

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchung der Leber und Milz mittels Elastographie bei Morbus Niemann-Pick
Typ B Patienten

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

Vorgelegt von

Gözde Aksu
aus Saarlouis

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

27. November 2020

Für
Meine Mutter _____
&
Meinen Vater _____

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	8
1. Einleitung	10
2. Literaturdiskussion	12
2.1 Definition des M. Niemann-Pick	
2.2 Einteilung des M. Niemann-Pick	
2.3 Zur Historie des M. Niemann-Pick	13
2.4 Häufigkeit des M. Niemann-Pick	14
2.5 Molekulargenetische Grundlagen des M. Niemann Pick	
2.6 Pathophysiologie des M. Niemann Pick	15
2.7 Klinisches Erscheinungsbild	
2.8 Diagnostik bei M. Niemann-Pick	18
2.9 Typische Laborbefunde bei M. Niemann-Pick Typ B	
2.10 Therapieoptionen bei M. Niemann-Pick Typ B	19
2.11 Nicht-invasive Verfahren zur Fibrosediagnostik	
2.11.1 Körperliche Untersuchung	
2.11.2 Fibrosemarker	20
2.11.3 Physikalische Verfahren	21
2.11.4 US-Elastographie	22
2.11.4.1 ARFI-Elastographie	23
2.11.4.2 Transiente Elastographie	25
2.11.4.3 2D- und 3D Scherwellenelastographie	26
2.11.4.4 MR-Elastographie	27
2.11.4.5 Wertigkeit des Elastographieverfahrens	28
2.12 Invasive Verfahren zur Fibrosediagnostik	
2.12.1 Leberbiopsie	
3. Patienten und Methoden	31
3.1 Patienten	
3.2 Anamnese und körperliche Untersuchung	32

3.3 Klinische Untersuchung	
3.4 Laboruntersuchung	
3.5 Ultraschalluntersuchung	33
3.6 ARFI-Elastographie	35
3.7 Statistik	
4. Ergebnisse	37
4.1 Ergebnisse der körperlichen Untersuchung	
4.2 Ergebnisse der Laboruntersuchungen	38
4.3 Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung und Lungenuntersuchung	39
4.4 Ergebnisse der ARFI-Elastographie	40
5. Diskussion	45
5.1 ARFI-Elastographie	
5.1.1 ARFI-Elastographie der Leber	46
5.1.2 Fibrosegrad der Leber	48
5.1.3 ARFI-Elastographie der Milz	50
5.2 ARFI-Elastographie in Korrelation zum Genotyp	51
5.3 ARFI-Elastographie in Korrelation zu klinischen Parametern	52
5.4 ARFI-Elastographie in Korrelation zu Laborparametern	54
5.4.1 ARFI-Elastographie und Transaminasen	
5.4.2 ARFI-Elastographie und Lipoproteine	55
5.4.3 ARFI-Elastographie und weitere Laborparameter	56
5.5 ARFI-Elastographie in Korrelation zum Ultraschall	57
5.6 ARFI-Elastographie in Korrelation zur Duplexsonographie	58
5.7 ARFI-Elastographie in Korrelation zur Lungenbeteiligung	59
5.8 Ultraschalluntersuchung	60
5.9 Limitationen der Studie	61
6. Zusammenfassung	62
7. Literaturverzeichnis	64
8. Danksagung	71
9. Lebenslauf	72

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ALT	Alanin-Aminotransferase (GPT= Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
APTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARFI-Elastographie	Acoustic Radiation Force Impulse Elastographie
ASM	Acid Sphingomyelinase, saure Sphingomyelinase
AST	Aspartat-Aminotransferase (GOT=Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
AUROC	Area under Receiver Operating Characteristic
BMI	Body Mass Index
CT	Computertomographie
DLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität
FEV1	Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
IGF1	Insulin-like growth factor 1
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LS 5	Lebersegment 5
LS 6	Lebersegment 6
LS 8	Lebersegment 8
MR-Elastographie	Magnetresonanz Elastographie
MW	Mittelwert
NPD	Niemann-Pick Disease, Niemann-Pick Erkrankung
ROI	Region of interest

SP 1	oberer Pol der Milz
SP 2	unterer Pol der Milz
Std	Standardabweichung
TIMP	Gewebshinhibitor von Metalloproteinasen
US- Elastographie	Ultraschall-Elastographie
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
2D/3D SWE	2D oder 3D Scherwellenelastographie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Scores für die Erfassung einer Leberfibrose-/ zirrrose	21
Abbildung 2:	ARFI- Elastographie Normwerte für die Milz und Leber	23
Abbildung 3:	Einteilung der Elastographiewerte der Leber nach Fibrosestadien bei Hepatitis C-Patienten	25
Abbildung 4:	Histologische Klassifizierung der Leberfibrose nach Ishak Score, Knodell Score und Desmet & Scheuer	29
Abbildung 5:	Histologische Klassifizierung und Aktivitätsscore der Leberfibrose nach dem Metavir System	30
Abbildung 6:	Körperlängenabhängige Normwerte für die Lebergröße, gemessen in der vorderen Axillarlinie	34
Abbildung 7:	Geschlechts- und Altersabhängige Normwerte für die bipolare Milzlänge	34
Abbildung 8:	Patientendaten und klinische Symptome der untersuchten NPD Typ B Patienten	37
Abbildung 9:	Einteilung der Patienten anhand der Genetik in drei Schweregrade	39
Abbildung 10A:	Einteilung der Gewebeelastizität der Leber anhand des Genotyps des NPD	41
Abbildung 10B:	Einteilung der Milzfibrose anhand des Genotyps der Niemann-Pick Erkrankung	42
Abbildung 11:	Elastographiewerte der Leber und Milz aller Patienten geordnet nach dem Genotyp	43

Abbildung 12:	Korrelation des HDL-Cholesterins zu der Gewebesteifigkeit der Leber	43
Abbildung 13:	Zusammenhang zwischen FEV1 und dem Lebersegment 6 & 8	44
Abbildung 14:	Korrelationstabelle	44
Abbildung 15:	Einteilung der Lebersteifigkeit in Fibrosegrade bei Niemann-Pick Typ B anhand von Referenzwerten	49
Abbildung 16:	Einflussfaktoren auf die Gewebesteifigkeit der Leber und Milz ermittelt durch ARFI-Elastographie bei NPD Patienten und chronischen Lebererkrankungen	53
Abbildung 17:	Williams Ultrasound Score, Score zur Erfassung einer Leberfibrose -/zirrhose mittels Sonographie	58

1. Einleitung

Der Morbus Niemann-Pick Typ A/B (NPD) ist eine seltene angeborene lysosomale Speichererkrankung, die durch einen Defekt des Sphingomyelinase (ASM) Enzyms bedingt ist. Dieses Enzym wird auf dem *SPMD1*-Gen kodiert. Mutationen im *SPMD1*-Gen resultieren daher in einem verminderten Abbau von Sphingomyelin in den Lysosomen. Sphingomyelin reichert sich somit in verschiedenen Organen, wie zum Beispiel der Milz, der Leber, der Lunge, den Nieren, dem Knochenmark und dem Gehirn an (1)(2).

Aufgrund der toxischen Wirkung des Sphingomyelins und der Akkumulation von Cholesterin kommt es bei Morbus Niemann-Pick Typ B zu einer Fibrotisierung der Leber. Dies kann die Leber in ihrer Funktion und Syntheseleistung einschränken und zur Entstehung einer Leberzirrhose beitragen (2, 3). Für die Diagnosestellung einer Fibrose wird die Leberbiopsie bei chronischen Lebererkrankungen als Standardverfahren eingesetzt. Dabei handelt es sich um ein invasives Verfahren, das mit verschiedenen Komplikationen und Fehlern bei der Probegewinnung einhergehen kann. Dennoch spielt die histologische Einteilung der Leberfibrose eine wichtige Rolle um die Prognose der Erkrankung und auch den Therapieerfolg unter der Enzymersatztherapie einschätzen zu können (4). Bislang werden keine non-invasiven Untersuchungsmethoden zur Diagnostik der Milz- und Leberfibrosierung bei Morbus Niemann-Pick Typ A/B durchgeführt.

In dieser Studie soll geklärt werden, ob fibrotische Veränderungen an Milz und Leber mittels der US-Elastographie (ARFI-Elastographie= Acoustic Radiation Force Impulse Elastographie) bei Patienten mit Morbus Niemann-Pick Typ B nachweisbar sind. Die ARFI-Elastographie ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, die schnell durchführbar und für die Patienten schmerzfrei ist. Bei chronischen Lebererkrankungen ist die ARFI-Elastographie eine bereits angewandte Methode, die einen invasiven Eingriff, die Leberbiopsie, vermeiden lässt (5, 6).

Vor allem bei Morbus Niemann-Pick Typ B ist es wichtig, die Auffälligkeiten an der Milz und an der Leber nachzuweisen, da neben dem Lungenversagen auch die Leberbeteiligung die Lebensqualität und die Lebenserwartung der Patienten einschränkt (7). Das Ziel der Studie ist es, die Elastographie als eine Untersuchungsmethode zu etablieren um die Leber- und Milzfibrosierung so früh

wie möglich zu diagnostizieren und eine Verlaufsbeobachtung durchzuführen zu können. Außerdem stellt sich die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen den ermittelten Elastographiewerten und weiteren Parametern gibt, hierzu zählen beispielsweise: Leber- und Milzgröße, die Lungenbeteiligung, bestimmte Laborwerte, Genotyp sowie das Alter der Patienten.

2. Literaturdiskussion

2.1 Definition des Morbus Niemann-Pick

Der Morbus Niemann-Pick, auch bekannt als Acid Sphingomyelinase Deficiency (ASMD), ist eine autosomal rezessiv vererbte lysosomale Speichererkrankung, die auf einen Mangel des lysosomalen Enzyms Sphingomyelinase zurückzuführen ist. Dabei sind Mutationen des Sphingomyelinase kodierenden SMPD1-Gens nachweisbar. Dadurch kommt es zu einem verminderten Abbau und zu einer Anreicherung von Sphingomyelin, das ein Hauptbestandteil von Zell- und Plasmamembranen in verschiedenen Zellen und Organen ist. Die Hauptmanifestationsorte sind die Milz, die Leber und die Lunge. Aber auch andere Organe wie die Nieren, die Augen, die Lymphknoten, das Knochenmark, das Gehirn und das Herz können betroffen sein (1, 8, 9).

2.2 Einteilung des Morbus Niemann-Pick

Der Morbus Niemann-Pick, denen ein Mangel der sauren Sphingomyelinase zugrunde liegt, wird in folgende Subtypen unterteilt:

- NPD Typ A, die infantile neuroviszerale Form,
- Intermediärer Typ, die chronisch neuroviszerale Form und
- NPD Typ B, die chronisch viszerale Form (10).

Der Morbus Niemann-Pick Typ A hat die schwerste Verlaufsform und geht mit einer verkürzten Lebensdauer einher. Bei dieser infantilen Form stehen vor allem die neurologischen Symptome im Vordergrund (1, 3).

Neurologische Auffälligkeiten zeigen sich auch bei der intermediären Form.

Allerdings schreitet die Erkrankung bei der intermediären Form langsamer voran und die Patienten haben eine höhere Lebenserwartung als beim Morbus Niemann-Pick Typ A (4). Im Gegensatz dazu sind für Morbus Niemann-Pick Typ B die viszerale Symptome kennzeichnend und eine neurologische Beteiligung ist kaum oder gar nicht vorhanden. Die Erkrankung manifestiert sich sehr früh in Form einer Splenomegalie und die Beteiligung der Milz zählt zu den charakteristischen Symptomen. Häufig findet man auch eine Hepatomegalie, die im Verlauf in eine

Leberinsuffizienz übergehen kann. Diese Organvergrößerungen sind auf die Akkumulation von lipidbeladenen Makrophagen im retikuloendothelialen System zurückzuführen (5, 6).

Auch die Lunge ist durch die alveoläre Infiltration von Schaumzellen in ihrer Funktion beeinträchtigt (4). Die Lungenbeteiligung kann zu einer zunehmenden Atemnot führen und die Entstehung von Infektionen und einer Lungeninsuffizienz begünstigen (7).

Abzugrenzen von den erwähnten Subtypen ist der Morbus Niemann-Pick Typ C. Hierbei handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Cholesterinstoffwechselstörung, bei der Mutationen in den NPC1 oder NPC2 Genen nachweisbar sind. Bei diesem Subtyp ist der Cholesterintransport aus den Lysosomen beeinträchtigt (Transportdefekt), so dass es zu einer vermehrten Speicherung von Cholesterin, aber auch von Glykosphingolipiden und Gangliosiden in den Lysosomen verschiedener Körperzellen kommt (11, 12). Der Morbus Niemann-Pick Typ D (Nova-Scotia) betrifft eine bestimmte Bevölkerungsgruppe in Kanada, bei denen langsam progrediente neurologische Symptome beobachtet wurden (13, 14).

2.3 Zur Historie des Morbus Niemann-Pick

Der Morbus Niemann-Pick wurde erstmals von dem deutschen Pädiater Albert Niemann im Jahr 1914 beschrieben. Niemann veröffentlichte einen Bericht über ein Kind mit Hepatosplenomegalie und zunehmender cerebraler Beeinträchtigung, das im Alter von 18 Monaten verstarb. In histologischen Befunden konnte er in verschiedenen Organen die Anreicherung von lipidbeladenen Zellen nachweisen, wie man sie damals vom Morbus Gaucher kannte (15). Allerdings war die Abgrenzung zu Morbus Gaucher zu diesem Zeitpunkt noch schwierig und führte bei vielen Patienten häufig zu Fehldiagnosen. Dem deutschen Pathologen Ludwig Pick gelang es, den Morbus Niemann-Pick als eigenständige Stoffwechselerkrankung vom Morbus Gaucher abzugrenzen. Pick erkannte, die für den Morbus Niemann-Pick typischen Schaumzellen, und er war davon überzeugt, dass es sich bei der Speichersubstanz um Sphingomyelin handelt (16). Der Nachweis der Speichersubstanz Sphingomyelin gelang dem Biochemiker Klenk im Jahre 1934. Die Einteilung in verschiedene Untergruppen erfolgte erstmals im Jahre 1961 durch Crocker (17-19). Dass die

Anreicherung des Sphingomyelins auf einen Mangel des Sphingomyelinase Enzyms beruht, konnte 1966 für Morbus Niemann-Pick Typ A und im darauffolgenden Jahr für Niemann-Pick Typ B nachgewiesen werden. Im Verlauf erfolgte die Identifizierung des Genlokus stufenweise, im Jahre 1989 durch Quintern und im Jahre 1992 durch Schuchman (91-92).

Zu den ersten Therapieansätzen des Morbus Niemann-Pick zählt die hämatopoetische Stammzelltransplantation. Hierbei konnte in Einzelfällen eine Verminderung des Sphingomyelingehalts der Leber und eine Reduktion der Schaumzellen im Knochenmark festgestellt werden. Eine Besserung der neurologischen Symptome blieb jedoch aus (20). Die Enzymersatztherapie mittels der rekombinant hergestellten Sphingomyelinase wurde im Jahre 1999 durch He und Mitarbeitern zum ersten Mal in einer Studie durchgeführt (21).

2.4 Häufigkeit des Morbus Niemann-Pick

Die Inzidenz des Morbus Niemann-Pick beträgt zwischen 0,4-0,6 pro 100 000 Lebendgeburten. Der Morbus Niemann-Pick Typ A wird besonders häufig bei Ashkenazi Juden beobachtet. In dieser Bevölkerungsgruppe beträgt die Übertragungsfrequenz 1:80, und somit ist die Krankheitsinzidenz mit 2-3 pro 100 000 Lebendgeburten höher (8). In der nicht-jüdischen Bevölkerung, vor allem bei Patienten mit nordafrikanischer, arabischer und türkischer Herkunft, ist der Morbus Niemann-Pick Typ B stärker vertreten (22).

2.5 Molekulargenetische Grundlagen des Morbus Niemann-Pick

Die Niemann-Pick Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt. Das Enzym Sphingomyelinase wird auf dem SPMD1-Gen kodiert, das auf dem Chromosom 11p15.1-15.4 lokalisiert ist. Bis zum jetzigen Zeitpunkt sind über 180 Mutationen identifiziert worden. Frameshift-Mutationen, wie eine Insertion oder Deletion, setzen die Aktivität der sauren Sphingomyelinase stärker herab und sind mit einer schwereren Klinik verbunden als Missense-Mutationen (10, 23). Die $\Delta R608$ Mutation ist spezifisch für NPD Typ B und wird als neuroprotektiv angesehen. Diese Mutation steht im Zusammenhang mit einem milderem Verlauf und einem späteren Krankheitsbeginn, da die Restaktivität der sauren Sphingomyelinase deutlich höher

ist. Auch die Mutation p.W393G wurde beim NPD Typ B detektiert, obwohl diese neben der p.Q294K Mutation auch beim intermediären Typ vorkommt. Für NPD Typ A sind u.a. Mutationen wie R498L, L304P, P333Sfs typisch und werden häufig bei Ashkenazi Juden beobachtet (8, 10).

2.6 Pathophysiologie des Morbus Niemann-Pick

Durch die Anreicherung lipidbeladener Makrophagen kommt es bei Morbus Niemann-Pick Typ A und B früh zu einer Hepatosplenomegalie. Im weiteren Verlauf der Erkrankung sind fibrotische Umbauprozesse der Leber und Milz charakteristisch. Die lebertoxische Wirkung von Sphingomyelin und die vermehrte Anreicherung von Cholesterin sind Gründe für diesen Umbauprozess. Entzündungsreaktionen führen zu Zelluntergang, Regenerationsprozessen, Bindegewebsvermehrungen und somit zur Aufhebung der Läppchenstruktur. Die Cholesterineinlagerung ist wahrscheinlich Folge einer verminderten Aktivität von Cholesterintransporten.

