der Gewebeentnahme ergab sich eine Elastographie von 34,8 kPa. Der Patient mit der histologisch diagnostizierten Leberzirrhose zeigte eine Leberdichte von 19,8 kPa.

In Abbildung 13 ist die Zuordnung der Lebersteifigkeitsmessungen zu den histologischen ermittelten Fibrosegradstadien in einem Punktdiagramm dargestellt.

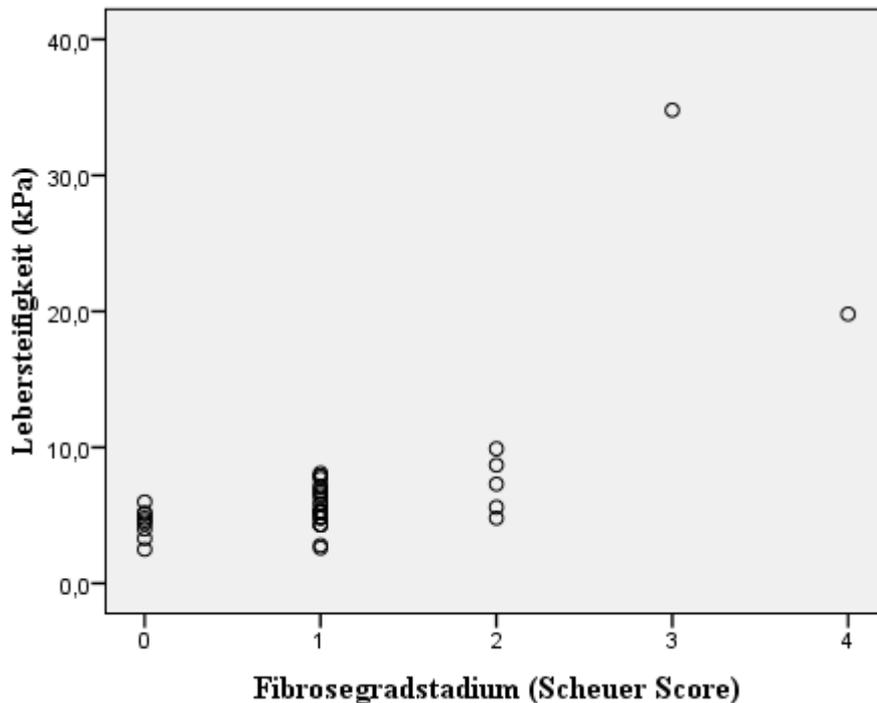


Abbildung 13: Gemessene Elastographie (kPa) mittels FibroScan in Korrelation zum Fibrosegradstadium der Leberbiopsie bei Patienten der äthyltoxischen Gruppe

Um die Genauigkeit der transienten Elastographie bei den Patienten der äthyltoxischen Gruppe beurteilen zu können, wurde eine ROC-Kurve konstruiert und der AUROC für die Diagnose einer signifikanten hepatischen Fibrosebildung ($F \geq 2$) analysiert. Für die FibroScan®-Untersuchung ergab sich für die Diagnose von $F \geq 2$ ein AUROC von 0,83. Die Treffsicherheit der transienten Elastographie zur Erkennung einer signifikanten Fibrose liegt somit bei Patienten der C2-Gruppe höher als bei Patienten der HCV-Gruppe (AUROC 0,83 vs. 0,80). Für die Diagnose einer Leberzirrhose mittels FibroScan® errechnete sich für die äthyltoxische Gruppe ein AUROC von 0,98. Hier ist zu beachten, dass lediglich ein Patient mit histologisch diagnostizierter Leberzirrhose eingeschlossen wurde.

In Abbildung 14 sind die ROC-Kurven von FibroScan®, APRI sowie FIB-4-Index zur Erkennung einer signifikanten Fibrose ($F \geq 2$) im Vergleich dargestellt.

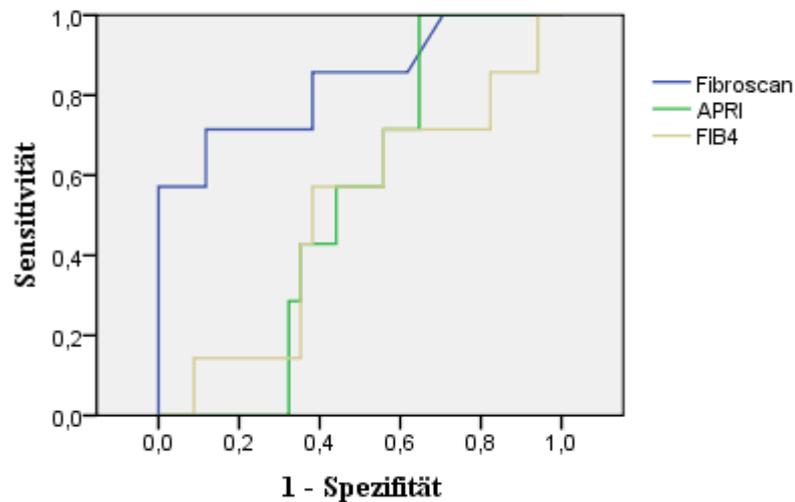


Abbildung 14: Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve für FibroScan®, APRI und FIB-4-Index für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose in der äthyltoxischen Gruppe

Aus der ROC-Kurve konnte wiederum der cutoff value für die Diagnose einer signifikanten Fibrose mittels transienster Elastographie analysiert werden. Mit einer Sensitivität von 71% und einer Spezifität von 88% ergab sich für die Erkennung von $F \geq 2$ bei Patienten der äthyltoxischen Gruppe eine optimale Leberdichte von 7,2 kPa (Tabelle 10).

Tabelle 10: Cutoff value der transienten Elastographie für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ($F \geq 2$) und Zirrhose (F4) in der äthyltoxischen Gruppe

	Messung FibroScan® für $F \geq 2$ (in kPa)	Messung FibroScan® für F4 (in kPa)
Cutoff value	7,2	14,85
Sensitivität	0,71	1
Spezifität	0,88	0,75
PPV	0,56	0,5
NPV	0,94	1
AUROC	0,83	0,98

3.7 Transiente Elastographie bei Patienten der äthyltoxischen Gruppe im Verhältnis zum Body-Mass-Index (BMI)

Die Studienteilnehmer der äthyltoxischen Gruppe wurden zusätzlich in zwei Kollektive aufgeteilt. Die Mehrzahl der Patienten (N=33) wies einen BMI > 25 kg/m² (mittlerer BMI 29,67 kg/m²) auf. Insgesamt acht Patienten zeigten einen BMI < 25 kg/m² (Durchschnitts-BMI 23,22 kg/m²). Die diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie wurde in beiden Gruppen evaluiert. In der Gruppe der Normalgewichtigen ergab sich für die Erkennung einer signifikanten Leberfibrose mittels FibroScan® ein AUROC von 0,92. Im Gegensatz hierzu lag die Trefferquote für die transiente Elastographie bei Patienten mit BMI > 25 kg/m² für die Diagnose von F_{≥2} mit einem AUROC von 0,80 deutlich niedriger. Zusätzlich erfolgte in beiden Untergruppen die Bestimmung des Lebersteifigkeitsmesswerts mit der höchsten Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose. Zur Erkennung von F_{≥2} ergab sich für Patienten mit BMI < 25 kg/m² ein cutoff value von 7,2 kPa (Sensitivität 100%, Spezifität 83%). Im Gegensatz hierzu lag bei 33 adipösen Patienten der äthyltoxischen Gruppe (BMI > 25 kg/m²) der optimale Grenzwert zur Erkennung von F_{≥2} mit einer Sensitivität von 60% und einer Spezifität von 90% bei 7,4 kPa (Tabelle 11).

