

Aus der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Bedeutung der transienten Elastographie (Fibroscan®) zum Nachweis einer
Leberfibrose an Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Ronja Tölken
aus Bremerhaven

Mainz, 2019

Wissenschaftlicher Vorstand:

[REDACTED]

1. Gutachter:

[REDACTED]

2. Gutachter:

[REDACTED]

Tag der Promotion:

15.05.2020

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis.....	I
II.	Abkürzungsverzeichnis.....	V
III.	Abbildungsverzeichnis.....	VII
IV.	Tabellenverzeichnis	IX
1	Einleitung.....	1
2	Literaturdiskussion.....	3
2.1	Autoimmune Lebererkrankungen	3
2.1.1	Epidemiologie autoimmuner Lebererkrankungen in Deutschland.....	3
2.1.2	Autoimmunhepatitis	3
2.1.2.1	Übersicht und Klinik	3
2.1.2.2	Diagnosestellung der AIH.....	4
2.1.2.3	Therapie und Prognose.....	7
2.1.3	Primär biliäre Cholangitis	8
2.1.3.1	Übersicht und Klinik	8
2.1.3.2	Diagnosestellung der PBC	9
2.1.3.3	Therapie und Prognose.....	10
2.1.4	Primär sklerosierende Cholangitis.....	10
2.1.4.1	Übersicht und Klinik	10
2.1.4.2	Diagnose	11
2.1.4.3	Therapie und Prognose.....	12
2.1.5	Overlap-Syndrome	13
2.2	Leberfibrose und Zirrhose	13
2.2.1	Fibrogenese	13
2.2.2	Leberzirrhose	14
2.2.2.1	Epidemiologie und Ätiologie	14
2.2.2.2	Definition	15
2.2.2.3	Symptomatik und Komplikationen.....	15
2.2.2.4	Klassifikation und Prognose.....	16
2.2.2.5	Diagnostik der Fibrose und Zirrhose	16
2.2.3	Invasive Diagnostik	17
2.2.4	Nichtinvasive Diagnostik	19
2.2.4.1	Etablierte bildgebende Verfahren.....	19
2.2.4.2	Transiente Elastographie	20

2.2.4.3	Prinzip der transienten Elastographie	20
2.2.4.4	Auswertung, Interpretation und Normwerte	21
2.2.4.5	Anwendung der TE.....	24
2.2.4.6	Grenzen der TE.....	24
2.2.4.7	Weitere elastographische Verfahren	25
2.2.4.8	Serumfibrinogenmarker und Fibrosescores	25
3	Patienten und Methoden	28
3.1	Patienten.....	28
3.1.1	Indikation zur Leberbiopsie	28
3.2	Diagnosekriterien der Autoimmunen Lebererkrankungen	29
3.3	Leberbiopsie	29
3.3.1	Minilaparoskopische Leberpunktion	29
3.3.2	Histologische Auswertung	29
3.4	Lebersteifigkeitsmessung mit Transienter Elastographie.....	30
3.5	Sonographie.....	31
3.6	Laborchemische Parameter.....	32
3.7	Statistische Datenanalyse	32
4	Ergebnisse.....	32
4.1	Patientencharakteristika	32
4.1.1	Diagnosen	32
4.1.2	Geschlecht und Alter	33
4.1.3	Laborchemische Parameter	33
4.1.4	MELD Score	35
4.1.5	Sonographie	35
4.2	Histologie	36
4.2.1	Grading nach Desmet und Scheuer	36
4.2.2	Staging nach Desmet und Scheuer.....	37
4.3	Transiente Elastographie	38
4.3.1	Leberelastizitätswerte in der TE	38
4.3.2	Fibrosegrade in der TE.....	39
4.4	Vergleich Histologie und Transiente Elastographie	40
4.4.1	Kontingenztafel Gesamtkollektiv	40
4.4.2	Lineare Regressionsanalyse	42
4.5	ROC (Receiver-operating characteristics)-Kurven.....	43

4.5.1	ROC-Kurve F 0.....	43
4.5.2	ROC-Kurve F 1.....	44
4.5.3	ROC-Kurve F 2.....	44
4.5.4	ROC-Kurve F 3.....	45
4.5.5	ROC-Kurve F 4.....	45
4.6	Kontingenztabelle Gesamtkollektiv ermittelte Cut-Off Werte.....	46
4.7	Transiente Elastographie in Abhängigkeit von den Entzündungsparametern	46
4.7.1	Abhängigkeit der Transienten Elastographie von den Leukozyten	46
4.7.2	Abhängigkeit der Transienten Elastographie von dem CRP	47
4.8	Transienten Elastographie in Abhängigkeit von den Transaminasen ...	48
4.8.1	Abhängigkeit der Transienten Elastographie von der GPT	48
4.8.2	Abhängigkeit der Transienten Elastographie von der GOT	48
4.8.3	Abhängigkeit der Transienten Elastographie von der GGT	49
5	Diskussion.....	50
5.1	Stellenwert der TE bei den autoimmunen Lebererkrankungen.....	50
5.2	Messqualität der TE.....	51
5.3	Vergleich Histologie und transiente Elastographie.....	52
5.4	Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analysen	54
5.5	Transiente Elastographie in Abhängigkeit von den Entzündungsparametern	56
5.6	Transiente Elastographie in Abhängigkeit von den Transaminasen	57
5.7	Einfluss der histologischen Entzündungsaktivität auf die Leberelastizität	59
5.8	Ausblick.....	61
6	Zusammenfassung	62
V.	Literaturverzeichnis.....	X
VI.	Danksagung	XXI
VII.	Lebenslauf	XXII

Teile dieser Arbeit wurden bereits unter dem Titel „Nicht invasiver Nachweis der Leberfibrose/-zirrhose mit transienter Elastographie (Fibroscan®): prospektive Untersuchung an Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen“ auf der 28. Jahrestagung der Gastroenterologischen Arbeitsgemeinschaft (GARPS) [November 2013] sowie auf dem 120. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. als Posterbeitrag veröffentlicht [April 2014].

II. Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmunhepatitis
AMA	Antimitochondriale Antikörper
AMA M2	Antimitochondriale Antikörper Typ M2
ANA	Antinukleäre Antikörper
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse Imaging
AP	Alkalische Phosphatase
AUROC	Area under Receiver Operating Characteristic Curve
AUC	Area under the Curve
BMI	Body Mass Index
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
dl	Deziliter
E	Elastizitätsmodul
EASL	European Association for the Study of the Liver
EGF	Epidermal Growth Factor
ERC	Endoskopisch retrograde Cholangiographie
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
et al.	et alii (lateinisch für „und andere“)
EZM	Extrazelluläre Matrix
F	Fibrosegrad nach Desmet und Scheuer
G	Entzündungsgrad nach Desmet und Scheuer
g/dl	Gramm/Deziliter
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HE	Hämatoxylin-Eosin
HLA DR3	Human Leukocyte Antigen DR3
HLA DR4	Human Leukocyte Antigen DR4
Hz	Hertz
IAIHG	International Autoimmune Hepatitis Group
IGF	Insulin Like Growth Factor
IgG	Immunglobuline G

IgM	Immunglobuline M
IL-6	Interleukin-6
K	Cohens Kappa
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kPa	Kilopascal
l	Liter
LKM	Liver-Kidney-Microsomen-Antikörper
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MRC	Magnetresonanz-Cholangiographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
m/s	Meter/Sekunde
nl	Nanoliter
OCA	Obeticholsäure
ρ	Gewebedichte
pANCA	perinukleäre Anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
ROC	Receiver Operating Characteristic
SLA/AP	Soluble Liver Antigen/Liver-Pancreas
SMA	Smooth Muscle Antigen-Antikörper
TE	Transiente Elastographie
TGF β	Transforming growth factor β
TNF α	Tumornekrosefaktor α
U/l	Units/Liter
UDCA	Ursodesoxycholsäure
V	Ausbreitungsgeschwindigkeit
WFUMB	World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Z.n.	Zustand nach

III. Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1 Histologisches Bild einer aktiven AIH	6
Abb. 2.2 Nachweis von ANA in der Immunfloreszenz.....	7
Abb. 2.3 PBC Stadium 1	9
Abb. 2.4 PSC in ERC und MRC	11
Abb. 2.5 FibroScan®402 Echosens.....	20
Abb. 2.6 Prinzip der TE.....	21
Abb. 2.7 Bildschirmanzeige des Fibroscan®402 Echosens	22
Abb. 2.8 Ausbreitung elastischer Wellen in Lebern mit unterschiedlichen Fibrosegraden.....	22
Abb. 2.9 Korrelation von Lebersteifigkeit und Fibrorestadium entsprechend des Metavir Score.....	23
Abb. 3.1 Positionierung der FibroScan® Sonde	31
Abb. 4.1 Verteilung der Diagnosen im Patientenkollektiv	33
Abb. 4.2 Meld Score	35
Abb. 4.3 Beurteilung des Leberparenchyms in der Sonographie	35
Abb. 4.4 Verteilung der histologischen Entzündungsaktivität	36
Abb. 4.5 Verteilung der histologischen Fibrosegrade	37
Abb. 4.6 Leberelastizitätswerte in der TE	38
Abb. 4.7 TE bei F 0 bis F 4	38
Abb. 4.8 Verteilung der Fibrosegrade in der TE.....	39
Abb. 4.9 Lineare Regression Fibrosegrad und Leberelastizität.....	42
Abb. 4.10 ROC-Kurve F 0.....	43
Abb. 4.11 Sensitivität und Spezifität F 0	43
Abb. 4.12 ROC-Kurve F 1.....	44
Abb. 4.13 Sensitivität und Spezifität F 1	44
Abb. 4.14 ROC-Kurve F 2.....	44
Abb. 4.15 Sensitivität und Spezifität F 2	44
Abb. 4.16 ROC-Kurve F 3.....	45
Abb. 4.17 Sensitivität und Spezifität F 3	45
Abb. 4.18 ROC-Kurve F 4.....	45
Abb. 4.19 Sensitivität und Spezifität F 4	45
Abb. 4.20 TE in Abhängigkeit von der Leukozytenkonzentration.....	47
Abb. 4.21 TE in Abhängigkeit von der CRP Konzentration.....	47

Abb. 4.22 TE in Abhängigkeit von der GPT	48
Abb. 4.23 TE in Abhängigkeit von der GOT	49
Abb. 4.24 TE in Abhängigkeit von der GGT	49

IV. Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1 Prävalenz von Autoantikörpern bei der AIH.....	4
Tab. 2.2 AIH-Kriterien nach Hennes et al.	5
Tab. 2.3 Verteilung der Autoantikörper bei AIH-Typen	6
Tab. 2.4 Stadieneinteilung der PBC nach Ludwig	9
Tab. 2.5 Ätiologie der Leberzirrhose	15
Tab. 2.6 Stadien der Leberzirrhose nach Child, Pough und Turcotte.....	16
Tab. 2.7 Klassifikationssysteme Desmet und Scheuer, Metavir.....	23
Tab. 2.8 Serumfibrinogenmarker.....	26
Tab. 3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.....	28
Tab. 3.2 Staging nach Desmet und Scheuer.....	30
Tab. 3.3 Grading nach Desmet und Scheuer	30
Tab. 4.1 Laborchemische Parameter I	34
Tab. 4.2 Laborchemische Parameter II	34
Tab. 4.3 Verteilung der histologischen Entzündungsgrade	36
Tab. 4.4 Verteilung der histologischen Fibrosegrade	37
Tab. 4.5 Mittelwert und Quartile in der TE im Gesamtkollektiv.....	38
Tab. 4.6 Mittelwerte und Quartile in der TE nach Fibrosegrad.....	39
Tab. 4.7 Verteilung der Fibrosegrade in der TE	39
Tab. 4.8 Kontingenztabelle Gesamtkollektiv Histologie und TE	40
Tab. 4.9 Kontingenztabelle F 0.....	41
Tab. 4.10 Kontingenztabelle F 1.....	41
Tab. 4.11 Kontingenztabelle F 2.....	41
Tab. 4.12 Kontingenztabelle F 3.....	41
Tab. 4.13 Kontingenztabelle F 4.....	41
Tab. 4.14 Kontingenztabelle Gesamtkollektiv Histologie und TE II	46

1 Einleitung

Autoimmune Lebererkrankungen gehören zu den häufigsten chronischen Lebererkrankungen. Unter der Gruppe der autoimmunen Lebererkrankungen summiert man die Autoimmunhepatitis (AIH), die primär biliäre Cholangitis (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Diese Erkrankungen können im Verlauf zunächst zu einer Entzündung der Leber und konsekutiv auch zu Entwicklung einer Fibrose führen. Bei Persistenz über viele Jahre bzw. Dekaden kann es im Endstadium der Erkrankungen zu einer irreversiblen Leberschädigung in Form einer Leberzirrhose führen. Eine regelmäßige Verlaufskontrolle der Leber ist daher essentiell, um ein potentielles Voranschreiten der Erkrankungen zu überwachen, individuelle Therapiekonzepte zu entwickeln und letztlich das Therapieansprechen zu kontrollieren. So ist es möglich, die Therapie gegebenenfalls anzupassen und eine Leberfibrose- und Zirrhose mit ihren Komplikationen frühzeitig zu diagnostizieren.

Der Goldstandard für Diagnostik, Graduierung und Staging der Leberfibrose und -zirrhose ist die histologische Beurteilung des Leberparenchyms (1). Die Gewinnung einer histologischen Probe erfordert jedoch stets eine Biopsie (2). Durch die Invasivität bringt dieses Verfahren einige Nachteile, Risiken und Komplikationen mit sich, die eine strenge Indikationsstellung erfordern (2, 3).

Aufgrund dessen wurden in den vergangenen Jahren verschiedene Methoden und Verfahren entwickelt, um eine nichtinvasive Beurteilung des Leberparenchyms zu ermöglichen. Eines dieser Verfahren ist die ultraschallbasierte Transiente Elastographie (TE) (4). Für die TE konnte eine besonders gute Validität für die Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der chronischen Lebererkrankungen nachgewiesen werden (5, 6). Dieses ultraschallbasierte Verfahren ermittelt durch mechanische Impulswellen die Steifigkeit der Leber und erlaubt so eine Beurteilung des Leberparenchyms (4, 5). Während die Bedeutung für die nicht-invasive Diagnostik der Leberzirrhose in verschiedenen Studien nachgewiesen wurde, zeigte sich ebenso, dass die Grenzwerte für die jeweiligen Stadien der Fibrose und Zirrhose je nach Entität der Lebererkrankung stark variieren (4).

Die meisten Daten wurden bislang an Patienten erhoben, die an einer chronischen Hepatitis C erkrankt sind, hier wurde prospektiv das histologische Grading mit der Leberelastizität in der TE verglichen, um die Validität der der TE zu beurteilen (7). Für die Lebererkrankungen anderer Entitäten wurden bisher weitaus weniger Daten

erhoben (5). Insbesondere zu den autoimmunen Lebererkrankungen gibt es bislang wenig Evidenz zur Validität der TE, da es sich um Erkrankungen mit niedrigen Prävalenzen handelt.

Ziele und Fragstellung

Das Ziel dieser prospektiven, monozentrischen Arbeit ist es, die Aussagekraft und diagnostische Genauigkeit der TE für die nicht-invasive Bestimmung einer Leberfibrose/ -zirrhose bei Patienten mit den autoimmunen Hepatopathien AIH, PBC und PSC zu untersuchen.

Die Arbeit hat sich insbesondere mit der Beantwortung von zwei Schlüsselfragen beschäftigt. Zunächst wurde die diagnostische Genauigkeit der TE bei autoimmunen Lebererkrankungen im Vergleich mit der Histologie für die Fibrosegrade F 0- 3 sowie die Leberzirrhose (F 4) untersucht und Cut-Off Werte ermittelt. Anschließend wurde untersucht, ob bei der Messung der Leberelastizität mittels TE eine Abhängigkeit von der Höhe der Entzündungsparameter oder der Transaminasen im Blut besteht.

2 Literaturdiskussion

2.1 Autoimmune Lebererkrankungen

2.1.1 Epidemiologie autoimmuner Lebererkrankungen in Deutschland

Die autoimmunen Lebererkrankungen AIH, PBC und PSC gehören in Deutschland insgesamt zu den selteneren Ursachen für chronische Lebererkrankungen (8).

Für die AIH wird eine Prävalenz von 1,7:10 000, für die PBC von 1,5:10 000 und für die PSC von 0,8:10 000 angenommen (8, 9). In einer unizentrischen Studie der Universitätsmedizin Mainz sind bei einer Einwohnerzahl von etwa 200 000 insgesamt 18 AIH-, 29 PBC- und 9 PSC Patienten identifiziert worden (8).

Durch symptomarme Verläufe mit verzögerter Diagnosestellung und Maskierung durch andere chronische Lebererkrankungen, wie zum Beispiel eine chronische Virushepatitis B oder C, kann zudem von einer höheren Prävalenz ausgegangen werden (8, 10).

2.1.2 Autoimmunhepatitis

2.1.2.1 Übersicht und Klinik

Die AIH ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Leber mit ungeklärter Ätiologie, die unbehandelt zu progredienten Verläufen führen kann (10- 12). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 45 Jahre (8, 13), die AIH kann aber sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen jeden Alters auftreten (11, 14, 15). Insgesamt sind Frauen deutlich häufiger betroffen als Männer, so ist das Erkrankungsrisiko bei Frauen drei- bis achtfach erhöht (8, 16).

Die klinische Symptomatik bei Erstmanifestation ist je nach Aktivität der Erkrankung sehr variabel (11). Die meisten Patienten präsentieren sich mit milden Symptomen in Form von Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Unwohlsein und abdominellen Beschwerden (11). Relativ häufig sind auch Arthralgien der kleineren Gelenke. Patienten mit subklinischen Verläufen fallen bei Routineuntersuchungen durch erhöhte Transaminasen auf. Etwa ein Drittel bis die Hälfte der Patienten fällt durch eine akute ikterische Hepatitis, zum Teil auch bereits mit fulminantem Leberversagen, auf (17). Neben Intoxikationen mit Paracetamol und einer akuten Hepatitis B Infektion zählt die AIH zu den häufigsten Ursachen eines akuten Leberversagens (18).

Häufig findet sich die AIH in Kombination mit anderen extrahepatischen Autoimmunerkrankungen, wie unter anderem Vitiligo, Kolitis ulcerosa, Diabetes mellitus Typ I, Systemischer Lupus erythematodes, Rheumatoide Arthritis, Zölliakie, Sjörgen Syndrom und idiopathische thrombozytopenische Purpura. Die stärkste Assoziation wurde für die Hashimoto Thyreoiditis gezeigt (16).

Laborchemisch imponieren deutliche Erhöhungen der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und der Gamma-Glutamyltransferase (GPT) sowie hohe Immunglobulin G (IgG) Spiegel (11, 14). In der Elektrophorese findet sich ebenfalls eine Erhöhung der Gammaglobuline. Hierbei ist charakteristischerweise das IgG selektiv vermehrt, häufig um das zwei- bis dreifache der Norm (11, 14, 17).

Wie bei allen autoimmunen Lebererkrankungen finden sich bei der AIH zirkulierende Autoantikörper (19). Ihr Nachweis ist wichtig für die Differentialdiagnostik und das Therapiemonitoring, aber unspezifisch, da die Antikörper bei verschiedenen Leber- bzw. Autoimmunerkrankungen auftreten können. Als alleiniges Diagnosekriterium sind sie deshalb nicht ausreichend (11). Die unten aufgeführten Diagnosesysteme der International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) und von Hennes et al. beinhalteten den Nachweis von Antinukleären Antikörpern (ANA), Smooth Muscle Antigen-Antikörper (SMA) und Liver-Kidney-Microsomen-Antikörper (LKM 1) (10, 11). Zusätzlich bewerten Bayer et al. in einem anderen Diagnosesystem das Vorhandensein von Soluble Liver Antigen/Liver-Pancreas Antigen -Antikörpern (SLA/AP). Diese gelten nach heutigem Kenntnisstand als einzig diagnostisch spezifische Antikörper für die AIH (8, 11). Ihre Prävalenz beträgt allerdings lediglich 15- 30%, sodass nur bei wenigen Patienten die Diagnose direkt anhand des Nachweises der SLA/LP-Antikörper gesichert werden kann (8).

ANA	40- 60%
SMA	40- 50%
LKM-1	0- 5%
SLA/LP	15- 30%
keine Standard-Autoantikörper	bis zu 10%

Tab. 2.1 Prävalenz von Autoantikörpern bei der AIH (8)

2.1.2.2 Diagnosestellung der AIH

Die Diagnosestellung einer AIH gestaltet sich durch die große Variabilität der klinischen Symptomatik und des laborchemischen Bildes häufig schwierig. Sie ergibt sich letzt-

endlich aus der Summe von Anamnese, klinischem Befund, Laborbefunden einschließlich Antikörperserologie und Virologie sowie dem histologischen Befund (8, 17). Es gibt unterschiedliche Systeme, welche die Diagnosestellung vereinfachen sollen. Die IAIHG veröffentlichte zunächst ein sehr umfangreiches Diagnosesystem. Es beinhaltet das weibliche Geschlecht, den Quotienten aus Alkalischer Phosphatase (AP) und GOT, die Serumglobuline, die Autoantikörper, die Virologie, Alkohol- oder Drogenkonsum, die Leberhistologie, die HLA-Typen DR3 und DR4, das Therapieansprechen sowie das Vorliegen anderer Autoimmunerkrankungen (20). Die Sensitivität dieses Diagnosesystems wurde in unterschiedlichen Studien zwischen 97 und 100% angegeben (20- 23). Der Nachteil dieses Systems ist seine Komplexität, welche eine Anwendung im klinischen Alltag häufig schwierig gestaltet.

Eine vereinfachte Risikobewertung zur Diagnosefindung wurde 2008 von Hennes et al. vorgestellt. Diese beinhaltet lediglich laborchemische Parameter und die Leberhistologie. Dadurch ist es im Klinikalltag einfacher und schneller anwendbar als das System der IAIHG (8, 19). Hier werden jeweils Punkte für den Nachweis von Autoantikörpern, erhöhtem IgG, charakteristischen Veränderungen in der Histologie und Abwesenheit einer viralen Hepatitis gegeben. Anhand der Punktschritte unterscheidet man eine wahrscheinliche von einer definitiven Diagnose (19). Die Sensitivität dieser Diagnosekriterien beträgt 95%, die Spezifität 90% (24).

Parameter/Eigenschaft	Punktwert
ANA oder SMA > 1:40	+1
AMA oder/und SMA > 1:80 oder/und LKM > 1:40 oder/und SLA positiv	+2
IgG > UNL > 1,10x UNL	+1 +2
Leberhistologie (Vorhandensein einer Hepatitis als Voraussetzung) mit einer AIH vereinbar typisch für eine AIH	+1 +2
Abwesenheit einer Virushepatitis	+2
Interpretation der Punktwerte wahrscheinliche Diagnose der AIH definitive Diagnose der AIH	> 6 > 7

Tab. 2.2 AIH-Kriterien nach Hennes et al. (19)

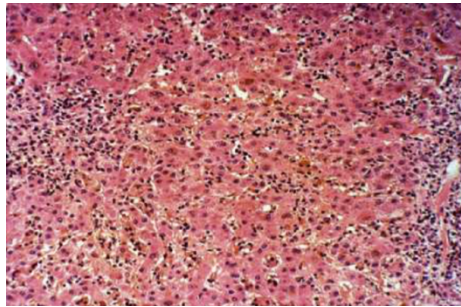


Abb. 2.1 Histologisches Bild einer aktiven AIH (27)

Anhand der unterschiedlichen Diagnosekriterien wird deutlich, dass es sich bei der AIH um ein komplexes, multifaktorielles Krankheitsbild handelt, welches schwer zu diagnostizieren ist und in der Regel invasive histologische Untersuchungen erfordert. Insgesamt bleibt zudem die definitive Diagnose der AIH eine Ausschlussdiagnose. Hierbei müssen insbesondere virale Infektionen (Hepatitis A, B und C), hereditäre Lebererkrankungen (Morbus Wilson, Hämochromatose und α 1-Antitrypsinmangel), cholestatische Lebererkrankungen und medikamentöse Schädigungen ausgeschlossen werden (14).

Die AIH wird häufig anhand des Antikörperstatus in Subgruppen klassifiziert. Zunächst unterteilt man die AIH in Gruppen Typ I bis III (25, 26). Der Typ I wird durch den Nachweis von ANA definiert, der Typ II durch den Nachweis von LKM-Antikörpern. Patienten ohne Nachweis von ANA oder LKM-Antikörpern mit zirkulierenden SLA/LP-Antikörpern wurden als Typ III definiert.