In der histologischen Untersuchung sind lipidbeladene Makrophagen auch an den Alveolarsepten, Bronchialwänden und Pleura feststellbar (24, 30, 31). Histologisch konnte man Schaumzellen auch im Herzen nachweisen, die zu der Entstehung von Herzklappenfehlern, vor allem der Mitralklappe und zu einer Herzinsuffizienz beitragen können (7, 8). Einlagerungen von Speichersubstanzen erfolgen auch in Lymphknoten und Knochenmark.

Während bei Morbus Niemann-Pick Typ A und Typ B hauptsächlich eine vermehrte Akkumulation von Sphingomyelin vorliegt, ist bei Morbus Niemann-Pick Typ C zusätzlich eine vermehrte Speicherung von anderen Lipiden, wie Cholesterin, Glykolipiden, Phosphoglyceriden und Gangliosiden nachweisbar. Der genaue Mechanismus, der zur Einlagerung weiterer Lipide führt, ist bislang nicht geklärt.

2.7 Klinisches Erscheinungsbild

Der Morbus Niemann-Pick Typ A weist einen schweren neurodegenerativen Verlauf mit Manifestation bereits im Neugeborenenalter auf. Erste klinische Zeichen können Ikterus prolongatus, Gedeihstörung und muskuläre Hypotonie sein. Häufig kann man auch ein wiederholtes Erbrechen sowie eine Obstipation feststellen. Eine Hepatosplenomegalie zeigt sich in der Regel in den ersten drei Lebensmonaten,

meist in Kombination mit einer Lymphadenopathie, die bevorzugt mesenterial zu beobachten ist. Besonders bei NPD Typ A ist die interstitielle Lungenbeteiligung ein wesentlicher Faktor, der den weiteren Krankheitsverlauf definiert. Bereits im Alter von einem Lebensjahr sind bei den Morbus Niemann-Pick Typ A Patienten in Röntgenbildern infiltrative Veränderungen der Lunge zu erkennen. Die Lungenbeteiligung wird zunächst durch rezidivierende bronchiale Infekte auffällig. Die zunehmende Infiltration mit Schaumzellen führt im weiteren Verlauf zu einer zunehmenden Atemnot, die in eine Lungeninsuffizienz übergehen kann (24, 25). Bei einer diagnostischen Knochenmarkspunktion oder Lymphknotenpunktion können die Schaumzellen nachgewiesen werden, die den Verdacht auf Morbus Niemann-Pick Typ A bestätigen. Die Infiltration des Knochenmarks kann zu Osteoporose, mikrozytärer Anämie und Thrombozytopenie führen. Auch sind bestimmte Hauterscheinungen, wie zum Beispiel ein Ikterus oder Xanthome im Gesicht und an den oberen Extremitäten, zu beobachten. Der weitere Verlauf ist durch eine zunehmende psychomotorische Retardierung und Wachstumsstörungen gekennzeichnet. Die Betroffenen versterben meist bereits im Alter von 3 Jahren (8, 13, 26).

Im Gegensatz zu NPD Typ A schreiten bei der intermediären Form die neurologischen Symptome langsamer voran und die Lebenserwartung ist deutlich höher. Die Betroffenen leben meist bis ins späte Kindesalter und einige bis ins Erwachsenenalter. Es werden Kognitionsstörungen, Ataxien und Störungen in der Grobmotorik beobachtet. Viszerale Symptome beginnen im Säuglingsalter und verlaufen bei einigen Fällen nicht progredient wie bei Typ B. Vereinzelt wurden Fälle beschrieben, bei denen es zu einer Abnahme der Milzgröße im Jugend-/Erwachsenenalter kam. Des Weiteren sind vergrößerte Gesichtszüge und eine Augenbeteiligung in Form einer retinalen Infiltration zu verzeichnen (27, 28).

Der Morbus Niemann-Pick Typ B ist durch viszerale Symptome gekennzeichnet. Im Gegensatz zu NPD Typ A und dem intermediären Typ, haben NPD Typ B Patienten eine höhere Lebenserwartung. Die Mehrheit der NPD Typ B Patienten versterben aufgrund von Lungen- und Leberversagen erst im hohen Erwachsenenalter. Neurologische Auffälligkeiten, im Sinne einer peripheren Neuropathie, Pyramidenbahnzeichen und kognitive Defizite sind hier nicht nachweisbar.

Hauptsymptom ist eine Splenomegalie, die sich in der Regel im Kindesalter manifestiert. Dies tritt manchmal im Säuglingsalter oder erst im Erwachsenenalter auf und wird häufig von einer Hepatomegalie begleitet (8, 9). Eine Splenektomie ist nur im Falle einer Milzruptur oder einer Nekrotisierung indiziert.

Klinisch manifestiert sich im Verlauf eine portale Hypertension, Aszites, Gerinnungsstörungen und eine Dyslipidämie. Im Endstadium ist die Entwicklung einer Leberzirrhose, eines hepatozellulären Karzinoms oder eines Leberversagens möglich (7, 29). Außerdem kann die Dyslipidämie zu einer Arteriosklerose der Koronararterien und im Verlauf zu einer koronaren Herzkrankheit führen (7, 8).

Bei den Betroffenen liegt eine interstitielle Lungenerkrankung vor, die sich in der Röntgen-/ und HRCT-Untersuchung (high-resolution computed tomography) in Form von fein-nodulären Zeichungsvermehrungen, Milchglastrübungen und durch verdickte interlobuläre Septen darstellt. Durch diese Veränderungen wird die Sauerstoffdiffusion in der Lunge eingeschränkt, was in zunehmender Dyspnoe und Zyanose resultiert. Folgen sind rezidivierende bronchopulmonale Infekte, pulmonale Insuffizienz und Cor pulmonale (24, 30, 31).

Um das 3- bis 5-fache vergrößerte Lymphknoten finden sich meist mesenterial. In manchen Fällen können auch Tonsillen und Thymus vergrößert sein.

Der Befall des Knochenmarks manifestiert sich klinisch mit Knochen- und Gelenkschmerzen, Wachstumsverzögerung, Spontanfrakturen und Osteoporose. Durch eine Knochenmarksverdrängung kann es zu einer Dysfunktion des Knochenmarks und somit zu einer Panzytopenie kommen (8). Ablagerungen in Kornea und Linse werden häufig bei Funduskopien als kirschrote punktförmige Einlagerungen in der Macula sichtbar. Dieses sogenannte „macula halo“ Zeichen sind sowohl bei NPD Typ A als auch beim intermediären Typ beschrieben (32).

Bei Morbus Niemann-Pick Typ C ist das klinische Erscheinungsbild im Vergleich zu Typ A/B sehr heterogen. Es handelt sich hierbei um eine chronische neuroviszerale Erkrankung, die im Vergleich zum Typ A langsamer progredient ist. Man kann sie in eine früh-infantile Form, spät-infantile Form, juvenile Form und eine adulte Form einteilen (11). Klinisch weisen die betroffenen Patienten verschiedene neurologische und psychiatrische Auffälligkeiten teils auch viszerale Symptome wie eine Hepatosplenomegalie auf (12). Typische neurologische Manifestationen bei Morbus

Niemann-Pick Typ C sind kognitive Störungen, epileptische Anfälle, Verhaltensauffälligkeiten, Depression u. a. Psychosen, eine vertikale Blickparese, Sprach- und Schluckstörungen sowie Dystonien (33).

2.8 Diagnostik bei Morbus Niemann-Pick

Die Diagnosestellung einer Niemann-Pick Erkrankung erfolgt durch den Nachweis einer reduzierten Aktivität der sauren Sphingomyelinase (ASM). Die ASM Aktivität wird in Fibroblasten oder Leukozyten der Patienten bestimmt (8, 34). Eine Rest-Enzymaktivität von ca. 10% findet man häufig bei NPD Typ B, bei Typ A liegt die Rest-Enzymaktivität meist unter 5%. Somit steht die ASM Restaktivität in Zusammenhang mit der Schwere des Krankheitsbildes. Wenn eine gewisse Restaktivität noch vorhanden ist, ist die Ausbildung von neurologischen Symptomen eine Rarität. Nach dem Nachweis einer reduzierten ASM Aktivität ist im nächsten Schritt eine genetische Diagnostik durchzuführen. Wenn man zusätzlich zu der reduzierten ASM Aktivität zwei krankheitsverursachende Mutationen nachweisen kann, liegt eine Niemann-Pick Erkrankung vor (10). Diese enzymatischen und molekulargenetischen Untersuchungen können bereits pränatal durchgeführt werden, wenn eine familiäre Vorbelastung bekannt ist. Eine reduzierte ASM Aktivität kann in Chorionzotten oder Amnionzellen bestimmt werden (35). Die Methode der Wahl in der pränatalen Diagnostik ist die molekulargenetische Untersuchung von fetalen Zellen.

2.9 Typische Laborbefunde bei Morbus Niemann-Pick Typ B

Zu den typischen Laborbefunden bei Morbus Niemann-Pick zählt eine Dyslipidämie; wie die Erniedrigung des HDL-Cholesterins, die Erhöhung des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride (36). Aufgrund der Leberbeteiligung sind zusätzlich erhöhte Werte der Transaminasen und/oder der Cholestaseparameter zu erwarten. Häufig wird bei der Niemann-Pick Typ B Erkrankung auch eine Thrombozytopenie beobachtet (1, 10).

Als zusätzlicher Parameter kann beim Morbus Niemann-Pick die Chitotriosidase Aktivität im Plasma untersucht werden, ein Enzym, das von lipidbeladenen Makrophagen synthetisiert wird. Bei einigen Patienten, die einen angeborenen

Mangel an Chitotriosidase haben, können aber defiziente Werte ermittelt werden. In solchen Fällen werden als Screeningmarker andere Parameter wie die CCL18- (CC-chemokine ligand 18) oder die Lysosphingomyelin-Konzentration im Plasma empfohlen (10).

2.10 Therapieoptionen bei Morbus Niemann-Pick Typ B

Bis vor kurzem waren keine kausalen Therapiemöglichkeiten für die NPD vorhanden und die Behandlung der Erkrankung erfolgte rein symptomatisch. Die Wirkung einer Enzyersatztherapie zeigte sich bei Morbus Niemann-Pick eingeschränkt, da die verwendeten Enzyme die Blut-Hirn-Schranke nicht überqueren können und somit keinen Einfluss auf die Neurodegeneration haben. Für Morbus Niemann-Pick Typ B wurde eine Enzyersatztherapie mit Olipudase Alpha, eine rekombinant hergestellte Form der humanen Sphingomyelinase, entwickelt. Unter der Therapie mit Olipudase Alpha kam es in ersten klinischen Studien zu einer Reduktion der Milz- und Lebergröße und zu einem Abfall der Transaminasen im Blutbild. Außerdem konnte eine Veränderung der Lipidwerte im Blutbild nachgewiesen werden. Hierbei kam es zu einem Anstieg des HDL-Cholesterins und zu einem Abfall des Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterins, VLDL-Cholesterins und der Triglyceride; somit zu einer Besserung des kardiovaskulären Risikoprofils. Eine Verminderung des Sphingomyelingehaltes in der Leber konnte man histologisch mit einer Leberbiopsie verifizieren (4, 22).

2.11 Nicht- invasive Verfahren zur Fibrosediagnostik

2.11.1 Körperliche Untersuchung

Für die Diagnose einer chronischen Lebererkrankung wird in erster Linie eine klinische Untersuchung durchgeführt. Das Vorhandensein von Leberhautzeichen können hierbei auf eine Leberschädigung hinweisen (37). Jedoch sind diese Veränderungen erst bei einer fortgeschrittenen Lebererkrankung nachweisbar. Diese sind bei einer bereits eingetretenen Leberzirrhose zu beobachten, aber für die Evaluation der Schwere einer Leberfibrose ungeeignet.

2.11.2 Fibrosemarker

Bei einer Leberfunktionsstörung sind Thrombozytenzahl, das Gesamtbilirubin, das Albumin, die Transaminasen Alanin-Aminotransferase (ALT=GPT) und Aspartat-Aminotransferase (AST=GOT) zu untersuchen (38). Dabei ist besonders die ALT leberspezifisch, da die AST nicht nur ein Hinweis auf eine Leberzellschädigung, sondern auch für eine Muskelschädigung oder eine kardiale Erkrankung sein kann. Der De-Ritis Quotient (AST/ALT) erlaubt die Leberzellschädigung genauer zu unterteilen. Liegt der De-Ritis Quotient über 1 ist eine Leberzirrhose oder ein Leberzellkarzinom wahrscheinlich (39). Andere Marker, die für eine Fibrosebeurteilung herangezogen werden können, sind der APRI- Score (AST-to-Platelet-Ratio Index), der ASPRI-Score (age-spleen-platelet ratio index), der Forns-Index, der FibroTest und der Pohl-Score [siehe Abb.1, Abb.= Abbildung] (40-44). Die verschiedenen Scores dienen dazu zu entscheiden, ob eine signifikante Fibrose der Leber vorhanden ist. Ein Nachteil bei Verwendung dieser Scores ist, dass diese bei Vorliegen bestimmter Laborveränderungen nicht aussagekräftig sind. So kann eine Erhöhung der Transaminasen oder eine Thrombozytopenie anderer Genese die Ergebnisse beeinflussen (45).

Für den Nachweis einer Leberfibrose können auch Fibrosemarker im Serum bestimmt werden. Dazu zählen bestimmte Kollagene (z. B Prokollagen I und III), Matrixmetalloproteinasen, Gewebsinhibitoren (TIMP), Glykopeptide wie die Hyaluronsäure, Laminin, YKL-40 und Zytokine (44, 46). Diese Laboruntersuchungen sind für die Diagnose und Verlaufskontrolle einer Fibrose geeignet. Die Aussagekraft dieser Marker ist bei Entzündungsprozessen oder einer Niereninsuffizienz eingeschränkt. Die Einteilung einer Leberfibrose in verschiedene Schweregrade ist hiermit nicht möglich.

Bei einer vorliegenden Leberzirrhose ist eine Einteilung anhand des Child-Pugh-Scores in drei Schweregrade möglich. Für den Child-Pugh Score werden einerseits Laborparameter wie Albumin, Bilirubin und Quick-Wert berücksichtigt. Andererseits wird die Aszitesmenge, ermittelt durch eine Ultraschalluntersuchung, und der Grad der vorliegenden hepatischen Enzephalopathie bewertet (47). Diese Stadieneinteilung ist für die Einschätzung der Prognose der Leberzirrhose und für die Therapieplanung essenziell.

Scores	Berechnung	Auswertung
APRI-Score	$(\text{AST [U/l]} / \text{Referenzwert AST [U/l]} \times 100) / \text{Thrombozyten [10}^9\text{/l]}$	Fortgeschrittene Fibrose > 1.5, Zirrhose > 2
De-Ritis Quotient	AST/ALT	>1: Fortgeschrittene Fibrose, Zirrhose
ASPRI-Score	Summe aus Alter und SPRI: Alter (Jahre): <30=0, 30-39=1, 40-49=2, 50-59=3, 60-69=4, >70=5. SPRI =Milzgröße(cm)/Anzahl TZ (109/l) x100	>12: Zirrhose wahrscheinlich
Forns-Index	$7.811 - 3.131 \times \ln(\text{Thrombozyten [10}^9\text{/l)}) + 0.781 \times \ln(\gamma\text{GT}) + 3.467 \times \ln(\text{Alter}) - 0.014 \times \text{Cholesterin [mg/dl]}$	Fortgeschrittene Fibrose > 6.9
FibroTest	$F = 4.467 \times \log(\alpha 2 \text{ Makroglobulin [g/l]}) - 1.357 \times \log(\text{Haptoglobin [g/l]}) + 1.017 \times \log(\gamma\text{GT [IU/l]}) + 0.281 \times \text{Alter [Jahre]} + 1.737 \times \log(\text{Bilirubin [\mu mol/l]}) - 1.184 \times (\text{Apolipoprotein A1 [g/l]}) + 0.301 \times \text{Geschlecht [0 für weiblich, 1 für männlich]} - 5.540$	Fortgeschrittene Fibrose: 0.6-1.0
Pohl Score	AST/ALT und Thrombozytenzahl	Fortgeschrittene Fibrose: AST/ALT > 1 und Thrombozyten < 150 000/ μl

Abbildung 1: Scores für die Erfassung einer Leberfibrose-/ zirrhose(44),modifiziert

2.11.3 Physikalische Verfahren

Per Ultraschalluntersuchung können Größe, Echogenität und Form der Milz und Leber bei chronischen Lebererkrankungen beurteilt werden (44). Eine inhomogene Echostruktur des Leberparenchyms, eine unregelmäßige Leberoberfläche und eine höckrige Leberkontur können ein Hinweis auf eine chronische Lebererkrankung sein. Weitere Zeichen sind eine Rarefizierung der Lebergefäße und eine Hypertrophie des Lobus caudatus. Mit diesem Verfahren gelingt es auch sämtliche Komplikationen einer Leberzirrhose wie Aszites, Zeichen einer portalen Hypertension wie eine Splenomegalie oder eine erweiterte Pfortader zu detektieren (48). Die Ultraschalluntersuchungen sind nicht sensitiv genug, um eine Fibrotisierung im Anfangsstadium nachzuweisen. Für die Klassifizierung des Fibrosegrades von Milz und Leber ist diese Methode nicht geeignet. Mit Hilfe von Duplexsonographie, Doppler-Verfahren oder anderen Verfahren ist die Bestimmung des Blutflusses und der Blutflussgeschwindigkeit von Pfortader, Leberarterie und Lebervene möglich. Eine erniedrigte Pfortaderflussgeschwindigkeit, ein erhöhter Resistance Index ($RI = \frac{\text{systolisches Geschwindigkeitsmaximum} - \text{enddiastolisches Geschwindigkeitsmaximum}}{\text{systolisches Geschwindigkeitsmaximum}}$) oder Veränderungen im Blutfluss können im Rahmen einer Leberzirrhose diagnostiziert werden. Jedoch ist die Hämodynamik im Pfortaderkreislauf, in der Lebervene und in der Leberarterie durch verschiedene Faktoren beeinflussbar. Dazu zählen das Herzzeitvolumen, die Atmung und die Körperhaltung der Patienten (49). Auch eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie Untersuchung wird für die Diagnose einer Leberzirrhose und deren Komplikationen herangezogen. Jedoch sind auch diese Methoden wie die Sonographie für eine Stadieneinteilung einer Fibrose nicht verwertbar (45).