Tabelle 11: Einfluss des Body-Mass-Index auf die Genauigkeit der transienten Elastographie für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose (F_{≥2}) in der äthyltoxischen Gruppe

Transiente Elastographie für F_{≥2} (in kPa)	BMI < 25 kg/m² (mittlerer BMI 23,22 kg/m²)	BMI > 25 kg/m² (mittlerer BMI 29,67 kg/m²)
Cutoff value	7,2 kPa	7,4 kPa
Sensitivität	1	0,6
Spezifität	0,83	0,9
PPV	0,67	0,6
NPV	1	0,89
AUROC	0,92	0,80

3.8 Nicht-invasive Tests (APRI und FIB-4-Index) bei Patienten der äthyltoxischen Gruppe

In der äthyltoxischen Gruppe zeigte sowohl der APRI als auch der FIB-4-Index keine positive Korrelation zu dem histologisch analysierten Leberfibrosegradstadium (Kruskal-Wallis-Test, $p > 0,05$). Dennoch wurde in der vorliegenden Arbeit für beide Fibrosemarker eine ROC-Kurve für die Erkennung von $F \geq 2$ konstruiert und die entsprechenden AUROCs ermittelt. In Abbildung 14 sind die ROC-Kurven der drei nicht-invasiven Diagnoseverfahren (FibroScan®, APRI und FIB-4-Index) im Vergleich dargestellt. APRI und FIB-4-Index wiesen eine deutlich geringere Genauigkeit als die transiente Elastographie auf. Zur Beurteilung einer signifikanten Leberfibrose ergab sich für den APRI ein AUROC von 0,53. Für den FIB-4-Index zeigte sich zur Erkennung von $F \geq 2$ ein AUROC von 0,5.

Zusätzlich wurden für den APRI als auch für den FIB-4-Index die cutoff values zur Erkennung einer signifikanten Leberfibrosebildung ermittelt (Tabelle 12).

Tabelle 12: Cutoff value von APRI und FIB-4-Index für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ($F \geq 2$) in der äthyltoxischen Gruppe

Signifikante Fibrose ($F \geq 2$)	APRI	FIB-4-Index
Cutoff value	0,351	1,37
Sensitivität	0,57	0,57
Spezifität	0,56	0,62
PPV	0,21	0,19
NPV	0,86	0,84
AUROC	0,53	0,50

3.9 Beantwortung der Fragestellung

1. Frage:

Wie hoch ist die diagnostische Genauigkeit nicht-invasiver Diagnoseverfahren (FibroScan®, APRI und FIB-4-Index) für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ($F \geq 2$) und Leberzirrhose bei Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden?

Antwort:

Die höchste diagnostische Genauigkeit der nicht-invasiven Diagnoseverfahren für die Beurteilung der hepatischen Fibrose ergab sich für die transiente Elastographie. Für die Diagnose einer Leberzirrhose zeigte die transiente Elastographie eine höhere diagnostische Genauigkeit als für die Diagnose einer signifikanten Fibrose. Insgesamt ergab sich in der vorliegenden Studie im Gesamt-HCV-Kollektiv jedoch für die Genauigkeit der transiente Elastographie kein $AUROC > 0,9$. Somit ist die diagnostische Genauigkeit des FibroScans® für die Gesamt-HCV-Gruppe lediglich als mäßig einzustufen. APRI und FIB-4-Index zeigten in der vorliegenden Studie lediglich geringe Trefferquoten, sodass beide Tests bei Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden, nicht angewandt werden sollten.

2. Frage:

Wie hoch ist die diagnostische Genauigkeit nicht-invasiver Tests (FibroScan®, APRI und FIB-4-Index) für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ($F \geq 2$) bei Patienten, die aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose lebertransplantiert wurden?

Antwort:

Die diagnostische Genauigkeit der nicht-invasiven Diagnoseverfahren für die Beurteilung einer signifikanten Leberfibrosebildung war für die transiente Elastographie am höchsten. Um eine signifikante Fibrose zu diagnostizieren zeigte sich für den FibroScan® in der äthyltoxischen Gruppe eine höhere diagnostische Genauigkeit als in der HCV-Gruppe ($AUROC$ 0,83 vs. 0,80). Insgesamt ergab sich jedoch für das Gesamtkollektiv der äthyltoxischen Gruppe zur Erkennung von $F \geq 2$ kein $AUROC > 0,9$. Somit ist auch in der Gesamtstudiengruppe der Patienten, die aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose lebertransplantiert wurden, die diagnostische Genauigkeit des FibroScans® als mäßig einzustufen. APRI und FIB-4-Index zeigten in der äthyltoxischen Gruppe lediglich eine geringe diagnostische Genauigkeit, sodass beide Tests bei Patienten, die aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose lebertransplantiert wurden, nicht angewandt werden sollten.

3. Frage:

Welchen Einfluss hat der Body-Maß-Index der Patienten auf die diagnostische Genauigkeit des FibroScans® in der HCV-Gruppe für die Diagnose von F4 und in der äthyltoxischen Gruppe für die Diagnose $F \geq 2$?

Antwort:

In beiden Studiengruppen konnte bei ausschließlich Patienten mit $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ eine höhere diagnostische Genauigkeit als im Gesamtkollektiv erreicht werden. Es ergaben sich in beiden Gruppen AUROC-Werte $> 0,9$ sodass die diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie bei Patienten mit ausschließlich $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ in der HCV-Gruppe für die Diagnose von F4 und in der äthyltoxischen Gruppe für die Diagnose von $F \geq 2$ als hoch einzustufen ist. Somit beeinflusst ein niedriger BMI der Patienten die diagnostische Genauigkeit des FibroScans® positiv.

4. Frage:

Welcher optimale Grenzwert lässt sich für die Diagnose einer Leberzirrhose mittels FibroScan® bei Patienten der HCV-Gruppe mit $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ermitteln?

Antwort:

Für die Diagnose von F4 ließ sich ein cutoff value von 10,85 kPa evaluieren. Bei einem PPV von 0,26 und einem NPV von 1,0 lässt sich bei einer Leberhärtemessung von 10,85 kPa bei Patienten der HCV-Gruppe mit $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ eine Leberzirrhose signifikant ausschließen.

5. Frage:

Welcher optimale Grenzwert lässt sich für die Diagnose einer signifikanten Fibrose mittels FibroScan® bei Patienten der äthyltoxischen Gruppe mit $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ ermitteln?

Antwort:

Für die Diagnose von $F \geq 2$ ließ sich ein cutoff value von 7,2 kPa evaluieren. Bei einem PPV von 0,67 und einem NPV von 1,0 lässt sich bei einer Leberhärtemessung von 7,2 kPa bei Patienten der äthyltoxischen Gruppe mit $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ eine signifikante Fibrose signifikant ausschließen.

6.Frage:

Kann bei Patienten, die aufgrund einer HCV- oder äthyltoxischen Zirrhose lebertransplantiert wurden, die herkömmliche Leberbiopsie durch die transiente Elastographie ersetzt werden?