Heute wird dies kontrovers beurteilt und es wird davon ausgegangen, dass der Typ III keinen eigenständigen Typ, sondern eine Sonderform des AIH Typ I darstellt (11, 25).

Autoantikörper	ANA	SMA	SLA	LKM
AIH Typ I	100%	60- 90%		
AIH Typ II				100%
AIH Typ III*			100%	

Tab. 2.3 Verteilung der Autoantikörper bei AIH-Typen (8)

(* Typ III wird hier noch als eigenständiger Typ dargestellt)

Diese Unterteilung in zwei Gruppen spiegelt Unterschiede im klinischen Verlauf wieder (8). Der Typ I ist die häufigere, klassische Form, meist einhergehend mit einer Hypergammaglobulinämie und zirkulierenden ANA. Er findet sich in allen Altersklassen und ist besonders häufig bei jungen Frauen (11).

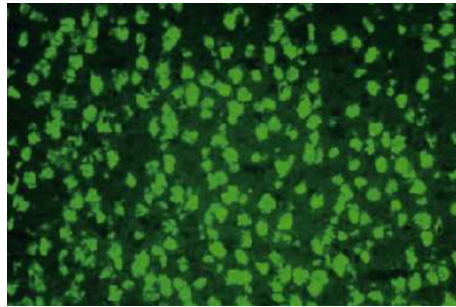


Abb. 2.2 Nachweis von ANA in der Immunfloreszenz (27)

Ein schwererer Verlauf mit schlechterer Prognose ist bei dem selteneren AIH Typ II zu erwarten. Dieser tritt häufiger bei Kindern auf und wird nur sehr selten eine dauerhafte Remission erreicht, sodass die Patienten in der Regel eine lebenslange Immunsuppression benötigen (20).

2.1.2.3 Therapie und Prognose

Die AIH spricht regelhaft gut auf eine immunsuppressive Therapie an (11, 28). Das Medikament der Wahl zur Remissionsinduktion ist das synthetische Glucocortikoid Prednisolon (11). Bei akuter Hepatitis wird eine Initialtherapie mit 0,5 bis 1 mg/kg Körpergewicht Prednisolon pro Tag empfohlen, unabhängig davon, ob bereits eine Fibrose beziehungsweise Zirrhose vorliegt oder nicht (28, 29). Ein Ansprechen auf die Therapie zeigt sich durch den Abfall der Transaminasen (11, 28). Ist dies der Fall, erfolgt eine zügige wöchentliche Dosisreduktion bis zu einer Erhaltungsdosis von 10 mg pro Tag (29).

Patienten mit einer AIH ohne Leberzirrhose profitieren von einer Therapie mit Budesonid, einem lokal angewendeten Steroid, welches weniger systemische Nebenwirkungen hervorruft als das systemisch wirkende Prednisolon (30). Es konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von Budesonid in Kombination mit Azathioprin, der von Prednisolon überlegen ist und weniger steroidbedingte Nebenwirkungen auftreten (28, 30).

Für die Remissionserhaltung ist Azathioprin nach der aktuellen Datenlage das Medikament der Wahl. Es wird in einer Dosis von 1 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht gegeben und sollte frühzeitig mit Prednisolon kombiniert werden, da der Wirkungseintritt verzögert ist (28). Bei Erreichen einer laborchemischen Remission (normwertige Transaminasen und normwertiges IgG) kann nach einem Jahr behutsam begonnen werden, das Prednisolon vollständig auszuschleichen (8). Die meisten Patienten benötigen allerdings eine dauerhafte Erhaltungstherapie, insbesondere

wenn bereits eine Zirrhose oder der AIH Typ II vorliegt (8, 12). Für die Erhaltungstherapie kann ebenfalls Budesonid angewendet werden, wodurch 40% weniger steroidbedingte Nebenwirkungen auftreten (28, 30). Für die übrigen Patienten ist eine Zweitlinientherapie mit anderen Immunsuppressiva möglich, Behandlungen mit Mycophenolat-Mofetil und Cyclophosphamid wurden bereits publiziert (8, 10, 19, 31). Bei fehlendem Behandlungserfolg mit Entwicklung einer Zirrhose oder fulminanten Verläufen kann und muss als Ultima Ratio eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden (8). Unbehandelt hat die AIH mit einer 5-Jahresmortalität von nahezu 60% eine schlechte Prognose. Mit einer adäquaten und individuell angepassten immunsuppressiven Therapie hingegen erreichen heute die meisten Patienten eine normale Lebenserwartung (8, 11, 32).

2.1.3 Primär biliäre Cholangitis

2.1.3.1 Übersicht und Klinik

Die PBC ist eine progredient verlaufende, chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung der kleinen und mittelgroßen intrahepatischen Gallengänge (33). Sie tritt bevorzugt im Alter zwischen 40 und 59 Jahren auf. Das Erkrankungsrisiko ist bei Frauen im Vergleich zu Männern bis zu zehnfach erhöht (34).

Die Leitsymptome der PBC sind unspezifisch und beinhalten Abgeschlagenheit und sehr häufig starken Juckreiz (35, 36). Zusätzlich können zahlreiche Symptome begleitender, zum Teil ebenfalls autoimmuner, Erkrankungen auftreten. Besonders häufig sind hier das Sjögren-Syndrom, die Autoimmunthyreoiditis, rheumatoide Arthritis, Zölliakie, das Raynaud-Syndrom, die Autoimmunthrombozytopenie sowie die Osteopenie (37, 38).

Laborchemisch findet man bei der PBC am häufigsten eine Erhöhung der Cholestaseparameter AP und Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) (39). Ein ansteigendes Bilirubin ist ein Zeichen für das Fortschreiten der Erkrankung und korreliert mit der Prognose (40). Bei 95% der PBC Patienten sind in hohen Titern die charakteristischen antimitochondrialen Autoantikörper (AMA) vom Subtyp M2 nachweisbar (41). Bei bis zu 50% der Patienten sind zusätzlich ANA nachweisbar (39). In der Elektrophorese zeigt sich typischerweise eine Erhöhung der IgM-Fraktion (33).

Die PBC verläuft klinisch in vier Stadien. Beginnend lediglich mit erhöhten AMA, im zweiten Stadium sind histologische Veränderungen erkennbar, gefolgt vom Auftreten

der genannten Symptomatik im dritten Stadium. Im vierten Stadium kommt es dann letztlich zu einem Leberversagen aufgrund des zirrhotischen Umbaus (42).

2.1.3.2 Diagnosestellung der PBC

Die Diagnose der PBC beinhaltet laborchemisch die Erhöhung von AP und GGT über den Zeitraum von sechs Monaten hinaus und den Nachweis von AMA vom Subtyp M2 ($\geq 1:40$) (43, 44). Zusätzlich beinhaltet sie den charakteristischen Befund einer granulomatösen, destruktiven Cholangitis in der Histopathologie, eingeteilt in vier Stadien nach Ludwig und Scheuer (43, 44).

Stadieneinteilung	Histologische Beurteilung
Stadium I (portales Stadium)	portale Hepatitis, floride Gallengangsdestruktion, nur geringe entzündliche Veränderungen im Leberläppchen
Stadium II (periportales Stadium)	periportale Hepatitis, floride Gallengangdestruktion, Gallengangsproliferation, Piecemealnekrosen, Granulome, geringe Veränderungen im Läppchen
Stadium III (septales Stadium)	Brückenfibrose, Veränderungen wie in Stadium II, zusätzlich Duktopenie, Cholestase, Galletröpfchen in den Hepatozyten
Stadium IV (zirrhosisches Stadium)	Bild wie in Stadium III, zusätzlich Zirrhose, noduläre Regeneration, Umbau der Gefäßarchitektur, Gallengänge fehlen, Cholestase

Tab. 2.4 Stadieneinteilung der PBC nach Ludwig (44)

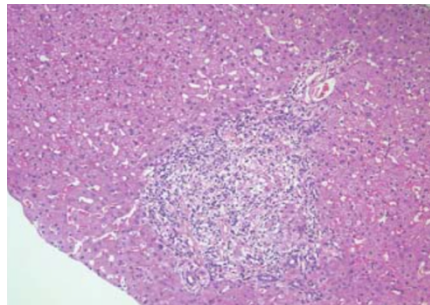


Abb. 2.3 PBC Stadium 1, portale Entzündung mit Gallengangsdestruktion, epitheloidzelligen Granulomen, HE (28)

Bei Zutreffen aller drei genannten Merkmale gilt die Diagnose als gesichert, bei Zutreffen von zwei der drei Kriterien besteht der Verdacht auf eine PBC (43).

Bildgebend sollte aufgrund der Cholestaseparameter eine Sonographie durchgeführt werden. Lediglich bei Auffälligkeiten oder plötzlichem Bilirubinanstieg ist eine weiterführende Diagnostik mit Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) indiziert (39).

Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität der Antimitochondriale Autoantikörper gelingt es heute jedoch häufig, die Diagnose bereits im asymptomatischen Frühstadium der Erkrankung zu stellen (33).

2.1.3.3 Therapie und Prognose

Das einzige in Deutschland zugelassene Medikament zur Therapie der PBC ist die Ursodeoxycholsäure (UDCA) (43, 45). Durch die Gabe von 12 bis 15 mg/kg KG/Tag werden Cholestaseparameter, Bilirubin sowie IgM gesenkt. Es gelingt im frühen Stadium das Fortschreiten der Erkrankung deutlich zu verlangsamen. Im fortgeschrittenen Stadium hingegen ist diese Behandlung nicht mehr effektiv (42, 43). Dementsprechend wichtig ist eine früh einsetzende, konsequente Behandlung mit UDCA (42).

Bei Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen ist die Gallensäure Obeticholsäure (OCA), in Kombination mit UDCA zugelassen. Bei UDCA-Unverträglichkeit ist OCA zusätzlich als Monotherapie zugelassen. Hierbei beträgt die Anfangsdosis 5 mg/Tag und sollte, je nach Ansprechen und Verträglichkeit, innerhalb von 6 Monaten auf 10 mg/Tag gesteigert werden (46, 47).

Eine Prognoseverbesserung bei unzureichendem Ansprechen auf UDCA konnte für den zusätzlichen Einsatz von Fibraten (400 mg Bezafibrat) nachgewiesen werden (48). Durch die Therapie erreicht etwa ein Viertel der Patienten eine komplette Remission, die den histologischen Progress der Erkrankung vermutlich über mindestens vier Jahre anhält (49, 50).

Als Ultima Ratio bei hepatischer Dekompensation und einer Lebenserwartung unterhalb eines Jahres ist die Lebertransplantation indiziert (51). Es wurde gezeigt, dass das Achtjahresüberleben unter konsequenter UDCA Therapie bei Patienten im Stadium I und II dem Überleben einer gesunden Kontrollgruppe entspricht. Patienten im Stadium III und IV hingegen haben ein zweifach erhöhtes Risiko für Tod oder Lebertransplantation (51).

2.1.4 Primär sklerosierende Cholangitis

2.1.4.1 Übersicht und Klinik

Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine chronisch entzündliche, fibrosierende Erkrankung der mittleren bis großen intra- und/oder extrahepatischen Gallengänge mit diffusem oder lokalem Befallsmuster (52).

Das Alter bei Eintritt der Erkrankung liegt in den meisten Fällen zwischen 30 und 40 Jahren (53). Männer erkranken doppelt bis dreimal häufiger an einer PSC (52). Die PSC ist zudem mit den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere der Colitis ulcerosa, assoziiert (54, 55).

Die betroffenen Patienten leiden am häufigsten unter Müdigkeit, Juckreiz, Oberbauchbeschwerden und einem Ikterus. Diese Symptomatik tritt jedoch erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf (55).

Laborchemisch findet man erhöhte Leberwerte, vor allem eine erhöhte AP. Zusätzlich können die Transaminasen, insbesondere die GPT, erhöht sein. Ein erhöhtes Bilirubin ist, wie bei der PBC, ein Zeichen für das Fortschreiten der Erkrankung und spricht für eine schlechtere Prognose. Auch bei der PSC sind zirkulierende Autoantikörper nachweisbar. Die perinukleären Antikörper (pANCA) findet man bei 80% der Patienten, SMA und ANA hingegen bei der Hälfte der Patienten. Zusätzlich können in der Elektrophorese IgM und IgG erhöht sein (56).

2.1.4.2 Diagnose

Die Diagnose der PSC beinhaltet neben Cholestaseparametern und gegebenenfalls diskret erhöhten Serumtransaminasen, typische Gallengangsveränderungen in der der Magnetresonanzcholangiographie (MRC) (28).

Hier sind durch die konzentrischen Fibrosierungen der Gallengänge Stenosen und prästenotischen Dilatationen zu sehen. Diese Veränderungen werden in der Cholangiographie als perlenschnurartiges Bild bezeichnet (52).

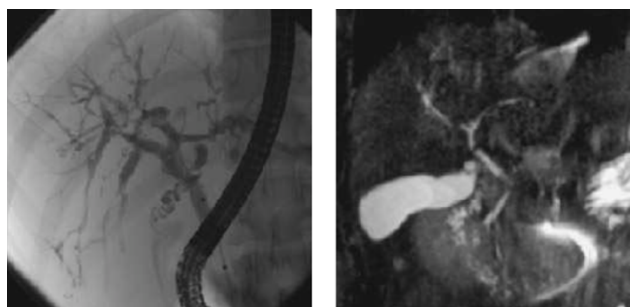


Abb. 2.4 PSC in ERC und MRC mit typischen Strikturen und Dilatationen der intra- und extrahepatischen Gallengänge (27)

Eine Leberpunktion zur Histologiegewinnung ist nicht notwendig, wenn die PSC bereits mittels Cholangiographie diagnostiziert werden kann (28). Die Histologie eignet sich jedoch gut zur Beurteilung des Erkrankungsstadiums. Hier erfolgt ebenfalls ein Staging nach Ludwig (Stadium 1- 4) (56).

Bei passender Klinik und unauffälliger Cholangiographie kann eine sogenannte small-duct PSC vorliegen. Für die Diagnosestellung der small-duct PSC ist die Leberbiopsie obligat, da die kleinen, peripheren Gallenwege in der MRC nicht darstellbar sind (53). Viele Patienten klagen bei Erstdiagnose nicht über die beschriebene Symptomatik sondern, vor allem Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, fallen bereits im Rahmen von Routineuntersuchungen mit erhöhten Cholestaseparametern auf, sodass die Diagnose nicht selten im Frühstadium gestellt werden kann (55).

2.1.4.3 Therapie und Prognose

Eine Therapiemöglichkeit der PSC ist die Gabe von Ursodesoxycholsäure (UDCA) in mittlerer Dosierung (13 bis 23 mg/kg KG) (28). Sie senkt zuverlässig Cholestaseparameter und Transaminasen, darüber hinaus führt sie zu einer Besserung des cholangiographischen und histologischen Befundes (57).

Ein positiver Einfluss auf den histologischen Progress der Erkrankung, die Symptomatik und das Gesamtüberleben hingegen konnte bisher in größeren Studien nicht nachgewiesen werden (58). Für Immunsuppressiva und Biologika konnten in unterschiedlichen Studien bisher ebenfalls keine Prognoseverbesserung nachgewiesen werden (28).

Bei Gallengangstenosen mit signifikanter Cholestase wird von der European Association for the Study of the Liver (EASL) eine endoskopische Dilatation empfohlen (45). Im Terminalstadium der PSC bleibt als einzige kurative Behandlungsoption die Lebertransplantation (45).

Die PSC prädisponiert für das Auftreten hepatobiliärer und gastrointestinaler Malignome. Das 10-Jahres-Risiko für das Auftreten eines Karzinoms beträgt 9% für das Gallengangskarzinom sowie 14% für das kolorektale Karzinom bei zusätzlich bestehender chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (59). Dementsprechend bedeutend ist ein regelmäßiges Screening aller PSC Patienten.

Trotz der mäßigen Wirksamkeit der UDCA in Bezug auf die Verbesserung des Gesamtüberlebens wurde gezeigt, dass sie das Risiko des Auftretens eines kolorektalen Karzinoms bei Patienten mit PSC und Colitis ulcerosa um 74% senkt (60).

Die Gesamtprognose wird von der Entwicklung der Leberzirrhose, konsekutiven Infektionen der Gallenwege und dem Auftreten von Malignomen bestimmt. Insgesamt beträgt das mittlere Überleben, beziehungsweise der Zeitpunkt bis zur Lebertransplantation in Studien knapp 18 Jahre (61).

2.1.5 Overlap-Syndrome

Die genannten Charakteristika der autoimmunen Hepatopathien sind nicht bei allen Patienten eindeutig einer Erkrankung zuzuordnen. Es kann Überlappungen geben, bei denen die Patienten Charakteristika von mehr als einer autoimmunen Lebererkrankung aufweisen. Diese werden allgemein als Overlap-Syndrom bezeichnet (62). Genaue Diagnosesysteme und standardisierte Definitionen gibt es bisher nicht. Es wird geschätzt, dass 2- 19% der PBC Patienten und 7- 14% der PSC Patienten auch Charakteristika der AIH aufweisen (62).

Aufgrund der niedrigen Prävalenz dieser Overlap-Syndrome und geringer Kenntnisse über ihre Ätiologie, empfiehlt die IAIHG aktuell die Patienten mit einer Overlap Symptomatik nicht als eigene Entität anzusehen, sondern die Patienten nach wie vor den Haupterkrankungen AIH, PBC oder PSC zuzuordnen (62, 63).

2.2 Leberfibrose und Zirrhose

Die gemeinsame Endstrecke aller chronischen Lebererkrankungen, inklusive der autoimmunen Lebererkrankungen, ist das progrediente Auftreten einer Fibrosierung bzw. eines zirrhotischen Umbaus des Leberparenchyms. Bei den autoimmunen Lebererkrankungen stellt die Progression der Fibrose den wichtigsten Prognosefaktor der Erkrankungen dar (11, 43, 52).

Zu den häufigsten Ursachen einer Leberfibrose in der westlichen Bevölkerung zählen der Alkoholmissbrauch, die nichtalkoholische Steatohepatitis und die chronische Hepatitis C Infektion (64).

Definiert wird die Leberfibrose als eine Vermehrung der extrazellulären Matrix (EZM), welche hauptsächlich aus Kollagen, vor allem Typ I und III, Glykoproteinen und Proteoglykanen besteht. Hierbei bleiben die Läppchenarchitektur und Gefäßversorgung der Leber stets intakt (64).

Die Leberfibrose kann das reversible Vorstadium einer Zirrhose darstellen, die Entwicklung einer Zirrhose als Endstadium der Fibrose ist jedoch nicht obligat (65).

2.2.1 Fibrogenese

Bei chronischer Schädigung durch infektiöse, äthyl- oder medikamentös toxische, metabolische oder autoimmune Einwirkung können die Reparaturmechanismen der Leber versagen. Die geschädigten Hepatozyten, welche physiologischer Weise für die Entgiftung, Synthese von Fett- und Gallensäuren sowie die Proteinsynthese zuständig

sind, die Kupfferzellen als Makrophagen des Lebergewebes und die Endothelzellen setzen Zytokine frei. Interleukin 6 (IL-6), Transforming Growth Factor β (TGF β), Tumor Nekrose Factor α (TNF α) und verschiedene Wachstumsfaktoren (EGF, IGF, PDGF) bewirken eine Aktivierung der hepatischen Sternzellen (Ito Zellen) im Dissé-Raum zwischen Hepatozyten und sinusoidalen Endothelzellen. Diese transdifferenzieren zu Myofibroblasten (69).

Die aktivierten Sternzellen wandern an den Ort der chronischen Schädigung um dort zu proliferieren und proinflammatorische Zytokine sowie EZM-Proteine zu synthetisieren, die dann das geschädigte Lebergewebe ersetzen. Die Verminderung von funktionsfähigen Lebergewebe und konsekutive Akkumulation des Kollagens und der anderen EZM Proteine bewirkt eine Verminderung der hepatischen Entgiftungsfunktion und Verdrängung der Hepatozyten (69).

Zusätzlich produzieren die geschädigten Hepatozyten, Kupffer- und Endothelzellen Chemokine und Adhäsionsmoleküle, welche zu einer Invasion von T-Lymphozyten, Monozyten und neutrophilen Granulozyten in die Leber führen, wodurch Inflammation und Fibrogenese verstärkt werden (69, 66).

Im Verlauf einer Leberfibrose zeigen sich sehr große interindividuelle Unterschiede. Bei einigen Patienten führt die chronische Leberschädigung bereits nach wenigen Jahren zu einem kompletten zirrhotischen Umbau des Lebergewebes, bei anderen hingegen kommt es bei gleicher Schädigung erst nach Jahrzehnten zu einer Zirrhose (66). Hierbei scheinen sowohl das Alter, das männliche Geschlecht, ein hoher Body-Mass-Index und hepatische Noxen, als auch Immunmechanismen und Infektionen sowie intestinale und genetische Faktoren eine Rolle zu spielen (67).

Je nach Grunderkrankung kann das Fortschreiten der Fibrose durch therapeutische Maßnahmen deutlich verlangsamt oder aufgehalten werden und die Fibrose sogar zurückgehen (65- 67). Dementsprechend wichtig und notwendig sind im Krankheitsverlauf objektive und valide Methoden zur Beurteilung des Fibrorestadiums.

2.2.2 Leberzirrhose

2.2.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Leberzirrhose ist das irreversible Endstadium der Leberfibrose. Sie ist weltweit häufig, in allen Altersgruppen vertreten und tritt als Folge unterschiedlichster chronischer Grunderkrankungen auf. In Deutschland leiden schätzungsweise 300.000

bis 400.000 Menschen an einer Leberzirrhose. Jährlich sterben von ihnen etwa 20.000 an den Folgen ihrer Erkrankung (68, 69).

Die Ätiologie der Leberzirrhose ist vielseitig, zu den möglichen Ursachen gehören neben den autoimmunen Hepatopathien, Alkoholabusus, Infektionen (Hepatitis B, C, D), Arzneimittel und Fremdstoffe (z.B. Amiodaron, Methotrexat, diverse Pflanzenschutzmittel), metabolische Komponenten, cholestatische- und Stoffwechselerkrankungen sowie venöse Abflussstörungen (68).

Ätiologie der Leberzirrhose
<ul style="list-style-type: none"> • Äthyltoxisch 60- 70% • Hepatitis 10- 15% • Biliär (primär, sekundär) 5- 10% • Hämochromatose 5% • Stoffwechselerkrankungen < 1% • Toxine < 1% • Stauung < 1% • Idiopathisch 10- 20%

Tab. 2.5 Ätiologie der Leberzirrhose (69)

2.2.2.2 Definition

Die Leberzirrhose wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als diffuser Prozess beschrieben, welcher durch Fibrose des Leberparenchyms, Umwandlung der normalen Läppchenarchitektur und Ausbildung strukturell abnormer nodulärer Regeneratknoten definiert ist (69).

Wesentlich für die Entstehung einer Leberzirrhose ist nicht die Zerstörung großer Parenchymareale, sondern der kontinuierliche, lange andauernde Untergang der Hepatozyten (69, 70).

2.2.2.3 Symptomatik und Komplikationen

Patienten klagen anamnestisch zunächst über eine allgemeine Beschwerdesymptomatik mit Leistungsminderung, Müdigkeit und gastrointestinalen Beschwerden (69). Bei der körperlichen Untersuchung finden sich zumindest im Spätstadium typische Leberhautzeichen. Die Leber imponiert palpatorisch vergrößert. Eine Splenomegalie kann ebenfalls auf eine portale Hypertension hinweisen (69).

Die Komplikationen der Leberzirrhose ergeben sich im Wesentlichen aus zwei Mechanismen. Durch die fibröse Vernarbung wird einerseits die Syntheseleistung der Leber reduziert, andererseits kommt es durch die intrahepatische Flussbehinderung

zu einer sog. portalen Hypertension. Dies kann zu zahlreichen, z.T. lebensbedrohlichen Komplikationen führen (69, 71). Zu den häufigsten gehören Aszites und generalisierte Ödeme durch den Albuminmangel, Ösophagusvarizenblutungen durch die portale Hypertension, Koagulopathien durch die verminderte Synthese der Gerinnungsfaktoren, hepatische Enzephalopathie durch die verminderte Entgiftungsfunktion, spontan bakterielle Peritonitis durch Penetration von Darmbakterien durch die Darmwand, das hepatorenale und hepatopulmonale Syndrom sowie das hepatozelluläre Karzinom (HCC) (68, 69, 71).