2.11.4 US-Elastographie

Die Ultraschall- Elastographie ist eine nicht invasive Untersuchungsmethode, welche die Untersuchung der Leber- und Milzelastizität per Ultraschallgerät ermöglicht. Dieses Verfahren ist für die Feststellung einer beginnenden Fibrose und einer manifesten Leberzirrhose bei chronischen Lebererkrankungen bereits etabliert (50, 51). Es ist auch für eine Verlaufskontrolle, für die Einschätzung des Therapieerfolges und den Nachweis von Komplikationen anwendbar. Verfahren, die für die

Untersuchung der Gewebeelastizität einsetzbar sind, ist die ARFI-Elastographie, transiente Elastographie, 2D- oder 3D-Scherwellenelastographie oder die MR-Elastographie (45).

2.11.4.1 ARFI- Elastographie

Die Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) ist eine elastographische Untersuchungstechnik, bei der über eine Ultraschallsonde ein Schallimpuls höherer Frequenz in Richtung Leber oder Milz erzeugt wird, die zu einer Gewebekompression im Mikrometerbereich führt. Diese Gewebekompression induziert die Bildung von zentrifugal verlaufenden Scherwellen, die von dem Ort der Erregung wegführen. Die Scherwellen breiten sich hierbei in einer Geschwindigkeit zwischen 1 m/sec bis 10 m/sec aus. Dabei ermöglicht die Messung der Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Scherwellen, die Gewebeelastizität zu bestimmen. Die Geschwindigkeit dieser Scherwellen wird durch die konventionelle B-Mode Ultraschalltechnik erfasst. Mittels Bestimmung der Scherwellengeschwindigkeit wird das Elastizitätsmodul, das sogenannte Youngsche Modul, berechnet. Je steifer das Gewebe, desto schneller ist die Ausbreitung der Scherwelle. Somit lässt sich ermitteln, ob das Gewebe unauffällig oder beginnend verhärtet ist; ob bereits eine fortgeschrittene Fibrose oder eine Zirrhose besteht. Für die Beurteilung der Gewebeelastizität sind je nach untersuchtem Organgewebe Cut-Off-Werte in der Literatur angegeben [siehe Abb.2] (45, 51).

Elastographiewerte (m/s)	Mittelwert (m/s)	Std	95%-Konfidenzintervall
Rechter Leberlappen	1,19	0,13	1,15-1,23
Linker Leberlappen	1,27	0,19	1,22-1,32
Milz	2,17	0,35	2,08-2,26

Abbildung.2: ARFI- Elastographie Normwerte für die Milz und Leber(52)
Std=Standardabweichung

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen wird in m/s gemessen, das Elastizitätsmodul in kPa. Die Gleichung, die für die Berechnung der Scherwellengeschwindigkeit herangezogen wird, ist: Youngsche Modul (kPa) = $3 C_s^2$ (C_s = Scherwellengeschwindigkeit in m/sec). Bei dieser Berechnung wird davon ausgegangen, dass die Gewebsdichte bei 1.0 g/cm^3 und die Poissonzahl für das Gewebe bei 0.5 liegt (51).

Während der Untersuchung ist es möglich, unterschiedliche Messtiefen für die gebildeten Transversalwellen einzustellen. Für verwertbare Messergebnisse wird empfohlen, eine Messtiefe zwischen 2-7 cm einzuhalten und die Untersuchung an demselben Messort bis etwa 10-mal zu wiederholen. Falls sich der Untersucher oder der Patient während der Untersuchung bewegt oder eine Scherwelle nicht eindeutig erzeugt wird, zeigt das Elastographiegerät als Ergebnis eine 0.00 oder ein X an (51). Die Messung muss in diesem Falle erneut durchgeführt werden. Die Messungen erfolgen sowohl bei der ARFI-Elastographie als auch bei der transienten Elastographie intercostal. Zusätzlich zur transienten Elastographie ist jedoch bei der ARFI-Elastographie auch eine subcostale Messung möglich (72). Die ARFI-Elastographie ist sowohl mit einer konvexen Ultraschallsonde von 4 MHz (beziehungsweise 6 MHz) als auch mit Linear-/ und Sektor-Ultraschallsonden kompatibel. Hierbei ergab sich in früheren Studien keine wesentlichen Unterschiede zwischen den verwendeten Sonden (45, 53).

Des Weiteren wird bei der ARFI-Elastographie ein Messfeld in der Leber/ Milz in einer Größe von 0,5 cm x 1,5 cm begutachtet. Dieses Messfeld bezeichnet man als „region of interest“ (= ROI). Die Größe des ROI ist einheitlich, nicht variabel und wird durch die ARFI-Elastographie festgelegt. In diesem Messfeld wird das Elastogramm erstellt, dies geschieht durch eine Korrelation der Bildaufnahme vor dem Schallimpuls und der Bildaufnahme nach der Gewebekompression. Dabei ist es für den Untersucher möglich, den ROI manuell, unter gleichzeitiger B-Bild sonographischer Sicht, auszuwählen.

Die Fehlerquote bei dieser Untersuchungsmethode liegt wie bei der transienten Elastographie bei 2,9%. Die ARFI-Elastographie erlaubt bei einigen chronischen Lebererkrankungen bereits die Einteilung in verschiedene Fibrosegrade [siehe Abb.3].

Obwohl die ARFI-Elastographie bei chronischen Lebererkrankungen zur Beurteilung der Leberfibrose eingesetzt wird, ist sie für die Feststellung der Milzfibrose noch keine gängige Methode. Neuere Studien zeigen, dass die Darstellung der Milzfibrose in weit fortgeschrittenen Stadien einer chronischen Lebererkrankung, wie nach dem Eintritt einer portalen Hypertension, relevant ist (45). Bei der Ermittlung der Milzfibrose werden die Auswirkungen einer chronischen Lebererkrankung auf den Pfortaderkreislauf und der Splanchnikusgefäße miterfasst. Somit ist es möglich, die Prognose einer Leberzirrhose und die Komplikationen einer portalen Hypertension in fortgeschrittenen Stadien einzuschätzen. Auch für die Prognose von Ösophagusvarizen und Blutungsrisiko ist die Bestimmung der Milzfibrose geeigneter als die der Leberfibrose (50).

Histologischer Befund	METAVIR Score	ARFI-Elastographie	Transiente Elastographie
Keine Fibrose	F0	<1,2 m/s (<5,6 kPa)	<7 kPa (<1,5 m/s)
Portale Faservermehrung	F1		
Portale Faservermehrung mit vereinzelt Septen	F2		
Zahlreiche Septen	F3	>2,2 m/s (>15 kPa)	>15 kPa (>2,2 m/s)
Zirrhose	F4		

Abbildung 3: Einteilung der Elastographiewerte der Leber nach Fibrosestadien (F0-F4) bei Hepatitis C-Patienten, modifiziert nach (45)

2.11.4.2 Transiente Elastographie

Bei der transienten Elastographie, auch bekannt als Fibroscan, ist die Ultraschallsonde mit einem Vibrationsgenerator kombiniert. Dabei werden Vibrationen mit einer niedrigen Frequenz von 50-Hz und einer kleinen Amplitude erzeugt, welche die Ausbreitung einer longitudinalen elastischen Welle im Gewebe

ermöglicht. Leber- und Milzfibrose führen zu einer Abnahme der Gewebeelastizität, die für die schnellere Ausbreitung dieser elastischen Wellen im Gewebe verantwortlich sind. Die Messung der Ausbreitung dieser Wellen wird in der Einheit kPa angegeben. Für optimale Ergebnisse werden 10 Messungen durchgeführt und aus diesen der Mittelwert errechnet. Bei der transienten Elastographie wird ein Bereich der Leber von einer Breite von 1 cm, einer Länge von 4 cm und einer Messtiefe zwischen 2,5 bis 6,5 cm unter der Hautoberfläche begutachtet. Dieser Bereich ist um etwa 100-fach größer als bei einer Leberbiopsie (45). Eine Leberfibrose wird mit Werten von 7,3 -7,9 kPa (Fibrosegrad 2) und eine Leberzirrhose mit Werten von 13,00 – 15,6 kPa (Fibrosegrad 4) definiert (54).

Die transiente Elastographie ist eine der ersten US-Elastographie Verfahren, die für die Feststellung der Leberfibrose eingesetzt wurde. Bei der Milzfibrose fällt die Auswertung der Ergebnisse schwieriger aus, da im Vergleich zur Leber die Gewebeelastizität verändert ist. Dies führt zur Messung falsch hoher Werte. Die Auswahl des Untersuchungsbereichs „Region of interest“ erfolgt durch eine Bildgebung in A-Mode. Dabei hängt die richtige Auswahl des ROI von der Erfahrung des Untersuchers ab (45).

2.11.4.3 2D- und 3D- Scherwellenelastographie

Sowohl bei der 2D-Scherwellenelastographie (2D-SWE) als auch der 3D-Scherwellen-Elastographie (3D-SWE) erfolgt die Erfassung der Gewebesteifigkeit nach demselben Prinzip wie bei der ARFI-Elastographie (51). Der Unterschied liegt darin, dass ein größeres Sichtfeld bis zu einer Größe von 2,5cm x 3,5 cm bei der 2D-SWE in zweidimensionaler Ansicht, beim 3D-SWE in dreidimensionaler Ansicht untersucht wird (50). Auch hier werden die Ergebnisse mittels B-Bild Sonographie erfasst, jedoch ist dies zusätzlich farbkodiert. Dabei steht die rote Farbe für „steifes Gewebe“ und die blaue Farbe für „weiches Gewebe“. Im Gegensatz zur ARFI-Elastographie sind Größe und Anzahl der ROI nicht festgelegt und durch den Untersucher selbst einstellbar. So ist es möglich, mehrere Messfelder (ROI) zeitgleich zu untersuchen. Bei diesen beiden Verfahren wird somit ein größerer Untersuchungsbereich für die Messung der Gewebesteifheit begutachtet. Bei den Ergebnissen wird hierbei nicht nur der Mittelwert für die Gewebesteifheit angegeben, sondern auch Maximum, Minimum und Standardabweichung (51).

Die 2D-Scherwellenelastographie zeigte in Studien eine niedrigere Fehlerquote im Gegensatz zur transienten Elastographie an und war bei Vorhandensein von Aszites anwendbar (50, 55-59). Dies ist auf die bessere Bildqualität der 2D-SWE zurückzuführen, die die Untersuchung des reinen Leberparenchyms ermöglicht. Die 2D-SWE ist somit eine sicherere Methode als die transiente Elastographie. Für die Diagnose der Leberfibrose wurden AUROCs (= Area under Receiver Operating Characteristic) von 0,82 für diese Methodik angegeben (60). Auch für die Erfassung der Milzfibrose wurde eine Intraobserver Variabilität (= Variabilität der Untersuchungsergebnisse bei demselben Untersucher zu unterschiedlichen Zeitpunkten) von 0,96 und eine Interobserver Variabilität (= Variabilität der Untersuchungsergebnisse zwischen unterschiedlichen Untersuchern) von 0,87 angegeben. Hier lag die Fehlerquote viel höher als bei der transienten Elastographie (50, 61).

2.11.4.4 MR-Elastographie

Die MR-Elastographie zählt zu den sensitivsten Methoden, die zur Beurteilung der Leberfibrose bei chronischen Lebererkrankung herangezogen wird. Dabei werden mittels eines Applikators niederfrequente Schallwellen mit einer Frequenz von 60 Hz gebildet, die das Lebergewebe in Schwingung versetzen. Die Schallwellen werden mittels Magnetresonanztomographie in ihrem Verlauf detektiert und berechnet. Die normale Gewebeelastizität liegt zwischen 2,5-2,9 kPa. Bei Werten zwischen 2,9-3,5 kPa definiert man den Fibrosegrad F1 bis F2, bei Werten zwischen 3,5-4 kPa den Fibrosegrad F2 bis F3 und bei Werten zwischen 4,0-5,0 kPa den Fibrosegrad F3-F4 der Leber (45).

Dieses nicht-invasive Verfahren ermöglicht es dem Untersucher, einen Überblick über nahezu das gesamte Leberparenchym zu erzeugen und im Vergleich zur US-Elastographie ein größeres Leberareal zu untersuchen. Es ist dafür geeignet, eine Leberbeteiligung im präzirrhotischen Zustand zu diagnostizieren und die Leberfibrose in verschiedene Stadien einzuteilen (62).

In Studien zeigte sich bei der MR-Elastographie eine niedrige Interobserver Variabilität. Die Ergebnisse waren im Vergleich zur transienten Elastographie bei adipösen Patienten und beim Vorliegen einer Steatosis hepatis aussagekräftig. Allerdings ist die MR-Elastographie eine neue Methode, die noch nicht im klinischen Alltag verwendet wird. Die MR-Elastographie ist im Vergleich zu den

sonographischen Elastographieverfahren mit höheren Kosten, eingeschränkter Verfügbarkeit und längerer Untersuchungsdauer verbunden (45).

2.11.4.5 Wertigkeit des Elastographieverfahrens

Bestimmte Störfaktoren, die die Untersuchungsergebnisse der Elastographie beeinflussen können, sind: Entzündungen oder maligne Prozesse der untersuchten Organe, Voroperationen, hepatische oder biliäre Obstruktion, Alkoholkonsum oder Fastensituationen. Diese Faktoren können die Messungen der Gewebselastizität beeinträchtigen und somit eine Fibrose vortäuschen oder verschleiern. In Studien ergab sich beim Vorliegen einer chronischen Lebererkrankung postprandial eine Lebersteifigkeitszunahme um 30%. Als Ursache hierfür wird eine postprandial vorübergehende Erhöhung des Pfortaderdrucks gesehen (45, 93).

Bei der US-Elastographie fehlen standardisierte Messwerte vom Anbieter, die man für die Beurteilung der Messergebnisse der Milz verwenden kann. Für deren Beurteilung werden Messwerte aus früheren Studien herangezogen. Außerdem ist diese Untersuchungsmethode stark abhängig von der Compliance des Patienten und der Erfahrung des Untersuchers (45, 53).

2.12 Invasive Verfahren zur Fibrosediagnostik

2.12.1 Leberbiopsie

Die Leberbiopsie ist ein Standardverfahren zur Diagnostik von Lebererkrankungen. Bei der Leberbiopsie erfolgt die Probeentnahme perkutan unter Ultraschall- oder CT-Kontrolle oder auch ohne Bildgebung nach der Menghini-Methode. Dabei wird nach örtlicher Betäubung mittels einer Punktionskanüle eine Gewebeprobe des rechten Leberlappens gewonnen. Für die histologische Beurteilung wird das Lebergewebe in Form eines mindestens 25 mm langen Zylinders entnommen. Um den Grad der Fibrotisierung histologisch zu klassifizieren gibt es verschiedene Einteilungen, wie den METAVIR Score, Ishak Score, Knodell Score oder Desmet & Scheuer Score; während der METAVIR Score und der Ishak Score am häufigsten verwendet werden [siehe Abb.4]. Der METAVIR Score berücksichtigt neben dem Grad der Fibrotisierung auch die Entzündungsaktivität im Gewebe. Dabei steht F=0 für keine

Fibrose, F=1 geringgradige Fibrose, F=2 signifikante Fibrose, F=3 eine höhergradige Fibrose und F=4 Zirrhose [siehe Abb.5] (44, 45).