Antwort:

Zum aktuellen Zeitpunkt zeigt sich für beide Studiengruppen lediglich für ein Patientenkollektiv mit BMI<25 kg/m² eine hohe diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie. Da sich in beiden Studiengruppen cutoff values mit einem höheren NPV als PPV ergaben, kann in Zukunft bei Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden und einen BMI<25 kg/m² aufweisen, der FibroScan® angewandt werden, um eine Leberzirrhose auszuschließen. Bei Patienten, die aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose lebertransplantiert wurden und einen BMI<25 kg/m² aufweisen, kann in Zukunft die transiente Elastographie angewandt werden, um eine signifikante Leberfibrose auszuschließen. Es wird dennoch nicht möglich sein in naher Zukunft die Leberbiopsie mit der bisherigen Version des FibroScans® in beiden Studiengruppen vollständig zu ersetzen. Der Grund hierfür liegt darin, dass der Durchschnitts-BMI der Teilnehmer der gesamten HCV- und äthyltoxischen Gruppe bei >25 kg/m² lag, und sich für die jeweiligen Gesamtkollektive der vorliegenden Arbeit lediglich eine mäßige diagnostische Genauigkeit für den FibroScan® zeigte.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie, des APRI und FIB-Index zur Beurteilung einer signifikanten Leberfibrose und Zirrhose bei Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden und bei Patienten mit Zustand nach OLT aufgrund äthyltoxischer Zirrhose evaluiert. Zusätzlich erfolgte die Beurteilung, in wie weit der Body-Mass-Index der Patienten Einfluss auf die Genauigkeit des FibroScans® nimmt. Es handelt sich hiermit um die erste Studie, die die transiente Elastographie, den APRI und FIB4-Index für eine HCV-Gruppe im Vergleich zu einer äthyltoxischen Gruppe betrachtet.

4.1 Genauigkeit der transienten Elastographie

Die transiente Elastographie erwies sich in der vorliegenden Arbeit als rasche und einfache nicht-invasive Methodik zur Darstellung der hepatischen Fibroseprogression. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Leberdichtemessung und dem histologisch analysierten Fibrosegradstadium gezeigt werden. Für Patienten der HCV-Gruppe ergab sich für die Diagnose von $F \geq 2$ ein AUROC von 0,80 und für F4 ein AUROC von 0,87. In zahlreichen weiteren Studien (Sandrin, Fourquet et al. 2003; Castera, Vergniol et al. 2005; Ziol, Handra-Luca et al. 2005; Foucher, Chanteloup et al. 2006; Ganne-Carrie, Ziol et al. 2006) wurde die Genauigkeit des FibroScans® zur Diagnose einer Leberzirrhose bei Patienten mit Lebererkrankungen unterschiedlicher Genese beurteilt. Hierbei ergaben sich AUROCs von $>0,9$. Die Ergebnisse dieser Publikationen lassen sich jedoch nicht mit der vorliegenden Auswertung vergleichen, da in keiner der Studien Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation berücksichtigt wurden. Zum aktuellen Zeitpunkt existieren in der Literatur drei weitere Veröffentlichungen (Carrion, Navasa et al. 2006; Harada, Soejima et al. 2008; Rigamonti, Donato et al. 2008), die die transiente Elastographie bei Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden, evaluieren. Carrion et al. (Carrion, Navasa et al. 2006) führten dabei die weltweit erste Studie zur Beurteilung der FibroScan®-Genauigkeit für diese Patientenkollektiv durch. Für die Diagnose einer Leberzirrhose konnte bei Carrion et al. ein AUROC von 0,98 und für $F \geq 2$ ein AUROC von 0,90 analysiert werden. Zu ähnlichen Resultaten kamen Harada et al. (Harada, Soejima et al. 2008). Bei Harada et al. ergab sich für $F \geq 2$ ein AUROC von 0,92 und für F4 ein AUROC von 0,99. Im Vergleich hierzu zeigten sich in der vorliegenden Arbeit deutlich

niedrigere AUROC-Werte. Gründe hierfür könnten darin liegen, dass im Vergleich zu den HCV-Teilnehmern der vorliegenden Studie (durchschnittlicher BMI 25,05 kg/m²) bei Harada et al. (Harada, Soejima et al. 2008) der mittlere BMI der HCV-Patienten bei 23,9 kg/m² lag. Obwohl das Studienkollektiv von Carrion et al. (Carrion, Navasa et al. 2006) mit insgesamt 124 Patienten einen ähnlichen durchschnittlichen BMI (25 kg/m²) wie in der vorliegende Arbeit aufwies, konnte bei Carrion et al. ebenfalls eine höhere Genauigkeit für die transiente Elastographie als in dieser Arbeit erreicht werden. Die Gründe hierfür bleiben unklar. Da in verschiedenen Studien (Castera, Vergniol et al. 2005; Carrion, Navasa et al. 2006; Ganne-Carrie, Ziol et al. 2006; Tatsumi, Kudo et al. 2008; Yoshioka, Kawabe et al. 2008) gezeigt werden konnte, dass Adipositas ein bedeutendes Ausschlusskriterium für den FibroScan® darstellt, wurden auch die Patienten dieser Studie in zwei weitere Untergruppen aufgeteilt. Das eine Kollektiv bestand ausschließlich aus Patienten mit BMI < 25 kg/m², das Andere setzte sich aus ausschließlich Patienten mit BMI > 25 kg/m² zusammen. Für Patienten der HCV-Gruppe mit BMI < 25 kg/m² ergab sich in der vorliegenden Arbeit für die Diagnose von F4 eine deutlich höhere Trefferquote mittels FibroScan® als für das Gesamt-HCV-Kollektiv (AUROC von 0,91 vs. 0,87). Eine vergleichbar hohe Genauigkeit wie bei Carrion et al. (Carrion, Navasa et al. 2006) (AUROC von 0,98 für F4) oder Harada et al. (Harada, Soejima et al. 2008) (AUROC von 0,99 für F4) konnte in der vorliegenden Arbeit dennoch nicht erzielt werden. Nach erneuter eingehender Recherche der Krankenakten der Studienteilnehmer, ließ sich bei einzelnen Patienten der vorliegenden Arbeit eine Leber-Komorbidität neben der HCV-Grunderkrankung (6 Patienten mit zusätzlicher Hepatitis B-Infektion und 6 Teilnehmer mit zusätzlicher nutritivtoxischer Leberschädigung) nachweisen. Dies könnte die geringere diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie in dieser Arbeit im Gegensatz zu den beiden Vergleichspublikationen erklären. Die dritte Veröffentlichung, die die transiente Elastographie bei Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden, beurteilte, wurde in Italien von Rigamonti et al. (Rigamonti, Donato et al. 2008) durchgeführt. Der mittlere BMI der Studienteilnehmer lag hier bei 24,8 kg/m². Für die Diagnose einer Leberzirrhose ergab sich bei Rigamonti et al. ein AUROC von 0,90 und für die Erkennung einer signifikanten Fibrose ein AUROC von 0,79. Die Ergebnisse von Rigamonti et al. stimmen somit weitestgehend mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit überein.