2.2.2.4 Klassifikation und Prognose

Die Leberzirrhose wird nach den von Child, Pough und Turcotte entworfenen Kriterien in drei Stadien eingeteilt. Diese Einteilung erlaubt eine Aussage sowohl über den Grad der Leberschädigung als auch über die Prognose des Patienten basierend auf klinischen und laborchemischen Parametern (72).

Den Parametern Albumin, Bilirubin, Quick, Aszites und Enzephalopathie werden jeweils Punkte zugeordnet, welche dann in der Summe eine Gesamtpunktzahl ergeben, die einem der drei Stadien (A, B, C) zugeordnet wird.

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin im Serum (g/dl)	> 3,5	2,8- 3,5	< 2,8
Bilirubin im Serum (g/dl)	< 2,0	2,0- 3,0	> 3,0
Quick (%)	< 70	40- 70	< 40
Aszites	fehlend	leicht	mittelgradig
Enzephalopathie	keine	I- II	III- IV
Gesamtpunktzahl:	5- 6 → Child A	7- 9 → Child B	10- 15 → Child C

Tab. 2.6 Stadien der Leberzirrhose nach Child, Pough und Turcotte (72)

Die 1-Jahres-Überlebensrate beträgt im Stadium A fast 100%, im Stadium B 85% und im Stadium C 35% (71). Als Spätfolge einer Leberzirrhose erkranken jährlich bis zu 4% der Patienten an einem hepatozellulären Karzinom (71). Die häufigsten Todesursachen von Patienten mit Leberzirrhose sind Leberversagen, Varizenblutungen und das HCC (70, 71).

2.2.2.5 Diagnostik der Fibrose und Zirrhose

Für die Beurteilung der Prognose und des Verlaufes sowie der Therapieindikation und des Therapieansprechens ist es von entscheidender Bedeutung, das Stadium der

Leberfibrose/-zirrhose zu kennen. Hier gilt weiterhin die Leberbiopsie mit histologischer Beurteilung als Referenzmethode (28, 29, 73).

Da diese Methode ein invasives Verfahren ist und einige weitere Nachteile birgt (siehe 2.2.3) werden seit einigen Jahren zunehmend neue nichtinvasive Untersuchungsverfahren und Marker entwickelt und evaluiert (siehe 2.2.4).

2.2.3 Invasive Diagnostik

Die invasive Diagnostik beinhaltet die Gewinnung einer Gewebeprobe durch eine perkutane, transjuguläre oder laparoskopische Leberpunktion (2, 3).

Da bislang weder laborchemischen Parameter (z.B. Transaminasen, Cholestaseparameter oder IgG) noch die klinische Symptomatik eine direkte Korrelation zum Ausmaß der histologischen Entzündungsreaktion zeigen, ist die Leberhistologie der Goldstandard für die Diagnosestellung und die Evaluierung der Leberschädigung (2, 74). Der Nutzen dieses Verfahrens liegt in der Beurteilung der Entzündungsaktivität (Grading) und der Graduierung der Fibrose (Staging) nach Desmet und Scheuer (siehe 3.3.2) sowie dem Ausschluss anderer Hepatopathie assoziierter Erkrankungen (26, 75, 76). Zusätzlich lassen sich Aussagen zu Therapieindikation, Therapieansprechen und Prognose der Erkrankung treffen (75).

Insgesamt ist die Biopsie das Verfahren mit der höchsten Genauigkeit für die Diagnosestellung einer Leberzirrhose, birgt aber auch einige Nachteile in der Aussagekraft und Durchführung (3).

Bei der Biopsie wird nur ein sehr geringer Ausschnitt der Leber untersucht. Man geht davon aus, dass bei einer Biopsatlänge von 1 bis 3 cm und einem Durchmesser von 1,2 bis 2 mm lediglich 1:50.000 der gesamten Leber repräsentiert wird (2). Insbesondere bei inhomogener Fibrosierung kann es so zu histologischen Fehleinschätzungen kommen (2). In einer Studie wurde gezeigt, dass bei einer Biopsatlänge von 1,5 cm lediglich in 65% der Fälle eine Diagnose des korrekten Fibrorestadiums erfolgt. Die diagnostische Genauigkeit nimmt jedoch mit steigender Biopsatlänge zu (77).

Zusätzlich entsteht eine gewisse Varianz durch die unterschiedliche Beurteilung der Biopsate durch den Pathologen (78). Auch bei erfahrenen Pathologen geht man bei dem Staging der Fibrose von einer Fehlerrate bis zu 20% aus (sog. „interobserver error“) (78). Es wurde sogar gezeigt, dass derselbe Pathologe zwei unterschiedliche Biopsate aus einer Leber unterschiedlich einstuft (sog. „sampling error“) (77- 79).

Neben der Biopsiegröße ist die Anzahl der dargestellten Portalfelder entscheidend für die Validität des Befundes, ein Biopsat sollte mindestens 10 Portalfelder enthalten (2). Wie bei allen invasiven Verfahren können bei jeder Leberpunktion Komplikationen auftreten (3). Bis zu einem Viertel der Patienten leidet postinterventionell an Schmerzen im rechten Oberbauch (2). Seltener treten schwerwiegendere Komplikationen wie intraabdominale Blutungen oder ein Pneumothorax auf (2). In einer Studie mit 2.740 Leberbiopsien wurde für das Auftreten ernster Komplikationen eine Häufigkeit von 1,1% ermittelt. Hierbei waren Blutungen, insbesondere bei Leberzirrhosen mit Synthesefunktionsstörungen, mit 0,6% am häufigsten (80).

Es gibt unterschiedliche Verfahren, eine Leberbiopsie zu gewinnen. Die perkutane Leberbiopsie wird entweder perkutorisch oder Ultraschall gesteuert durchgeführt (2, 3). Absolute Kontraindikation für dieses Verfahren sind eine erhöhte Blutungsneigung, ein unkooperativer Patient und eine extrahepatische Gallenwegsobstruktion (2, 3). Als relative Kontraindikationen gelten massiver Aszites, Adipositas per magna, Thrombozytopenie und eine intrahepatische Cholestase (3).

Die laparoskopische Biopsiegewinnung hingegen erlaubt eine Kombination von histologischer und makroskopischer Beurteilung der Leber (3, 81). Dadurch werden insbesondere Leberzirrhosen häufiger diagnostiziert, da bei einer ausschließlich histologischen Beurteilung das Ausmaß des Parenchymschadens bei bis zu einem Drittel der Patienten unterschätzt wird (81). Zusätzlich ist es während der Laparoskopie möglich, im Falle einer Blutung über einen Trokar weitere Instrumente an den Ort der Schädigung zu führen. Durch eine Kompression mittels Taststab, Koagulationsverfahren oder Applikation von Fibrinkleber lässt sich die Blutung fast immer stillen. Dieses Verfahren gilt daher auch in fortgeschrittenen Stadien der Lebererkrankung als sicher (82).

Die Minilaparoskopie (siehe 3.3.1) ist eine Weiterentwicklung des Verfahrens. Hier wird ein deutlich kleinerer Trokar verwendet, wodurch die Laparoskopie weniger traumatisch ist als bei der klassischen Laparoskopie (82). In Studien konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität der Minilaparoskopie nicht signifikant niedriger ist als die der Standardlaparoskopie (81).

Wegen der geringeren Traumatisierung und durch die Möglichkeit des Einsatzes blutstillender Verfahren direkt am Ort der Blutung eignet sich die Minilaparoskopie auch für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, wie zum Beispiel Patienten mit einer Synthesestörung im Rahmen einer Leberzirrhose (83, 84).

Eine weitere Möglichkeit der Biopsiegewinnung ist die transjuguläre Leberbiopsie (3). Hier wird ein Angiographiekatheter durch die Vena jugularis interna unter Röntgenkontrolle über die Vena cava superior durch den rechten Vorhof in die Vena cava inferior geschoben. Über einen Sondierungskatheter wird anschließend eine Lebervene sondiert und mit Hilfe einer Hohnadel das Leberparenchym biopsiert (85). Dieses Verfahren bietet Vorteile bei Patienten mit Aszites oder Adipositas, wo eine sonographische Darstellung der Leber erschwert ist. Der Nachteil hingegen ist, dass die gewonnenen Biopsate sehr klein sind und häufig nur wenige Portalfelder beinhalten (3, 85, 86).

Durch die genannten Komplikationen und allgemeine Bedenken gegen invasive Eingriffe sowie den organisatorischen Aufwand ist die Compliance der Patienten limitiert und dementsprechend die Leberpunktion als Verlaufskontrolle nur eingeschränkt geeignet (87).

Aufgrund dieser Tatsachen werden seit einigen Jahren unterschiedliche Ansätze verfolgt, um neue nichtinvasive Möglichkeiten der Diagnose und Verlaufskontrolle chronischer Leberschädigungen zu finden und zu etablieren (88).

2.2.4 Nichtinvasive Diagnostik

Derzeit gibt es unterschiedliche Möglichkeiten der nichtinvasiven Fibrosediagnostik (88). Es scheint sich insbesondere die transiente Elastographie in Kombination mit sonographischen und radiologischen Verfahren als ein zuverlässiges Untersuchungsverfahren zu etablieren (89).

2.2.4.1 Etablierte bildgebende Verfahren

Die etablierten bildgebenden Verfahren Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie weisen in der Diagnostik der Leberzirrhose eine hohe Spezifität auf, können aber weder zuverlässig fibrotische Frühformen erkennen, noch Fibroestadien eindeutig differenzieren (90- 92).

Die Sonographie ist nach der klinischen Untersuchung häufig die erste bildgebende Untersuchung bei Patienten mit Lebererkrankungen. Sie ermöglicht eine qualitative Beurteilung des Leberparenchyms und ist, im Gegensatz zu Schnittbildverfahren, schnell und unproblematisch verfügbar (90). Für die Diagnose der Leberzirrhose gilt die Sonographie als zuverlässige Methode, es wird eine Sensitivität von 82- 88% Prozent angegeben (91).

Dabei werden Parameter wie Lebergröße, Organkontur, Echomuster, Gefäße und Elastizität für die Beurteilung des Leberparenchyms herangezogen (93). Eine sonographische Differenzierung der einzelnen Fibroestadien ist allerdings ebenfalls nicht möglich (92). Häufig ist die sonographische Beurteilung des Leberparenchyms durch Adipositas per magna erschwert (91, 92). Zusätzlich sind die genannten Verfahren subjektiv und stark von der Erfahrung des Untersuchers beziehungsweise des Befunders abhängig (90).

In der farbkodierten Duplexsonographie konnte bei einer Fibrose häufiger ein biphasisches Flussmuster der rechten Lebervene gezeigt werden. Eine Differenzierung der unterschiedlichen Fibroestadien gelang hier aber ebenfalls bisher nicht (94).

2.2.4.2 Transiente Elastographie

Die TE (FibroScan®, Echosens, Paris, Frankreich) ist ein nichtinvasives Verfahren, welches ultraschallbasiert die Lebersteifigkeit bestimmt (4).

2.2.4.3 Prinzip der transienten Elastographie

Das Gerät FibroScan® besteht aus einer Kontrolleinheit und einem Computer sowie einer Messsonde, die einen niederfrequenten Vibrationssender und eine hochfrequente Ultraschallsonde enthält (4).

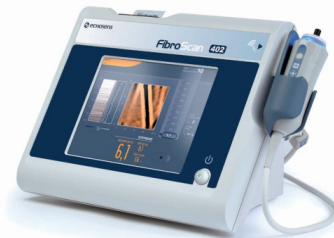


Abb. 2.5 FibroScan®402 Echosens (Paris, Frankreich)

Nach korrekter Positionierung der Messsonde im rechten Interkostalbereich (siehe 3.4) sendet der Vibrationssender Schallwellen mit niedriger Amplitude und Frequenz (50 Hz) aus und induziert dadurch eine langsame elastische Welle, die sich im darunterliegenden Leberparenchym ausbreitet (88).

Die Ultraschallwellen der hochfrequenten Sonde (1500 m/s) folgen der Ausbreitung der elastischen Welle und messen so ihre Geschwindigkeit. Diese steht im direkten Verhältnis zu der Lebersteifigkeit. Bei zunehmender Fibrosierung der Leber lässt die Elastizität des Parenchyms nach und die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Welle

nimmt zu, während die Schwingungsamplitude abnimmt. Entsprechend gilt, je steifer das Leberparenchym ist, desto schneller breitet sich die elastische Welle aus (88).

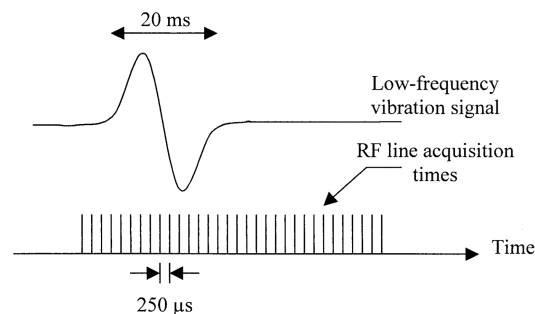


Abb. 2.6 Prinzip der TE: die Ausbreitung der niederfrequenten Welle wird mittels hochfrequenter Ultraschallwelle nachverfolgt (4)

Das Gerät rechnet die Ausbreitungsgeschwindigkeit der niederfrequenten Welle in einen quantitativen Wert in kPa um, der die Lebersteifigkeit anzeigt. Der Zusammenhang von Ausbreitungsgeschwindigkeit und Leberelastizität wird in der folgenden Formel dargestellt

$$E = 3 \rho V^2$$

(E: Elastizitätsmodul, V: Ausbreitungsgeschwindigkeit, ρ : Gewebedichte) (4).

Die Messung bezieht sich auf ein Parenchymvolumen, welches etwa 1 cm breit und 4 cm lang ist und sich zwischen 2,5 und 6,5 cm unterhalb der Hautoberfläche befindet. Das beurteilte Parenchymvolumen ist damit 100 mal größer als bei der Biopsie und demzufolge weitaus repräsentativer für den Zustand der gesamten Leber (siehe Abb. 3.4) (88). Die ermittelte Lebersteifigkeit wird umgehend auf dem Monitor angezeigt. Sie ist reproduzierbar und zeigt eine hohe Inter- und Intrauntersucher Übereinstimmung (95).

2.2.4.4 Auswertung, Interpretation und Normwerte

Der Monitor des FibroScan©402 zeigt zwei Sonographiebilder, den TM- und den A-Modus, die in Wechselbeziehung stehen und so unerwünschte Strukturen im aktuellen Messbereich signalisieren. Der TM-Modus zeigt das gesendete Sonographiebild an, bei korrekter Positionierung der Messsonde handelt es sich um ein homogenes Bild. Im A-Modus wird das aktuell gesendete Sonographiesignal als Linie dargestellt, um das Leberparenchym von anderen Geweben differenzieren zu können. Für eine valide Messung wird hier eine gerade Linie angestrebt (4, 88).

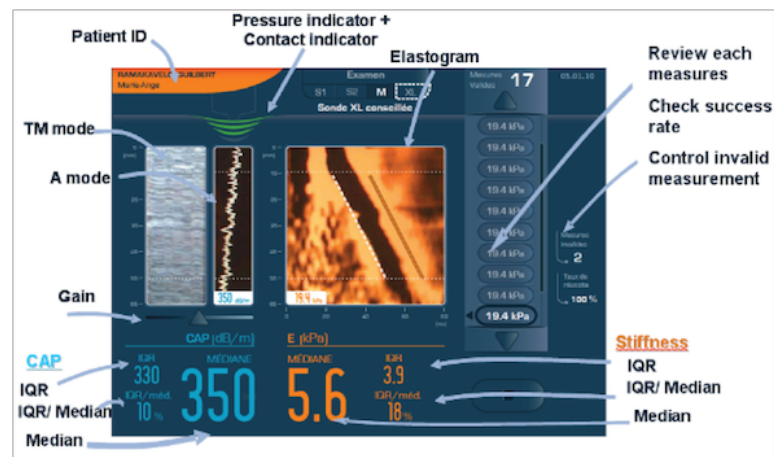


Abb. 2.7 Bildschirmanzeige des FibroScan®402 Echosens (Paris, Frankreich)

Zusätzlich wird der Deformationsgrad der Leber in einem Elastogramm angezeigt. Hier wird die Ausbreitung der niederfrequenten elastischen Welle im Leberparenchym als gestrichelte Linie abgebildet. Dabei besteht Proportionalität zwischen Neigung der gestrichelten Linie und Ausbreitungsgeschwindigkeit der elastischen Welle. Eine steil abfallende Linie entspricht folglich einer hohen Lebersteifigkeit (4, 88).

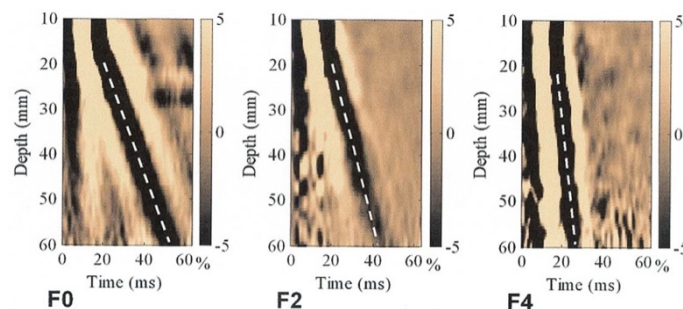


Abb. 2.8 Ausbreitung elastischer Wellen in Lebern mit unterschiedlichen Fibrosegraden (4)

Die ermittelte Lebersteifigkeit (Stiffness in kPa) ergibt sich als Median aller gültigen Messungen und liegt zwischen 2,5 und 75 kPa (95). Zusätzlich wird auf dem Monitor des FibroScan®402 angezeigt, wie viele gültige Messungen erfolgt sind und wie viele Messversuche dafür insgesamt notwendig waren. Dies wird in der Success-Rate abgebildet, die bei einer aussagekräftigen Messung mindestens 60% betragen soll. Darüber hinaus wird der Interquartilsabstand als Maß der Streuung der gemessenen Werte angegeben (IQR). Er beinhaltet die Hälfte der erfolgten gültigen Messungen und soll bei einer validen Messung nicht über 30% liegen (Echosens, Fibroscan Benutzerführung) (4).

Die in der TE ermittelte Lebersteifigkeit wird dann vom Untersucher anhand der folgenden Einteilung nach de Lédizinghen et al. 2008 den Metavir Stadien F 0 bis 4 zugeordnet (5).

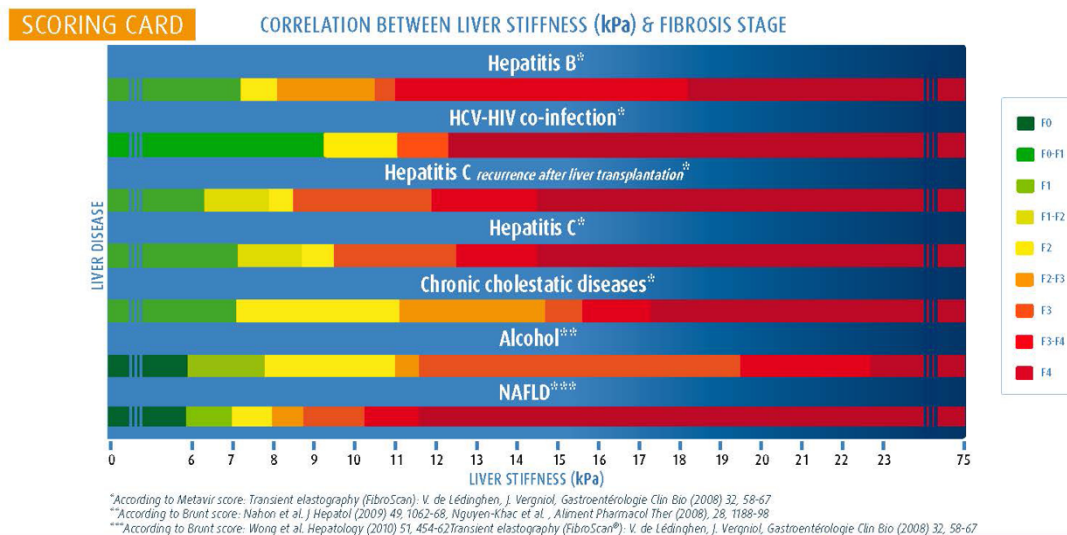


Abb. 2.9 Korrelation von Lebersteifigkeit und Fibrorestadium entsprechend des Metavir Score (5)

Die jeweiligen Grenzwerte der Lebersteifigkeit (sog. Cut-Off Werte) variieren je nach vorliegender Grunderkrankung. Ledinghen et al. publizierten unterschiedliche Cut-Off Werte für Patienten mit Hepatitis B, Hepatitis C- HIV Koinfektion, Hepatitis C rezidiv nach Lebertransplantation, Hepatitis C, chronisch cholestatische Erkrankungen, ethyltoxische Leberschädigung sowie für Steatosis hepatis (5).

Metavir ist neben Desmet und Scheuer ein weiteres histologisches Klassifikationssystem für Fibrose-/ Zirrrosestadien bei chronischer Virushepatitis (96).

Grad	Desmet und Scheuer	Metavir
F 0	keine Faservermehrung	keine Fibrose
F 1	portale Faservermehrung, keine Septen	portale Faservermehrung
F 2	inkomplette oder komplette porto-portale Fasersepten, erhaltene Architektur	portale Faservermehrung mit vereinzelt Septen
F 3	septenbildende Faservermehrung mit Architekturstörung, kein Anhalt für kompletten zirrhotischen Umbau	zahlreiche Septen ohne Zirrrose
F 4	wahrscheinlicher oder definitiver zirrhotischer Umbau	Zirrrose

Tab. 2.7 Klassifikationssysteme Desmet und Scheuer, Metavir (26, 96)

Da bisher die diagnostische Genauigkeit der TE in den mittleren Fibrorestadien schwächer ist als bei der Diagnose einer signifikantem Fibrose oder Zirrrose wird empfohlen, sogenannte duale Cut-Off Werte heranzuziehen. Hier wird ein niedriger Cut-Off Wert herangezogen, um eine signifikante Fibrose/Zirrrose auszuschließen

und eine hoher Cut-Off Wert, um die Diagnose zu sichern. Bei Patienten, deren Lebersteifigkeit sich im Bereich zwischen diesen beiden Cut-Off Werten bewegt, ist dann eine Leberbiopsie zur exakten Ermittlung des Fibrorestadiums in der klinischen Routine indiziert (97).

2.2.4.5 Anwendung der TE

Die ersten klinischen Daten zur transienten Elastographie bei hepatischer Fibrose in einer Kohorte aus chronisch HCV infizierten Patienten publizierten Sandrin et al. 2003 (4). Es folgten Studien und Metaanalysen um die Aussagekraft der TE für die Beurteilung des Leberfibrorestadiums bei Patienten mit verschiedenen chronischen Lebererkrankungen zu beurteilen (95, 98- 101). Die meisten Daten stammen hierbei aus Kohorten von Patienten mit einer chronischen Hepatitis C (102). Es zeigt sich seine sehr gute Sensitivität und Spezifität für die Diagnose der Leberzirrhose (F 4, Sensitivität 83- 89%, Spezifität 82- 89% und AUROC 0,93- 0,94). Bei der Detektion einer signifikanten Fibrose (F 2) ist die diagnostische Genauigkeit etwas geringer. Die Sensitivität liegt hier zwischen 74 und 79%, die Spezifität zwischen 78 und 84% (AUROC 0,93- 0,94) (98- 101). Die TE eignet sich dementsprechend für die Diagnose und den Ausschluss einer Leberzirrhose sowie die Einschätzung des Leberfibrorestadiums. Für die TE bei autoimmunen Lebererkrankungen gibt es bisher sehr wenig Daten, größere Studien zu der Validität der TE fehlen noch (103- 109). In der vorliegenden Dissertationsarbeit soll deshalb die Aussagekraft der TE bei autoimmunen Lebererkrankungen untersucht werden.

Neben der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen gibt es weitere Bereiche, in denen eine Anwendung der TE derzeit erprobt wird. In Studien mit Hepatitis B und C Patienten wurde eine strenge Korrelation von gemessener Lebersteifigkeit und dem Risiko der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms nachgewiesen (110).

2.2.4.6 Grenzen der TE

Schwierigkeiten in der Messdurchführung der Transienten Elastographie können bei sehr schlanken Patienten mit engen Interkostalräumen, Übergewicht oder Aszites auftreten, da die gesendeten Ultraschallwellen durch das zusätzliche Gewebe abgeschwächt werden (4). Zwischenzeitlich wurde eine neue Ultraschallsonde speziell für

überwichtige Patienten entwickelt die tiefer unter der Hautoberfläche misst, sodass valide Messungen möglich sind (111- 113).