Fibrose-score	Ishak Score	Knodell Score	Desmet&Scheuer
F0	Keine Fibrose	keine Fibrose	Keine Faservermehrung
F1	Faservermehrung einiger Portalfelder mit oder ohne kurze Septen	Portale Faservermehrung	Portale Faservermehrung, keine Septen
F2	Faservermehrung der meisten Portalfelder mit oder ohne kurzen Septen	n.d	Inkomplette oder komplette portoportale Septen, erhaltene Architektur
F3	Portale Faservermehrung mit portoportal Septen	Portoportale oder Portozentrale Septenbildung	Septenbildende Faservermehrung mit Architekturstörung
F4	Portale Faservermehrung mit ausgeprägten portoportal oder portozentralen Septen	Zirrhose	Wahrscheinliche oder definitive Zirrhose
F5	Ausgeprägte Septenbildung (portoportal oder portozentral) mit einzelnen Knoten (imkomplette Zirrhose)	n.d	n.d
F6	Wahrscheinliche oder definitive Zirrhose	n.d	n.d

Abbildung 4: Histologische Klassifizierung der Leberfibrose nach Ishak Score, Knodell Score und Desmet & Scheuer(44), n.d.= nicht definiert

Die histologische Beurteilung einer Leberfibrose wird in der Literatur mit einer Fehlerquote von mehr als 20% angegeben. Bei der Probegewinnung wird ein Leberareal von der Größe von 1/50.000 der gesamten Leber erfasst. Dieses invasive Verfahren geht mit verschiedenen Komplikationen einher: wie der Gefahr von Infektionen, Schmerzen an der Injektionsstelle, Pneumothorax, Nachblutung oder Verletzung benachbarter Organe wie zum Beispiel der Gallenblase, Niere oder Lunge. Vor allem bei leberkranken Patienten, die ohnehin Gerinnungsstörungen aufweisen, ist das Risiko einer Nachblutung groß. Bei Vorliegen eines

Blutungsrisikos oder eines ausgeprägten Aszites ist eine Leberbiopsie kontraindiziert. Aufgrund ihrer Invasivität ist die Leberbiopsie für eine Verlaufskontrolle und für die Durchführung an pädiatrischen Patienten ungeeignet (9) (44, 45).

Histologie	Fibrosescore	Entzündungsaktivität	Aktivitätsscore
Keine Fibrose	F0	keine Aktivität	A0
Portale Faservermehrung, keine Septen	F1	milde Aktivität	A1
Portale Faservermehrung mit vereinzelt Septen	F2	moderate Aktivität	A2
Zahlreiche Septen ohne Zirrhose	F3	schwere Aktivität	A3
Zirrhose	F4		

Abbildung.5 Histologische Klassifizierung und Aktivitätsscore (A0-A3) der Leberfibrose nach dem Metavir System(9)

3. Patienten und Methodik

3.1 Patienten

Für diese Querschnittstudie wurden im Zeitraum von Juli 2015 bis Januar 2016 Patienten aus Deutschland und der Schweiz in die Villa Metabolica, die Sektion für angeborene Stoffwechselerkrankungen im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz, einbestellt. Die Studie erhielt von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz ein positives Votum. Alle Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und unterzeichneten eine schriftliche Einwilligungserklärung. Bei minderjährigen Patienten wurde die Einwilligung der Eltern beziehungsweise des Vormunds eingeholt.

Insgesamt nahmen an der Studie 15 Patienten (8 weiblich, 7 männlich) teil. Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen dem 7. und 45. Lebensjahr (Mittelwert 22,7 Jahre). 5 Patienten waren unter 18 Jahre alt.

Einschlusskriterien waren eine genetisch und enzymatisch gesicherte Niemann-Pick Typ B Erkrankung und eine Splenomegalie. Ausschlusskriterien waren: Alter unter 6 Lebensjahre, akute Infektionen und neurologische Auffälligkeiten, wie zum Beispiel: eine periphere Neuropathie, Pyramidenbahnzeichen und kognitive Defizite.

Bei allen Studienteilnehmern wurde nach einer ausführlichen Anamnese eine körperliche Untersuchung, eine Blutentnahme, eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens, eine Lungenfunktionsprüfung, eine DLCO-Untersuchung und eine ARFI-Elastographie Untersuchung der Leber und der Milz durchgeführt. Hierbei erfolgte die ARFI-Elastographie durch zwei erfahrene Kinderradiologen. Aufgrund eingeschränkter Kooperationsfähigkeit war die Durchführung der ARFI-Elastographie bei 3 Patienten nicht möglich, weshalb diese aus der Studie ausgeschlossen wurden.

Der Phänotyp der Patienten wurde mit dem jeweiligen Genotyp sowie der individuellen Rest-Enzymaktivität korreliert (8). Der Genotyp der Patienten wurde in drei Schweregrade eingeteilt. Somit konnten Patienten mit einem milden Genotyp, moderaten Genotyp und schweren Genotyp voneinander unterschieden werden. Die Patienten, die homozygote Träger von zwei milden Typ B Mutationen waren, wurden dem milden Genotyp zugeordnet. Die homozygoten Träger von zwei intermediären

Typ B Mutationen wurden dem moderaten Genotyp, und Träger einer Typ A Mutation dem schweren Genotyp zugeordnet.

3.2 Anamnese und körperliche Untersuchung

Zur Erhebung der aktuellen und der Eigen- Anamnese wurde bei allen Patienten ein spezieller Morbus Niemann-Pick Typ B Anamnesebogen verwendet. Hierbei wurde vor allem ermittelt, ob die Patienten eine Infektion der oberen Luftwege, Neigung zu Infektionen, Hämatomen und Blutungen haben. Außerdem wurden die Patienten nach gastrointestinalen Beschwerden, psychomotorischen oder neurologischen Auffälligkeiten und nach Knochenschmerzen befragt. Weitere Zusatzpunkte des Anamnesebogens waren die Medikamentenanamnese, Sozialanamnese und die Frage nach bekannten Allergien. Im Anschluss an die Anamnese wurde das Körpergewicht, die Körpergröße, der Body-Mass-Index, die Krankheitsdauer sowie das Alter zur Diagnosestellung der Patienten bestimmt.

3.3 Klinische Untersuchung

Bei allen Teilnehmern wurde eine internistische und neurologische Untersuchung durchgeführt. Bei der Inspektion wurde besonders auf Asziteszeichen, Leberhautzeichen, Ikterus und Petechien geachtet. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurde die Vergrößerung der Leber und Milz durch eine beidhändige Palpation, eine Perkussion und eine Kratzauskultation eingeschätzt (37). Um das Ausmaß der Milzgröße zu beschreiben, wurden drei Kategorien gebildet. Die erste Gruppe bildeten Patienten bei denen die Milz bis zum Bauchnabel vergrößert war. In die zweite Gruppe wurden Patienten eingeteilt, deren Milz bis über den Bauchnabel reichte; und in die letzte Gruppe wurden diejenigen Patienten eingeteilt, deren Milz bis in das kleine Becken reichte. Die genaue Größe der Leber und Milz wurde mit anschließender Ultraschallmessungen bestimmt.

3.4 Laboruntersuchung

Bei allen Teilnehmern erfolgte eine Blutentnahme in nüchternem Zustand. Dabei wurden Laborwerte für die Evaluation der Lebersyntheseleistung und für die Leberfunktion erhoben; bestimmt wurden die Transaminasen ALT und AST, die

Cholinesterase, das Albumin, die Cholestaseparameter gamma-GT (γ GT), Alkalische Phosphatase, Bilirubin, die Lipoproteine HDL-/ LDL- Cholesterin, Gesamt-Cholesterin und die Triglyzeride. Weitere Laborparameter waren die Gerinnungsparameter, der Eisenstatus und ein großes Blutbild. Bei einer Erhöhung des Gesamtbilirubins wurde zusätzlich das indirekte Bilirubin bestimmt. Die molekulargenetische Untersuchung zum Nachweis einer Niemann-Pick Erkrankung wurde bereits bei Diagnosestellung veranlasst und diese Daten wurden für die Auswertung herangezogen (63, 64). Zudem wurde die Chitotriosidase Aktivität, die ein bereits bekannter Marker für lysosomale Speichererkrankungen ist, im Plasma durch eine fluorimetrische Analyse bestimmt (1).

3.5 Ultraschalluntersuchung

Mittels einer Sonographieuntersuchung des Abdomens wurden strukturelle Veränderungen und die genaue Größe von Leber und Milz der Probanden erfasst. Hierbei wurde Echogenität, Form und Struktur der Leber und Milz mit der Sonographie und der Pfortaderfluss und die Pfortaderflussgeschwindigkeit mit farbcodierter Dopplersonographie beurteilt. Eine inhomogene Echostruktur des Leberparenchyms, eine unregelmäßige Leberoberfläche und eine Rarefizierung der Lebergefäße können ein Hinweis für eine Leberzirrhose sein. Weiterhin ist die Bildung von Kollateralgefäßen und der Aszitesnachweis für eine Leberzirrhose kennzeichnend (48).

Die Lebergröße wurde an der vorderen Axillarlinie gemessen und mit Referenzwerten nach der Körpergröße, die in Literaturquellen angegeben werden, verglichen [siehe Abb.6] (65). Der Milzdurchmesser wurde durch eine optische Achse vom oberen Pol zum unteren Pol gemessen und den standardisierten Normwerten nach Geschlecht und Alter gegenübergestellt [siehe Abb. 7] (66, 67). Außerdem wurde bei allen Teilnehmern der Pfortaderfluss und die Pfortaderflussgeschwindigkeit bestimmt, um eventuelle Veränderungen festzustellen; wie eine Verminderung der Flussgeschwindigkeit oder sogar Flussumkehr und Pendelfluss, die eine Folge einer portalen Hypertension im Rahmen einer Leberzirrhose sein können (49).

Körpergröße in cm	MW - 2s in cm	Mittelwert in cm	MW + 2s in cm
<55 cm	3,4	5,5	7,6
55-70 cm	4,5	6,6	8,7
71-85 cm	5,5	7,2	8,9
86-100 cm	6	7,7	9,4
101-110 cm	6,8	8,7	10,7
111-120 cm	6,6	8,7	10,8
121-130 cm	7,4	9,4	11,4
131-140 cm	8,6	10	11,4
141-150 cm	8,5	10,4	12,4
>150 cm	9,5	11,4	13,2

Abbildung.6 Körperlängenabhängige Normwerte für die Lebergröße, gemessen in der vorderen Axillarlinie(65),modifiziert 2s= zwei Standardabweichungen, MW= Mittelwert

Alter und Geschlecht	Mittelwert (cm)	Std
6-8 Jahre		
w	8,2	0,99
m	8,9	0,91
8-10 Jahre		
w	8,7	0,92
m	9	1,02
10-12 Jahre		
w	9,1	1,09
m	9,8	1,05
12-14 Jahre		
w	9,8	1,02
m	10,2	0,81
14-17 Jahre		
w	10,3	0,69
m	10,7	0,9

Abbildung.7 Geschlechts- und Altersabhängige Normwerte für die bipolare Milzlänge (66), modifiziert, Std= Standardabweichung, m=männlich, w=weiblich

3.6 ARFI-Elastographie

Die ARFI-Elastographie wurde zur Erfassung fibrotischer Veränderungen an Leber und Milz mittels Siemens Acuson S3000 Ultraschallsystem mit einem konvexen Ultraschallkopf von 6 MHz durchgeführt (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Die Patienten befanden sich hierfür in Rückenlage, ihr rechter bzw. linker Arm war in maximaler Abduktionsstellung und sie wurden dazu gebeten, ihren Atem anzuhalten. Diese Körperhaltung ermöglicht eine bessere Beurteilung der Untersuchungsergebnisse, da dies zu einer Ausweitung des Interkostalraumes und zu einer Verminderung der Organüberlagerung führt (51). Die Untersuchungen erfolgten an der Milz an zwei Stellen, jeweils am unteren und am oberen Pol. An der Leber wurde die Untersuchung am Lebersegment 5,6 und 8 (LS5, LS6 und LS8) durchgeführt. Die Untersuchung der Leber beschränkte sich hierbei auf den rechten Leberlappen, da dieser für die Elastographie Untersuchung geeigneter ist und in früheren Studien für die Anwendung empfohlen wurde (68). Während der Untersuchung wurde eine Messtiefe von 6 cm unter der Hautoberfläche eingehalten. Es wurden mindestens 5 valide Messungen durchgeführt, von denen der Mittelwert und die zugehörigen Standardabweichungen ermittelt wurden. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Impulswellen wurde in der Einheit m/s gemessen. Die Elastographiewerte der Leber wurden mit altersbezogenen Referenzwerten verglichen (53). Dabei wurde eine Scherwellengeschwindigkeit über 1,24 m/s als eine beginnende Gewebeversteifung der Leber bewertet. Die Scherwellengeschwindigkeit der Milz konnte nur mit Normwerten verglichen werden, ohne das Alter der Patienten zu berücksichtigen (52). Bei der Auswertung der Elastographiewerte der Milz lag der Grenzwert für eine Fibrosierung bei über 2,26 m/s. Die Elastographieuntersuchung wurde bei drei Studienteilnehmern aufgrund mangelnder Kooperation abgebrochen. Daten dieser Patienten wurden nicht in die Auswertung der Sonographie, Elastographie und DLCO-Untersuchung aufgenommen.

3.7 Statistik

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung der erhobenen Messergebnisse erfolgte mit SPSS Version 23 (Statistical Package for the Social Sciences). Vor der statistischen Auswertung der Ergebnisse wurde die Beratung eines Statistikers des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und

Informatik eingeholt. Für die Berechnung einer möglichen Korrelation zwischen zwei Variablen wurde der Pearson und Spearman Korrelationskoeffizient ermittelt. Für normalverteilte Variablen war der Pearson Korrelationskoeffizient entscheidend und für nicht nominalverteilte Variablen der Spearman Korrelationskoeffizient. Ein Korrelationskoeffizient von unter $r=0,2$ zeigte eine schwache Korrelation, ein Korrelationskoeffizient zwischen $r=0,2$ bis $r=0,4$ eine niedrige Korrelation und ein Korrelationskoeffizient zwischen $r=0,4$ bis $r=0,7$ eine mäßige Korrelation an. Eine hohe Korrelation war bei einem Korrelationskoeffizient zwischen $r=0,7$ bis $r=0,9$ und eine sehr hohe Korrelation bei Werten über $r=0,9$ vorhanden. Bei p-Werten unter $0,05$ wurden die Korrelationen als statistisch signifikant bewertet.

Die ermittelten signifikanten Ergebnisse wurden mit Hilfe von Streudiagrammen graphisch dargestellt. Dabei wurde die x- und y-Achse mit den Variablen beschriftet, die eine signifikante Korrelation in den Ergebnissen anzeigten. Um den Zusammenhang zwischen den Variablen hervorzuheben, wurde zusätzlich eine fiktive Achse hergestellt. Für die graphische Darstellung der Korrelation von Genotyp und Elastographiewerten wurden Boxplots verwendet. In der Graphik wurden Ausreißer mit einem Kreis oder Sternchen versehen.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Anamnese und körperlichen Untersuchung

Die meisten Patienten klagten über gastrointestinale Beschwerden (7 von 15), gesteigerte Blutungsneigung wie Epistaxis (7 von 15) oder Hämatomneigung (6 von 15), eine erhöhte Infektneigung (5 von 15) und über neurologische Auffälligkeiten (3 von 15) [siehe Abb.8].

Zu den neurologischen Symptomen gehörten Areflexie (2 von 15), Parästhesien (1 von 15), Ataxie (2 von 15) und Gangunsicherheit (2 von 15). Daneben wurden bis auf Kopfschmerzen (2 von 15) die sekundäre Amenorrhoe, Gelenkschmerzen und Müdigkeit nur bei jeweils einem Patienten beschrieben. Für das Diagnosealter wurde ein Mittelwert von 14 Jahren (Wertebereich: 2-25 Jahre) berechnet.

Patient	Geschlecht	Alter	Symptome
1	m	24	Epistaxis, GI Beschwerden
2	m	27	Epistaxis, GI Beschwerden, Infektneigung
3	m	31	
4	m	15	Hämatomneigung
5	w	17	
6	w	12	Epistaxis, Hämatomneigung
7	w	25	Epistaxis, GI Beschwerden, Infektneigung, neurologische Symptome
8	m	37	Epistaxis, Hämatomneigung
9	m	18	
10	w	14	Epistaxis, Hämatom, GI Beschwerden, Infektneigung
11	m	28	Epistaxis, Hämatom, GI Beschwerden, neurologische Symptome
12	w	19	Infektneigung
13	w	45	GI Beschwerden, Infektneigung, neurologische Symptome
14	w	7	Epistaxis, GI Beschwerden, Infektneigung
15	w	22	Hämatomneigung

Abbildung. 8 Patientendaten und klinische Symptome der untersuchten NPD Typ B Patienten, (GI Beschwerden: gastrointestinale Beschwerden), m=männlich, w=weiblich

Der Mittelwert für das Körpergewicht lag bei 65 kg (Wertebereich: 17,2-95 kg), für die Körpergröße bei 1,61 m (Wertebereich: 1,07-1,93 m) und für den Body Mass Index (BMI) bei 23,7 kg/m² (Wertebereich: 15-29,3 kg/m²). In Bezug auf die Perzentilenkurven hatte ein Patient einen niedrigen BMI und ein niedriges Körpergewicht und 3 Patienten hatten eine erniedrigte Körpergröße. Von den insgesamt 15 Patienten waren 5 Patienten übergewichtig.

4.2 Ergebnisse der Laboruntersuchungen

8 von 15 Patienten hatten eine erhöhte AST Konzentration (Median: 34 U/L, Wertebereich: 19-94 U/L) und 6 von 15 Patienten eine erhöhte ALT Konzentration (Median: 28U/L, Wertebereich: 11-77 U/L). Das Gesamtbilirubin (Median: 1.33mg/dl, Wertebereich: 0,52-3,99 mg/dl) war bei 8 von 15 Patienten, das unkonjugierte Bilirubin und γ GT bei jeweils einem Patienten erhöht.

Die Parameter für die Lebersyntheseleistung wie die Cholinesterase, das Albumin, das Gesamteiweiß, der Quick-/ und INR-Wert, das Fibrinogen und Antithrombin III waren bei allen Patienten normwertig. Die HDL-Cholesterin Konzentration war bei 12 von 15 Patienten erniedrigt mit einem Median von 28 mg/dl (Wertebereich: 13-50 mg/dl), die Triglyceride waren bei 8 von 15 Patienten erhöht (Median: 150mg/dl, Wertebereich: 84-379 mg/dl), das Gesamtcholesterin bei 6 von 15 Patienten (Median: 246 mg/dl, Wertebereich:103-393 mg/dl) und das LDL- Cholesterin bei 4 von 15 Patienten (Median: 137 mg/dl, Wertebereich: 54-290 mg/dl).