Zusammenfassend kommt die vorliegende Arbeit zu dem Resultat, dass die diagnostische Genauigkeit des FibroScans® für die Erkennung von F4 bei Patienten mit BMI < 25 kg/m² höher liegt als im Gesamt-HCV-Kollektiv. Betrachtet man jedoch die Charakteristika der Studienteilnehmer, so fällt auf, dass nahezu die Hälfte aller Studienteilnehmer der HCV-Gruppe

einen BMI > 25 kg/m² aufweist. Somit ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit für einen Großteil der Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden, die Anwendung der transienten Elastographie limitiert. Es kann somit zusammengefasst werden, dass für das gesamte HCV-Kollektiv die herkömmlich Leberbiopsie durch die Anwendung des FibroScans® in naher Zukunft nicht vollständig ersetzt werden kann.

Eine positive Korrelation zwischen FibroScan®-Messwert und dem histologisch ermittelten Fibrosegradstadium zeigte sich ebenfalls für die äthyltoxische Gruppe der vorliegenden Arbeit. Die diagnostische Genauigkeit des FibroScans® für die Diagnose einer signifikanten Fibrose war bei den Patienten mit BMI < 25 kg/m² höher als im Gesamt-Kollektiv (AUROC von 0,92 vs. 0,83). Da dies die erste Studie ist, die die Genauigkeit der transienten Elastographie bei Patienten, die aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose lebertransplantiert wurden, beurteilt, fehlen Vergleichswerte. Es werden zukünftig Studien nötig sein, die die vorliegenden Ergebnisse bestätigen.

4.2 Ermittelte cutoff values für die transiente Elastographie

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, für die transiente Elastographie die Messwerte mit der höchsten Sensitivität und Spezifität zur Erkennung einer signifikanten Leberfibrose (F_{≥2}) und Zirrhose (F4) zu ermitteln. Innerhalb der gesamten HCV-Gruppe der vorliegenden Studie lag der optimale Grenzwert für die Diagnose von F_{≥2} bei 8,5 kPa (Sensitivität 72%, Spezifität 83%). Für die Erkennung einer Leberzirrhose ergab sich mit einer Sensitivität von 100% und Spezifität von 65% ein cutoff value von 10,5 kPa. Zur Beurteilung einer Leberzirrhose bei Patienten mit BMI < 25 kg/m² zeigte eine Leberdichte von 10,85 kPa die höchste Sensitivität (100%) und Spezifität (67%). Vergleicht man diese Ergebnisse mit den ermittelten cutoff values von Carrion et al. (Carrion, Navasa et al. 2006), so kamen auch Carrion et al. zu dem Ergebnis, dass für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ein cutoff value von 8,5 kPa die höchste Sensitivität und Spezifität aufwies. Der optimale Grenzwert für die Beurteilung von F4 lag bei Carrion et al. mit 12,5 kPa lediglich geringfügig höher als der ermittelte Grenzwert in der vorliegenden Arbeit (10,5 kPa und 10,85 kPa). Auch der evaluierte optimale Grenzwert von Rigamonti et al. (Rigamonti, Donato et al. 2008) für die Diagnose einer Zirrhose lag lediglich marginal höher als der cutoff value der vorliegenden Arbeit (11,9 kPa vs. 10,5 kPa). Insgesamt liegen im Rahmen dieser Arbeit evaluierten cutoff values für die Diagnose von F4 somit in einem ähnlichen Grenzbereich wie die Resultate von Carrion et al. (Carrion, Navasa et al. 2006) und Rigamonti et al. (Rigamonti, Donato et al. 2008). Im Gegensatz hierzu lag der optimale Grenzwert für die

Diagnose einer Leberzirrhose bei Harada et al. (Harada, Soejima et al. 2008) mit einer Sensitivität von 100% und Spezifität von 98% bei einer Leberdichte von 26,5 kPa. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen somit mit denen von Harada et al. (Harada, Soejima et al. 2008) für F4 nicht überein. Aus den erhobenen Daten sowie den Ergebnissen der Vergleichspublikationen lässt sich schlussfolgern, dass weitere Studien nötig sein werden, die optimalen Grenzwerte für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose und Zirrhose bei Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert evaluieren.

Für Patienten, die aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose lebertransplantiert wurden, ergab sich in der vorliegenden Arbeit sowohl für Patienten mit $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ als auch für das Gesamtkollektiv für die Diagnose von $F \geq 2$ ein optimaler Grenzwert von 7,2 kPa. Zum aktuellen Zeitpunkt fehlen Vergleichstudien, um diese Auswertung zu bestätigen.

4.3 Diagnostische Relevanz der transienten Elastographie

Betrachtet man die klinische Relevanz der transienten Elastographie unter statistischen Gesichtspunkten, ergab sich für die Diagnose einer Leberzirrhose in mehreren Studien (Ganne-Carrie, Ziol et al. 2006; Rigamonti, Donato et al. 2008) ein höherer negativer als positiver Vorhersagewert. In der vorliegenden Studie konnte dieses Ergebnis für Patienten der HCV- und äthyltoxischen Gruppe mit $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ bestätigt werden. Für einen ermittelten cutoff value von 10,85 kPa für die Diagnose von F4 ergab sich für Patienten der HCV-Gruppe mit $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ein PPV von 0,26 und ein NPV von 1,0. Somit können bei einer Leberdichtemessung von 10,85 kPa insgesamt 26% der Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose mittels FibroScan® erkannt werden. Da der negative Vorhersagewert für den cutoff value von 10,85 kPa in den vorliegenden Ergebnissen mit 100% einen Optimalwert ergab, lässt sich somit bei diesem Grenzwert eine Leberzirrhose für Patienten der HCV-Gruppe mit $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ sicher ausschließen.

Für Patienten der äthyltoxischen Gruppe mit $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ergab sich in der vorliegenden Arbeit für die Diagnose von $F \geq 2$ ein cutoff value von 7,2 kPa. Wie in der HCV-Gruppe konnte ebenfalls für diese Patientenkollektiv ein größerer negativer als positiver prädiktiver Wert identifiziert werden (100% vs. 67%). Der hohe negative Vorhersagewert von 100% besagt, dass eine Leberdichtemessung von 7,2 kPa eine signifikante Leberfibrose bei Patienten, die aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose lebertransplantiert wurden und einen $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ aufweisen, ausschließt.