Aszites hingegen bleibt eine Kontraindikation für die Elastographie, da sich die niederfrequenten Ultraschallwellen nicht in Flüssigkeiten ausbreiten können (114).

Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass die Lebersteifigkeit unter anderem bei erhöhten Transaminasen im Rahmen einer akuten Hepatitis, einer Cholestase und einem erhöhten zentralen Venendruck ansteigt (115- 117).

2.2.4.7 Weitere elastographische Verfahren

Ebenfalls auf der Funktionsweise von elastischen Scherwellen beruhen Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI, Siemens, Erlangen, Deutschland) und Supersonic-Shear-Wave-Imaging (Aixplorer®, SuperSonic Imagine, Frankreich). Im Gegensatz zum FibroScan® sind diese elastographischen Verfahren in das Standard-ultraschallgerät integriert, sodass die Lebersteifigkeitsmessung unter B-Bild Kontrolle durchführbar ist (99, 118, 119).

Eine weitere Form der Elastographie ist die Strain-Elastographie. Sie ist ebenfalls in ein Standardultraschallgerät integriert, beruht statt wie die vorherigen Methoden aber nicht auf Scherwellen, sondern misst mittels Kompressionselastographie die relative Elastizität des untersuchten Gewebes (120, 121).

Ferner ist das Prinzip der transienten Elastographie neben der Sonographie auch in die Magnetresonanztomographie (MRT) integrierbar. Die MR-Elastographie bedient sich ebenfalls der Aussendung von Schallwellen, deren Ausbreitungsgeschwindigkeit durch eine Phasenkontrast-Bildgebungssequenz ermittelt wird (122). Dieses Verfahren erlaubt als einziges derzeit eine Begutachtung der gesamten Leber, ist aber mit einem ungleich höheren apparativen Aufwand und Kosten assoziiert (123).

2.2.4.8 Serumfibrosemarker und Fibrosescores

Aktuell sind einige Laborparameter unter intensiver präklinischer und klinischer Testung, die einzeln als Serumfibrosemarker oder in Kombination als Fibrosescores den Grad der Leberfibrose beschreiben sollen. Bei den meisten Parametern konnte allerdings bislang kein Kausalzusammenhang zur Fibrogenese nachgewiesen werden. Zudem werden die Ergebnisse häufig durch weitere klinische Parameter bzw. Einflussgrößen beeinflusst (124).

Als Serumfibrosemarker kann unter anderem die Thrombozytenzahl als Indikator für die Leberschädigung herangezogen werden, da diese bei fortgeschrittenem Leberschaden häufig abfällt. Die Korrelation zu dem Fibrose- beziehungsweise Zirrhosestadium ist allerdings eher mäßig (125). Weitere Serummarker zur Beurteilung des Leberparenchyms sind zum Beispiel Prokollagen-III-Peptid, Kollagen Typ IV, Hyaluronsäure, TGF β 1 und Laminin. Hier hat sich bisher das Prokollagen-III-Peptid am ehesten etabliert, wird insgesamt aber wenig verwendet, da es nur in spezialisierten Laboren bestimmbar ist (126).

Neben diesen Serumfibrosemarkern wurden einige Scores entwickelt, um das Leberparenchym zu beurteilen. Mit Routineparametern GOT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), GGT, Thrombozyten und Cholesterin lassen sich unter anderem der Pohl Score (127), der APRI-Index (102) und der Forns-Index (128) berechnen.

Serumfibrosemarker	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
Pohl-Score (127) GOT/GPT und Anzahl der Thrombozyten <u>Beurteilung:</u> <ul style="list-style-type: none"> GOT/GPT > 1 und Thrombozyten < 150.000/μl fortgeschrittene Fibrose (F 3/4 nach Metavir) GOT/GPT < 1 und Thrombozyten > 150.000/μl Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose (F 3/4) 	41	99
APRI-Index (102) (GOT/Normwert)/Thrombozyten ($10^9/L$) \times 100 <u>Beurteilung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Score > 1,5: fortgeschrittene Fibrose (Ishak \geq 3) Score \leq 0,5: Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose (Ishak < 3) 	89	75
Forns-Index (128) $7,811 - 3,131 \times \ln(\text{Thrombozyten}[10^9/l]) + 0,78 \times \ln(\text{GGT}) + 3,467 \times \ln(\text{Alter}) - 0,014 \times \text{Cholesterin [mg/dl]}$ <u>Beurteilung:</u> <ul style="list-style-type: none"> Forns-Index > 6,9: fortgeschrittene Fibrose (F 2, 3, 4 nach Scheuer) Forns-Index < 4,21: Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose 	94	51

Tab. 2.8 Serumfibrosemarker

In der multizentrischen prospektiven FIBROSTIC Studie mit 1300 Patienten, die an einer chronischen viralen Hepatitis leiden, konnten Degos et al. zeigen, dass die TE den Serumfibresemarkern in der Diagnose und dem Ausschluss einer Leberzirrhose signifikant überlegen ist (129).

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Im Zeitraum von März 2011 bis April 2014 wurde in der 1. Medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Nephrologie, Rheumatologie, Infektiologie, Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen der Universitätsmedizin Mainz bei 31 Patienten mit diagnostizierter autoimmuner Lebererkrankung sowohl eine transiente Elastographie als auch eine Leberbiopsie durchgeführt und der ermittelte Fibrosegrad der Leber prospektiv verglichen. Darüber hinaus wurde eine Sonographie des Abdomens und eine laborchemische Untersuchung, unter anderem, der Leber- und Entzündungswerte durchgeführt.

Als Voraussetzung für den Einschluss musste die transiente Elastographie innerhalb von 48 Stunden vor der Leberbiopsie, die Sonographie bis max. vier Wochen vor der Leberpunktion erfolgen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem akuten Schub ihrer Grunderkrankung, mit massivem Aszites, nach Lebertransplantation, in der Schwangerschaft, mit Adipositas per magna, Ileus und Peritonitis.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • TE max. 48h vor Leberbiopsie • mindestens 10 valide Messungen • Success Rate ≥ 60 • IQR $\leq 30\%$ • Sonographie max. 4 Wochen vor Leberbiopsie • erfolgter Ausschluss virale Hepatitis • Diagnose AIH, PBC, PSC oder Overlap vidiert durch Oberarzt der 1. Medizinischen Klinik 	<ul style="list-style-type: none"> • akuter Schub der Grunderkrankung • Adipositas per magna • Schwangerschaft • Ileus • Peritonitis • Sonographie > 4 Wochen vor Biopsie • Z.n. Lebertransplantation

Tab. 3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

3.1.1 Indikation zur Leberbiopsie

Die Indikation für die Durchführung der Leberbiopsie wurde durch einen erfahrenen Hepatologen gestellt und umfasste entweder die Bestimmung der Entzündungsaktivität und die Ermittlung des Fibrosegrades im Rahmen routinemäßiger Kontrolluntersuchungen beziehungsweise zur anstehenden Änderung der medikamentösen Therapie oder diente der primären Abklärung einer unklaren Hepatopathie, welche

dann durch die Histologie und die serologischen Parameter die Diagnose einer autoimmunen Lebererkrankung bestätigte.

3.2 Diagnosekriterien der Autoimmunen Lebererkrankungen

Die AIH wurde anhand der Kriterien nach Hennes et al. 2008 (Tab. 2.2) mit charakteristischem histologischem Befund diagnostiziert (19).

Die PBC wurde durch Cholestaseparameter GGT, AP, Bilirubin, IgM und AMA sowie charakteristischen histologischen Veränderungen gesichert.

Die Diagnose der PSC wurde mithilfe der Cholestaseparameter und MRC gestellt. Bei unauffälliger Bildgebung wurde eine Histologie zur Diagnose einer Small-duct-PSC durchgeführt.

3.3 Leberbiopsie

Die Leberbiopsie erfolgte bei allen Patienten innerhalb von maximal 48 Stunden nach der FibroScan® Untersuchung und wurde als minilaparoskopische Leberpunktion in der Endoskopie der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt.

3.3.1 Minilaparoskopische Leberpunktion

Nach einer Prämedikation mit Pethidin und Midazolam sowie Hautdesinfektion, steriler Abdeckung des Operationsgebiets und Lokalanästhesie an der Punktionsstelle wurde die Minilaparoskopie begonnen.

Hierbei erfolgte eine Punktion am Kalk'schen Punkt 2– 3 cm oberhalb und linkseitig des Nabels zum Einführen des Trokars mit der Veres-Nadel. Anschließend wurde durch Insufflation von circa 1,5 l CO₂ ein Kapnoperitoneum angelegt und die Veres-Nadel gegen eine 0°-Minioptik ausgetauscht (82, 83).

Die Organbiopsie wurde unter Sicht mit Tru-Cut® Nadeln der Größen 16- 18 Gauge durchgeführt. Nach der Gewinnung der Biopsate erfolgte die Desufflation (82).

3.3.2 Histologische Auswertung

Die Beurteilung der gewonnenen Leberproben erfolgte durch erfahrene Pathologen des Instituts für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz im Rahmen der klinischen Routinediagnostik und in der Regel ohne Kenntnis der laparoskopisch-makroskopischen Diagnose. Die histologische Begutachtung fand nach der Färbung der Schnitte mit HE (Hämatoxylin-Eosin), Periodsäure-Schiff-Reaktion (PAS), Elastika-

van-Gieson (EvG), Gomori-Trichrom und Berliner Blau statt. In der Begutachtung beinhaltet waren die Längenmessung der Stanzzyylinder sowie die Bestimmung des Fibrosegrades und der Entzündungsaktivität nach dem Desmet und Scheuer (26, 130).

Grad	verbal	histologische Merkmale
F 0	keine Fibrose	keine Faservermehrung
F 1	milde/geringgradige Fibrose	portale Faservermehrung, keine Septen
F 2	mäßige/mittelgradige Fibrose	inkomplette oder komplette porto-portale Fasersepten, erhaltene Architektur
F 3	schwere/hochgradige Fibrose	septenbildende Faservermehrung mit Architekturstörung, kein Anhalt für kompletten zirrhotischen Umbau
F 4	Zirrhose	wahrscheinlicher oder definitiver zirrhotischer Umbau

Tab. 3.2 Staging nach Desmet und Scheuer (26)

Grad	verbal	histologische Merkmale
G 0	keine Aktivität	
G 1	minimal	geringe portale Entzündungszellinfiltration, keine oder minimale azinäre Parenchymzelluntergänge oder Entzündungszellinfiltrate, keine Grenzzonenhepatitis
G 2	mild/geringgradig	geringe oder mäßige portale Entzündungszellinfiltration, geringe, fokale Grenzzonenhepatitis, einzelne parenchymatöse Einzelzellnekrosen, keine Gruppennekrosen
G 3	mäßig/mittelgradig	erhebliche (mäßige bis schwere) portale Entzündungszellinfiltration, erhebliche Grenzzonenhepatitis, zahlreiche azinäre Einzelzellnekrosen, evtl. einzelne Gruppennekrosen, keine Brücken- oder panlobulären Nekrosen
G 4	schwer/hochgradig	schwere portale Entzündungszellinfiltration und Grenzzonenhepatitis, schwere azinäre Entzündung mit Gruppennekrosen und evtl. Brücken und panlobulären Nekrosen

Tab. 3.3 Grading nach Desmet und Scheuer (26)

3.4 Lebersteifigkeitsmessung mit Transienter Elastographie

Die Messung der Lebersteifigkeit erfolgte mit dem FibroScan®402 der Firma Echosens in Rückenlage des Patienten bei maximaler Abduktion des rechten Armes durch einen eingewiesenen und erfahrenen Untersucher. Dieser saß dabei neben dem Patienten und positionierte die Ultraschallsonde des FibroScan® interkostal auf der rechten mittleren Axillarlinie in Höhe des Xiphoids senkrecht zur Körperoberfläche.

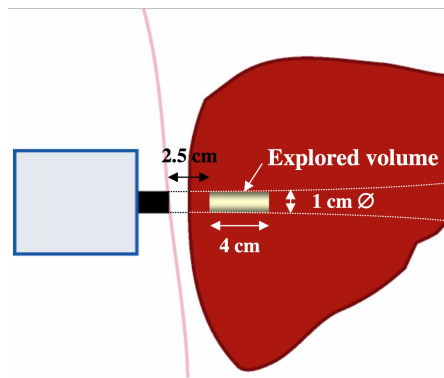


Abb. 3.1 Positionierung der FibroScan® Sonde (88)

Durchgeführt wurde die Untersuchung von Assistenz-, Fach-, und Oberärzten der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz. Es wurden bei jedem Patienten mindestens 10 valide Messungen durchgeführt und der Median ermittelt, sodass die gesamte Untersuchungszeit circa fünf Minuten betrug. Lediglich Messungen mit einer Erfolgsrate von $\geq 80\%$ wurden als zuverlässig gewertet und gingen in die Berechnung ein. Der Interquartilsabstand (IQR) beinhaltet 50% der gültigen Messungen und darf dementsprechend bei einer validen Messung nicht über 35% des Medians liegen. Erfasst wurden somit die Median Stiffness in kPa, der IQR in kPa, die Successrate (Erfolgsrate) und das Fibrorestadium gemäß Metavir-Score.

3.5 Sonographie

Die Sonographie wurde mit dem Gerät des Typs HV 900 der Firma Hitachi Medical Systems (Hitachi Medical Systems, Wiesbaden, Deutschland) durchgeführt. Die Sonographie erfolgte innerhalb von vier Wochen vor der Punktion. Das Leberparenchym wurde beurteilt und in vier Stadien eingeteilt (1: kein Parenchymschaden, 2: leichter Parenchymschaden, 3: Parenchymschaden ohne Zirrhosezeichen und 4: (Verdacht auf) Zirrhose). Außerdem wurde geprüft, ob in Form von Umgehungs-kreisläufen oder Splenomegalie der Verdacht auf eine portale Hypertension besteht. Zusätzlich wurde eine farbkodierte Duplexsonographie innerhalb von 48 Stunden vor der Punktion durchgeführt, um den Pfortaderfluss inklusive medianer und maximaler Flussgeschwindigkeit sowie das Flussmuster der Lebervenen und -arterien zu beurteilen und eine Pfortaderthrombose auszuschließen.

3.6 Laborchemische Parameter

Innerhalb von maximal sechs Wochen vor der Leberbiopsie und FibroScan® Untersuchung erfolgte bei allen Patienten die serologische Bestimmung von GPT, GOT, GGT, Bilirubin, Albumin, International Normalized Ratio (INR), Kreatinin, Thrombozyten, C-reaktives Protein (CRP) und Leukozyten.

Für den Nachweis der jeweiligen Erkrankung wurden IgG, ANA, SMA, LKM sowie SLA/AP bestimmt. Zusätzlich wurde serologisch die Infektion mit einer Virushepatitis ausgeschlossen.

3.7 Statistische Datenanalyse

Das Gesamtkollektiv der Studie wurde für die Auswertung in klinisch relevante Subgruppen nach den jeweiligen Fibrosegraden unterteilt. Zunächst wurden die Patientendaten aus der Histologie mit der transienten Elastographie mittels Kontingenztabelle verglichen und jeweils die Sensitivität und Spezifität sowie der Positiv und Negativ Prädiktive Wert berechnet (131). Als Maß für die Interrater-Reliabilität diente Cohens Kappa (132). Die diagnostische Genauigkeit wurde unter Verwendung von ROC-Kurven als Area under the Curve (AUC) ermittelt und für die jeweiligen Subgruppen Cut-Off Werte errechnet (131, 133).

Anschließend wurde der Zusammenhang zwischen gemessener Leberelastizität und den Entzündungsparametern (Leukozyten und CRP) sowie den Transaminasen (GPT, GOT, GGT) mithilfe linearer Regressionsanalysen untersucht und die Korrelation mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson angegeben (131).

Die statistische Analyse wurde unter Verwendung von XLSTAT (20.5) durchgeführt und erfolgte rein explorativ und somit ohne Korrektur für multiples Testen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Diagnosen

Insgesamt wurden 31 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Der überwiegende Anteil bestand aus Patienten mit nachgewiesener Autoimmunhepatitis (74,2%; n= 23). Patienten mit Overlapsyndrom wurden hier eingeschlossen. Ein geringerer Anteil bestand zudem aus Patienten mit Primär sklerosierender Cholangitis (19,4%; n= 6) sowie Primär biliärer Cholangitis (6,5%; n= 2).

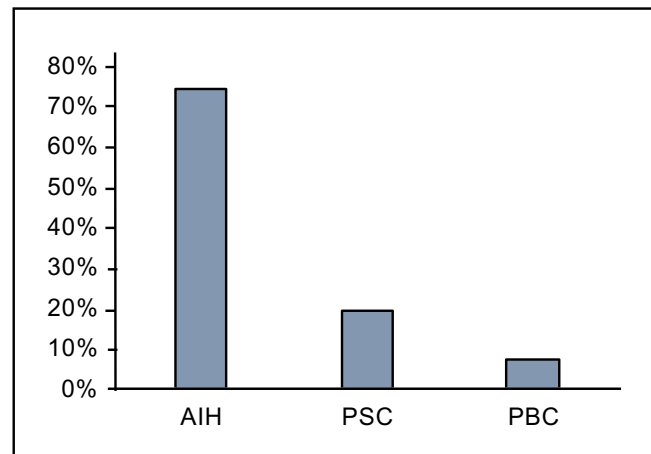


Abb. 4.1 Verteilung der Diagnosen im Patientenkollektiv

4.1.2 Geschlecht und Alter

Unser Kollektiv bestand mit 61,3% (n= 19) überwiegend aus weiblichen Patienten, wohingegen das männliche Geschlecht mit 38,7% (= 12) vertreten war. Besonders deutlich zeigte sich die unterschiedliche Verteilung der Geschlechter im Kollektiv der Patienten mit AIH und PSC. In der AIH Untergruppe betrug der Anteil der weiblichen Patienten 78,3% (n= 18), der Anteil der männlichen Patienten lag wiederum lediglich bei 21,7% (n= 5). Umgekehrt verhielt es sich in der PSC Untergruppe, hier überwogen die männlichen Patienten mit einer Anzahl von 5 (83,3%) und es gab lediglich eine weibliche Patientin. Die Geschlechterverteilung unseres Kollektivs entsprach damit der Prävalenz in der Bevölkerung (siehe 2.1.1).

Im Gesamtkollektiv lag das Alter zum Zeitpunkt der Leberbiopsie im Median bei 44 Jahren, hierbei lag die Spannweite im Bereich von 16 bis 73 Jahren. Ähnlich zeigte sich die Altersverteilung in der Untergruppe der AIH Patienten, hier lag der Median bei 45 Jahren in einer Spannweite von 16 bis 65 Jahren. Auch bei den an einer PSC erkrankten Patienten war die Verteilung ähnlich. Hier betrug der Median 42,5 Jahre bei einer Spannweite von 32 bis 73 Jahren.

4.1.3 Laborchemische Parameter

In den folgenden Tabellen wurden die Laborwerte des Gesamtkollektivs jeweils mit Mittelwert, Median, Minimum und Maximum dargestellt. Erhoben wurden von jedem Patienten die Leber-, Nieren- und Entzündungswerte sowie der INR und die Thrombozyten in einem Zeitraum von maximal 6 Wochen zur Leberpunktion.

	GPT [U/l]	GOT [U/l]	AP [U/l]	GGT [U/l]	Bilirubin [mg/dl]	Albumin [g/l]
Mittelwert	260	197	146	160	1,46	37
Median	76	60	114	111	0,77	39
Minimum	11	16	33	13	0,2	24
Maximum	1789	2000	462	537	11,35	43
Standard-abweichung	445,79	411,05	109,5	152,38	2,34	4,77

Tab. 4.1 Laborchemische Parameter I

	INR	Kreatinin [mg/dl]	Thrombozyten [/nl]	CRP [mg/l]	Leukozyten [/nl]
Mittelwert	1,03	0,96	267	10,2	6,9
Median	1	0,75	274	3,9	6,4
Minimum	0,9	0,53	32	0,21	3,41
Maximum	1,6	6,96	426	97	13,4
Standard-abweichung	0,16	1,12	89,41	19,92	2,57

Tab. 4.2 Laborchemische Parameter II

Die Entzündungsparameter CRP und Leukozyten waren im Median mit 3,9 mg/l und die Leukozyten mit 6,4/nl jeweils normwertig. Ebenso verhielt es sich bei INR (1), Kreatinin (0,75 mg/dl) und den Thrombozyten (274/nl).

Die Transaminasen hingegen überstiegen im Median allesamt moderat die jeweiligen Normwerte (GPT 76 U/l, GOT 60 U/l, AP 114 U/l, GGT 111 U/l). Bilirubin und Albumin lagen im Median mit 0,77 mg/dl und 39 g/l ebenfalls im Normbereich.

4.1.4 MELD Score

Bei allen Patienten wurde der MELD Score ermittelt. Hierbei lag der Mittelwert bei 8, der Median bei 6 und die Standardabweichung bei +/- 3,97. Das Minimum lag bei 5, das Maximum bei 20.

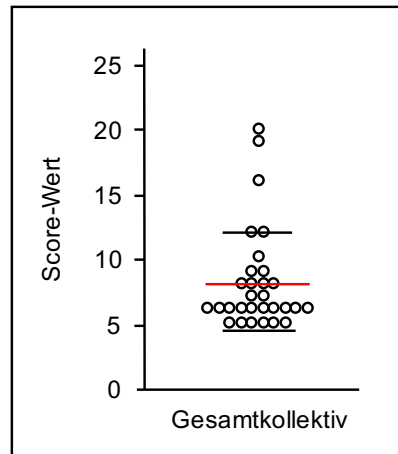
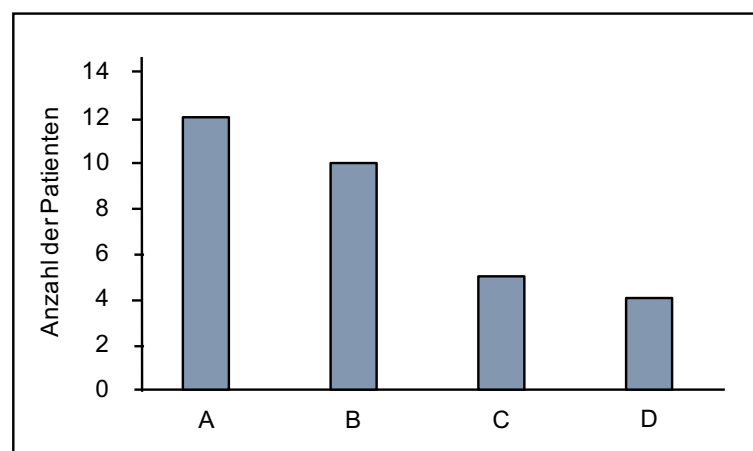


Abb. 4.2 Meld Score
(roter Balken= Mittelwert; schwarze Balken= +/- Standardabweichung)

4.1.5 Sonographie

In der Sonographie zeigte sich bei 38,7% (n= 12) der Patienten keinerlei Hinweis auf einen Leberparenchymschaden. Zeichen einer Leberzirrhose ließen sich nur bei 12,9% des Kollektiv (n= 4) sonographisch nachweisen. Bei einem Großteil der Patienten (48,4%, n= 15) zeigte sich bereits sonographisch ein leichter Parenchymschaden bzw. ein höhergradiger Parenchymschaden ohne Zirrhose.



A: kein Parenchymschaden – **B:** leichter Parenchymschaden –
C: Parenchymschaden ohne Zirrhose – **D:** Zirrhose

Abb. 4.3 Beurteilung des Leberparenchyms in der Sonographie

4.2 Histologie

Histologisch wurden sowohl die Entzündungsaktivität nach Desmet und Scheuer in Form des Gradings von G 0 bis G 4, als auch der Fibrosegrad nach Desmet und Scheuer von F 0 bis F 4 durch einen Pathologen des Instituts für allgemeine Pathologie der Universitätsmedizin Mainz bestimmt.

4.2.1 Grading nach Desmet und Scheuer

Das Grading nach Desmet und Scheuer wurde von den Pathologen definiert (G 0- 4).