Eine Thrombozytopenie zeigte sich bei 10 von 15 Patienten (Medianwert131/nL, Wertebereich: 52-222/nL). Des Weiteren wurde bei 7 von 15 Patienten eine Leukopenie, mit einem Median von $4,96 \times 10^9/l$ und einem Wertebereich von $2,08-7,66 \times 10^9/l$, festgestellt. Bei einem Patienten wurde eine normozytäre normochrome Anämie diagnostiziert. Eine verlängerte aPTT von 41,3 sec wurde bei einem Probanden beobachtet. Die Spiegelkonzentration von Ferritin im Serum war bei insgesamt 2 von 15 Patienten erhöht (Medianwert 80ng/ml, Wertebereich: 17-344ng/ml). Alle anderen Laborparameter und Koagulationswerte waren unauffällig. Alle Studienteilnehmer hatten eine erhöhte Chitotriosidase Aktivität im Plasma (Median: 1356nmol/h/ml, Wertebereich: 244-4243nmol/h/ml). Diese ergab eine signifikante negative Korrelation zum HDL-Cholesterin ($r = -0,72$, $p < 0,01$).

Nach der molekulargenetischen Untersuchung wurden insgesamt 6 Patienten dem milden Genotyp, 7 Patienten dem moderaten Genotyp und 2 Patienten dem schweren Genotyp zugeordnet [siehe Abb.9].

Genotyp	Allel 1 c_DNA	Allel 1 Protein	Allel 2 c_DNA	Allel 2 Protein
1	c.1355T>C	L452P	c.1795G>A	A601T
1	c.1117C>T	P373S	c.1780_1782delACT	T594del
2	c.730G>A	G244R	c.15454C>T	A497V
2	c.880C>A	Q294K	c.750C>A	S250R
2	c.416C>T	L139P	c.1522G>A	G508R
2	c.416C>T	L139P	c.416T>C	L139P
2	c.416C>T	L139P	c.416T>C	L139P
2	c.1177T>G	W393G	c.1177T>G	W393G
2	c.880C>A	Q294K	c.880C>A	Q294K
3	c.1492C>T	R498C	c.872G>A	R291H
3	c.872G>A	R291H	c.880C>A	Q294K
3	c.872G>A	R291H	c.880C>A	Q294K
3	c.1829_1831delGCC	R610del	c.1829_1831delGCC	R610del
3	c.872G>A	R291H	c.750C>A	S250R
3	c.872G>A	R291H	c.750C>A	S250R

Abbildung 9: Einteilung der Patienten anhand der Genetik in drei Schweregrade,
1= schwerer Genotyp, 2= moderater Genotyp, 3= milder Genotyp

4.3 Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung und Lungenuntersuchung

Für die sonographische Beurteilung der Leber-/ und Milzgröße der Patienten wurden z-Scores berechnet. Der z-Score für die Lebergröße lag zwischen -1,52 und 1,67 und der z-Score für den Milzdurchmesser zwischen -1,35 und 1,68. Die Lebergröße war in der Ultraschalluntersuchung im Vergleich zu größenabhängigen Normwerten bei 14 Patienten vergrößert und der Milzdurchmesser im Vergleich zu geschlechts- und altersabhängigen Normwerten bei allen Patienten erhöht.

Der Pfortaderfluss richtete sich anterograd und zeigte keinerlei Pathologien. Der Mittelwert der Pfortaderflussgeschwindigkeit lag bei 26 cm/s (Wertebereich: 15-42,1 cm/s) und war bei 3 von 15 Patienten erhöht. Bei diesen 3 Patienten waren in der Ultraschalluntersuchung nur bei einem Zeichen einer Leberzirrhose sichtbar. In der sonografischen Untersuchung der Leber wurde bei 3 von 15 Patienten eine erhöhte Leberechogenität, bei einem Patienten zusätzlich zur erhöhten Leberechogenität

eine hepatische Kalzifizierung nachgewiesen. Nur bei einem Patienten stellte sich eine verminderte Leberechogenität dar. Das Milzparenchym war in der sonographischen Untersuchung bei allen Patienten unauffällig homogen und echoarm.

Für den z-score der Lebergröße wurden folgende signifikante Korrelationen verzeichnet: Chitotriosidase Aktivität ($r=0,61$, $p=0,02$), Cholinesterase ($r=-0,61$, $p=0,02$), Thrombozyten ($r=-0,65$, $p=0,01$) und HDL-Cholesterin ($r=-0,51$, $p<0,05$).

Der z-Score für den Milzdurchmesser wies eine signifikante Korrelation zu den Serumkonzentrationen von HDL Cholesterin ($r=-0,6$, $p=0,02$), Plasma-Chitotriosidase-Aktivität ($r=0,87$, $p=0,01$), zur Cholinesterase ($r=-0,61$, $p=0,02$), sowie zu Hämoglobin ($r=-0,55$, $p=0,04$) und Thrombozytenzahlen ($r=-0,84$, $p=0,01$) auf. Hierbei wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Thrombozyten und der Milzgröße nachgewiesen, die für die Elastographiewerte der Milz ausblieben.

Bei der Lungenfunktionsprüfung war eine verminderte FVC (Wertebereich: 48,1-134,2%) bei insgesamt 3 von 15 Patienten nachweisbar. Bei 2 von 15 Patienten zeigte sich eine eingeschränkte FEV1 (Wertebereich: 70,5-146,3%) und bei 1 von 15 Patienten ein erniedrigter FEV1/FVC-Wert (Wertebereich: 0,65-1,17). Die DLCO Untersuchung ergab bei insgesamt 5 Patienten auffällige Werte (Wertebereich: 36,3-107,4%).

4.4 Ergebnisse der ARFI-Elastographie

In dieser Studie hatten insgesamt 11 von 12 Patienten, verglichen zu altersbezogenen Referenzwerten, erhöhte Elastographiewerte für die Leber und somit Zeichen einer beginnenden Fibrosierung. Davon waren bei 8 Patienten die Elastographiewerte in allen drei untersuchten Lebersegmenten (LS5, LS6 und LS8) erhöht. Bei einem Patienten waren zwei Lebersegmente (LS5 und LS8) und bei 2 Patienten nur das Lebersegment LS5 betroffen.

Der berechnete Mittelwert für die Scherwellengeschwindigkeit war für das LS5 2,45m/s (Wertebereich: 1,17-4,29m/s), für das LS6 2,03m/s (Wertebereich: 1,01-4,11m/s) und für das LS8 1,96m/s (Wertebereich: 1,1-3,93m/s); dabei lag die mittlere Differenz für das LS5 bei 1,35 m/s, für LS 6 bei 0,93 m/s und für LS8 bei 0,86 m/s.

Bei einigen chronischen Lebererkrankungen sind für die ARFI-Elastographie Grenzwerte für die Schwere der Leberfibrose verfügbar. Wenn man diese Werte auf die Niemann-Pick Typ B Patienten überträgt, ist eine Einteilung in verschiedene Schweregrade möglich. Hierbei läge bei einem Patienten keine Fibrose F=0 vor. Bei insgesamt 6 Patienten läge ein Fibrosegrad von F1-F2 vor und bei insgesamt 5 Patienten der Fibrosegrad 3-4.

Die Elastographiewerte für die Milz waren bei allen 12 Patienten sowohl im oberen als auch im unteren Pol auffällig. Der Mittelwert für die Elastographiewerte der Milz war für den oberen Pol SP1 3,07 m/s (Mittelwert: 2,53-4,47) und für den unteren Pol SP2 2,92 m/s (Mittelwert 2,3-4,04). Die Messtiefe, die eingestellt wurde, war für den LS5 im Bereich zwischen 2,6-4,6 cm, für den LS6 zwischen 3,3-6,0 cm, für den LS8 zwischen 2,8-5,4 cm, für den oberen Pol der Milz SP1 zwischen 3,2-6,0 cm und für den unteren Pol der Milz SP2 zwischen 3,3-5,8 cm.

Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Genotyp der Erkrankung und den Elastographiewerten der Leber und Milz belegt werden [siehe Abb.10A,10B]. Diese war für den LS5 ($r=0,86$, $p=0,01$), für den LS6 ($r=0,9$, $p=0,01$), für den LS8 ($r=0,9$, $p=0,01$), für den SP1 ($r=0,66$, $p=0,02$) und für SP2 ($r=0,77$, $p=0,01$) [siehe Abb.11].

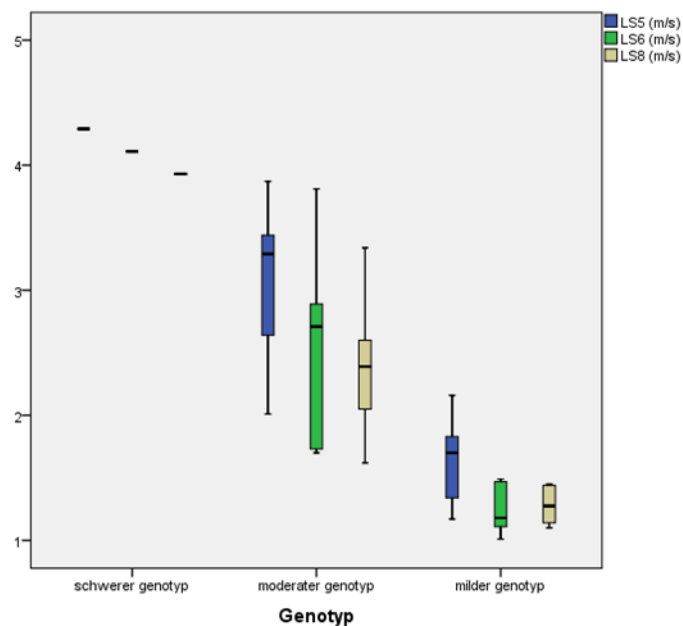


Abb.10A Einteilung der Gewebeelastizität der Leber anhand des Genotyps des NPD, Elastographiewerte der Leber sind umso größer, je schwerer der Genotyp ist

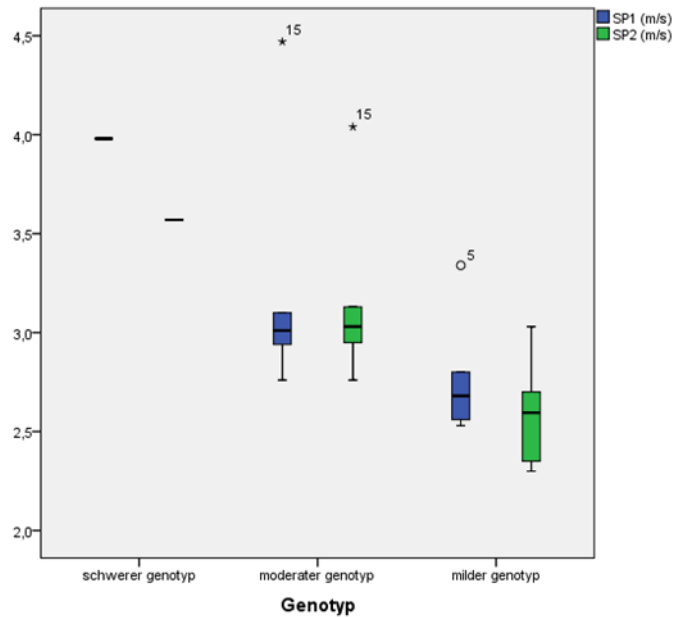


Abb.10B: Einteilung der Milzfibrose anhand des Genotyps der Niemann-Pick Erkrankung, je schwerer der Genotyp, desto höher die ARFI-Elastographiewerte der Milz

Die Elastographiewerte der Milz zeigten eine signifikante Korrelation zur Chitotriosidase Aktivität in SP2 ($r= 0.66, P=0,02$) und zur Körpergröße in SP2 ($r=0,61, p=0,04$). Zu allen anderen Laborwerten und Parametern konnte keine signifikante Korrelation zur Gewebeelastizität der Milz nachgewiesen werden.

Die Elastographiewerte für das Lebersegment 5 wiesen eine signifikante Korrelation zur Körpergröße, AST, Triglyzerid-/ Gesamtcholesterin-/ LDL-Cholesterin-Serumkonzentrationen sowie zur Chitotriosidase Aktivität auf [siehe Abb. 12,14]. Für das Lebersegment 6 wurde eine signifikante Korrelation der Elastographiewerte zum Z-Score der Lebergröße, den Serumkonzentrationen von AST, ALT, Triglyzeriden, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin sowie zur Chitotriosidase Aktivität berechnet [siehe Abb.12, 14]. Die Elastographiewerte im Lebersegment 8 korrelierten mit dem Z-Score der Lebergröße, den Serumkonzentrationen von AST, ALT, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und mit der Chitotriosidase Aktivität [siehe Abb.12, 14].

Genotyp	LS5	Std	LS6	Std	LS8	Std	SP1	Std	SP2	Std
3	1,17	0,19	1,01	0,05	1,18	0,09	3,34	0,37	2,35	0,23
3	1,34	0,18	1,24	0,11	1,14	0,13	2,7	0,21	2,3	0,28
3	1,67	0,35	1,47	0,09	1,37	0,12	2,66	0,19	2,7	0,15
3	1,73	0,14	1,12	0,08	1,45	0,1	2,8	0,56	2,59	0,16
3	1,83	0,41	1,11	0,08	1,1	0,08	2,53	0,32	2,6	0,36
3	2,16	0,95	1,49	0,36	1,44	0,26	2,56	0,22	3,03	0,4
2										
2										
2	2,01	0,77	1,73	0,91	2,05	0,57	2,76	0,43	2,95	0,37
2	2,64	0,36	2,89	0,52	2,39	0,37	3,01	0,54	2,76	0,18
2	3,29	0,81	2,71	0,92	1,62	0,29	3,1	0,75	3,13	0,51
2	3,44	0,94	3,81	0,72	3,34	0,39	4,47	0,24	4,04	0,46
2	3,87	0,48	1,7	0,46	2,6	1,11	2,94	0,32	3,03	0,5
1										
1	4,29	0,58	4,11	0,33	3,93	0,73	3,98	0,58	3,57	0,9

Abb. 11 Elastographiewerte der Leber und Milz aller Patienten geordnet nach dem Genotyp, 1= schwerer Genotyp, 2= moderater Genotyp, 3= milder Genotyp, Std= Standardabweichung, LS5= Lebersegment 5, LS6= Lebersegment 6, LS8= Lebersegment 8, SP1= oberer Pol der Milz, SP2= unterer Pol der Milz

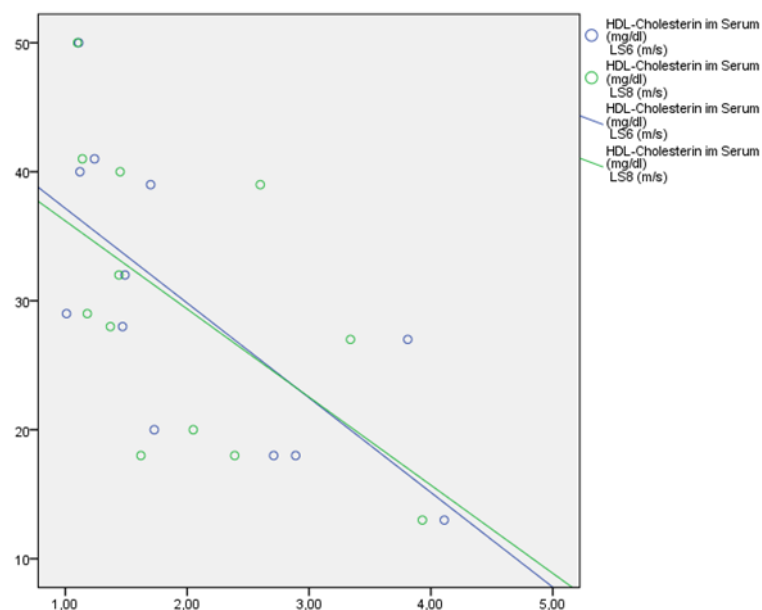


Abbildung 12: Korrelation des HDL-Cholesterins zu der Gewebesteifigkeit der Leber, je fibrotischer das Lebergewebe, desto niedriger die Serumkonzentration des HDL-Cholesterins

Außerdem wurde zwischen den erhobenen Elastographiewerten und den Lungenfunktionsparametern eine negative Korrelation ermittelt; vor allem zum FEV1 (=Einsekundenkapazität) im LS6 ($r = -0,76$, $p = 0,01$) und im LS8 ($r = -0,66$, $p = 0,03$) [siehe Abb.13]. Für die Vitalkapazität ($r = -0,66$, $p = 0,03$) und auch für die DLCO-Ergebnisse ($r = 0,62$, $p = 0,04$) konnte eine negative Korrelation nur in Bezug auf das Lebersegment 6 gefunden werden. An den anderen Lebersegmenten wurde keine Relation zu diesen Lungenfunktionsparametern festgestellt.