4.4 Allgemeine Limitationen sowie Vorteile der transienten Elastographie im Gegensatz zur Leberbiopsie

In der vorliegenden Arbeit wurde die transiente Elastographie im Vergleich zur Leberbiopsie evaluiert, da eine Probenentnahme zum aktuellen Zeitpunkt die „Goldstandardmethode“ zur Einschätzung des hepatischen Fibrosegradstadiums darstellt. Die hier erhobenen Ergebnisse zeigten signifikante Limitationen der transienten Elastographie. Wie auch zahlreiche weitere Studien (Ganne-Carrie, Ziol et al. 2006; Tatsumi, Kudo et al. 2008; Yoshioka, Kawabe et al. 2008), liess sich in dieser Arbeit nachweisen, dass Adipositas ein eindeutiges Ausschlusskriterium für die transiente Elastographie darstellt. Grund hierfür ist am ehesten eine begrenzte Eindringtiefe des mechanischen Impulses durch die adipöse Hautschicht. Im Gegensatz dazu stellt Adipositas keine Kontraindikation für eine Leberbiopsie dar. Bei Patienten mit Aszites führt die transiente Elastographie zu einer unkorrekten Leberdichtemessung, da sich die elastische Welle innerhalb von Flüssigkeiten nicht ausbreiten kann (Nguyen-Khac and Capron 2006). Eine Leberbiopsie ist in diesem Fall ebenfalls kontraindiziert. Auch bei Patienten mit engen Interkostalräumen ist davon auszugehen, dass eine FibroScan®-Untersuchung keine gültigen Lebersteifigkeitsmessungen ergibt. Ebenso würde sich bei diesen Patienten auch eine Leberbiopsie nur unter erschwerten Bedingungen durchführen lassen. Eine weitere Limitation weist die transiente Elastographie bei Patienten mit Narbenbildung oder Hautschwellungen im Positionsbereich der Ultraschallsonde auf. Da es nach Lebertransplantation häufig zu Vernarbungen kommen kann, könnte dies eine weitere Erklärung für die in der vorliegenden Arbeit ermittelte geringere FibroScan®-Trefferquote bei den Patienten sein, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden im Vergleich zu Patienten mit chronischer Lebererkrankung ohne Zustand nach OLT (AUROC>0,9) (Sandrin, Fourquet et al. 2003; Foucher, Chanteloup et al. 2006). Um den klinischen Verlauf nach Lebertransplantation regelrecht dokumentieren zu können, ist neben der Beurteilung des Leberfibrosegradstadiums auch die Einschätzung der hepatischen nekro-inflammatorischen Infiltration von Bedeutung. In der aktuellen Version des FibroScans® ist im Gegensatz zur Leberbiopsie lediglich eine Aussage über die hepatische Fibrogenese möglich. Außerdem liegt der Vorteil der histologischen Analyse des Lebergewebes darin, dass neben der Einschätzung des Stagings und Gradings eine Ursache für die Leberschädigung identifiziert werden kann. Da der fibrotische Umbau der Leber einen inhomogenen Prozess darstellt, ist es andererseits von Vorteil ein Diagnoseverfahren anzuwenden, das eine genaue Aussage über die gesamte Leberstruktur geben kann. Mittels transienter Elastographie besteht die Möglichkeit an der gewählten Ultraschallsondenposition

anhand der elastischen Wellen einen Gesamtquerschnitt der Leber darzustellen. Dementsprechend ist es realisierbar mittels FibroScan® einen Leber-gewebezyylinder von 1/5000 zu erfassen. Im Gegensatz hierzu lässt sich mit einer Stanzbiopsie lediglich 1/50 000 des Gesamtlebergewebes repräsentieren (Bravo, Sheth et al. 2001). Weitere Studien konnten Limitationen für die Leberbiopsie zeigen. So wiesen Afdhal et al. (Afdhal 2003) selbst für erfahrene Pathologen zur Einschätzung des Leberfibrosegradstadiums eine Fehlerquote von bis zu 20% nach. Diese Resultate wurde durch eine Studie von Regev et al. (Regev, Berho et al. 2002) bestätigt. Es ließ sich hier dokumentieren, dass es bei der Analyse einer identischen Leberprobe durch zwei unterschiedliche Pathologen, zur Diagnose von verschiedenen Leberfibrosegradstadien kommt. Im Gegensatz hierzu konnten Sandrin et al. (Sandrin, Fourquet et al. 2003) nachweisen, dass die Durchführung der transienten Elastographie unabhängig vom jeweiligen Bediener ist. Publikationen, die sich mit der diagnostischen Genauigkeit der Leberbiopsie beschäftigten, kamen außerdem zu dem Ergebnis, dass sich bei einer Probenentnahme mit unterschiedlicher Stanzlänge kein identisches Leberfibrosegradstadium zeigte (Regev, Berho et al. 2002; Bedossa, Dargere et al. 2003; Siddique, El-Naga et al. 2003). Zudem ergab sich in diesen Studien bei unterschiedlich gewählten Leberpunktionsstellen eine Differenz von mindestens einem Fibrosegradstadium innerhalb der Gewebeanalyse. Die Leberbiopsie kann als invasiver Einriff zahlreiche Komplikationen zur Folge haben (Bravo, Sheth et al. 2001). Im Vergleich hierzu handelt es sich bei der transienten Elastographie um eine Untersuchungsmethodik mit fehlenden Komplikationen. Weitere Vorteile des FibroScans® liegen in der großen Akzeptanz auf Seiten der Patienten sowie in ihrer raschen Durchführbarkeit in beliebigen Zeitabständen. Somit sind mittels FibroScan® Verlaufskontrollen der Leberdichte in engmaschigeren Abständen in Zukunft möglich.

Es konnte gezeigt werden, dass beide Diagnoseverfahren Vor- und Nachteile aufweisen. Die transiente Elastographie wird dennoch nicht in der Lage sein die herkömmliche Leberbiopsie in absehbarer Zeit vollständig zu ersetzen. Aufgrund der hohen Genauigkeit des FibroScans® bei Patienten mit BMI < 25 kg/m² lässt sich jedoch durch die Anwendung der transienten Elastographie die medizinische Diagnostik insbesondere für dieses Patientenkollektiv in Zukunft erweitern.

4.5 Genauigkeit der nicht-invasiver Tests (APRI und FIB-4-Index)

Zu den am Häufigsten evaluierten nicht-invasiven Tests zur Beurteilung der Leberfibrose zählt der „AST/Thrombozyten-Ratio Index (APRI)“, der 2003 von Wai et al. (Wai, Greenson et al. 2003) eingeführt wurde. In der vorliegenden Arbeit zeigte der APRI in der HCV-Gruppe eine positive Korrelation zur histologischen hepatischen Fibrosebildung. Insgesamt ergab sich jedoch eine sehr geringe diagnostische Genauigkeit dieses Tests (AUROC von 0,68 für $F \geq 2$ und AUROC von 0,63 für F4). Wai et al. (Wai, Greenson et al. 2003) beschrieben im Vergleich hierzu für die Diagnose von $F \geq 2$ einen höhere diagnostische Genauigkeit als in der vorliegenden Arbeit ($F \geq 2$: 0,80; F4: 0,89). Hier ist zu beachten, dass Wai et al. den APRI bei Patienten mit chronischer HCV-Erkrankung ohne stattgefundenener Lebertransplantation evaluierten. Betrachtet man die Studienergebnisse von Harada et al. und Rigamonti et al. (Harada, Soejima et al. 2008; Rigamonti, Donato et al. 2008), die wie in der vorliegenden Arbeit den APRI bei Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden, evaluierten, so bestätigen diese beiden Studien eine geringe diagnostische Genauigkeit des APRI bei dieser Patientengruppe. Es lässt sich schlussfolgern, dass der APRI bei Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden, keine hohe Genauigkeit aufweist und somit zur Beurteilung der hepatischen Fibrose innerhalb dieses Patientenkollektivs in Zukunft nicht angewendet werden sollte.

Für Patienten der äthyltoxischen Gruppe ließ sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit keine signifikante Korrelation zwischen APRI und Fibrosegradstadium aufweisen ($p > 0,05$). Dieses Ergebnis wird durch eine Publikation von Lieber et al. (Lieber, Weiss et al. 2006) bestätigt. Somit stellt der APRI für diese Patientengruppe keinen geeigneten Test zur Beurteilung der hepatischen Fibrogenese dar.