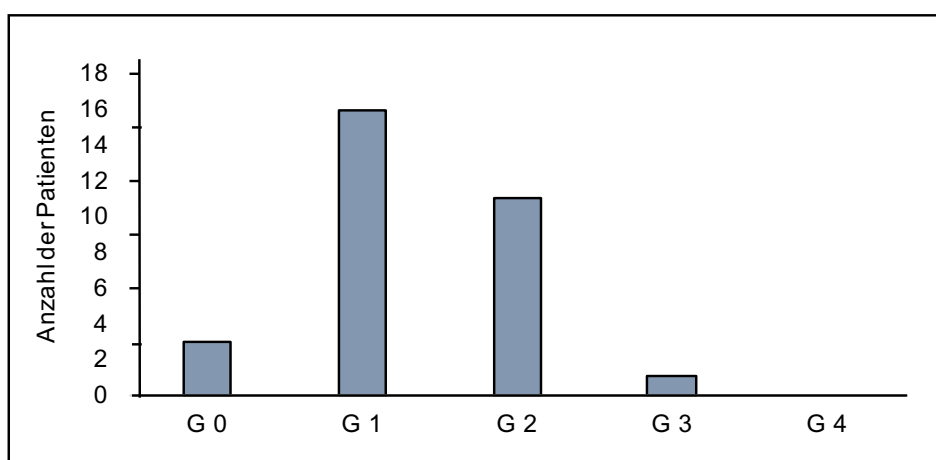


Abb. 4.4 Verteilung der histologischen Entzündungsaktivität

Grading nach Desmet und Scheuer	Gesamtkollektiv	AIH	PSC	PBC
G 0	3 (9,7%)	2 (8,7%)	1 (16,7%)	0
G 1	16 (51,6%)	10 (43,5%)	4 (66,6%)	2 (100%)
G 2	11 (35,5%)	10 (43,5%)	1 (16,7%)	0
G 3	1 (3,2%)	1 (4,3%)	0	0
G 4	0	0	0	0

Tab. 4.3 Verteilung der histologischen Entzündungsgrade

Hier zeigte sich insgesamt eine Häufung in den mittleren und unteren Gradeinteilungen. Im Gesamtkollektiv ist die Mehrheit der Patienten mit 51,6% (n= 16) als G 1 eingruppiert. Die übrigen Patienten sind überwiegend als G 0 oder G 2 (9,7% und 35,5%) eingestuft. Lediglich ein Patient wies den histologischen Entzündungsgrad G 3 auf (3,2%). Ähnlich verhielt es sich bei der Subgruppe der Patienten mit Autoimmuner Hepatitis, hier wurden jeweils 43,5% (n= 10) als G 1 oder G 2 beurteilt. Die Stufe G 4 in Form einer schweren portalen Entzündungsinfiltration war im Gesamtkollektiv nicht vorhanden.

4.2.2 Staging nach Desmet und Scheuer

Das Staging nach Desmet und Scheuer (F 1- 4). wurde ebenfalls von den Pathologen definiert. Die Verteilung im Kollektiv zeigt die untenstehende Abbildung.

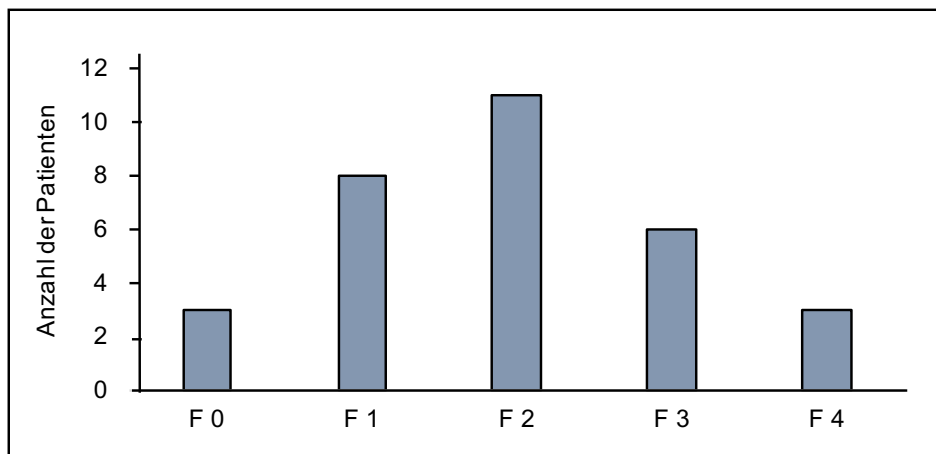


Abb. 4.5 Verteilung der histologischen Fibrosegrade

Staging nach Desmet und Scheuer	Gesamtkollektiv	AIH	PSC	PBC
F 0	3 (9,7%)	3 (13%)	0	0
F 1	8 (25,8%)	5 (21,7%)	2 (33,3%)	1 (50%)
F 2	11 (35,5%)	8 (34,8%)	2 (33,3%)	1 (50%)
F 3	6 (19,3%)	5 (21,7%)	1 (16,7%)	0
F 4	3 (9,7%)	2 (8,7%)	1 (16,7%)	0

Tab. 4.4 Verteilung der histologischen Fibrosegrade

Die histologisch definierten Fibrosegrade lagen im Gesamtkollektiv vor allem zwischen F 1 und F 3, die größte Patientengruppe fand sich bei F 2 mit 35,5% (n= 11). In der Gruppe von F 1 und F 3 fanden sich mit jeweils 25,8% und 19,3% fast alle übrigen Patienten. Ähnlich ist die Verteilung auch wieder im Kollektiv der AIH Patienten, dort wurden insgesamt 78,2% der Patienten (n= 18) in die Gruppen F 1 bis F 3 eingestuft. Histologische Merkmale für eine Leberzirrhose, entsprechend eines Staging von F 4 waren insgesamt nur bei 9,7% (n= 3) Patienten des Kollektivs vorhanden.

4.3 Transiente Elastographie

4.3.1 Leberelastizitätswerte in der TE

Die in der TE gemessenen Leberelastizitätswerte lagen zwischen 3,4 kPa und 52,3 kPa. Hierbei lag der Mittelwert bei 11,8 kPa und der Median bei 7,6 kPa. Die Quartile 1 und 3 lagen bei 5,95 kPa und 12,7 kPa.

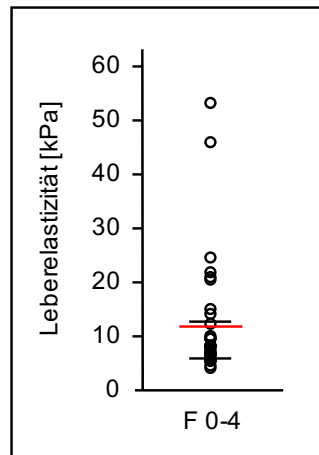


Abb. 4.6 Leberelastizitätswerte in der TE
(roter Balken= Mittelwert; schwarze Balken= Quartile 1 und 3)

Fibrosegrad	Anzahl (n)	Mittelwert	Q1	Q3
F 0- 4	31	11,8	5,95	12,7

Tab. 4.5 Mittelwert und Quartile in der TE im Gesamtkollektiv

In der folgenden Abbildung (Abb. 4.7) wurden die gemessenen Leberelastizitätswerte in Bezug auf das histologisch ermittelte Fibrotestadium dargestellt. Die Gruppierung nach Fibrosegraden ergab folgende Mittelwerte und Quartile (siehe Tab. 4.6).

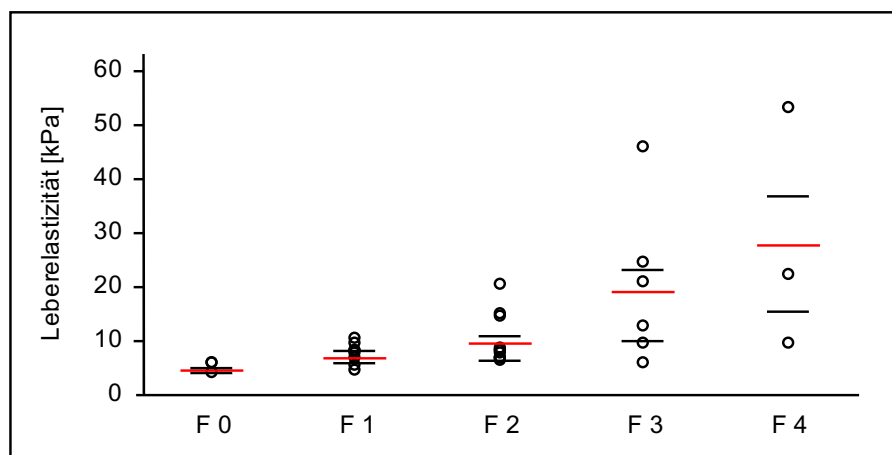


Abb. 4.7 TE bei F 0 bis F 4
(roter Balken= Mittelwert; schwarze Balken= Quartile 1 und 3)

Fibrosegrad	Anzahl (n)	Mittelwert	Q1	Q3
F 0	1	4,4	4,15	4,9
F 1	11	6,8	5,65	7,9
F 2	10	9,2	6,15	10,65
F 3	3	19,1	9,55	22,97
F4	6	27,5	15,05	36,8

Tab. 4.6 Mittelwerte und Quartile in der TE nach Fibrosegrad

Der Interquartilsabstand wurde im Rahmen jeder Messung berechnet und lag zwischen 0,4 und 46, der Median betrug hier 15,7. Die Anzahl der erfolgreichen Messungen im Fibroscan lag zwischen 10 und 12 pro Patienten, mit einem Mittelwert von 10,2. Die Success Rate wurde ebenfalls nach jeder Messung ermittelt und lag zwischen 60 und 100, im Median bei 100.

4.3.2 Fibrosegrade in der TE

Mittels Scoring Card für die Transiente Elastographie wurde aus den gemessenen Elastizitätswerten das zugehörige Metavir Fibrose Stadium (F 1- 4) nach de Lédinghen ermittelt. Da für die hier untersuchten autoimmunen Lebererkrankungen bisher keine exakten Cut-Off Werte vorliegen, wurde näherungsweise von den Werten für chronisch cholestatische Erkrankungen ausgegangen (siehe 2.9).

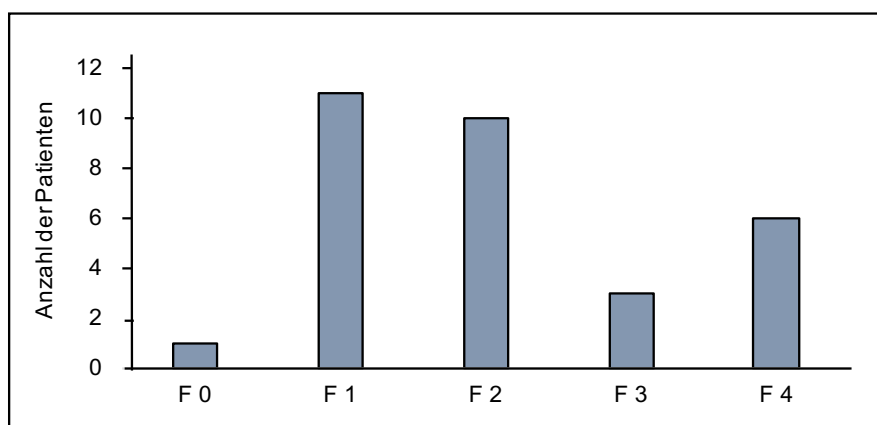


Abb. 4.8 Verteilung der Fibrosegrade in der TE

Staging nach TE	Gesamtkollektiv	AIH	PSC	PBC
F 0	1 (3,2%)	1 (4,3%)	0	0
F 1	11 (35,5%)	8 (34,8%)	1 (16,7%)	2 (100%)
F 2	10 (32,2%)	8 (34,8%)	2 (33,3%)	0
F 3	3 (9,7%)	2 (8,7%)	1 (16,7%)	0
F 4	6 (19,4%)	4 (17,3%)	2 (33,3%)	0

Tab. 4.7 Verteilung der Fibrosegrade in der TE

Die mittels der TE gemessenen Fibrosegrade lagen im Gesamtkollektiv vor allem zwischen F 1 und F 2, die größte Patientengruppe fand sich bei F 1 mit 35,5% (n= 11). Eine weitere Häufung gab es in der Gruppe F 4, bei 6 Patienten wurde der höchste Fibrose-/ Zirrrosegrad ermittelt (19,4%).

Im Vergleich zu den histologisch definierten Fibrosegraden, bei denen eine Häufung im Bereich F 1- 3 auffiel, war in der TE vor allem der Grad F 3 kaum vertreten, wohingegen F 4 in der TE deutlich häufiger auftrat als in der Histologie.

4.4 Vergleich Histologie und Transiente Elastographie

Im Folgenden wurden anhand von Kontingenztafeln die Ergebnisse der Histologie und Transienter Elastographie dargestellt und verglichen. Hieraus wurden dann jeweils die Sensitivität, Spezifität sowie der Positiv und Negativ Prädiktive Wert errechnet.

Hierfür wurden Patientendaten nach Fibrosegraden in fünf klinisch relevanten Untergruppen zusammengefasst, F 0 entsprach hierbei dem Ausschluss einer Fibrose, F 1 einer geringgradigen, F 2 einer mittelgradigen und F 3 einer hochgradigen Fibrose. Das Vorhandensein einer Leberzirrhose wurde mit F 4 beschrieben.

4.4.1 Kontingenztabelle Gesamtkollektiv

Zunächst wurden die in der Histologie und TE ermittelten Fibrosegrade in einer Kontingenztabelle aufgetragen, um die ermittelten Fibrosegrade zu vergleichen.

	Histo F 0	Histo F 1	Histo F 2	Histo F 3	Histo F 4
TE F 0	1				
TE F 1	1	4	5	1	
TE F 2		4	4	1	1
TE F 3			2	1	
TE F 4			1	3	2

Tab. 4.8 Kontingenztabelle Gesamtkollektiv Histologie und TE

Es zeigte sich eine Übereinstimmung der Fibrosegrade aus Histologie und TE bei 38,7% der Messungen (n= 12). 32,2% der Patienten (n= 10) wurden anhand der TE Messung eine Untergruppe höher eingestuft als in der Histologie. Eine geringere Eingruppierung anhand der TE im Vergleich zur Histologie erfolgte bei 19,3% der Patienten (n= 6). Insgesamt zeigte sich dementsprechend in unserem Kollektiv eine Übereinstimmung der Fibrosegraden mit ± 1 bei 90% der Patienten (n= 28). Lediglich bei drei Messungen zeigte sich eine Differenz von ± 2 .

Kontingenztabelle F 0

F 0	Histo positiv	Histo negativ
TE positiv	1	0
TE negativ	3	27

Tab. 4.9 Kontingenztabelle F 0

Sensitivität= 33,3%

Spezifität= 100%

Positiver Prädiktiver Wert= 100%

Negativer Prädiktiver Wert= 93,3%

Cohens Kappa= 0,475

Kontingenztabelle F 1

F 1	Histo positiv	Histo negativ
TE positiv	5	6
TE negativ	3	17

Tab. 4.10 Kontingenztabelle F 1

Sensitivität= 62,5%

Spezifität= 73,9%

Positiver Prädiktiver Wert= 45,4%

Negativer Prädiktiver Wert= 85%

Cohens Kappa= 0,324

Kontingenztabelle F 2

F 2	Histo positiv	Histo negativ
TE positiv	4	6
TE negativ	8	13

Tab. 4.11 Kontingenztabelle F 2

Sensitivität= 33,3%

Spezifität= 68,4%

Positiver Prädiktiver Wert= 40%

Negativer Prädiktiver Wert= 61,9%

Cohens Kappa= 0,018

Kontingenztabelle F 3

F 3	Histo positiv	Histo negativ
TE positiv	1	2
TE negativ	5	23

Tab. 4.12 Kontingenztabelle F 3

Sensitivität= 16,6%

Spezifität= 92%

Positiver Prädiktiver Wert= 33,3%

Negativer Prädiktiver Wert= 82,1%

Cohens Kappa= 0,107

Kontingenztabelle F 4

F 4	Histo positiv	Histo negativ
TE positiv	2	4
TE negativ	1	124

Tab. 4.13 Kontingenztabelle F 4

Sensitivität= 66,6%

Spezifität= 85,7%

Positiver Prädiktiver Wert= 33,3%

Negativer Prädiktiver Wert= 96%

Cohens Kappa= 0,362

Die höchste Interrater-Reliabilität zwischen Histologie und TE lag in unserem Kollektiv bei Patienten ohne Leberfibrose ($K= 0,475$). Ähnliche hohe Werte ergaben sich im Bereich der geringgradigen Fibrose ($K= 0,324$) und der Leberzirrhose ($K= 0,362$). Lediglich im Bereich der mittel- und hochgradigen Fibrose war die Interrater-Reliabilität deutlich niedriger ($K= 0,018$ und $K= 0,107$).

Die Sensitivität der der TE lag, abhängig vom Fibrosegrad, zwischen 16,6% und 66,6%. Hierbei lagen die höchsten Werte mit 62,5% und 66,6% im Bereich der geringgradigen Fibrose und der Leberzirrhose.

Die Spezifität lag, ebenfalls abhängig vom Fibrosegrad, zwischen 68,4% und 100%. Die höchsten Werte lagen hier im Bereich der Leberzirrhose (Spezifität= 85,7%), der hochgradigen Leberfibrose (Spezifität= 92%) sowie dem Ausschluss einer Leberfibrose im Stadium F 0 (Spezifität= 100%).

Der Positive Prädiktive Wert lag zwischen 33,3% und 100%. Bei den Patienten des Fibrorestadium F 0 lag der Positive Prädiktive Wert bei 100%, in den übrigen Fibrorestadien war er mit 33,3% bis 45,4% weitaus niedriger.

Der Negative Prädiktive Wert lag zwischen 61,9% und 96%. Hierbei lagen die höchsten Werten im Bereich F 0 (93,3%) und F 4 (96%).

4.4.2 Lineare Regressionsanalyse

In der multiplen univariaten Analyse konnte ebenfalls ein Zusammenhang von histologischem Fibrosegrad und der Leberelastizität in der TE gezeigt werden. Hier betrug der Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,61 ($p < 0,01$) und war somit statistisch auffällig.

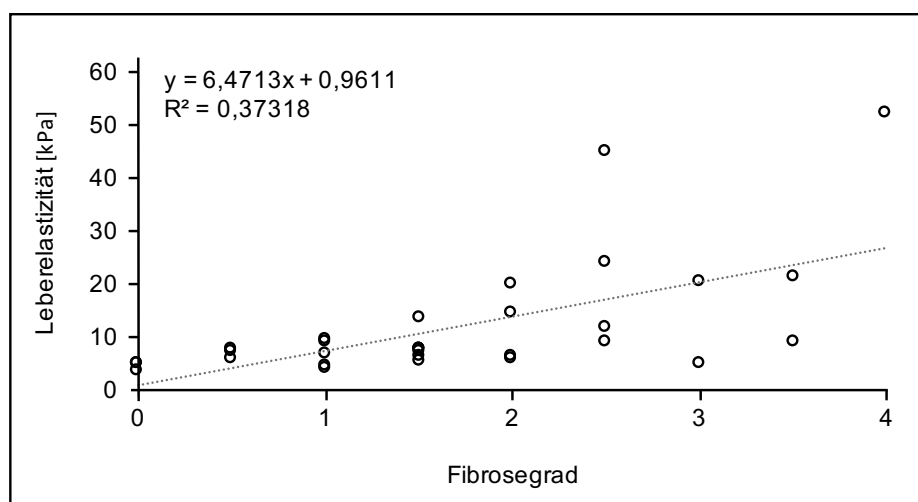


Abb. 4.9 Lineare Regression Fibroseggrad und Leberelastizität

4.5 ROC (Receiver-operating characteristics)-Kurven

Die diagnostische Genauigkeit der, in der Transienten Elastographie ermittelten, Leberelastizitätswerte wurde mit Hilfe von ROC-Kurven verifiziert. Hier wurden auf der X-Achse 1-Spezifität und auf der Y-Achse die Sensitivität für alle möglichen Schwellenwerte (Cut-Off Werte) aufgetragen. Als Grundlage der Beurteilung wurde immer der histologische Fibrosegrad als Goldstandard herangezogen.

Anhand der AUC, entsprechend der Fläche unter der Kurve, wurde die diagnostische Genauigkeit mit einem Konfidenzintervall von 95% angegeben. Hierbei waren Werte zwischen 0,5 und 1 möglich, Werte gegen 1 entsprechen hier einer hohen diagnostischen Genauigkeit.

Analog zum vorangehenden Teil wurde das Gesamtkollektiv wieder in klinische relevante Gruppen unterteilt, F 0- 4. Für die Gruppen wurde jeweils ein optimaler Cut-Off Wert angegeben. Definiert wurde dieser als eine Sensitivität $\geq 80\%$.

4.5.1 ROC-Kurve F 0

In der folgenden Abbildung wird die ROC-Kurve für das Gesamtkollektiv mit dem histologischen Fibrosestadium F 0 dargestellt. Für diese Patienten betrug die AUC 0,94 bei einem Konfidenzintervall von 95% (0,742- 1,00). Der p-Wert lag hier bei $< 0,0001$, sodass bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ eine statistische Auffälligkeit bestand. Der ermittelte Cut-Off Wert der TE für Patienten ohne Leberfibrose lag in unserem Patientenkollektiv bei 4,9 kPa.

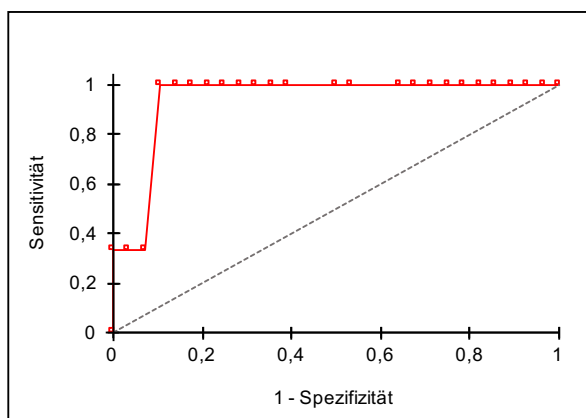


Abb. 4.10 ROC-Kurve F 0

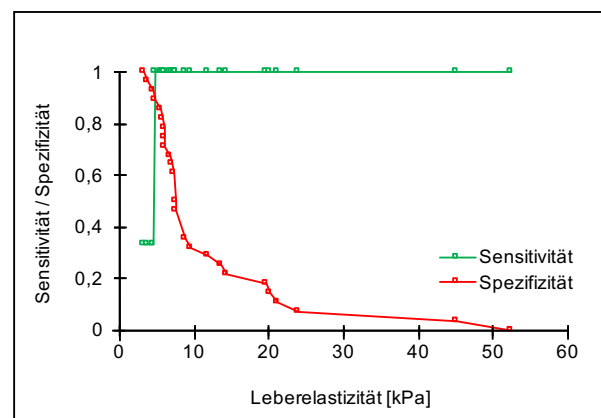


Abb. 4.11 Sensitivität und Spezifität F 0

4.5.2 ROC-Kurve F 1

In der folgenden Abbildung wird die ROC-Kurve für das Gesamtkollektiv mit dem histologischen Fibrosestadium F 1 dargestellt. Für diese Patienten betrug die AUC 0,663 bei einem Konfidenzintervall von 95% (0,425- 0,91). Der p-Wert lag hier bei 0,179, sodass bei einem Signifikanzniveau von $\alpha= 0,05$ keine statistische Auffälligkeit bestand. Der ermittelte Cut-Off Wert der TE für Patienten mit einer geringgradigen Leberfibrose lag in unserem Patientenkollektiv bei 7,7 kPa.

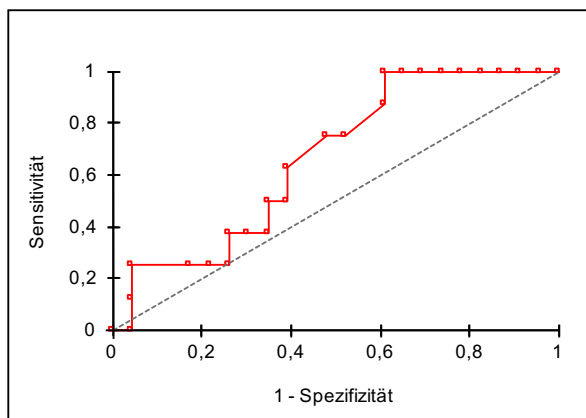


Abb. 4.12 ROC-Kurve F 1

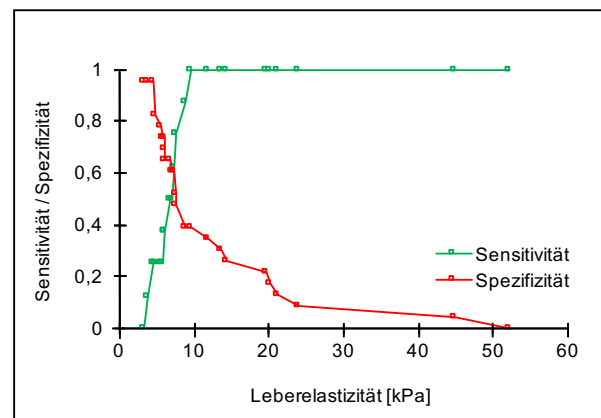


Abb. 4.13 Sensitivität und Spezifität F 1

4.5.3 ROC-Kurve F 2

In der folgenden Abbildung wird die ROC-Kurve für das Gesamtkollektiv mit dem histologischen Fibrosestadium F 2 dargestellt. Für diese Patienten betrug die AUC 0,556 bei einem Konfidenzintervall von 95% (0,314- 0,797). Der p-Wert lag hier bei 0,652, sodass bei einem Signifikanzniveau von $\alpha= 0,05$ keine statistische Auffälligkeit bestand. Der ermittelte Cut-Off Wert der TE für Patienten mit einer mittelgradigen Leberfibrose lag in unserem Patientenkollektiv bei 11,8 kPa.