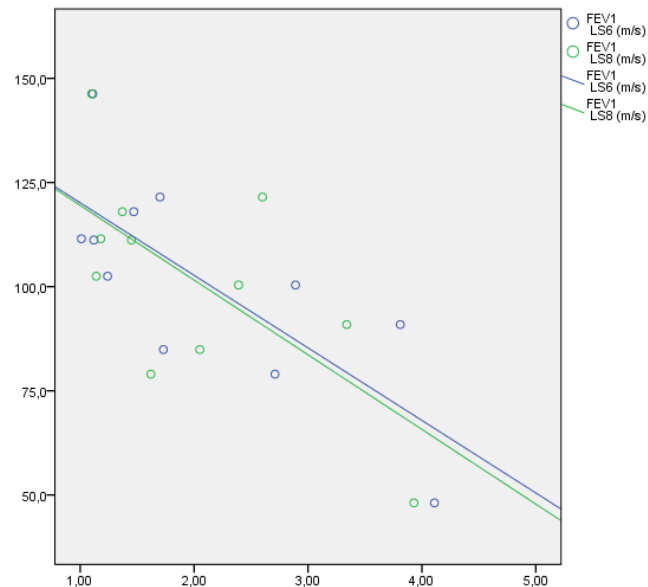


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen FEV1 und dem Lebersegment 6 und 8, je fibrotischer das Lebergewebe, desto niedriger ist die Einsekundenkapazität

	Genotyp	Körpergröße	Chitotriosidase	GOT	GPT	Gesamtcholesterin	LDL	HDL	TG	Lebergr	FEV1
LS5	$r=0,86$	$r=0,72$	$r=0,64$	$r=0,87$		$r=0,83$	$r=0,65$		$r=0,66$		
	$p=0,01$	$p=0,01$	$p=0,03$	$p=0,01$		$p=0,02$	$p=0,02$		$p=0,02$		
LS6	$r=0,9$		$r=0,78$	$r=0,9$	$r=0,8$	$r=0,62$	$r=0,69$	$r=0,8$	$r=0,76$	$r=0,63$	$r=-0,76$
	$p=0,01$		$p=0,01$	$p=0,01$	$p=0,01$	$p=0,03$	$p=0,01$	$p=0,01$	$p=0,01$	$p=0,03$	$p=0,01$
LS8	$r=0,9$		$r=0,66$	$r=0,94$	$r=0,65$	$r=0,69$	$r=0,78$	$r=0,7$		$r=0,59$	$r=-0,66$
	$p=0,01$		$p=0,02$	$p=0,01$	$p=0,02$	$p=0,01$	$p=0,01$	$p=0,01$		$p=0,05$	$p=0,03$
SP1	$r=0,66$										
	$p=0,02$										
SP2	$r=0,77$	$r=0,61$	$r=0,66$								
	$p=0,01$	$p=0,04$	$p=0,02$								
Lebergr			$r=0,61$					$r=-0,51$			
			$p=0,02$					$p=0,05$			
Milzgr			$r=0,87$					$r=-0,6$			
			$p=0,01$					$p=0,02$			

Abbildung 14: Korrelationstabelle,
Lebergr= Lebergröße, Milzgr=Milzgröße, TG=Triglyzeride

5. Diskussion

5.1 ARFI-Elastographie

In dieser Studie wurde die ARFI-Elastographie zur Auswertung der Leber- und Milzfibrose bei Morbus Niemann-Pick Typ B Patienten erstmals durchgeführt. Soweit bekannt, wurde die ARFI-Elastographie noch nicht für die Untersuchung von Leber- und Milzfibrose bei NPD Patienten angewendet. Für deren Diagnostik erfolgt im klinischen Alltag die Durchführung einer Ultraschalluntersuchung und bioptische Verfahren. Bei Niemann-Pick Typ B Patienten konnte für die Leber als auch für die Milz im Rahmen dieser Studie eine verminderte Gewebeelastizität mittels ARFI-Elastographie nachgewiesen werden.

Für die Evaluation der Leberfibrose bei chronischen Lebererkrankungen ist die US-Elastographie ein bereits etabliertes Untersuchungsverfahren, das den Nachweis von histopathologischen Veränderungen der Leber und auch der Milz ermöglicht (50, 69-71). Aktuelle Studien zeigen, dass die US-Elastographie auch zur Untersuchung der Schilddrüse, des Pankreas, der Nieren und der Prostata herangezogen werden kann (72-75). Die Vorteile dieser Untersuchungsmethode liegen darin, dass diese nicht-invasiv, schnell durchführbar, wiederholbar und für den Patienten völlig schmerzfrei ist (45). Dieses non-invasive Verfahren kann die Durchführung einer Leberbiopsie ersetzen, die aufgrund ihrer Invasivität die Gefahr einer Infektion oder Nachblutung zur Folge haben kann. Die Wahrscheinlichkeit, an einer Leberbiopsie zu sterben liegt zwischen 0,1-1%. Die Leberbiopsie ist nicht nur durch die genannten Komplikationen, sondern auch wegen der eingeschränkten Beurteilbarkeit der gesamten Leber kein optimales Verfahren (45). Das untersuchte Lebergewebe ist hierbei um das 100-fache geringer als bei der transienten Elastographie. Das schränkt die Aussagekraft einer Leberbiopsie ein, wenn man davon ausgeht, dass die Leberfibrose nicht auf das gesamte Lebergewebe kontinuierlich verteilt ist (9) (44, 45).

Dafür scheint die ARFI-Elastographie unter den US-Elastographieverfahren eine geeignete Methode zu sein. Die ARFI-Elastographie kann im Gegensatz zur transienten Elastographie auch bei Patienten mit Adipositas, Aszites und bei Patienten mit einem schmalen Interkostalraum angewandt werden. Die manuelle Auswahl des Messfeldes "region of interest" unter B-Bild sonographischer Sicht

beugt Messfehler vor und vereinfacht die Durchführung der Elastographie für den Untersucher (45, 53). Die zeitgleiche Bildgebung ermöglicht es, in dem Messfeld reines Leberparenchym zu untersuchen und die Auswirkungen der Leberkapsel, der hepatischen Gefäße und Gallenwegsstrukturen auf die Messungen auszuschalten (52). Die Einbeziehung dieser Strukturen in die Messungen kann dazu beitragen, dass die Gewebeelastizität vermindert erscheint und somit falsch hohe Messwerte entstehen. Ein weiterer Vorteil der ARFI-Elastographie ist, dass der Untersucher die Messtiefe frei auswählen darf und die Untersuchungszeit im Vergleich zur transienten Elastographie um 60% kürzer ist (5). Denn anders als bei der transienten Elastographie, ist die ARFI-Elastographie in die Ultraschallgeräte miteingebaut (51).

Hiermit stellt sich die Frage, ob die ARFI-Elastographie auch eine geeignete Untersuchungsmethode zur Untersuchung der Leber und Milz bei Morbus Niemann-Pick Typ B ist.

5.1.1 ARFI-Elastographie der Leber

Bei Morbus Niemann-Pick Typ B führen fibrotische Umbauprozesse zu einer Abnahme der Gewebeelastizität und somit zu einer zunehmenden Steifheit des Lebergewebes, die sich in den erhöhten Elastographiewerten widerspiegeln. Bei der ARFI- Elastographieuntersuchung der Leber zeigten 11 von 12 Patienten erhöhte Elastographiewerte und somit eine zunehmende Gewebesteifigkeit. Zur Beurteilung der Gewebeelastizität der Leber wurden Referenzwerte der ARFI-Elastographie im gesunden Lebergewebe verwendet, die das Alter der Probanden berücksichtigten. Bei Morbus Niemann-Pick Typ B führt die Anreicherung von Sphingomyelin zu einer Hepatosplenomegalie und im weiteren Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Fibrosierung der Leber und Milz (2). In früheren Studien wurde beschrieben, dass histologisch betrachtet bei niedrigen Sphingomyelinspiegeln die Kupferzellen allein und bei höherer Sphingomyelinkonzentrationen sowohl die Kupferzellen als auch die Hepatozyten betroffen sein können (3). Hierbei konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Sphingomyelingehalt und dem Fibrosegrad der Leber hergestellt werden. Bei Morbus Niemann-Pick Typ B ist nicht nur die Anreicherung von Sphingomyelin für die Leberfibrose verantwortlich, die Cholesterinanreicherung und die toxische Wirkung des Sphingomyelins spielen für die Fibrosierung der Leber ebenfalls eine Rolle. Für die Entwicklung einer Leberfibrose oder auch einer

Leberzirrhose bei der Niemann-Pick Typ B Erkrankung werden auch Zytokine verantwortlich gemacht. Der Mangel an saurer Sphingomyelinase bei Niemann-Pick Typ B kann zu einer Zytokinerhöhung führen, was eine Beschädigung der Leberstruktur zur Folge haben kann. Eine Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen kann zu einer zunehmenden Fibrotisierung und somit zu einer Leberfunktionsstörung führen. Auch wurde in einer weiteren Studie die Überexpression des Cathepsin B für die Leberfibrose bei dieser Erkrankung verantwortlich gemacht (2, 76).

Für den sicheren Nachweis der Leberfibrose ist bei dieser Untersuchungsmethode wichtig, den optimalen Messort zu ermitteln. Frühere Publikationen bestätigten, dass man bei der ARFI-Elastographie den rechten Leberlappen zur Untersuchung bevorzugen sollte. Der rechte Leberlappen ergab in den Messergebnissen niedrigere Abweichungen, da dieser aufgrund seiner anatomischen Lage am wenigsten vom Gastrointestinaltrakt und vom Herzkreislaufsystem beeinflusst wird. Bei der Untersuchung des linken Leberlappens können aus diesem Grund falsch hohe Werte entstehen (68, 69, 77). Des Weiteren ist die Auswahl des „region of interest“ beim rechten Leberlappen aufgrund des größeren Volumens, im Gegensatz zum linken Leberlappen, einfacher. Dies kann die niedrigere Varianz des rechten Leberlappens in den Untersuchungsergebnissen begründen (53). Bei mehrfachen Wiederholungen konnte vor allem für das Lebersegment 5 und das Lebersegment 8 einheitliche Messergebnisse und eine niedrigere Varianz als zu den anderen Lebersegmenten erzielt werden.

In unserer Studie war das Lebersegment 5 in der ARFI-Elastographie das auffälligste unter den untersuchten Lebersegmenten, was sich bei insgesamt 11 Patienten zeigte. Auffälligkeiten im Lebersegment 8 waren bei 9 Patienten und im Lebersegment 6 bei 8 Patienten nachweisbar. Bei insgesamt 8 Patienten waren die Elastographiewerte an allen Lebersegmenten pathologisch. Alle Patienten, die eine erhöhte Gewebesteifigkeit im Lebersegment 6 hatten, wiesen auch an den beiden anderen Lebersegmenten LS5 und LS8 eine erhöhte Scherwellengeschwindigkeit auf. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine verminderte Gewebeelastizität im Lebersegment 6 erst in fortgeschrittenen Stadien auftritt.

Im Gegensatz dazu ergaben die Ultraschalluntersuchungen der Leber bei den meisten Teilnehmern ein homogenes Echomuster. Nur bei 3 Patienten, die allerdings auch an allen Lebersegmenten erhöhte Elastographiewerte hatten, zeigte sich in der

Ultraschalluntersuchung eine veränderte Echogenität der Leber. Eine Leberfibrose/-zirrhose konnte mittels Sonographieuntersuchung erst bei fortgeschrittener Leberbeteiligung durch die ARFI-Elastographie ermittelt werden. In der Ultraschalluntersuchung konnten Befunde einer fortgeschrittenen Leberzirrhose, wie eine höckrige Oberfläche, eine Rarefizierung der Lebergefäße und die Bildung von Kollateralgefäßen nicht erhoben werden.

Patienten mit Morbus Niemann-Pick Typ B können eine schleichende Leberfibrose und Leberzirrhose entwickeln und daran versterben, ohne deutliche Anzeichen hierfür zu haben (8, 10). Auch im Rahmen dieser Studie waren die meisten Patienten bei der klinischen Untersuchung unauffällig. Bei Morbus Niemann-Pick Typ B zählt das Leberversagen neben der Lungenbeteiligung zu den häufigsten Todesursachen (7). Deshalb ist es wichtig, bei dieser Erkrankung weitere Methoden für die Diagnostik der Leberfibrose einzuführen.

5.1.2 Fibrosegrad der Leber

In früheren Untersuchungen wurden für die ARFI-Elastographie Grenzwerte für die Schwere der Leberfibrose bestimmt. Eine Einteilung ist anhand von Grenzwerten möglich, die für Hepatitis C Patienten entwickelt worden sind (45). Hierbei wird eine Scherwellengeschwindigkeit unter 1,24 m/s als normales Lebergewebe mit dem Fibrosegrad F0 bewertet. Eine Scherwellengeschwindigkeit zwischen 1,24 m/s und 2,2 m/s wird dem Fibrosegrad F1-F2 zugeordnet und die Elastographiewerte die über 2,2 m/s liegen werden als eine ausgeprägte Fibrose oder eine bereits eingetretene Zirrhose beschrieben (F3-F4). Anhand dieser Grenzwerte würde bei einem Niemann-Pick Typ B Patienten keine Fibrose F=0 vorliegen. Bei insgesamt 6 Patienten würde ein Fibrosegrad von F1-F2 bestehen, also histologisch eine portale Faservermehrung mit vereinzelt oder keinen Septen. Bei insgesamt 5 Patienten läge der Fibrosegrad 3-4 vor, der mit histologischem Nachweis von zahlreichen Septen oder einer bereits eingetretenen Zirrhose einhergeht [siehe Abb.15]. Für diese Einteilung wurden folgende AUROCs angegeben, bei Fibrosegrad 2 von über 0,87; für den Fibrosegrad 3 über 0,91 und für den Fibrosegrad 4 über 0,93. Die Vorteile dieser Einteilung sind, dass die Grenzwerte von der SRU (*Society of Radiologists in Ultrasound*) vorgeschlagen und vom Hersteller veröffentlicht wurden. Es wird auch berücksichtigt, welches US-Elastographieverfahren und welches Gerätemodell angewendet wird.

Aus diesem Grund wurde diese Einteilung zur Beurteilung der Leberfibrose bei Morbus Niemann-Pick präferiert.

Die ermittelten ARFI-Elastographiewerte kann man auch mit Grenzwerten vergleichen, die allgemein für Patienten entwickelt worden sind, die an chronischen Lebererkrankungen leiden. Nach dieser Einteilung lag bei einem Patienten keine Fibrose (F=0), bei einem Patienten der Fibrosegrad F=1, bei 3 Patienten der Fibrosegrad F3 und bei insgesamt 7 Patienten der Fibrosegrad F4 vor [siehe Abb.15]. Bei dieser Einteilung waren die AUROCs beim Fibrosegrad \geq F1 bei 0,804, beim Fibrosegrad F2 bei 0,733, beim Fibrosegrad F3-F4 bei 0,957 und somit weit unter der ersten Fibrose-einteilung (6). Der Nachteil dieser Studie ist, dass nur eine homogene Bevölkerungsgruppe untersucht wurde. Es stellte sich in beiden Studien heraus, dass die ARFI-Elastographie zur Detektion einer fortgeschrittenen Fibrose erfolgsversprechender ist als bei einer beginnenden Fibrose.

Des Weiteren ist eine Einteilung anhand von Referenzwerten möglich, die an Hepatitis B Patienten konstruiert worden sind. Nach dieser Einteilung würde bei einem Patienten keine Fibrose vorliegen; bei 3 Patienten der Fibrosegrad F1-F2 und bei 8 Patienten der Fibrosegrad F3-F4. Die AUROCs befanden sich beim Fibrosegrad \geq F1 bei 0,830, beim Fibrosegrad \geq F2 bei 0,861, beim Fibrosegrad \geq F3 bei 0,941 und beim Fibrosegrad \geq F4 bei 0,945 und somit weit höher als bei den übrigen Einteilungen [siehe Abb. 15] (78). Diese Grenzwerte wurden vom Hersteller jedoch nicht veröffentlicht.

Referenz	Patienten	F0	F1-F2	F3-4
Abrams GA et al. 2016 (45)	Hepatitis C	n=1	n=6	n=5
Yi-Hung Lin et al. 2016 (6)	chronische Lebererkrankung	n=1	n=1	n=10
Jun Li et al. 2017 (78)	Hepatitis B	n=1	n=3	n=8

Abbildung 15: Einteilung der Lebersteifigkeit in Fibrosegrade bei Niemann-Pick Typ B anhand von Referenzwerten, n= Patientenzahl, F= Fibrosegrad

Um die Leberfibrose bei Morbus Niemann-Pick Typ B in verschiedene Grade einteilen zu können, sollten einheitlichere Grenzwerte für die ARFI-Elastographie eingeführt werden. Bei Morbus Niemann-Pick Typ B sollte die ARFI-Elastographie-Untersuchung der Leber in einer größeren Studie durchgeführt und histologisch durch eine Leberbiopsie bestätigt werden.

5.1.3 ARFI-Elastographie der Milz

Im Vergleich zu den beschriebenen Normwerten in der Literatur wurden bei 12 von 12 Patienten erhöhte Elastographiewerte für den oberen und den unteren Pol der Milz detektiert. Somit konnte bei allen Patienten eine zunehmende Gewebeversteifung des Milzparenchyms und Fibrosierung der Milz festgestellt werden. Bei chronischen Lebererkrankung wird eine Versteifung der Milz erst in fortgeschrittenen Stadien im Rahmen einer portalen Hypertension mittels ARFI-Elastographie nachgewiesen (50). Bei den Morbus Niemann-Pick Typ B Patienten hingegen waren die Ergebnisse der Milzelastographie auffälliger als die der Leberelastographie. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bei Morbus Niemann-Pick Typ B die Milz im Gegensatz zur Leber und Lunge als erstes betroffen sein kann und nicht erst in Folge einer chronischen Lebererkrankung (1).