Für den FIB-4-Index konnte in der vorliegenden Studie für beide Studienkollektive keine signifikante Korrelation zum Leberfibrosegradstadium aufgezeichnet werden ($p > 0,05$), auch wenn dieser bei Patienten mit chronischer HCV-Erkrankung ohne Lebertransplantation eine gute Genauigkeit bezüglich der Einschätzung der Leberfibrosebildung zeigte (Sterling, Lissen et al. 2006; Vallet-Pichard, Mallet et al. 2007). Der FIB-4-Index stellt daher weder für Patienten der HCV- noch äthyltoxischen Gruppe einen geeigneten nicht-invasiven Test zur Beurteilung der Leberfibrose dar.

4.6 Anregungen für die zukünftige Forschung

Aufgrund der im Rahmen der vorliegenden Arbeit ermittelten hohen Genauigkeit der transienten Elastographie bei Patienten mit BMI < 25 kg/m², sollte Gegenstand weiterer Studien sein, die cutoff values des FibroScans® für die Diagnose der verschiedenen Fibrosegradstadien bei Patienten, die aufgrund einer HCV- oder äthyltoxischen Zirrhose lebertransplantiert wurden, weiter zu evaluieren. Außerdem ergibt sich aus der vorliegenden Arbeit die wissenschaftliche Fragestellung, inwieweit Leberbiopsien im Verlauf mit parallel gemessenen Leberdichtemessungen mit der transienten Elastographie korrelieren. Des Weiteren bietet sich an, die Genauigkeit der transienten Elastographie mit zum Beispiel neuen Schallköpfen, die auch bei adipösen Patienten einsetzbar sind, in einer zukünftigen Studie zu testen. Daneben wäre es von wissenschaftlichem Interesse in zukünftigen Studien die diagnostische Genauigkeit neuer Elastographie-Verfahren zur Beurteilung des Leberfibrosegradstadiums zu evaluieren. So stellt beispielsweise die MRT-Elastographie in ersten Studien eine neue quantitative Methodik zur nicht-invasiven Beurteilung der hepatischen Fibroseprogression dar (Aguirre, Behling et al. 2006; Luciani, Vignaud et al. 2008). Ein Vorteil könnte darin liegen, dass mittels dieser Methodik die Möglichkeit besteht, ein deutlich größeres Leberareal aufzuzeichnen als mit dem FibroScan® (Rouviere, Yin et al. 2006). Zukünftige Studien werden nötig sein, um zu evaluieren, inwieweit dieses Verfahren eine Alternative zur herkömmlichen Leberbiopsie darstellt. Beide nicht-invasiven Tests (APRI und FIB-4-Index) ergaben bezüglich der diagnostischen Genauigkeit in der vorliegenden Studie sowohl für Patienten der HCV- als auch äthyltoxischen Gruppe keine vielversprechenden Ergebnisse. Ziel von zukünftigen Studien könnte sein, neue laborchemische Parameter zu evaluieren, die die hepatische Fibrogenese bei Patienten, die aufgrund einer HCV- oder äthyltoxischen Zirrhose lebertransplantiert wurden, widerspiegeln.

5 Zusammenfassung

Die chronische Hepatitis C stellt in Deutschland die häufigste Indikation zur orthotopen Lebertransplantation (OLT) dar. In 100% der Fälle kommt es im Verlauf zu einer Reinfektion des Transplantats, was wiederum eine Reinfektionshepatitis und eine progrediente Leberfibroseprogression zur Folge haben kann. Die Fibrogenese beschreibt einen reversiblen Prozess, der einen potentiellen Vorläufer der knotigen Leberzirrhose darstellt. Es ist von klinischer Relevanz die hepatische Fibrosebildung frühzeitig zu erkennen, um das Erkrankungsstadium identifizieren zu können. Für die Bestimmung des Fibrosegrades gilt bis heute die Durchführung einer Leberbiopsie als „Goldstandardmethode“. Hierbei handelt es sich um eine invasive Methodik, bei der es zu erheblichen Komplikationen kommen kann. Dies gab den Anlass in verschiedenen Studien vermehrt nicht-invasive Diagnoseverfahren zur Einschätzung der Leberfibroseprogression im Vergleich zur herkömmlichen Probenentnahme zu evaluieren. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die Genauigkeit nicht-invasiver Diagnoseverfahren (FibroScan®, APRI und FIB-4-Index) für die Beurteilung der Leberfibrosebildung bei Patienten, die aufgrund einer HCV- und äthyltoxischen Zirrhose lebertransplantiert wurden, zu evaluieren. Zusätzlich soll der Einfluss des Body-Mass-Index der Patienten auf die diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie beurteilt werden. Eine prospektive klinische Studie mit insgesamt 101 Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden, und 57 Patienten mit Zustand nach OLT aufgrund äthyltoxischer Zirrhose, wurde in einem Zeitraum von Januar 2007 bis Mai 2008 durchgeführt. Alle Teilnehmer dieser Studie sind Patienten der Lebertransplantationsambulanz der Klinik für Allgemein-, Visceral- und Transplantationschirurgie der Charité Campus Virchow Klinikum. Parallel zur routinemäßigen Leberbiopsie erfolgte in beiden Studienkollektiven erstmals die Anwendung der transienten Elastographie, sowie die Kalkulierung von APRI und FIB-4-Index. Das maximale Intervall zwischen Probenentnahme und FibroScan®-Untersuchung lag bei weniger als drei Monaten. Die Analyse der Gewebeprobe erfolgte nach dem Scheuer Score durch zwei erfahrene Pathologen des Virchow-Klinikums getrennt voneinander. Für die Genauigkeit der nicht-invasiven Diagnoseverfahren wurden die jeweiligen AUROC-Werte analysiert. Die Ergebnisse der transienten Elastographie korrelierten in beiden Studienkollektiven positiv mit dem histologisch ermittelten Fibrosegradstadium. Für die Patienten der Gesamt-HCV-Gruppe ergab sich für die Diagnose einer Zirrhose eine höhere Genauigkeit als für die Diagnose einer signifikanten Fibrose (0,87 vs. 0,80). Bei Patienten der HCV-Gruppe mit ausschließlich BMI<25

kg/m² konnte eine besonders hohe diagnostische Treffsicherheit des FibroScans® für die Diagnose von F4 erzielt werden (AUROC von 0,91). Ein niedriger BMI hat somit bei Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden, eine positive Auswirkung auf die diagnostische Genauigkeit des FibroScans®. Für Patienten der HCV-Gruppe mit BMI<25 kg/m² wurde für die Diagnose einer Leberzirrhose ein cutoff value von 10,85 kPa evaluiert (Sensitivität 100%, Spezifität 67%, PPV 26%, NPV 100%). Bei höherem NPV als PPV für diesen Grenzwert lässt sich somit bei Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden und einen BMI<25 kg/m² aufweisen, bei einer Leberdichtemessung von 10,85 kPa mit hoher Genauigkeit eine Leberzirrhose ausschließen.