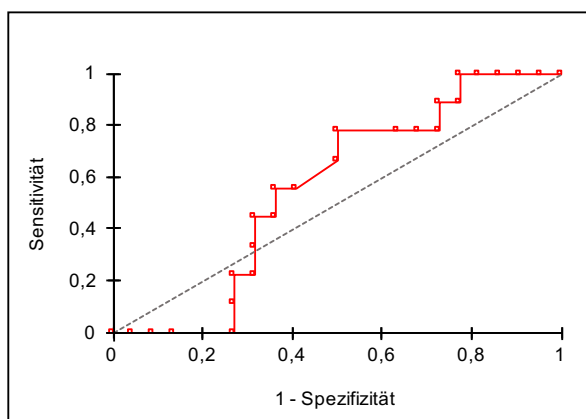


Abb. 4.14 ROC-Kurve F 2

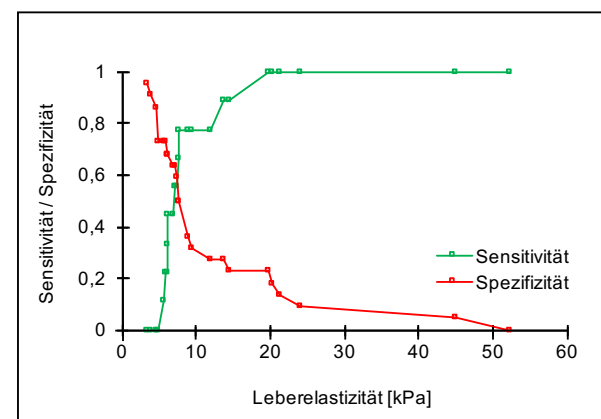


Abb. 4.15 Sensitivität und Spezifität F 2

4.5.4 ROC-Kurve F 3

In der folgenden Abbildung wird die ROC-Kurve für das Gesamtkollektiv mit dem histologischen Fibrosestadium F 3 dargestellt. Für diese Patienten betrug die AUC 0,931 bei einem Konfidenzintervall von 95% (0,796- 1,00). Der p-Wert lag hier bei $< 0,0001$, sodass bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ eine statistische Auffälligkeit bestand. Der ermittelte Cut-Off Wert der TE für Patienten mit einer hochgradigen Leberfibrose lag in unserem Patientenkollektiv bei 14,3 kPa.

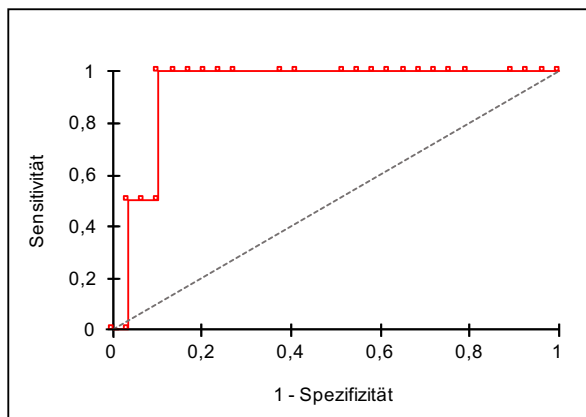


Abb. 4.16 ROC-Kurve F 3

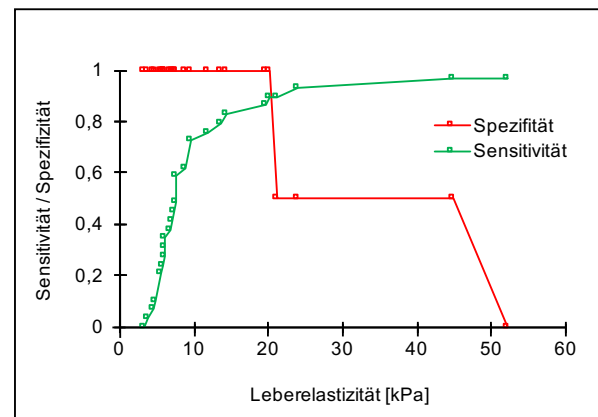


Abb. 4.17 Sensitivität und Spezifität F 3

4.5.5 ROC-Kurve F 4

In der folgenden Abbildung wird die ROC-Kurve für das Gesamtkollektiv mit dem histologischen Fibrosestadium F 4 dargestellt. Für diese Patienten betrug die AUC 0,869 bei einem Konfidenzintervall von 95% (0,64- 1,00). Der p-Wert lag hier bei 0,002, sodass bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ eine statistische Auffälligkeit bestand. Der ermittelte Cut-Off Wert der TE für Patienten mit einer Leberzirrhose lag in unserem Patientenkollektiv bei 21,3 kPa.

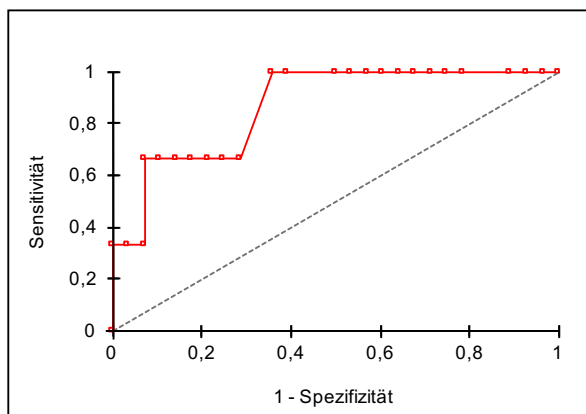


Abb. 4.18 ROC-Kurve F 4

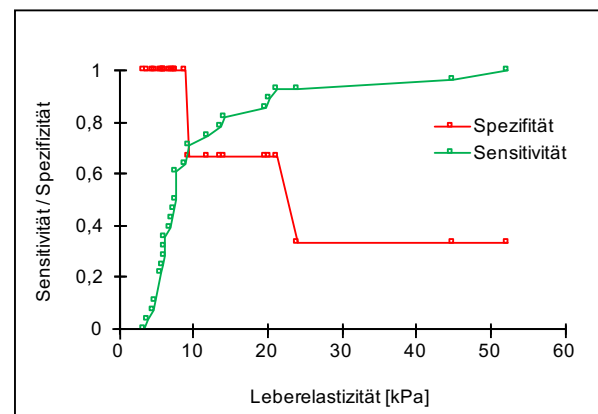


Abb. 4.19 Sensitivität und Spezifität F 4

4.6 Kontingenztabelle Gesamtkollektiv ermittelte Cut-Off Werte

Diese ermittelten Cut-Off Werte für autoimmune Lebererkrankungen wurden in unserem Kollektiv angewendet und das Ergebnis der Histologie erneut mit dem Ergebnis der TE in einer Kontingenztabelle verglichen.

	Histo F 0	Histo F 1	Histo F 2	Histo F 3	Histo F 4
TE F 0	3	2			
TE F 1		4	8	1	
TE F 2		2		2	1
TE F 3			3	1	
TE F 4				2	2

Tab. 4.14 Kontingenztabelle Gesamtkollektiv Histologie und TE II

Hierbei zeigte sich eine direkte Übereinstimmung der Fibrosegrade aus Histologie und TE bei 32,3% der Messungen (n= 10). Bei 22,6% der Patienten (n= 7) wurden anhand der TE Messung eine Untergruppe höher eingestuft als in der Histologie. Eine geringere Eingruppierung anhand der TE im Vergleich zur Histologie erfolgte bei 38,7% der Patienten (n= 12). Insgesamt zeigte sich dementsprechend in unserem Kollektiv eine Übereinstimmung der Fibrosegraden mit ± 1 bei 96,7% der Patienten (n= 30), lediglich bei zwei Messungen zeigte sich eine Differenz von ± 2 . Eine Differenz von ± 3 kam nicht vor.

4.7 Transiente Elastographie in Abhängigkeit von den Entzündungsparametern

Im Folgenden wurde mithilfe linearer Regressionsanalysen die Abhängigkeit der Transienten Elastographie von den Entzündungsparametern CRP und Leukozyten untersucht.

4.7.1 Abhängigkeit der Transienten Elastographie von den Leukozyten

Die Höhe der Leukozytenzahl im Blut kann ein Marker für eine Entzündungsreaktion sein. In unserem Kollektiv lag der Mittelwert der Leukozytenkonzentration bei 6,9 10000/ul und der Median bei 6,4 10000/ul (min. 3,55 10000/ul, max. 11,5 10000/ul). Eine Abhängigkeit der gemessenen Lebersteifigkeit von der Leukozytenkonzentration im Blut konnte nicht nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug hier $r = -0,027$ ($p > 0,01$) und war somit statistisch nicht auffällig.

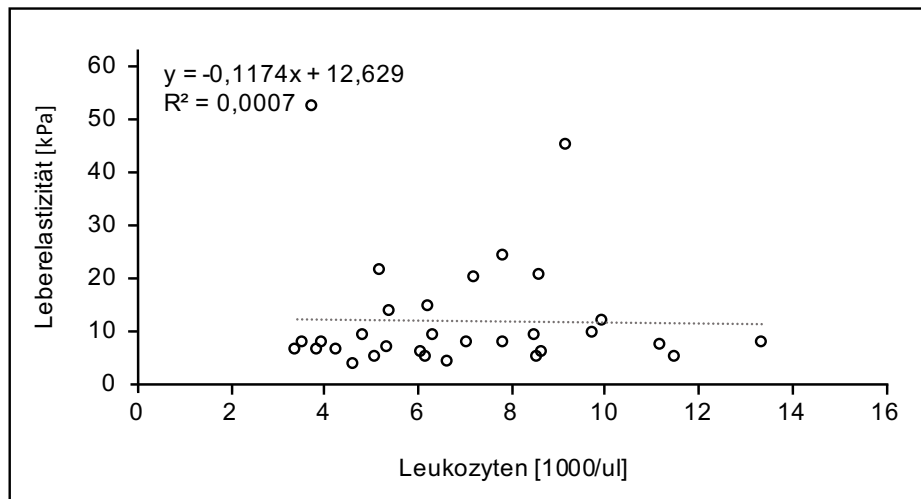


Abb. 4.20 TE in Abhängigkeit von der Leukozytenkonzentration

4.7.2 Abhängigkeit der Transienten Elastographie von dem CRP

Ebenfalls kann die Höhe des CRP im Blut ein Marker für eine Entzündungsreaktion sein. In unserem Kollektiv lag der Mittelwert der CRP Konzentration bei 10,2 mg/l und der Median bei 3,9 mg/l (min. 0,21 mg/l, max. 64 mg/l).

Eine Abhängigkeit der gemessenen Lebersteifigkeit von der Konzentration des CRP im Blut konnte nicht nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug hier $r = -0,031$ ($p > 0,01$) und war somit statistisch nicht auffällig.

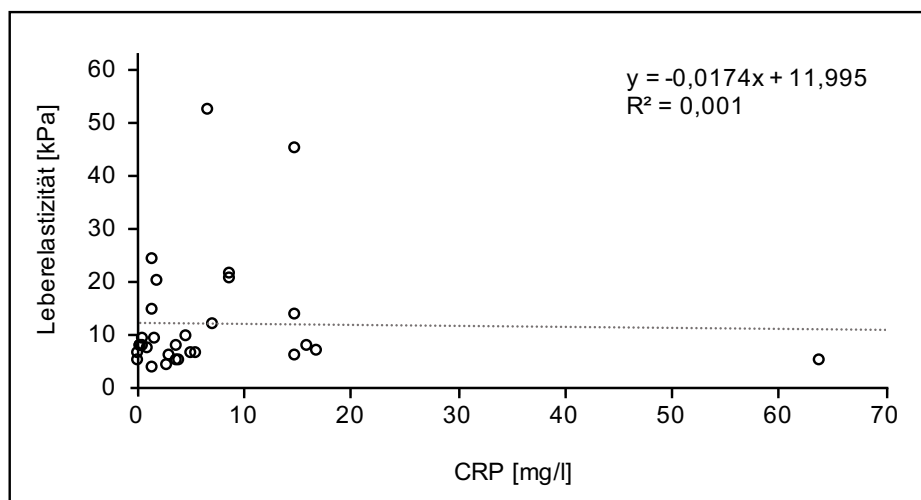


Abb. 4.21 TE in Abhängigkeit von der CRP Konzentration

4.8 Transienten Elastographie in Abhängigkeit von den Transaminasen

Im Folgenden wurde mithilfe linearer Regressionsanalysen die Abhängigkeit der Transienten Elastographie von den Transaminasen GPT, GOT und GGT untersucht.

4.8.1 Abhängigkeit der Transienten Elastographie von der GPT

Der Mittelwert der GPT unseres Patientenkollektivs lag bei 260 U/l, der Median bei 76 U/l, hierbei war der niedrigste erhobene Wert 11 U/l, der höchste 1457 U/l.

Eine Abhängigkeit der gemessenen Lebersteifigkeit von der Konzentration der GPT im Blut konnte nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug hier $r = -0,47$ ($p < 0,01$).

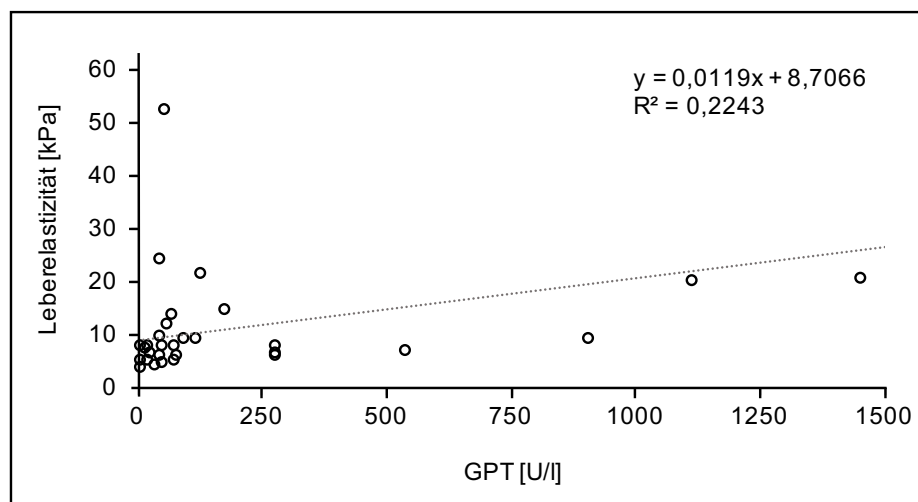


Abb. 4.22 TE in Abhängigkeit von der GPT

4.8.2 Abhängigkeit der Transienten Elastographie von der GOT

Der Mittelwert der GOT unseres Patientenkollektivs lag bei 197 U/l, der Median bei 60 U/l, hierbei war der niedrigste erhobene Wert 17 U/l, der höchste 2000 U/l.

Eine Abhängigkeit der gemessenen Lebersteifigkeit von der Konzentration der GOT im Blut konnte nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug hier $r = 0,55$ ($p < 0,01$) und war somit statistisch auffällig.

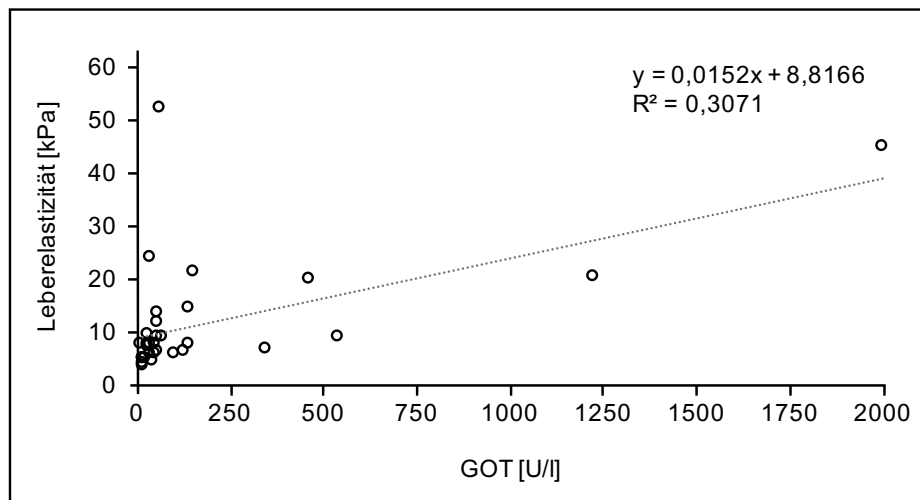


Abb. 4.23 TE in Abhängigkeit von der GOT

4.8.3 Abhängigkeit der Transienten Elastographie von der GGT

Der Mittelwert der GGT unseres Patientenkollektivs lag bei 160 U/l, der Median bei 111 U/l, hierbei war der niedrigste erhobene Wert 13 U/l, der höchste 425 U/l.

Eine Abhängigkeit der gemessenen Lebersteifigkeit von der Konzentration der GGT im Blut konnte nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug hier $r = 0,37$ ($p < 0,01$) und war somit statistisch auffällig.

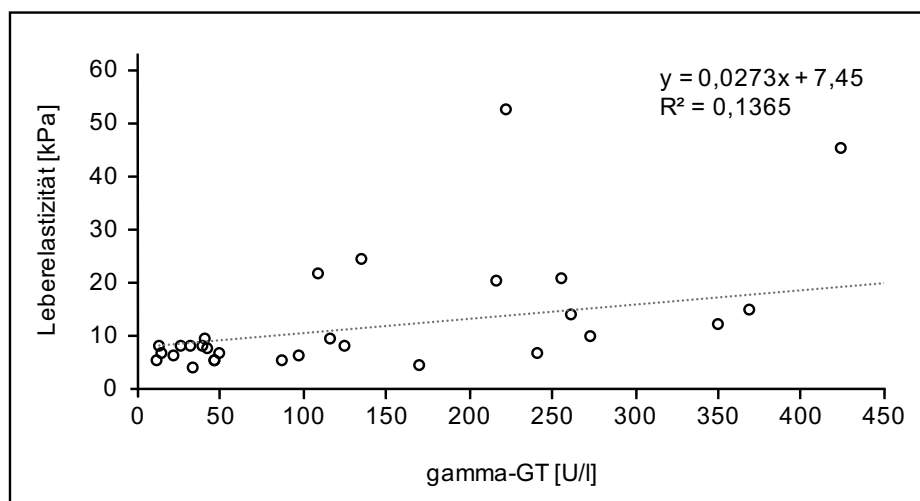


Abb. 4.24 TE in Abhängigkeit von der GGT

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie im Vergleich zu dem histologischen Staging nach Desmet und Scheuer bei Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen evaluiert und Cut-Off Werte für die jeweiligen Fibrosegrade ermittelt.

Zusätzlich erfolgte die Beurteilung, in wie weit eine Abhängigkeit der gemessenen Lebersteifigkeit von den laborchemischen erhobenen Entzündungsparametern (CRP und Leukozyten) sowie den Transaminasen (GPT, GOT und GGT) besteht.

Im Folgenden werden nun die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsarbeit in Zusammenschau mit den verfügbaren wissenschaftlichen Arbeiten zu dem Thema diskutiert.

5.1 Stellenwert der TE bei den autoimmunen Lebererkrankungen

Die Transiente Elastographie wird seit nunmehr 15 Jahren zur Beurteilung der Leberelastizität angewendet und bereits im Jahr 2010 beschrieben Castera et al. die Transiente Elastographie das „the test to be beaten“ (134). Fünf Jahre später wurde dann von der World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) die erste Leitlinie für den klinischen Gebrauch der Transienten Elastographie bei Lebererkrankungen publiziert (6). Eine Aktualisierung dieser Leitlinie wurde im Jahr 2018 publiziert (89). Hier wird die Anwendung TE zur Diagnostik von Fibrose und Zirrhose bei AIH Patienten empfohlen, es gilt allerdings zu bedenken, dass bessere Ergebnisse 6 Monate nach der Diagnosestellung unter medikamentöser Therapie zu erwarten sind (89). Für Patienten mit einer PBC oder PSC gibt es bisher nur eine vorläufige Empfehlung zur Prognoseabschätzung mittels TE (89, 104, 106).

Die Anwendung der Scherwellenelastographie bei autoimmunen Lebererkrankungen wird in der aktuellen Leitlinie der WFUMB nicht empfohlen, da hier bisher die Evidenz fehlt (89). Aktuell konnten Dong et al. erneut bestätigen, dass die TE bisher allen non invasiven Methoden (ARFI, Scherwellenelastographie und Real-time Elastographie) überlegen ist (135).

5.2 Messqualität der TE

Die TE Messungen unseres Kollektivs wurden nicht unter gesonderten Studienbedingungen, sondern während des klinischen Alltags durchgeführt. Dies hat den Vorteil, dass die Ergebnisse eine Abbildung des realen klinischen Alltags zulassen und sich ebenso auf diesen übertragen lassen.

Hierbei war es jedoch unvermeidbar, dass sich durch Rotationen der Ärzte eine gewisse Varianz in der klinischen Erfahrung und vor allem in der Anzahl der bisher durchgeführten TE-Messungen des Untersuchers ergab. Inwiefern sich die Erfahrung in der TE Messung widerspiegelt wurde von Castera et al. untersucht, sie konnten in einer großen prospektiven Studie mit über 13.000 Untersuchungen zeigen, dass die Erfahrung des Untersuchers einen Einfluss auf die Leberelastizitätsmessung hat. Die „failure rate“ reduzierte sich bereits bei über 500 durchgeführten Untersuchungen jedoch signifikant (134).

In unsere Studie wurden Messungen mit einer Success Rate unter 80% ausgeschlossen, um diese Fehlerquote bestmöglich zu reduzieren. Trotzdem sollte die, zum Teil geringe, Erfahrung der Untersucher zumindest bedacht werden. In der Leitlinie der WFUMB für die klinische Anwendung der TE bei Lebererkrankungen wird hingegen nur eine Success Rate von $\geq 60\%$ sowie eine IQR $< 30\%$ empfohlen (6).

Fraquelli et al. konnten wiederum zeigen, dass die TE Messungen gut reproduzierbar sind und zeigten eine interobserver Übereinstimmung von 98%. (95).

In unserem Kollektiv betrug der Median der Leberelastizitätsmessung 7,6 kPa (3,4- 52,3 kPa). Roulot et al. ermittelten in einem Kollektiv aus 429 gesunden Patienten eine mediane Lebersteifigkeit von 5,49 kPa (136). Diese ist nur geringfügig niedriger als in unserem Kollektiv, was sich darauf zurückführen lässt, dass 70% unserer untersuchten Patienten (n= 22) den histologischen Fibrosegraden F 0- 2 angehörten. In weiteren Studien wurden Lebersteifigkeitsmessungen an gesunden Probanden durchgeführt, um Normwerte zu ermitteln. Colombo et al. maßen eine mediane Stiffness von 4,4 kPa (Range 2,1- 17,5 kPa), Sirli et al. von 4,8 kPa (Range 2,3- 8,8 kPa) und Kim et al. von 4,6 kPa (Range 3,3- 5,6 kPa) (137- 139). Als Cut-Off Wert für eine signifikante Fibrose wurde hier von Colombo et al. eine Lebersteifigkeit von 7,9 kPa bestimmt (137).

Ein geschlechtsabhängiger Unterschied der Leberelastizität konnte bereits in unterschiedlichen Studien gezeigt werden. In der oben zitierten Studie von Roulot et al. lag

die mediane Leberelastizität des männlichen Geschlechts bei 5,81 kPa, wohingegen die mediane Leberelastizität des weiblichen Geschlechts bei 5,23 kPa lag (136). In einem kleineren Kollektiv (n= 71) von Corpechot et al. unterschied sich die mediane Leberelastizität zwischen dem männlichen und weiblichem Geschlecht sogar um 0,7 kPa (mediane Leberelastizität Männer 5,2 kPa, mediane Leberelastizität Frauen 4,5 kPa) (140).