Auch zeigte sich in früheren Studien, dass die ARFI-Elastographie Beurteilung der Milz beim Vorliegen einer Splenomegalie sich positiv auf die Reproduzierbarkeit auswirkt. Es stellte sich heraus, dass der ICC (Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient=Übereinstimmung zwischen mehreren Untersuchern bei mehreren Untersuchungsobjekten) der Milzelastographie beim Vorliegen einer Splenomegalie effizienter war. Bei einer Milzgröße unter 12 cm war die ARFI-Elastographie aufgrund eines niedrigeren ICCs ungeeignet. In dieser Studie hatten alle via Sonographie untersuchten Patienten eine Milzgröße von über 12cm. Da für die Niemann-Pick Typ B Patienten das Vorhandensein einer Splenomegalie kennzeichnend ist, kann die Verwendung der ARFI-Elastographie an der Milz vorteilhaft sein (79). Außerdem können Niemann-Pick Typ B Patienten aufgrund ihrer Leberbeteiligung im Verlauf Varizen im Ösophagus und auch in seltenen Fällen im Magen entwickeln. Für deren Prognose ist die ARFI-Elastographie der Milz der Leberuntersuchung vorzuziehen. (2, 80). Eine Einschätzung der hepatischen Dekompensation und der Mortalität bei einer Leberzirrhose ist ebenfalls mittels der Milzelastographie möglich (81).

Obwohl die Elastographieuntersuchung der Milz auffällige Ergebnisse anzeigte, konnte in der Ultraschalluntersuchung nur eine Splenomegalie, jedoch keine Echogenitätsveränderungen, festgestellt werden. In dieser Studie hatten alle teilnehmenden Patienten Veränderungen der Gewebesteifigkeit der Milz in der ARFI-Elastographie Untersuchung. Die Ultraschalluntersuchung ist für die Detektion einer beginnenden Milzfibrose nicht sensitiv und zeigt pathologische Befunde erst bei einer fortgeschrittenen Fibrose.

5.2 ARFI-Elastographie in Korrelation zum Genotyp

In dieser Studie wurden die Teilnehmer nach dem vorliegenden Genotyp in drei Gruppen eingeteilt. Dabei wurden zwei Teilnehmer anhand ihres Genotyps als schwer, sieben Patienten als moderat und sechs Patienten als mild eingestuft. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen den Elastographiewerten und dem Genotyp des Morbus Niemann-Pick Typ B nachgewiesen werden [siehe Abb. 10A, 10B, 11]. Die Teilnehmer mit einem milden Genotyp waren auch diejenigen, welche die niedrigsten Elastographiewerte der Milz und Leber hatten. Eine Versteifung der Leber und Milz war bei diesen Teilnehmern am wenigsten ausgeprägt. Alle diese Patienten waren Träger der Mutation c.872G>A (R291H). Die Mutation c.872G>A (R291H) ging mit niedrigeren Elastographiewerten einher. Somit war bei Patienten mit dieser Mutation die Leberfibrose nicht weit fortgeschritten. Die häufigste Mutation, die in der Gruppe vom moderaten Genotyp beobachtet wurde, waren die Mutationen c.416C>T (L139P) und c.1177T>G (W393G). Die Träger dieser Mutation hatten höhere Elastographiewerte als die Patienten mit dem milden Genotyp und teilweise auch niedrigere Elastographiewerte als Patienten mit dem schweren Genotyp. Der Patient mit dem schweren Genotyp hatte unter allen Teilnehmern die höchsten Elastographiewerte für die Leber und die zweithöchsten für die Milz. Beim Vorliegen einer Typ A Mutation war die Ausprägung der Leber- und Milzfibrose dementsprechend fortgeschritten. Somit lässt sich schlussfolgern, dass je schwerer der Genotyp der Erkrankung ist, desto ausgeprägter die Leber und Milzfibrose bei Niemann-Pick Typ B ist. Bei schwerem Genotyp ist die Restaktivität der Sphingomyelinase geringer und führt zu einer vermehrten Anreicherung von lipidbeladenen Makrophagen in sämtlichen Zellen und Organen (8). Dies fördert die Fibrosierung der Leber und Milz und führt im Verlauf zur weiteren Einschränkung der Funktion beider Organe.

5.3 ARFI Elastographie in Korrelation zu klinischen Parametern

Bei der Niemann-Pick Typ B Erkrankung werden Wachstumsstörungen und Übergewichtigkeit häufig beobachtet (82). In dieser Studie war die Körpergröße bei insgesamt 3 Patienten in Bezug auf die alters- und geschlechtsabhängigen Körpergröße-Perzentilen vermindert und bei 5 Patienten wurde eine Adipositas diagnostiziert. Bei Morbus Niemann-Pick kann es aufgrund einer verzögerten Skelettreifung und niedrigen IGF-1 Konzentrationen zu Kleinwuchs und zu Störungen der Pubertätsentwicklung kommen (1) (82). In dieser Studie klagte lediglich eine der Studienteilnehmerinnen über eine sekundäre Amenorrhoe.

Unter den leberunabhängigen Parametern scheint die Genetik des Morbus Niemann-Pick Typ B für den Schweregrad der Leber- und Milzfibrose ausschlaggebend zu sein. Dabei spielt das Alter der Patienten eine untergeordnete Rolle. Es wurde keine Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der Leber- und Milzfibrose festgestellt. Einige jüngere Teilnehmer hatten höhere Elastographiewerte von Leber und Milz im Vergleich zu den älteren Probanden. Dies ist darauf zurückzuführen, dass nicht das Alter den Krankheitsverlauf bei NPD definiert, sondern der Genotyp entscheidend ist. Dieser Zusammenhang ist auch mittels der ARFI-Elastographie nachweisbar [siehe Abb.16]. Außerdem stellte sich in früheren Studien für die ARFI-Elastographie heraus, dass das Alter der Patienten keinen Einfluss auf die Scherwellengeschwindigkeit hat (53). Auch das Geschlecht der Patienten spielte bei der ARFI-Elastographieuntersuchung der Leber und Milz eine untergeordnete Rolle. Es wurde bei Morbus Niemann-Pick Typ B bis zum jetzigen Wissenstand kein Einfluss des Geschlechtes auf die Schwere der Erkrankung beschrieben [siehe Abb.16].

In einigen Studien wird jedoch berichtet, dass Mädchen niedrigere ARFI-Elastographiewerte in gesundem Lebergewebe aufweisen als Jungen. Als Ursache hierfür wird vermutet, dass Östrogen eine antifibrogene Wirkung hat (53, 83). Andererseits sind auch Studien publiziert, in denen kein Einfluss des Geschlechts auf die ARFI-Elastographie verzeichnet wurde. Hierbei ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Altersgruppe vor und nach der Pubertät sowie dem Geschlecht (84). Um eine sichere Aussage treffen zu können, wären weitere Studien nötig, die die Gewebesteifigkeit der Leber in Korrelation zum Geschlecht stellen. Eine Bestimmung des Östrogenspiegels bei den untersuchten Patienten ist dafür erwägenswert (53).

Weitere Faktoren, wie zum Beispiel die ethnische Zugehörigkeit der Patienten oder der Body-Mass-Index, ergaben keinen Einfluss auf die Gewebesteifigkeit der Leber. Ermittelt wurden diese Ergebnisse durch die ARFI-Elastographie bei NPD Patienten. Betrachtet man frühere Publikationen, konnte auch hier kein Zusammenhang bei chronischen Lebererkrankungen festgestellt werden [siehe Abb.16] (45).

Einflussfaktoren	Leber bei NPD	Milz bei NPD	CLD	Zusammenfassung
Alter	X	X	X	Alter der NPD Patienten ergab keinen Einfluss auf die ARFI-Elastographiewerte; bei chronischen Lebererkrankungen ist auch kein Einfluss des Alters nachweisbar
Geschlecht	X	X	(X)	Kein Hinweis auf einen Einfluss des Geschlechts auf die ARFI-Elastographie
Körpergröße	(√)	(√)		Zusammenhang nur am Lebersegment 5 und am unteren Pol der Milz nachweisbar
Ethnität	X	X	X	Kein Einfluss der Ethnität, des Körpergewichtes und des BMI auf die ARFI-Elastographie Ergebnisse
Körpergewicht	X	X		
Body-Mass-Index	X	X	X	

Abbildung 16: Einflussfaktoren auf die Gewebesteifigkeit der Leber und Milz ermittelt durch ARFI-Elastographie bei NPD Patienten und chronischen Lebererkrankungen, X= kein Zusammenhang, (√) = Zusammenhang möglich, CLD= chronische Lebererkrankungen

5.4 ARFI Elastographie in Korrelation zu Laborparametern

5.4.1 ARFI-Elastographie und Chitotriosidase Aktivität

Eine erhöhte Chitotriosidaseaktivität war in dieser Studie bei allen Teilnehmern vorhanden. Die elastographische Untersuchungen der Milz und der Leber zeigten eine signifikante Korrelation zu der Chitotriosidase-Aktivität. Die Chitotriosidaseaktivität ist ein Marker für lysosomale Speichererkrankungen, die für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs bestimmt wird (1). Sie wird nicht nur für die Diagnosestellung, sondern auch für die Erfolgskontrolle einer Enzyersatztherapie bei lysosomalen Speichererkrankungen, wie beim Morbus Gaucher, verwendet. Auch bei Morbus Niemann-Pick Typ B ergab sie sich für die Beurteilung der Enzyersatztherapie als erfolgreich. Es wurde unter der Therapie mit Olipudase Alpha ein Zusammenhang zwischen dem Abfall der Chitotriosidaseaktivität und der Verminderung des Sphingomyelingehaltes in der Leber nachgewiesen (85). Je höher die Chitotriosidase- Aktivität ist, desto ausgeprägter ist die Leber- und Milzbeteiligung bei Morbus Niemann-Pick Typ B. Unter der Anwendung der ARFI-Elastographie konnte man an allen drei Lebersegmenten und am unteren Pol der Milz diesen Zusammenhang feststellen.

5.4.2 ARFI-Elastographie und Transaminasen

In der Laboruntersuchung ergab sich, dass die Leberfunktionsparameter im Vergleich zu den Cholestaseparametern am meisten beeinträchtigt waren. Bei chronischen Lebererkrankungen stellt sich eine Leberfibrose zunächst mit erhöhten Transaminasenkonzentrationen dar. Hierbei kann es bei einer fortgeschrittenen Leberzellschädigung zu einer Erhöhung des De Ritis Quotienten kommen. Die Konzentration der AST überwiegt gegenüber dem hepatischen ALT bei zunehmender Leberfibrose und dies macht sich an der Vergrößerung des De Ritis Quotienten bemerkbar. Erst in weit fortgeschrittenen Stadien sind zusätzliche Veränderungen der Laborwerte der hepatischen Entgiftungsfunktion und der Syntheseleistung erkennbar (71, 81).

Durch die Gewebseinlagerungen im Rahmen vom Morbus Niemann-Pick Typ B und der damit einhergehenden Fibrotisierung der Leber werden die Hepatozyten

beschädigt. Deshalb ist auch eine Erhöhung der Transaminasen als Zeichen einer Leberzellschädigung bei einer zunehmenden Leberfibrose zu beobachten (44). Die Leberfibrose, ermittelt mit ARFI-Elastographie, zeigte an allen drei Lebersegmenten eine signifikante Korrelation zur AST-Serumkonzentration und an zwei Lebersegmenten (LS6, LS8) zur ALT-Serumkonzentration. Je steifer das Lebergewebe ist, umso höher sind die Serumkonzentrationen der Transaminasen. Dabei sollte man zur Beurteilung einer Leberzellschädigung die ALT dem AST vorziehen, da diese leberspezifisch ist. Die ALT (8 Patienten) war allerdings im Vergleich zum AST (6 Patienten) bei mehreren Teilnehmenden erhöht und wies einen höheren Korrelationskoeffizienten zur Gewebeelastizität der Leber auf.

Zur Beurteilung der Leberfibrose ist es möglich, den De Ritis Quotienten auch bei Niemann-Pick Typ B Patienten anzuwenden. Anhand des De Ritis Quotienten würde bei insgesamt 6 von 12 Patienten der De Ritis Quotient größer 1 sein und somit eine fortgeschrittene Leberfibrose bzw. eine Leberzirrhose vorliegen. Diese 6 Patienten haben alle eine erhöhte Lebersteifigkeit, detektiert durch die ARFI-Elastographie. Eine beginnende Leberfibrose ist in Anfangsstadien im Gegensatz zur ARFI-Elastographie nicht mittels dem De Ritis Quotienten eruierbar.

5.4.3 ARFI-Elastographie und Lipoproteine

Bei Morbus Niemann-Pick Typ B ist das Vorliegen von niedrigen HDL-Cholesterinkonzentrationen eine der häufigsten Laborbefunde (36). In früheren Studien wurden erniedrigte Serumkonzentrationen des HDL-Cholesterins bei 74% der Patienten festgestellt, des Weiteren erkannte man bei 41% der Personen erhöhte Serumkonzentrationen des Gesamtcholesterins; der Triglyzeride bei 62% und des LDL-Cholesterins bei 46% der Patienten (1). In dieser Studie wurden erniedrigte HDL-Cholesterinkonzentrationen (12 Patienten, Häufigkeit 80%) häufiger als eine Erhöhung der Serumkonzentration des LDL-Cholesterins (4 Patienten, Häufigkeit: 27%), der Triglyzeride (8 Patienten, Häufigkeit: 53%) und des Gesamtcholesterins (6 Patienten, Häufigkeit: 40%) beobachtet. Es wurde eine Relation zwischen der Serumkonzentration des HDL-Cholesterins und der Elastographie-Messung vom Lebersegment 6, Lebersegment 8 und der Lebergröße festgestellt [siehe Abb.14].

Dies ist darauf zurückzuführen, dass eine Fibrotisierung der Leber zu einer Störung der LCAT (=Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase) Produktion im Lipidstoffwechsel

führen kann. Im Verlauf kann eine verminderte LCAT Produktion zur Entstehung einer Dyslipoproteinämie beitragen (86). Je fibrotischer das Lebergewebe verändert ist, desto mehr Lipidwerte werden dabei auffällig. Hierbei hatte unter den Blutlipidwerten das HDL-Cholesterin die höchste signifikante Korrelation zur Gewebesteifigkeit der Leber.

Die Leberfibrose korrelierte am besten mit den HDL-Cholesterin- und geringer mit den LDL-Cholesterin-, den Gesamtcholesterin- und den Triglyzerid-Serumkonzentrationen. In früheren Publikationen stellte sich heraus, dass bei Morbus Niemann-Pick eine Hepato-/Splenomegalie mit einer Hyperlipoproteinämie und anderen hämatologischen Parametern wie eine Thrombozytopenie oder Anämie zeitgleich auftreten können (1).

5.4.4 ARFI-Elastographie und weitere Laborparameter

Im Rahmen einer chronischen Lebererkrankung werden Laborveränderungen wie erhöhte Cholestase- und auffällige Gerinnungsparameter beobachtet. Diese Laborveränderungen waren in dieser Studie nur in Einzelfällen zu finden. Eine Hyperbilirubinämie lag bei insgesamt 8 Patienten vor, hatte jedoch keine Relation sowohl zur Größe oder zur Gewebeelastizität der Leber. Die auffälligsten Laborparameter, die eine signifikante Korrelation zur Leberfibrose anzeigten, waren die Transaminasenkonzentrationen und die Blutlipidwerte. In dieser Studie konnte erwartungsgemäß eine signifikante Korrelation zwischen Milzgröße und Thrombozytopenie erfasst werden. Allerdings war keine Korrelation zwischen ARFI-Elastographiewerten der Leber oder Milz und einer Thrombozytopenie feststellbar (44).

Laborchemisch war die Serumkonzentration des Eisens bei allen Patienten im Normbereich. Die Ferritinkonzentration im Blutserum war nur bei zwei Patienten erhöht. Zwischen den Serumkonzentrationen des Eisens und des Ferritins sowie der ARFI-Elastographieergebnisse der Leber und Milz konnte keine Korrelation nachgewiesen werden. Eine Eisenüberladung hatte in früheren Studien ebenfalls keinen Einfluss auf die Ergebnisse der ARFI-Elastographie (45).

5.5 ARFI-Elastographie in Korrelation zum Ultraschall

Eine Hepatomegalie wurde bei insgesamt 14 Niemann-Pick Typ B Patienten sonographisch bestätigt. Hierbei zeigte die Lebergröße eine signifikante Korrelation zur Leberfibrose an (LS6 und LS8). Die Milzgröße jedoch hatte keine signifikante Korrelation zur Milzfibrose, ermittelt an beiden Milzpolen. Für die Gewebesteifigkeit der Milz konnte in früheren Publikationen, auch im Rahmen anderer Erkrankungen, kein Zusammenhang zur Milzgröße festgestellt werden (52).

Dagegen wurde in einigen Studien beschrieben, dass bei Morbus Niemann-Pick Typ B die Leberfibrose nicht mit der Lebergröße in Zusammenhang steht. Die Begründung ist, dass es bei einer zunehmenden Fibrotisierung der Leber zu einer Abnahme der Lebergröße kommt. Jedoch liegt in Anfangsstadien bei Niemann-Pick Typ B bereits eine Hepatomegalie ohne nennenswerte Leberfibrose vor (3).