In der äthyltoxischen Gruppe konnte für die Diagnose einer signifikanten Leberfibrose ebenfalls bei Patienten mit BMI<25 kg/m² eine höher diagnostische Genauigkeit des FibroScans® erreicht werden als im Gesamtpatientenkollektiv (0,83 vs. 0,91). Somit wirkt sich ein niedriger BMI bei Patienten, die aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose lebertransplantiert wurden, ebenfalls positiv auf die diagnostische Genauigkeit des FibroScans® aus. Bei einem cutoff value von 7,2 kPa (Sensitivität 100%, Spezifität 83%, PPV 67%, NPV 100%) kann bei diesen Patienten mit einem höherem NPV als PPV eine signifikante Leberfibrose mit hoher Genauigkeit ausgeschlossen werden. Es wird dennoch nicht möglich sein die Leberbiopsie mit der bisherigen Version des FibroScans® in beiden Studiengruppen in naher Zukunft vollständig zu ersetzen. Der Grund hierfür liegt darin, dass sowohl in der gesamten HCV-Gruppe als auch in der äthyltoxischen Gruppe der Durchschnitts-BMI insgesamt bei >25 kg/m² lag, und sich für das Gesamtpatientenkollektiv beider Studiengruppen lediglich ein mäßige diagnostische Genauigkeit für den FibroScan® ergab.

Der APRI korrelierte lediglich bei den HCV-Transplantierten dieser Arbeit positiv mit dem histologischen Fibrosegradstadium. Da sich für den APRI in der HCV-Gruppe jedoch insgesamt eine niedrige diagnostische Genauigkeit ergab, sollte dieser Test bei Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose lebertransplantiert wurden, in Zukunft nicht angewendet werden. Für den FIB-4-Index fand sich in beiden Studiengruppen keine positive Korrelation zum ermittelten Fibrosegradstadium der Leberbiopsie, sodass der Test weder bei Patienten, die aufgrund einer HCV-Zirrhose noch bei Patienten, die aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose lebertransplantiert wurden, angewendet werden sollte.

Es werden zukünftige Studien nötig sein, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu bestätigen.

6 Literaturverzeichnis

- Adam, R., P. McMaster, et al. (2003). "Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry." *Liver Transpl* 9(12): 1231-43.
- Adler, M., B. Gulbis, et al. (2008). "The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex and Forns index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases." *Hepatology* 47(2): 762-3; author reply 763.
- Afdhal, N. H. (2003). "Diagnosing fibrosis in hepatitis C: is the pendulum swinging from biopsy to blood tests?" *Hepatology* 37(5): 972-4.
- Aguirre, D. A., C. A. Behling, et al. (2006). "Liver fibrosis: noninvasive diagnosis with double contrast material-enhanced MR imaging." *Radiology* 239(2): 425-37.
- Alter, M. J. (2007). "Epidemiology of hepatitis C virus infection." *World J Gastroenterol* 13(17): 2436-41.
- Bahra, M., D. Jacob, et al. (2007). "Influence of donor histology on outcome in patients undergoing transplantation for hepatitis C." *Transplantation* 84(2): 144-8.
- Bedossa, P., D. Dargere, et al. (2003). "Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C." *Hepatology* 38(6): 1449-57.
- Berenguer, M., L. Ferrell, et al. (2000). "HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years." *J Hepatol* 32(4): 673-84.
- Berenguer, M., M. Prieto, et al. (1998). "Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: association with treatment of rejection." *J Hepatol* 28(5): 756-63.
- Berenguer, M., M. Prieto, et al. (2002). "Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients." *Hepatology* 36(1): 202-10.
- Bialek, S. R. and N. A. Terrault (2006). "The changing epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection." *Clin Liver Dis* 10(4): 697-715.
- Bravo, A. A., S. G. Sheth, et al. (2001). "Liver biopsy." *N Engl J Med* 344(7): 495-500.
- Carrion, J. A., M. Navasa, et al. (2006). "Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation." *Liver Transpl* 12(12): 1791-8.

- Castera, L., J. Vergniol, et al. (2005). "Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C." *Gastroenterology* 128(2): 343-50.
- Chen, S. L. and T. R. Morgan (2006). "The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection." *Int J Med Sci* 3(2): 47-52.
- Choo, Q. L., G. Kuo, et al. (1989). "Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome." *Science* 244(4902): 359-62.
- Chopra, K. B., A. J. Demetris, et al. (2003). "Progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C after orthotopic liver transplantation." *Transplantation* 76(10): 1487-91.
- Craxi, A., G. Laffi, et al. (2008). "Hepatitis C virus (HCV) infection: A systemic disease." *Mol Aspects Med* 29(1-2): 85-95.
- de Ledinghen, V., C. Douvin, et al. (2006). "Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients." *J Acquir Immune Defic Syndr* 41(2): 175-9.
- Desmet, V. J., M. Gerber, et al. (1994). "Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging." *Hepatology* 19(6): 1513-20.
- Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) (2007). "Organspende und Transplantation 2006." S.1-44.
- Fattovich, G., T. Stroffolini, et al. (2004). "Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors." *Gastroenterology* 127(5 Suppl 1): S35-50.
- Forns, X., S. Ampurdanes, et al. (2002). "Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model." *Hepatology* 36(4 Pt 1): 986-92.
- Foucher, J., E. Chanteloup, et al. (2006). "Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study." *Gut* 55(3): 403-8.
- Frank, C., M. K. Mohamed, et al. (2000). "The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt." *Lancet* 355(9207): 887-91.
- Ganne-Carrie, N., M. Ziol, et al. (2006). "Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases." *Hepatology* 44(6): 1511-7.
- Garcia-Retortillo, M., X. Forns, et al. (2002). "Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation." *Hepatology* 35(3): 680-7.
- Gunneson, T. J., K. V. Menon, et al. (2002). "Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy performed by a physician assistant." *Am J Gastroenterol* 97(6): 1472-5.

- Harada, N., Y. Soejima, et al. (2008). "Assessment of graft fibrosis by transient elastography in patients with recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation." *Transplantation* 85(1): 69-74.
- Highleyman, L. (2006). "HCV-related liver fibrosis is more severe in HIV positive individuals despite antiretroviral therapy."
- Imbert-Bismut, F., V. Ratziu, et al. (2001). "Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study." *Lancet* 357(9262): 1069-75.
- Johansen, J. S., P. Christoffersen, et al. (2000). "Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis." *J Hepatol* 32(6): 911-20.
- Karasu, Z., F. Tekin, et al. (2007). "Liver fibrosis is associated with decreased peripheral platelet count in patients with chronic hepatitis B and C." *Dig Dis Sci* 52(6): 1535-9.
- Lackner, C., G. Struber, et al. (2005). "Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C." *Hepatology* 41(6): 1376-82.
- Laurent Castera (2007). "Le FibroScan: un nouvel outil pour l'évaluation non invasive de la fibrose au cours de maladies chroniques du foie." *Hépatogastro* n°2, mars-avril 2007.
- Lieber, C. S., D. G. Weiss, et al. (2006). "Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis." *Am J Gastroenterol* 101(7): 1500-8.
- Loaeza-del-Castillo, A., F. Paz-Pineda, et al. (2008). "AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis." *Ann Hepatol* 7(4): 350-7.
- Luciani, A., A. Vignaud, et al. (2008). "Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging--pilot study." *Radiology* 249(3): 891-9.
- Machicao, V. I., H. Bonatti, et al. (2004). "Donor age affects fibrosis progression and graft survival after liver transplantation for hepatitis C." *Transplantation* 77(1): 84-92.
- Marcellin, P., M. Ziol, et al. (2008). "Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B." *Liver Int.*
- McHutchison, J. G., L. M. Blatt, et al. (2000). "Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group." *J Gastroenterol Hepatol* 15(8): 945-51.
- Myers, R. P., M. De Torres, et al. (2003). "Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a comparison with prothrombin time, platelet count, and age-platelet index." *Dig Dis Sci* 48(1): 146-53.
- Neumann, U. P., T. Berg, et al. (2004). "Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up." *Transplantation* 77(2): 226-31.