Unser Studienkollektiv bestand zu 61% aus Frauen (n= 19), der höchsten Frauenanteil befand sich in der AIH Subgruppe mit 78% (n= 18). Diese Geschlechterverteilung entspricht der Verteilung der autoimmunen Lebererkrankungen, Frauen haben ein vielfach höheres Risiko an einer AIH oder PBC zu erkranken als Männer (8). Die PSC hingegen tritt doppelt- bis dreimal so häufig bei Männern auf (52). Dies ist in unserem Kollektiv ebenfalls repräsentiert mit 83% (n= 5) männlichen Patienten in der PSC Untergruppe.

5.3 Vergleich Histologie und transiente Elastographie

Die in der Transienten Elastographie ermittelten Elastizitätswerte unserer Studie wurden zunächst mithilfe von Kontingenztabellen dargestellt und mit den histologisch ermittelten Fibrosegraden verglichen.

Eine geringgradige Fibrose (F 1) ließ sich in der TE bei 35,5% (n= 11) und in der Histologie bei 25,8% (n= 8) der Patienten nachweisen. Die Spezifität lag bei 73,9% und der Negative Prädiktive Wert bei 85%. Entsprechend eignete sich die TE in unserem Kollektiv sehr gut, um niedrige Fibrosegrade zu detektieren und um höhergradige Schädigungen auszuschließen.

Eine mittelgradige Fibrose (F 2) ließ sich in der TE bei 32,3% der Patienten (n= 10) und in der Histologie bei 38,7% (n= 12) nachweisen. Hierbei zeigten sich insgesamt weniger Übereinstimmungen als in dem Bereich der geringgradigen Fibrose. Der Negative Prädiktive Wert lag hier bei 62% und sagt aus, dass sich die TE in unserem Kollektiv im Bereich der mittelgradigen Fibrose am besten eignet um eine Zirrhose auszuschließen. Die Spezifität für die Detektion mittelgradiger Fibrosen lag bei 68,4%. Guo et al. veröffentlichten 2017 die Studie mit dem bisher größten Patientenkollektiv im Bereich der TE mit 108 AIH Patienten. Sie verglichen über einen Zeitraum von fünf Jahren ebenfalls die Ergebnisse von Histologie und Transienter Elastographie. Die Spezifität lag hier für $F \geq 2$ bei 76% und der Negative Prädiktive Wert bei 65,7% (141). Wu et al. ermittelten in ihrem Kollektiv aus 70 Patienten mit AIH oder Overlapsyndrom

deutliche präzisere Werte als in unserem Kollektiv. Hier lag die Sensitivität bei 90,2 %, die Spezifität bei 77,8% und der Negativ Prädiktive Wert bei 96,5% für die Diagnose einer mittelgradigen Fibrose (142).

Im Bereich der hochgradigen Leberfibrose (F 3) ergab sich in unserem Kollektiv eine Spezifität von 92% und ein Negativ Prädiktiver Wert von 82,1%. Bei Guo et al. lag die Spezifität bei 85% und der Negativ Prädiktive Wert bei 81% (141). Hier zeigten sich ebenfalls im Kollektiv von Wu et al. deutlich diagnostisch bessere Werte mit einer Spezifität von 92,1%, und einem Negativ Prädiktiven Wert von 87,5% (142). Corpechot et al. hingegen ermittelten eine Spezifität von 96% und einen Negativ Prädiktiven Wert von 76% (105).

Eine Leberzirrhose (F 4) wurde in unserem Kollektiv in der Elastographie bei 19,3% der Patienten (n= 6) und in der Histologie bei 9,7% der Patienten (n= 3) diagnostiziert. Hier zeigte sich wieder eine ähnliche hohe Übereinstimmung zwischen TE und Histologie wie im Bereich der geringgradigen Fibrose. Die Spezifität und der Negative Prädiktive Wert übertrafen mit 85,7% und 96% die Werte im Bereich der geringgradigen Fibrose. Guo et al. konnten in ihrem Kollektiv mit einer Spezifität von 88% und einem Negativen Prädiktivem Wert von 67% ähnliche Werte erreichen (141). In unserem Studienkollektiv traten die Fibrosegrade F 0- 4 in unterschiedlicher Häufigkeit auf (siehe Tab. 4.4). Die meisten Patienten litten an einer gering- bis mittelgradigen Fibrose (F 1- 2). Eine signifikante Fibrose (F 3) wurde lediglich bei 6 Patienten nachgewiesen. Ähnlich verhielt es sich bei der Leberzirrhose (F 4), hier gab es im gesamten Kollektiv lediglich 3 Patienten mit histologischem Nachweis einer Leberzirrhose, sodass die Aussagekraft in diesen Gruppen durch die geringe Patientenzahl eingeschränkt ist.

Verglichen mit den von Bayer et al. publizierten Zahlen zu der Prävalenz der autoimmunen Lebererkrankungen in Mainz, beinhaltet unser Studienkollektiv 18 von 23 in Mainz erwarteten AIH Patienten (= 78%) und 9 von 6 erwarteten PSC Patienten (= 150%), lediglich die Gruppe von PBC Patienten ist in unserem Kollektiv unterrepräsentiert mit 2 von 29 in Mainz erwarteten Patienten (8). Bei den insgesamt niedrigen Fallzahlen der jeweiligen Krankheitsentitäten verzichteten wir auf eine Analyse der Subgruppen.

5.4 Receiver Operating Characteristics (ROC)-Analysen

Die diagnostische Genauigkeit der Transienten Elastographie zur Diagnose des Stadiums einer Leberfibrose/-zirrhose wurde in unserer Studie unter Verwendung von ROC-Kurven ermittelt. Hierfür wurden die Patienten entsprechend der histologischen Fibrosegrade (F 0- 4) unterteilt. Anschließend wurde für jede Subgruppe die AUC sowie ein optimaler Cut-Off Wert errechnet. Im Folgenden werden unsere Ergebnisse nun mit denen anderer Studien zu dem Thema verglichen.

In unserer Studie lag die AUC für den Bereich F 0, entsprechend dem Ausschluss einer Fibrose, bei 0,94 und der ermittelte Cut-Off Wert lag bei 4,9 kPa (siehe 4.5.1). Bei Patienten mit einer geringgradigen Fibrose (F 1) lag die AUC bei 0,663 mit einem Cut-Off Wert von 7,7 kPa (siehe 4.5.2).

Für die mittelgradige Leberfibrose (F 2) lag die AUC bei 0,556 bei einem Cut-Off Wert von 11,8 kPa. Allerdings betrug der p-Wert hier 0,652, sodass nicht von einer statistischen Signifikanz ausgegangen werden konnte (siehe 4.5.3). Guo et al. gaben in einem Kollektiv aus 108 AIH Patienten einen Cut-Off Wert von 6,27 kPa für $F \geq 2$ an (141). Ähnlich verhielt es sich bei Xu et al., sie konnten an 100 Patienten mit einer AIH ein Cut-Off Wert von 6,45 kPa und eine AUC von 0,878 ermitteln (143). Bei Patienten mit einer PBC und PSC ermittelten Corpechot et al. in einer multizentrischen Studie an 101 Patienten (PBC n= 73; PSC n= 28) einen AUC-Wert von 0,92 und einen Cut-Off Wert von 7,3 kPa für $F \geq 2$ (105). Andere Studien mit Patienten, bei denen eine autoimmune Lebererkrankung diagnostiziert wurde, gaben für die Diagnose einer mittelgradigen Fibrose ($F \geq 2$) AUC Werte von 0,88- 0,92 an (109, 144). Kürzlich veröffentlichten Wu et al. ein Review aus 16 Studien mit insgesamt 861 AIH Patienten, in dem die Genauigkeit der nichtinvasiven Fibrose- und Zirrhosedagnostik von Serumfibrosemarkern, ARFI, Scherwellenelastographie, MR-Elastographie und TE verglichen wurde. Hier zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der TE in der diagnostischen Genauigkeit gegenüber den anderen Verfahren in allen Fibrosegraden. Für eine mittelgradige Leberfibrose ($F \geq 2$) lag hier die AUC bei 0,9 (145). Insgesamt konnte in unserem Kollektiv kein valider Cut-Off Wert ermittelt werden, sodass ein Vergleich mit den genannten Studien hinfällig ist. Sie zeigen jedoch, dass die diagnostische Genauigkeit der TE bereits bei einer mittelgradigen Leberfibrose sehr hoch ist (105, 109, 143- 145).

Bei der hochgradigen Leberfibrose (F 3) zeigte sich in unserem Kollektiv die höchste diagnostische Genauigkeit der TE in der Fibrosediagnostik mit einer AUC von 0,93. Der Cut-Off Wert lag hier bei 14,3 kPa (siehe 4.5.4). Eine ähnliche hohe diagnostische Genauigkeit erzielten Xu et al. bei der hochgradigen Leberfibrose mit einer AUC von 0,88. Allerdings lag hier der Cut-Off Wert mit 8,75 kPa deutlich niedriger als in unserem Kollektiv (143). Wu et al. gaben eine diagnostische Genauigkeit von AUC= 0,91 an (145). Bei den PBC und PSC Patienten des Kollektivs von Corpechot et al. war die diagnostische Genauigkeit für die hochgradige Leberfibrose mit einer AUC von 0,95 am höchsten, der Cut-Off Wert lag mit 9,8 kPa ebenfalls deutlich niedriger als in unserem Kollektiv (105). Guo et al. ermittelten für eine hochgradige Fibrose einen Cut-Off Wert von 8,18 kPa sowie eine AUC von 0,90 (141).

Für die Leberzirrhose (F 4) lag in unserem Kollektiv die diagnostische Genauigkeit der TE mit einer AUC von 0,87 geringgradig niedriger als die der hochgradigen Leberfibrose. Der Cut-Off Wert betrug 21,3 kPa (siehe 4.5.5). Guo et al. ermittelten in ihrem Kollektiv eine AUC von 0,88 mit einem Cut-Off Wert von 12,67 kPa (141). Wu et al. gaben für die 861 AIH Patienten eine AUC von 0,89 an (145). Xu et al. ermittelten eine höhere AUC mit 0,91 bei einem Cut-Off Wert von 12,5 kPa (143). Für Patienten mit PBC und PSC erzielten Corpechot et al. eine AUC von 0,96 und einen Cut-Off Wert von 17,3 kPa (105).

Zusammenfassend zeigte sich in unserem Kollektiv die höchste diagnostische Genauigkeit neben dem Ausschluss einer Leberfibrose (F 0) in der Diagnose einer hochgradigen Leberfibrose (F 3) mit einer AUC von 0,93. Ähnlich genau konnte die TE in unserem Kollektiv eine Leberzirrhose diagnostizieren (AUC 0,87). Die diagnostischen Genauigkeiten entsprachen näherungsweise den Ergebnissen anderen Studien mit ähnlichen Kollektiven. Hieraus lässt sich schließen, dass die TE möglicherweise genauer zwischen den einzelnen Fibrosegraden sowie zwischen einer hochgradigen Fibrose und Zirrhose differenzieren kann, als bisher angenommen. In der aktuellen Leitlinie der WFUMB von 2018 ist die TE als das genaueste nicht invasive Verfahren beschrieben. Es wird ein hoher Evidenzgrad für die Anwendung der TE angegeben. Dieser bezieht sich jedoch bisher lediglich in der Unterscheidung zwischen einer nicht signifikanten Fibrose (F 0- 1) und einer signifikanten Fibrose (F \geq 2). Für PBC und PSC Patienten wird hier bisher eine vorläufige Empfehlung für die prognostische Signifikanz der TE angegeben (89).

Insgesamt gilt es zu beachten, dass Patienten mit einer autoimmunen Hepatopathie zu einer höheren Lebersteifigkeit und entsprechend höheren Cut-Off Werten tendieren als Patienten mit einer HCV-Infektion oder anderen Entitäten. Möglichweise erklärbar als Begleiteffekt der inflammatorischen Aktivität, welche die Lebersteifigkeit erhöhen kann (146).

Ein Kritikpunkt der Methodik ist die Anwendung der AUROC-Kurven zur Darstellung der diagnostischen Genauigkeit der nichtinvasiven Messung. Diese setzen einen binären Goldstandard voraus, wobei die Fibrosegrade definitionsgemäß ordinal skaliert sind (133). Dies entspricht allerdings den Auswertungen anderer Studien der Thematik, sodass die Ergebnisse hierdurch gut vergleichbar sind.

In unserer Studie wurde, entsprechend aller vergleichbaren Studien, die Leberhistologie als Goldstandard angegeben. Aufgrund des „sampling errors“ ist es jedoch unmöglich durch die alleinige Histologie eine hundertprozentige diagnostische Genauigkeit zu erzielen. Demzufolge kann die diagnostische Genauigkeit einer alternativen Messmethode niemals den maximalen AUROC-Wert von 1 erreichen (1). Unter optimalen Bedingungen in Kombination mit der höchstmöglichen Genauigkeit der Leberhistologie (Sensitivität und Spezifität von 90%) und einer Prävalenz der signifikanten Fibrose von 40%, wäre der AUROC-Wert 0,9 für eine gleichwertige alternative Methode (147).

5.5 Transiente Elastographie in Abhängigkeit von den Entzündungsparametern

Eine Fragestellung unserer Studie war der Einfluss der Entzündungsparameter auf die Leberelastizität. Hierfür wurden als unspezifische Entzündungsparameter die Leukozyten und das CRP betrachtet.

Die Leukozytenzahl unseres Kollektivs lag zwischen 3,55 und 13,4/nl mit einem Median von 6,4/nl. Bei 9,7% der Patienten (n= 3) war die Anzahl der Leukozyten im Blut erhöht, mit Werten zwischen 11,2 und 13,4/nl waren sie lediglich diskret erhöht. Der Normwert lag in unserem Labor bei 3,5- 10/nl. Die Leberelastizität dieser Patienten lag zwischen 4,9 und 7,4 kPa entsprechend gering- und mittelgradigen Fibrosegraden. Mithilfe einer linearen Regressionsanalyse wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der Leukozytenkonzentration und der Leberelastizität vorliegt. Bei einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von 0,0027 ($p > 0,0,1$) konnte nicht von einer statistischen Signifikanz ausgegangen werden.

Die CRP-Konzentration unserer Patienten betrug im Median 3,9 mg/l (0,21- 64 mg/l) und war somit normwertig (< 5 mg/l). Insgesamt lag jedoch bei 41,9% der Patienten ein erhöhtes CRP vor. Diese Patienten hatten in der TE im Median einer Lebersteifigkeit von 8,8 kPa (4,9- 45 kPa) und somit Fibrosegrade zwischen F 1 und F 4. In der Histologie lag die Spannbreite sogar zwischen F 0 und F 4. Insgesamt wurden von den Patienten mit erhöhten CRP Werten bei 16% (n= 5) in der Histologie ein höherer Fibrosegrad angegeben als in der TE, bei ebenfalls 16% (n= 5) verhielt es sich genau umgekehrt und es wurde in der Histologie ein niedrigerer Fibrosegrad angegeben als in der TE. Bei drei Patienten (9,7%) mit erhöhtem CRP-Wert war der Fibrosegrad in der Histologie und TE identisch. Hier schien dementsprechend keine Abhängigkeit von CRP-Konzentration und Leberelastizität vorhanden zu sein.

Dies wurde mithilfe einer linearen Regressionsanalyse untersucht und es konnte keine signifikante Korrelation zwischen CRP-Konzentration und Leberelastizität nachgewiesen werden ($r= 0,03$; $p> 0,01$).

Guo et al. konnten ebenfalls keine signifikante Korrelation ($r= 0,002$; $p= 0,985$) von CRP-Konzentration und Leberelastizität nachweisen (141).

5.6 Transiente Elastographie in Abhängigkeit von den Transaminasen

Eine weitere Fragestellung unserer Studie war der Einfluss der Transaminasen auf die Leberelastizität. Hierfür wurde jeweils die Serumkonzentration von GPT, GOT und GGT betrachtet.

Die Transaminasen des Gesamtkollektivs überstiegen im Median alle die jeweiligen Normwerte. Der Median der GPT lag bei 76 U/l (11- 1789 U/l; Normwert < 50 U/l), insgesamt gab es drei Patienten mit einem GPT Anstieg auf über 1000 U/l. In der TE lag die Leberelastizität dieser drei Patienten zwischen 19,8 und 45 kPa und wurde entsprechend der Scoring Card nach de Lédinghen et al. in allen drei Fällen als F 4 beurteilt. Histologisch variierte das Staging jedoch lediglich zwischen F 2 und 3, entsprechend einer mittel bis hochgradigen Fibrose.

Normwertige GPT Blutkonzentration wiesen 25,8% der Patienten des Gesamtkollektivs (n= 8) auf. In der TE wurde bei diesen Patienten eine mediane Leberelastizität von 5,9 kPa gemessen (3,4- 7,6 kPa), sodass die gemessenen Fibrosestadien zwischen F 0 und F 2 lagen.

Histologisch variierten die Fibrosestadien ebenfalls überwiegend zwischen F 0 und F 2, lediglich bei einem Patienten wurde histologisch eine hochgradige Fibrose (F 3) detektiert.

Dieser Zusammenhang zwischen gemessener Lebersteifigkeit in der TE und GPT Konzentration im Blut wurde mithilfe linearer Regressionsanalysen untersucht und es konnte eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden ($r= 0,47$; $p < 0,01$). Diese signifikante Korrelation von Lebersteifigkeit und GPT konnten Lin et al. ebenfalls an einem Kollektiv aus 442 Patienten mit milder und zirrhotischer Hepatitis B nachweisen ($r= 0,35$; $p < 0,0001$) (148). Guo et al. errechnet in ihrem Kollektiv aus 108 AIH Patienten nach Spearman einen Korrelationskoeffizienten von 0,069 ($p= 0,480$) für den Zusammenhang von GPT-Konzentration und Leberelastizität (141). Nachdem Hartl et al. 2017 Daten zu dem Einfluss der Entzündungsaktivität auf die Leberelastizität veröffentlichten, analysierten Mendez-Sanchez et al. den GPT Verlauf des Kollektivs. Hier kamen sie zu dem Ergebnis, dass die TE lediglich bei AIH Patienten angewendet werden sollte, bei denen die GPT-Werte unter immunsuppressiver Therapie um 15% gefallen sind (149).

Der Median der GOT des Kollektivs lag bei 60 U/l (16- 2000 U/l; Normwert < 35 U/l) und war damit ebenfalls moderat erhöht. Zwei der oben genannten Patienten mit einer GPT > 1000 U/l wiesen zusätzlich einen GOT Anstieg auf > 1000 U/l auf. Diesen beiden Patienten präsentierten Elastizitätswerte von 20,2 und 45 kPa, entsprechend einer Zirrhose in der Elastographie, wurden histologisch jedoch nur als hochgradige Fibrose klassifiziert.

Normwertige GOT Blutkonzentration wiesen ebenfalls 25,8 % der Patienten des Gesamtkollektivs ($n= 8$) auf. In der TE wurde bei diesen Patienten eine mediane Leberelastizität von 7,35 kPa gemessen (3,4- 9,5 kPa), sodass die gemessenen Fibrosestadien zwischen F 0 und F 2 lagen.

Histologisch variierten die Fibrosestadien ebenfalls überwiegend zwischen F 0- 2, lediglich bei einem Patienten wurde histologisch eine hochgradige Fibrose (F 3) detektiert.

Auch hier wurde der Zusammenhang zwischen gemessenen Lebersteifigkeit in der TE und GOT Konzentration im Blut mithilfe linearer Regressionsanalyse untersucht und es konnte ebenfalls eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden ($r= 0,55$; $p < 0,01$). Diesen Zusammenhang von GOT und Leberelastizität konnten Lin et al. in ihrem Hepatitis B Kollektiv ebenfalls nachweisen ($r= 0,39$; $p < 0,0001$) (148). Guo et al.

veröffentlichten eine Korrelation von $r = 0,158$ ($p = 0,102$) für den Zusammenhang von GOT und Leberelastizität (141).

Für die Kombination aus GPT und GOT konnten Lin et al. ebenfalls eine Korrelation mit der Lebersteifigkeit nachweisen ($r = 0,38$; $p < 0,0001$) (148).

Der Median der GGT lag mit 111 U/l in unserem Kollektiv ebenfalls über dem Referenzwert von 64 U/l. Hierbei lag der höchste gemessene Wert bei 537 U/l und insgesamt fast 42% der Patienten ($n = 13$) wiesen erhöhte GGT Werte auf. Die Leberelastizität lag bei diesen Patienten zwischen 3,9 und 52,3 kPa mit einem Median von 10,65 kPa und Fibrose- /Zirrhosestadien zwischen F 1 und F 4. Hierbei fiel auf, dass die mediane Leberelastizität deutlich höher war als in der Subgruppe der erhöhten GPT (5,9 kPa) und der erhöhten GOT (7,35 kPa).

Im Vergleich der histologischen und elastographisch ermittelten Fibrosestadien war der Fibrosegrad in der TE in 29% der Fälle ($n = 9$) höher und in 6,5% ($n = 2$) niedriger als in der Histologie. Eine Übereinstimmung der Fibrosegrade gab es bei 22,5% der Patienten ($n = 7$).

In der linearen Regressionsanalyse konnten wir eine signifikante Korrelation von GGT-Konzentration und Leberelastizität nachweisen ($r = 0,37$; $p < 0,01$).

Guo et al. präsentierten in ihrem Kollektiv ähnliche Werte ($r = 0,039$; $p = 0,691$) (141).

Hingegen oben genannter Ergebnisse konnten Tahiri et al. keine Korrelation von Transaminasen und Leberelastizität in der TE nachweisen. Allerdings bestand ihr Kollektiv aus Patienten mit kongenitalen zyanotischen Herzfehlern ($n = 10$) bei denen der Einfluss von permanenter Hypoxie auf die Leberelastizität mit Transienter Elastographie untersucht wurde (150).

5.7 Einfluss der histologischen Entzündungsaktivität auf die Leberelastizität

Patienten mit einer AIH scheinen zu höheren Leberelastizitätswerten zu neigen, verglichen mit Patienten die an einer HCV oder Lebererkrankung anderer Ätiologie leiden. Dies lässt sich am ehesten durch das Vorhandensein einer dauerhaften Entzündungsaktivität mit konsekutiver Fibrosierung erklären, welche die Lebersteifigkeit erhöht (141, 143).

Im histologischen Grading nach Desmet und Scheuer zeigte sich in unserem Patientenkollektiv eine Häufung vor allem in den mittleren und unteren Entzündungsgraden. Bezogen auf das Gesamtkollektiv fanden sich überwiegend Entzündungsgrad

G 1 und G 2 mit jeweils 16 und 11 Patienten (51%; 35%). Entzündungsgrad G 4 im Sinne einer hochgradigen Entzündungsreaktion kam im Gesamtkollektiv nicht vor. Entzündungsgrad G 0, entsprechend dem Fehlen einer entzündlichen Aktivität, fand sich im Kollektiv lediglich bei 9,7% (n= 3) (siehe Tab 4.4).

Ob und in wie weit die histologische Entzündungsaktivität Einfluss auf die Leberelastizitätsmessung hat, wurde hier nicht genauer untersucht, ist aber Teil kontroverser Diskussionen. So konnte beispielsweise von Lupsor et al. in einer multiplen Regressionsanalyse gezeigt werden, dass die Variablen Fibrose, Entzündungsaktivität und Steatose die Leberelastizität unabhängig voneinander beeinflussen (151).

Ziol et al. wiederum konnten dies nicht bestätigen und sahen keinen Zusammenhang zwischen Entzündungsaktivität und Leberelastizitätsmessung, bestätigen jedoch, dass die Leberelastizität durch Steatose beeinflusst werden kann (152).

Zuletzt veröffentlichten Hartl et al. Daten, die den Einfluss der Entzündungsaktivität auf die Leberelastizität bestätigten (153). Dementsprechend scheint die TE in akuten Entzündungsreaktionen nicht anwendbar zu sein. Andererseits konnten sie eine hohe Genauigkeit für die Diagnose einer hochgradigen Leberfibrose sowie einer Leberzirrhose sechs Monate nach Beginn der immunsuppressiven Therapie nachweisen (149,153).

5.8 Ausblick

Sandrin et al. publizierten 2003 die ersten Daten zur Anwendung der TE an der Leber bei Patienten mit chronischer HCV Infektion (4). Seitdem gab es neben zahlreiche Publikationen zur Anwendung der TE bei Lebererkrankungen der unterschiedlichen Ätiologien ebenfalls zahlreichen Studien zur Anwendung in verschiedensten klinischen Bereichen.

TE Messungen der Milz zeigten vielversprechende Resultate in der Diagnostik von Komplikationen der portalen Hypertension (154- 156). Ebenfalls gute Ergebnisse wurden in der Risikobeurteilung für das Vorliegen sowie die Blutung von Ösophagusvarizen demonstriert (157- 159).

Leitlinien zur Anwendung der TE an Leber und Brust wurden im Jahr 2015 von der WFUMB herausgegeben und im Jahr 2018 aktualisiert (6, 89, 160). Hier wären für die kommenden Jahre ergänzende Leitlinien für weitere Anwendungsbereiche zu erwarten.

Außerdem wäre ein Einsatz der TE für das Screening im Rahmen von Routine Gesundheits-Checks denkbar. Hier wurden in einer großen Studie Probanden mit erhöhter Lebersteifigkeit detektiert, die trotz normwertiger Laborparameter histologisch bereits eine Leberzirrhose aufwiesen (161).

Weiterhin gilt es für jede autoimmune Lebererkrankung, insbesondere für die PBC und PSC, jeweils spezifische Cut-Off Werte zu ermitteln. Sodass auch hier die Anwendung der TE in Leitlinien etabliert werden kann. Hierfür wäre die Durchführung einer großen multizentrischen Studie über einen längeren Zeitraum wünschenswert.

Für die kommenden Jahre ist durch den ständigen Fortschritt im Bereich der nichtinvasiven Diagnostik ein weiterer Rückgang der Anzahl erforderlicher invasiver Untersuchungsmethoden (laparoskopische und perkutane Leberbiopsie) zu erwarten.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation wurde das histologische Staging mit der, in der TE ermittelten, Leberelastizität verglichen und die Relevanz für die Verbesserung der Diagnosestellung und Verlaufskontrolle bei Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen diskutiert. Hierfür wurde bei 31 Patienten mit einer AIH, PBC, PSC oder einem Overlapsyndrom eine Leberelastizitätsmessung mit Hilfe des FibroScan®402 (Echosens) durchgeführt. Zusätzlich unterzogen sich die Patienten innerhalb von 48h nach der TE Messung einer minilaparoskopischen Leberpunktion in der 1. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz. Des Weiteren wurde eine Sonographie durchgeführt und Laborparameter wie Transaminasen, Entzündungswerte und Gerinnungswerte erhoben, Antikörper nachgewiesen und eine Virushepatitis ausgeschlossen.

Die autoimmunen Hepatopathien wurden zunächst mit ihren gängigen Diagnosesystemen und histologischen Befunden zur Übersicht dargestellt. Gefolgt von einem Überblick über Leberfibrose/ -zirrhose und die invasive sowie nichtinvasive Diagnostik. Anschließend wurden die Ergebnisse unserer Studie zusammengefasst, dargestellt und diskutiert.

Die erste Fragestellung diente der Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit der TE bei autoimmunen Lebererkrankungen im Vergleich mit der Histologie für die Fibrosegrade F 0- 3 sowie die Leberzirrhose (F 4) und der Ermittlung von Cut-Off Werten. Hier zeigte sich in unserem Kollektiv die höchste diagnostische Genauigkeit im Ausschluss einer Leberfibrose (F 0) mit der AUC von 0,94. Ähnlich genau war die TE im Bereich der hochgradigen Fibrose (F 3) mit einer AUC von 0,93. Die geringgradige Fibrose (F 2) konnte mit einer Genauigkeit von AUC 0,56 und die Leberzirrhose (F 4) mit einer AUC von 0,87 detektiert werden. Die ermittelten Cut-Off Werte lagen bei 4,9 kPa (F 0), 7,7 kPa (F 1), 11,8 kPa (F 2), 14,3 kPa (F 3) und 21,3 kPa (F 4). Insgesamt zeigten sich in unserem Kollektiv hohe AUC-Werte, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die diagnostische Genauigkeit in der Differenzierung der einzelnen Fibrosegrade höher ist als bisher angenommen. Um dies jedoch bestätigen zu können, werden Untersuchungen mit deutlich höheren Fallzahlen benötigt.

Die zweite Fragestellung untersuchte, ob bei der Messung der Leberelastizität mittels TE in unserem Kollektiv eine Abhängigkeit von der Höhe der Entzündungsparameter

oder der Transaminasen im Blut bestand. Hier zeigte sich in den linearen Regressionsanalysen keine Abhängigkeit der Leberelastizitätswerte von den Leukozyten und dem CRP im Blut. Bei den Transaminasen hingegen zeigte sich in der linearen Regressionsanalyse eine Abhängigkeit der Leberelastizität von der Höhe der Blutwerte. Diese war am stärksten bei der GOT, gefolgt von der GPT und der GGT. Eine Übersicht über die Leberelastizitätsmessungen mittels TE bei Patienten mit den oben genannten Autoimmunen Hepatopathien ist mit dieser Studie geschaffen, um allgemeingültige Cut-Off Werte der TE für diese Erkrankungen zu definieren erfordert es weitere Studien, idealerweise multizentrisch, mit höheren Fallzahlen.

V. Literaturverzeichnis

1. Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: the best, not the gold standard. *Journal of hepatology*. 2009;50(1):1-3.
2. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495-500.
3. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, American Association for the Study of Liver D. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
4. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(12):1705-13.
5. de Ledingham V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32(6 Suppl 1):58-67.
6. Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(5):1161-79.
7. Erman A, Sathya A, Nam A, Bielecki JM, Feld JJ, Thein HH, et al. Estimating chronic hepatitis C prognosis using transient elastography-based liver stiffness: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2018;25(5):502-13.
8. Bayer EM, Schramm C, Kanzler S, Lohse AW. Autoimmune liver disease: diagnosis and therapy. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2004;42(1):19-30.
9. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33(1):99-103.
10. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Current opinion in gastroenterology*. 2009;25(3):215-22.
11. Krawitt EL. Autoimmune Hepatitis. *N Engl J Med*. 2006;354:54-66.
12. Papamichalis PA, Zachou K, Koukoulis GK, Veloni A, Karacosta EG, Kypri L, et al. The revised international autoimmune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders. *Journal of autoimmune diseases*. 2007;4:3.
13. Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, Lohr HF, Galle PR, Meyer zum Buschenfelde KH, et al. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*. 1999;31(4):635-40.
14. Teufel A. Update on autoimmune hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(9):1035.
15. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*. 2011;55(1):171-82.
16. Teufel A, Worns M, Weinmann A, Centner C, Piendl A, Lohse AW, et al. Genetic association of autoimmune hepatitis and human leucocyte antigen in German patients. *World J Gastroenterol*. 2006;12(34):5513-6.

17. Czaja AJ, Freese DK, American Association for the Study of Liver D. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;36(2):479-97.
18. Sowa JP, Gerken G, Canbay A. Acute Liver Failure - It's Just a Matter of Cell Death. *Dig Dis*. 2016;34(4):423-8.
19. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(1):169-76.
20. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*. 1999;31(5):929-38.
21. Czaja A, Carpenter HA. Validation of scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 1996;41(2):305-14.
22. Bianchi FB, Cassani F, Lenzi M. Impact of International Autoimmune Hepatitis Group Scoring System in Definition of Autoimmune Hepatitis. An Italian Experience. *Dig Dis Sci*. 1996;41:166-71.
23. Toda G, Zeniya M, Watanabe F, Imawari M, Kiyosawa K, Nishioka M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan--correlating the characteristics with international criteria in an area with a high rate of HCV infection. Japanese National Study Group of Autoimmune Hepatitis. *Journal of hepatology*. 1997;26(6):1207-12.
24. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008;48(5):1540-8.
25. Zachou K, Rigopoulou E, Dalekos GN. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease. *Journal of autoimmune diseases*. 2004;1(1):2.
26. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994;19(6):1513-20.
27. Riemann JF, Galle PR, Fischbach W, Mössner J. *Gastroenterologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007:1363-82; 1393-402.
28. Schramm C, Strassburg CP. Novel Developments in Autoimmune Liver Diseases. *Dtsch Med Wochenschr*. 2017;142(24):1850-4.
29. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology*. 2015;63(4):971-1004.
30. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1198-206.
31. Teufel A. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(5):578.
32. Kanzler S, Lohr H, Gerken G, Galle PR, Lohse AW. Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2001;39(5):339-41, 44-8.

33. Bowlus CL, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):441-4.
34. Bittencourt PL, Farias AQ, Abrantes-Lemos CP, Goncalves LL, Goncalves PL, Magalhaes EP, et al. Prevalence of immune disturbances and chronic liver disease in family members of patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(8):873-8.
35. Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OF. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology.* 2002;123(4):1044-51.
36. Milkiewicz P, Heathcote EJ. Fatigue in chronic cholestasis. *Gut.* 2004;53(4):475-7.
37. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut.* 1998;42(1):120-2.
38. Watt FE, James OF, Jones DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *QJM.* 2004;97(7):397-406.
39. Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology.* 2000;31(4):1005-13.
40. Shapiro JM, Smith H, Schaffner F. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. *Gut.* 1979;20(2):137-40.
41. Kitami N, Komada T, Ishii H, Shimizu H, Adachi H, Yamaguchi Y, et al. Immunological study of anti-M2 in antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Intern Med.* 1995;34(6):496-501.
42. Leuschner U, Manns MP, Eisebitt R. Ursodeoxycholic acid in the therapy for primary biliary cirrhosis: effects on progression and prognosis. *Zeitschrift fur Gastroenterologie.* 2005;43(9):1051-9.
43. Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med.* 2005;353(12):1261-73.
44. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1978;379(2):103-12.
45. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of hepatology.* 2009;51(2):237-67.
46. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2016;375(7):631-43.
47. Trivedi PJ, Hirschfield GM, Gershwin ME. Obeticholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(1):13-26.
48. Cheung AC, Lapointe-Shaw L, Kowgier M, Meza-Cardona J, Hirschfield GM, Janssen HL, et al. Combined ursodeoxycholic acid (UDCA) and fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete UDCA response may improve outcomes. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2016;43(2):283-93.

49. Locke GR, 3rd, Therneau TM, Ludwig J, Dickson ER, Lindor KD. Time course of histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1996;23(1):52-6.
50. Leuschner M, Dietrich CF, You T, Seidl C, Raedle J, Herrmann G, et al. Characterisation of patients with primary biliary cirrhosis responding to long term ursodeoxycholic acid treatment. *Gut*. 2000;46(1):121-6.
51. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005;128(2):297-303.
52. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1364-9.
53. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):655-66.
54. Dignass A, Preiß JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, et al. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 - Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2011;49:1276 - 341.
55. Yimam KK, Bowlus CL. Diagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):445-50.
56. Lutz H, Trautwein C, Tischendorf JW. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(51-52):867-74.
57. Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2001;121(4):900-7.
58. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336(10):691-5.
59. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2009;50(1):158-64.
60. Pardi DS, Loftus EV, Jr., Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003;124(4):889-93.
61. Ponsioen CY, Vrouenraets SM, Prawirodirdjo W, Rajaram R, Rauws EA, Mulder CJ, et al. Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. *Gut*. 2002;51(4):562-6.
62. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *Journal of hepatology*. 2011;54(2):374-85.
63. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(6):517-33.
64. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1670-81.

65. Schuppan D, Kim YO. Evolving therapies for liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2013;123(5):1887-901.
66. Czaja AJ. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2515-32.
67. Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, Flejou JF, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med.* 2001;344(6):418-23.
68. Kuntz E, Kuntz HD. *Hepatology.* Heidelberg: Springer; 2009:738-68.
69. Riemann JF, Galle PR, Fischbach W, Leberzirrrose, Mössner J. *IGastroenterologie.* Stuttgart; 2007:1422-86.
70. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008;371(9615):838-51.
71. Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Verlag Arzt + Information; 2019: p. 548-62.
72. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24(3):269-76.
73. Zeuzem S. Standard treatment of acute and chronic hepatitis C. *Zeitschrift für Gastroenterologie.* 2004;42(8):714-9.
74. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010;51(6):2193-213.
75. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S152-60.
76. Sporea I, Popescu A, Sirli R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2008;14(21):3396-402.
77. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(6):1449-57.
78. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pylsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(10):2614-8.
79. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1994;20(1 Pt 1):15-20.
80. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, Curto TM, Lee WM, Ghany MG, et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(10):877-83.
81. Weickert U, Siegel E, Schilling D, Eickhoff A, Jakobs R, Bohrer MH, et al. The diagnosis of liver cirrhosis: a comparative evaluation of standard laparoscopy, mini-laparoscopy and histology. *Zeitschrift für Gastroenterologie.* 2005;43(1):17-21.
82. Tannapfel A, Dienes HP, Lohse AW. The indications for liver biopsy. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(27-28):477-83.

83. Denzer U, Helmreich-Becker I, Galle PR, Lohse AW. Liver assessment and biopsy in patients with marked coagulopathy: value of mini-laparoscopy and control of bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(4):893-900.
84. Hoffman A, Rahman F, Murthy S, Galle PR, Kiesslich R. Mini-laparoscopy in the endoscopy unit. *Current opinion in gastroenterology.* 2012;28(5):461-6.
85. Bull HJ, Gilmore IT, Bradley RD, Marigold JH, Thompson RP. Experience with transjugular liver biopsy. *Gut.* 1983;24(11):1057-60.
86. Lebrec D, Goldfarb G, Degott C, Rueff B, Benhamou JP. Transvenous liver biopsy: an experience based on 1000 hepatic tissue samplings with this procedure. *Gastroenterology.* 1982;83(2):338-40.
87. Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology.* 1999;30(6):1529-30.
88. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of hepatology.* 2008;48(5):835-47.
89. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44(12):2419-40.
90. Bonekamp S, Kamel I, Solga S, Clark J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *Journal of hepatology.* 2009;50(1):17-35.
91. Aube C, Oberti F, Korali N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Journal of hepatology.* 1999;30(3):472-8.
92. Goyal N, Jain N, Rachapalli V, Cochlin DL, Robinson M. Non-invasive evaluation of liver cirrhosis using ultrasound. *Clin Radiol.* 2009;64(11):1056-66.
93. Colli A, Fraquelli M, Andreatti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection--analysis of 300 cases. *Radiology.* 2003;227(1):89-94.
94. Bernatik T, Strobel D, Hahn EG, Becker D. Doppler measurements: a surrogate marker of liver fibrosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(4):383-7.
95. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut.* 2007;56(7):968-73.
96. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24(2):289-93.
97. Nguyen-Khac E, Capron D, Braillon A, Dupas JL. The non-invasive diagnosis of cirrhosis using the Fibroscan must be performed with cause-specific stiffness cut-offs. *Gut.* 2008;57(11):1630-1.
98. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2008;134(4):960-74.

99. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzi P, Sirli R, Neghina AM, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int.* 2013;33(8):1138-47.
100. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of hepatology.* 2011;54(4):650-9.
101. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim DY, Han KH, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(9):e44930.
102. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128(2):343-50.
103. Anastasiou J, Alisa A, Virtue S, Portmann B, Murray-Lyon I, Williams R. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice: prospective comparison with liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(4):474-80.
104. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2012;56(1):198-208.
105. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology.* 2006;43(5):1118-24.
106. Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology.* 2014;146(4):970-9.
107. Friedrich-Rust M, Rosenberg W, Parkes J, Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:103.
108. Friedrich-Rust M, Muller C, Winckler A, Kriener S, Herrmann E, Holtmeier J, et al. Assessment of liver fibrosis and steatosis in PBC with FibroScan, MRI, MR-spectroscopy, and serum markers. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(1):58-65.
109. Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Rubio S, Moreno-Monteaagudo JA, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2006;24(3):513-8.
110. Feuth T, Arends JE, Lieveid FI, Mundt MW, Hoepelman AI, Siersema PD, et al. Impact of transient elastography on clinical decision-making in patients with chronic viral hepatitis. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(9):1074-81.
111. Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini H, Kriener S, Herrmann E, Sircar I, Kau A, et al. Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur Radiol.* 2010;20(10):2390-6.

112. de Ledingham V, Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chu SH, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan(R). *Journal of hepatology*. 2012;56(4):833-9.
113. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2012;55(1):199-208.
114. Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepat Med*. 2010;2:49-67.
115. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat*. 2007;14(5):360-9.
116. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*. 2008;47(2):380-4.
117. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *Journal of hepatology*. 2010;52(2):206-10.
118. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol*. 2002;28(2):227-35.
119. Mauldin FW, Jr., Zhu HT, Behler RH, Nichols TC, Gallippi CM. Robust principal component analysis and clustering methods for automated classification of tissue response to ARFI excitation. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(2):309-25.
120. Frey H. Realtime elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity. *Radiologe*. 2003;43(10):850-5.
121. Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, Dries V, Samaras P, Zeuzem S, et al. Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(3):758-64.
122. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1207-13 e2.
123. Friedrich-Rust M, Vermehren J. Non-invasive methods for the evaluation of liver fibrosis in clinical practice. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2013;51(1):43-54.
124. Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Biomarkers of hepatic fibrosis, fibrogenesis and genetic pre-disposition pending between fiction and reality. *J Cell Mol Med*. 2007;11(5):1031-51.
125. Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C, et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(6):1376-82.
126. Gressner OA, Gao C. Monitoring fibrogenic progression in the liver. *Clin Chim Acta*. 2014;433:111-22.

127. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(11):3142-6.
128. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36:986-92.
129. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *Journal of hepatology*. 2010;53(6):1013-21.
130. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *Journal of hepatology*. 1991;13(3):372-4.
131. Pepe M. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. Oxford, UK: Oxford University Press; 2003.
132. Byrt T, Bishop J, Carlin JB. Bias, prevalence and kappa. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(5):423-9.
133. Lambert J, Halfon P, Penaranda G, Bedossa P, Cacoub P, Carrat F. How to measure the diagnostic accuracy of noninvasive liver fibrosis indices: the area under the ROC curve revisited. *Clin Chem*. 2008;54(8):1372-8.
134. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;51(3):828-35.
135. Dong Y, Potthoff A, Klinger C, Barreiros AP, Pietrawski D, Dietrich CF. Ultrasound findings in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(15):1583-90.
136. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *Journal of hepatology*. 2008;48(4):606-13.
137. Colombo S, Belloli L, Zaccanelli M, Badia E, Jamoletti C, Buonocore M, et al. Normal liver stiffness and its determinants in healthy blood donors. *Dig Liver Dis*. 2011;43(3):231-6.
138. Sirli R, Sporea I, Tudora A, Deleanu A, Popescu A. Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology: does age change the liver stiffness? *J Gastrointestin Liver Dis*. 2009;18(1):57-60.
139. Kim SU, Choi GH, Han WK, Kim BK, Park JY, Kim DY, et al. What are 'true normal' liver stiffness values using FibroScan?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. *Liver Int*. 2010;30(2):268-74.
140. Corpechot C, El Naggar A, Poupon R. Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? *Hepatology*. 2006;44(2):513-4.
141. Guo L, Zheng L, Hu L, Zhou H, Yu L, Liang W. Transient Elastography (FibroScan) Performs Better Than Non-Invasive Markers in Assessing Liver Fibrosis and Cirrhosis in Autoimmune Hepatitis Patients. *Med Sci Monit*. 2017;23:5106-12.
142. Wu HM, Sheng L, Wang Q, Bao H, Miao Q, Xiao X, et al. Performance of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis-

- primary biliary cholangitis overlap syndrome. *World J Gastroenterol.* 2018;24(6):737-43.
143. Xu Q, Sheng L, Bao H, Chen X, Guo C, Li H, et al. Evaluation of transient elastography in assessing liver fibrosis in patients with autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(3):639-44.
144. Obara N, Ueno Y, Fukushima K, Nakagome Y, Kakazu E, Kimura O, et al. Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases. *J Gastroenterol.* 2008;43(9):720-8.
145. Wu S, Yang Z, Zhou J, Zeng N, He Z, Zhan S, et al. Systematic review: diagnostic accuracy of non-invasive tests for staging liver fibrosis in autoimmune hepatitis. *Hepatol Int.* 2019;13(1):91-101.
146. Hartl J, Denzer U, Ehlken H, Zenouzi R, Peiseler M, Sebode M, et al. Transient elastography in autoimmune hepatitis: Timing determines the impact of inflammation and fibrosis. *Journal of hepatology.* 2016;65(4):769-75.
147. Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL. Exceeding the limits of liver histology markers. *Journal of hepatology.* 2009;50(1):36-41.
148. Lin Z, Liang J, Zhu J, Hu C, Gu Y, Lai J, et al. Diverse correlations between fibrosis-related factors and liver stiffness measurement by transient elastography in chronic hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(2):217-25.
149. Mendez-Sanchez N, Qi X. The usefulness of transient elastography in patients with autoimmune hepatitis-when can we use it? *Ann Transl Med.* 2018;6(15):309.
150. Tahiri M, Drighil A, Jalal Y, Ghellab D, Hliwa W, Fouad H, et al. Chronic permanent hypoxemia predisposes to mild elevation of liver stiffness. *World J Gastroenterol.* 2014;20(30):10564-9.
151. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Sparchez Z, Serban A, et al. Analysis of histopathological changes that influence liver stiffness in chronic hepatitis C. Results from a cohort of 324 patients. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2008;17(2):155-63.
152. Ziol M, Kettaneh A, Ganne-Carrie N, Barget N, Tengher-Barna I, Beaugrand M. Relationships between fibrosis amounts assessed by morphometry and liver stiffness measurements in chronic hepatitis or steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(11):1261-8.
153. Hartl J, Ehlken H, Sebode M, Peiseler M, Krech T, Zenouzi R, et al. Usefulness of biochemical remission and transient elastography in monitoring disease course in autoimmune hepatitis. *Journal of hepatology.* 2018;68:754-63.
154. Fraquelli M, Giunta M, Pozzi R, Rigamonti C, Della Valle S, Massironi S, et al. Feasibility and reproducibility of spleen transient elastography and its role in combination with liver transient elastography for predicting the severity of chronic viral hepatitis. *Journal of viral hepatitis.* 2014;21(2):90-8.
155. Nedredal GI, Yin M, McKenzie T, Lillegard J, Luebke-Wheeler J, Talwalkar J, et al. Portal hypertension correlates with splenic stiffness as measured with MR elastography. *J Magn Reson Imaging.* 2011;34(1):79-87.

-
156. Colecchia A, Colli A, Casazza G, Mandolesi D, Schiumerini R, Reggiani LB, et al. Spleen stiffness measurement can predict clinical complications in compensated HCV-related cirrhosis: a prospective study. *Journal of hepatology*. 2014;60(6):1158-64.
 157. Zhu Q, Wang W, Zhao J, Al-Asbahi AAM, Huang Y, Du F, et al. Transient Elastography Identifies the Risk of Esophageal Varices and Bleeding in Patients With Hepatitis B Virus-Related Liver Cirrhosis. *Ultrasound Q*. 2018;34(3):141-7.
 158. Kim BK, Kim DY, Han KH, Park JY, Kim JK, Paik YH, et al. Risk assessment of esophageal variceal bleeding in B-viral liver cirrhosis by a liver stiffness measurement-based model. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1654-62, 730.
 159. de Franchis R, Dell'Era A. Invasive and noninvasive methods to diagnose portal hypertension and esophageal varices. *Clin Liver Dis*. 2014;18(2):293-302.
 160. Barr RG, Nakashima K, Amy D, Cosgrove D, Farrokh A, Schafer F, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 2: breast. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(5):1148-60.
 161. Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut*. 2011;60(7):977-84.

VI. Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meiner Betreuerin [REDACTED] für die Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Doktorarbeit.

Ein besonderer Dank gilt zudem [REDACTED] und [REDACTED], für die freundliche, hilfsbereite, kollegiale und kompetente Hilfe während der gesamten Arbeit.

[REDACTED] danke ich herzlich für die angenehme und kollegiale Zusammenarbeit sowie die Motivationshilfe.

Meinem Partner [REDACTED] danke ich insbesondere für das endlose Verständnis, die Unterstützung in der finalen Bearbeitung, dem nötigen Rückhalt und natürlich der Formatierungshilfe.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich besonders für die Unterstützung zu allen Zeiten sowie den Appell an mein Durchhaltevermögen während der gesamten Promotion. Insbesondere danke ich hier meinem Vater für die Unterstützung während des Studiums.

Den Mitarbeiterinnen der Endoskopie und Sonographie der Universitätsmedizin danke ich herzlich für die unkomplizierte Bereitstellung der nötigen Daten.

[REDACTED] und [REDACTED] danke ich für die Beratung bei den statistischen Berechnungen und Beurteilungen.

VII. Lebenslauf