- Neumann, U. P., T. Berg, et al. (2004). "Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C." *J Hepatol* 41(5): 830-6.
- Nguyen-Khac, E. and D. Capron (2006). "Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan)." *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18(12): 1321-5.
- Niederau, C. and C. Kapagiannidis (2006). "[Epidemiology of hepatitis C in Germany]." *Med Klin (Munich)* 101(6): 448-57.
- Offergeld, R., S. Ritter, et al. (2005). "[Infection epidemiological data among blood donors in Germany 2003-2004. Report of the Robert Koch Institute in accordance with Article 22 of the Transfusion Act]." *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 48(11): 1273-87.
- Parise, E. R., A. C. Oliveira, et al. (2006). "Noninvasive serum markers in the diagnosis of structural liver damage in chronic hepatitis C virus infection." *Liver Int* 26(9): 1095-9.
- Park, G. J., B. P. Lin, et al. (2000). "Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis?" *J Gastroenterol Hepatol* 15(4): 386-90.
- Perz, J. F. and M. J. Alter (2006). "The coming wave of HCV-related liver disease: dilemmas and challenges." *J Hepatol* 44(3): 441-3.
- Petrovic, L. M. (2006). "Early recurrence of hepatitis C virus infection after liver transplantation." *Liver Transpl* 12(11 Suppl 2): S32-7.
- Pohl, A., C. Behling, et al. (2001). "Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection." *Am J Gastroenterol* 96(11): 3142-6.
- Poynard, T., F. Imbert-Bismut, et al. (2004). "Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C." *Comp Hepatol* 3(1): 8.
- Poynard, T., M. F. Yuen, et al. (2003). "Viral hepatitis C." *Lancet* 362(9401): 2095-100.
- Regev, A., M. Berho, et al. (2002). "Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection." *Am J Gastroenterol* 97(10): 2614-8.
- Rifai, K., M. Sebagh, et al. (2004). "Donor age influences 10-year liver graft histology independently of hepatitis C virus infection." *J Hepatol* 41(3): 446-53.
- Rigamonti, C., M. F. Donato, et al. (2008). "Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation." *Gut* 57(6): 821-7.
- Robert Koch Institut (2008). "Epidemiologisches Bulletin." 46: 395-408.

- Roche, B. and D. Samuel (2007). "Risk factors for hepatitis C recurrence after liver transplantation." *J Viral Hepat* 14 Suppl 1: 89-96.
- Rosenberg, W. M., M. Voelker, et al. (2004). "Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study." *Gastroenterology* 127(6): 1704-13.
- Rouviere, O., M. Yin, et al. (2006). "MR elastography of the liver: preliminary results." *Radiology* 240(2): 440-8.
- Saadeh, S., G. Cammell, et al. (2001). "The role of liver biopsy in chronic hepatitis C." *Hepatology* 33(1): 196-200.
- Saitou, Y., K. Shiraki, et al. (2005). "Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease." *World J Gastroenterol* 11(4): 476-81.
- Sandrin, L., B. Fourquet, et al. (2003). "Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis." *Ultrasound Med Biol* 29(12): 1705-13.
- Scheuer, P. J. (1991). "Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment." *J Hepatol* 13(3): 372-4.
- Sebastiani, G., A. Vario, et al. (2006). "Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C." *J Hepatol* 44(4): 686-93.
- Serejo, F., A. Costa, et al. (2001). "Alpha-interferon improves liver fibrosis in chronic hepatitis C: clinical significance of the serum N-terminal propeptide of procollagen type III." *Dig Dis Sci* 46(8): 1684-9.
- Siddique, I., H. A. El-Naga, et al. (2003). "Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection." *Scand J Gastroenterol* 38(4): 427-32.
- Silva Jr, R. G., R. Fakhouri, et al. (2008). "Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients." *Braz J Infect Dis* 12(1): 15-9.
- Sterling, R. K., E. Lissen, et al. (2006). "Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection." *Hepatology* 43(6): 1317-25.
- Sugo, H., G. A. Balderson, et al. (2003). "The influence of viral genotypes and rejection episodes on the recurrence of hepatitis C after liver transplantation." *Surg Today* 33(6): 421-5.
- Tatsumi, C., M. Kudo, et al. (2008). "Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using serum fibrotic markers, transient elastography (FibroScan) and real-time tissue elastography." *Intervirology* 51 Suppl 1: 27-33.
- Terrault, N. A. and M. Berenguer (2006). "Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients." *Liver Transpl* 12(8): 1192-204.

- Thierfelder, W., W. Hellenbrand, et al. (2001). "Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998." *Eur J Epidemiol* 17(5): 429-35.
- Vallet-Pichard, A., V. Mallet, et al. (2007). "FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest." *Hepatology* 46(1): 32-6.
- Wai, C. T., J. K. Greenson, et al. (2003). "A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C." *Hepatology* 38(2): 518-26.
- Wali, M., R. F. Harrison, et al. (2002). "Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C." *Gut* 51(2): 248-52.
- Yoshioka, K., N. Kawabe, et al. (2008). "Transient elastography: Applications and limitations." *Hepatol Res* 38(11): 1063-8.
- Ziol, M., A. Handra-Luca, et al. (2005). "Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C." *Hepatology* 41(1): 48-54.

7 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Katharina Lotz, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Nicht-invasive Fibrosegradbestimmung der Leber mittels FibroScan®, APRI und FIB-4-Index bei Lebertransplantierten aufgrund HCV- und äthyltoxischer Zirrhose“ 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.

Unterschrift

8 Veröffentlichung

Kamphues C, Lotz K, Röcken C, Berg T, Eurich D, Pratschke J, Neuhaus P, Neumann UP.
“Chances and limitations of non-invasive tests in the assessment of liver fibrosis in liver
transplant patients.”

Clin Transplant. 2009 Nov 19. [Epub ahead of print]

9 Lebenslauf

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

10 Danksagung

Herrn PD Dr. U. Neumann möchte ich sehr herzlich für die Überlassung meines Dissertationsthemas sowie die Betreuung dieser Arbeit danken.

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Berg und dem Ärzteteam der Lebersprechstunde der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie des Campus Virchow-Klinikums für die Unterstützung meiner Studiendurchführung.

Ganz besonders möchte ich Angelika, Askim und Anna Felder für Ihre große Hilfsbereitschaft und die ausgesprochene nette Zusammenarbeit danken.

Ebenfalls besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Rehfeld aus der Lebertransplantationsdokumentation des Campus Virchow-Klinikums. Vielen Dank, dass sie mich zu jeder Zeit bei der Terminvergabe der Untersuchungen so sehr berücksichtigt haben.

Ich bedanke mich bei Frau Dr. Neuhaus und dem Team der Lebertransplantationsambulanz Campus Virchow-Klinikum für die stets freundliche Hilfsbereitschaft.

Bei meinen Eltern bedanke ich mich herzlichst für die intensive Unterstützung während meines Studiums. Vielen Dank, dass Ihr immer für mich da wart und mir zu jeder Zeit beiseite standet.

Zuletzt lieber Niko möchte ich Dir von Herzen danken, dass Du mir in jeglicher Situation so viel Kraft, Mut und Verständnis gegeben hast.