Anhand des Ultraschallbefundes ist es mittels dem Williams Ultrasound Score möglich, das Vorliegen einer Leberfibrose/-zirrhose einzuschätzen [siehe Abb17]. Hierbei werden das Leberparenchym, die Echogenität und der Leberrand begutachtet. Mittels dem Williams Ultrasound Score kann man nicht nur das Vorliegen einer Leberzirrhose nachweisen, sondern auch beginnende Veränderungen im Lebergewebe in verschiedene Grade einstufen. Ein gesundes Lebergewebe hat dabei maximal 3 Punkte, ab 4 Punkten kann bereits eine beginnende Hepatopathie vorhanden sein, ab 8-9 Punkten spricht man von einer Leberzirrhose. Anhand dieses Scores weisen 4 von 12 Niemann-Pick Typ B Patienten eine milde bis moderate Hepatopathie auf (4-5 Punkte). Im Vergleich dazu war die Untersuchung der Leber mittels ARFI-Elastographie auffälliger. Bei insgesamt 5 Patienten konnte bereits ein Fibrosegrad 3-4 verzeichnet werden. Es lässt sich schlussfolgern, dass die ARFI-Elastographie eine sensitivere Methode als eine Ultraschalluntersuchung ist (52).

Um zu entscheiden, ob es sich bei den gemessenen Elastographiewerten um Speicher-/ oder Fibrosephänomene handelt, kann man den Genotyp und den Ultraschallbefund der Probanden betrachten. Die Patienten, die die höchsten Elastographiewerte der Leber und Milz zeigten, hatten auch einen schweren bis moderaten Genotyp unter den untersuchten Personen. In der Sonographieuntersuchung ergab sich bei diesen Patienten eine veränderte

Echogenität mit Parenchymverkalkungen der Leber. Das Alter der Patienten spielte dabei eine untergeordnete Rolle. Im Gegensatz dazu hatten Probanden, die einen milden Genotyp hatten, niedrigere Elastographiewerte der Leber und Milz. Bei diesen Teilnehmern war die Sonographieuntersuchung der untersuchten Organe unauffällig. Hierdurch kann geschlussfolgert werden, dass bei den Patienten mit dem milden Genotyp noch keine fortgeschrittene Fibrosierung der Leber oder Milz eingetreten ist.

Es ist wichtig bei Niemann-Pick Typ B Patienten den Genotyp und den Sonographiebefund der Leber und Milz zu veranschaulichen. Bei auffälligem Sonographiebefund und schwerem Genotyp kann man als Ursache für die erhöhten Elastographiewerte am ehesten von einer Fibrose ausgehen. Bei mildem Genotyp und unveränderter Echogenität sind die Ursachen für die erhöhte Gewebesteifigkeit am ehesten Speicherphänomene.

Punkte	1	2	3
Leberparenchym	normal	intermediär	inhomogen
Echogenität (periportale Fibrose)	keine	moderat	schwer
Leberrand	glatt		knotig
Summe	3= normal	>4 Hepatopathie	8-9= Leberzirrhose

Abbildung 17: Williams Ultrasound Score, Score zur Erfassung einer Leberfibrose -/zirrhose mittels Sonographie, modifiziert (52)

5.6 ARFI-Elastographie in Korrelation zur Duplexsonographie

In der Duplexsonographie war der Pfortaderfluss bei allen Teilnehmern regelrecht undulierend; bei 3 Patienten wurde eine erhöhte Pfortaderflussgeschwindigkeit festgestellt. Diese 3 adulten Patienten hatten die längste Krankheitsdauer und die Erkrankung war im Vergleich zu allen Teilnehmern am weitesten fortgeschritten. Sie wurden anhand der molekulargenetischen Untersuchung zu dem moderaten

Genotyp eingeteilt. Die Patientin, die die zweithöchste Pfortaderflussgeschwindigkeit (39,9 cm /sec) aufwies, hatte auch unter allen Teilnehmern die höchste Scherwellengeschwindigkeit für die Milz. Veränderungen des Pfortaderflusses beziehungsweise der Pfortaderflussgeschwindigkeit traten erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf. Die Pfortaderflussgeschwindigkeit zeigte erst bei höheren Fibrosegraden Auffälligkeiten an. Patienten, die eine erhöhte Pfortaderflussgeschwindigkeit hatten, wurden in der Fibrosegradeinteilung der Leber in F3-F4 eingestuft. Es konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der Pfortaderflussgeschwindigkeit und der Gewebeelastizität von Leber und Milz festgestellt werden. Eine Fibrotisierung der Leber führt zu einer Widerstandserhöhung und somit zu einer Verminderung der Pfortaderflussgeschwindigkeit. Im Rahmen einer Splenomegalie oder von pathologischen Prozessen der Milz kann es zu einer Hyperperfusion und somit zu einer Erhöhung der Pfortaderflussgeschwindigkeit kommen (49, 87, 88). Bei Niemann-Pick Typ B kann eine Splenomegalie und eine Fibrotisierung der Leber zur gleichen Zeit vorliegen. Dies kann die fehlende Korrelation zwischen der Pfortaderflussgeschwindigkeit und der Gewebeelastizität von Leber und Milz begründen.

5.7 ARFI-Elastographie in Korrelation zur Lungenbeteiligung

Neben der Leber- und Milzbeteiligung spielt die Lungenerkrankung bei Morbus Niemann-Pick Typ B eine wichtige Rolle. Bei Morbus Niemann-Pick Typ B wird durch die Akkumulation von Sphingomyelin die Lunge in Ihrer Funktion eingeschränkt (8). Anders als bei der Leber und Milz ist bei der Lunge nicht nur die Fibrose ausschlaggebend, die zu einer Funktionsstörung führt, sondern auch die Anreicherung von Schaumzellen in Alveolen, Interstitium, Bronchialwänden und Pleura (24) (30). In vereinzelten Fällen wurde bei Morbus Niemann-Pick Typ B auch in der Lunge eine milde Fibrose nachgewiesen, die den anderen pathologischen Prozessen untergeordnet war.

Bei Morbus Niemann-Pick Typ B liegt hauptsächlich eine restriktive Lungenfunktionsstörung vor (10, 24, 25). In einer Studie wurde jedoch beschrieben, dass bei Morbus Niemann-Pick Typ B alle Lungenfunktionsparameter, wie zum Beispiel die Einsekundenkapazität FEV1 oder der Tiffenau Index, im Verlauf verändert sein können. Langzeitstudien liegen hierüber noch nicht vor (9). In dieser

Studie konnte ein Zusammenhang zwischen der ARFI-Elastographieuntersuchung der Leber und der Lungenfunktion gefunden werden. Vor allem die Einsekundenkapazität FEV1 ergab eine signifikante Korrelation zu den Elastographiewerten im Lebersegment 6 und 8. Die Teilnehmer, deren Lungenfunktion am stärksten eingeschränkt war, zeigten auch in der Elastographieuntersuchung erhöhte Werte für die Lebersteifigkeit. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass bei fortgeschrittener Lungenbeteiligung, also bei Veränderungen der Einsekundenkapazität FEV1, auch die Leberfibrose weitgehend ausgeprägt ist.

An zweiter Stelle hatten die forcierte Vitalkapazität und die DLCO-Ergebnisse eine signifikante Korrelation zur Lebersteifheit im Lebersegment 6. Somit stellt sich heraus, dass eine zunehmende Leberfibrose mit schlechteren Lungenfunktionswerten assoziiert ist. Dieser Zusammenhang konnte nicht zwischen der Milzfibrose und den Lungenfunktionsparametern nachgewiesen werden.

Unter der Gabe von Olipudase Alpha kam es bei Niemann-Pick Typ B Patienten zu einer Besserung der DLCO-Ergebnisse und der Reduktion des Sphingomyelingehts der Leber. Für alle anderen Lungenfunktionsparameter konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden, da der Lungenfunktionstest bei den untersuchten Patienten unauffällig blieb (78).

5.8 Ultraschalluntersuchung

In dieser Studie korrelierte die Leber- und Milzgröße mit der Chitotriosidase- und Cholinesterase-Aktivität, der Thrombozytenzahl und den HDL-Cholesterin-Konzentrationen.

Da bei Morbus Niemann-Pick Typ B die Leber und Milzbeteiligung miteinander in Zusammenhang stehen und nahezu zeitgleich auftreten können, ist die Korrelation zwischen der Leber und Milzgröße und den zugehörigen Laborparametern verständlich. Eine Splenomegalie führt zu einer gesteigerten Phagozytose der Thrombozyten und führt so zu einer Thrombozytopenie (85).

Des Weiteren war eine, via Ultraschall gemessene, Relation zwischen Milz- und Lebergröße nachweisbar. Dieser Zusammenhang ist bereits in früheren Studien beobachtet worden. Eine Splenomegalie geht bei der Niemann-Pick Typ B

Erkrankung mit einer Hepatomegalie einher (3). Im Vergleich dazu ist bei der ARFI-Elastographie kein Zusammenhang zwischen der Leber- und Milzfibrose festzustellen. Dies könnte man dadurch erklären, dass bei der Fibrotisierung der Leber und Milz verschiedene pathologische Prozesse eine Rolle spielen, die anders als bei der Organomegalie nicht auf eine alleinige Akkumulation des Sphingomyelins zurückzuführen sind.

5.9 Limitationen der Studie

In dieser Studie konnte die ARFI-Elastographie nur an 12 Niemann-Pick Typ B Patienten durchgeführt werden. Dies ist zum einen auf die Seltenheit der Erkrankung und zum anderen auf die ungenügende Compliance einiger Patienten zurückzuführen.

Die erhobenen Elastographiewerte der Leber konnten in dieser Studie mit altersbezogenen Referenzwerten verglichen werden. In der Literatur sind diesbezüglich altersabhängige Normwerte für die Leber angegeben. Jedoch konnte man die Elastographiewerte der Milz nur mit einem Normwert vergleichen, der weder Alter, Körpergröße noch Körpergewicht der Patienten berücksichtigt (52, 53, 90). Die ARFI-Elastographie Untersuchung der Milz ist eine neue Methode, die noch weitgehend unerforscht ist. Auch fehlen Referenzwerte vom Hersteller, die man für die Beurteilung der ARFI-Elastographie der Milz nutzen könnte.

Für die Klassifizierung des Fibrosegrades der Leber mittels ARFI-Elastographie sind Grenzwerte für andere chronische Lebererkrankungen in früheren Studien beschrieben (45). Die erhobenen Elastographiewerte wurden anhand dieser Voruntersuchungen in verschiedene Fibrosegrade eingeteilt. Eine Leberbiopsie wurde in dieser Studie bei den untersuchten Patienten nicht durchgeführt.

6. Zusammenfassung

Der Morbus Niemann-Pick Typ B manifestiert sich viszeral hauptsächlich in Milz, Leber und Lunge. Die Leber- und Milzbeteiligung äußert sich durch eine Hepatosplenomegalie und die Lungenbeteiligung durch bronchopulmonale Infekte und eine zunehmende Atemnot (2, 8, 9).

Die Prognose der Erkrankung ist vor allem durch die Schwere der Leber- und Lungenerkrankung bestimmt. Neben Lungenversagen zählt die Lebererkrankung zu den Haupttodesursachen bei Patienten mit Morbus Niemann-Pick Typ B (7).

Für die Diagnose und Klassifizierung der Leber- und Milzfibrose bei Morbus Niemann-Pick Typ B kamen bislang nur Laboruntersuchungen, physikalische Verfahren wie die Ultraschalluntersuchung und die Leberbiopsie in Frage. Vor allem die Leberbiopsie gilt als Goldstandard für die histologische Einteilung einer Leberfibrose oder Leberzirrhose bei chronischen Lebererkrankungen (44, 45); auch bei Morbus Niemann-Pick Typ B ist diese Methode für die Beurteilung der Lebererkrankung und für die Therapiekontrolle essentiell. In Studien wird eine histologische Untersuchung der Leber mittels der Leberbiopsie zur Erfolgskontrolle unter der Therapie mit Olipudase Alfa empfohlen (4). Jedoch ist die Leberbiopsie ein invasives Verfahren, das bei bestimmten Patienten kontraindiziert ist und erhebliche Komplikationen zur Folge haben kann. Bislang wurden keine non-invasiven Verfahren für die histologische Klassifizierung der Milz-/ und Leberfibrose bei Morbus Niemann-Pick Typ B eingesetzt.

In dieser Studie zeigt sich, dass die ARFI-Elastographie bei Morbus Niemann-Pick Typ B, wie bei anderen chronischen Lebererkrankungen, erfolgreich zur Diagnose einer Fibrose eingesetzt werden kann. Die ARFI-Elastographiewerte der Milz und in den meisten Fällen auch die der Leber waren in dieser Studie auffällig. Im Vergleich dazu waren bei der Ultraschalluntersuchung die Zeichen einer Leberfibrose bzw. -zirrhose nicht erkennbar. Dies belegt, dass die ARFI-Elastographie eine sensitivere Methode ist, um eine beginnende Fibrosierung aber auch eine fortgeschrittene Fibrose festzustellen. Die ARFI-Elastographie ermöglicht zusätzlich, die Leberfibrose in verschiedene Schweregrade einzuordnen und kann daher für die Kontrolle von Therapieerfolgen angewendet werden (6, 81). Damit erübrigt sich die Durchführung einer Leberbiopsie, welche aufgrund ihrer Invasivität mit zahlreichen Komplikationen assoziiert ist.

Mittels der ARFI-Elastographie konnte zudem nachgewiesen werden, dass das Lebersegment 5 im Vergleich zu den anderen Lebersegmenten am häufigsten auffällig war. An zweiter Stelle zeigten sich Auffälligkeiten im Lebersegment 8 und am seltensten im Lebersegment 6. Die Patienten, die aufgrund ihres Genotyps einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf entwickeln, hatten die auffälligsten ARFI-Elastographiewerte. Dabei war das Alter der Morbus Niemann-Pick Typ B Patienten für die ARFI-Elastographie nicht bedeutend. Demzufolge steht die Leberfibrose, bestimmt durch die ARFI-Elastographie, in Zusammenhang mit dem Genotyp der Niemann-Pick Typ B Erkrankung. Dieser Zusammenhang ist nicht nur auf die Leber beschränkt, sondern auch für die Milzfibrose vorhanden. In dieser Studie konnte auch eine signifikante Korrelation zwischen Lebergröße und Leberfibrose beobachtet werden. Weitere Relationen zeigten sich zwischen den Elastographieergebnissen und einigen Laborparametern, wie der Chitotriosidase Aktivität, den Serumkonzentrationen von HDL- und LDL-Cholesterin und Transaminasen. Weiterhin wurde eine Korrelation von Leberfibrose und der Verschlechterung von Lungenfunktionsparametern, vor allem der Einsekundenkapazität, gefunden.

Somit lässt sich schlussfolgern, dass die ARFI-Elastographie der Leber und Milz bei Morbus Niemann-Pick Typ B ein sinnvolles Verfahren in der Betreuung der Patienten ist. Um dieses Verfahren bei Morbus Niemann-Pick Typ B als eine Standardmethode zu etablieren, ist die Durchführung von weiteren Studien empfehlenswert.

7. Literaturverzeichnis

1. McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, Bembi B, Vanier MT, Mengel E, et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics*. 2008;122(2):e341-9.
2. Lidove O, Sedel F, Charlotte F, Froissart R, Vanier MT. Cirrhosis and liver failure: expanding phenotype of Acid sphingomyelinase-deficient niemann-pick disease in adulthood. *JIMD Rep*. 2015;15:117-21.
3. Thurberg BL, Wasserstein MP, Schiano T, O'Brien F, Richards S, Cox GF, et al. Liver and skin histopathology in adults with acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B). *Am J Surg Pathol*. 2012;36(8):1234-46.
4. Thurberg BL, Wasserstein MP, Jones SA, Schiano TD, Cox GF, Puga AC. Clearance of Hepatic Sphingomyelin by Olipudase Alfa Is Associated With Improvement in Lipid Profiles in Acid Sphingomyelinase Deficiency. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(9):1232-42.
5. D Clevert LF, R Zchoval, M Reiser. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Technologie und Fibroscan in der Evaluierung parenchymatöser Leberveränderungen 2008.
6. Lin YH, Yeh ML, Huang CI, Yang JF, Liang PC, Huang CF, et al. The performance of acoustic radiation force impulse imaging in predicting liver fibrosis in chronic liver diseases. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016;32(7):362-6.
7. Cassiman D, Packman S, Bembi B, Turkia HB, Al-Sayed M, Schiff M, et al. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. *Mol Genet Metab*. 2016;118(3):206-13.
8. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ, Lidove O. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):41.
9. Wasserstein MP, Desnick RJ, Schuchman EH, Hossain S, Wallenstein S, Lamm C, et al. The natural history of type B Niemann-Pick disease: results from a 10-year longitudinal study. *Pediatrics*. 2004;114(6):e672-7.
10. McGovern MM, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu P, Lidove O, Lukacs Z, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. *Genet Med*. 2017.
11. Di Lazzaro V, Marano M, Florio L, De Santis S. Niemann-Pick type C: focus on the adolescent/adult onset form. *Int J Neurosci*. 2016;126(11):963-71.
12. Hammerschmidt TG, de Oliveira Schmitt Ribas G, Saraiva-Pereira ML, Bonatto MP, Kessler RG, Souza FTS, et al. Molecular and biochemical biomarkers for diagnosis and therapy monitorization of Niemann-Pick type C patients. *Int J Dev Neurosci*. 2017;66:18-23.

13. Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(2):237-47.
14. Vanier MT. Niemann-Pick diseases. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1717-21.
15. A. N. Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jahrbuch Kinderheilkunde* 79. 1914.
16. L. P. Über die lipioidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann-Pick als Stoffwechselerkrankung. *Med Klin (Munich).* 1927.
17. Crocker AC, Mays VB. Sphingomyelin synthesis in Niemann-Pick disease. *Am J Clin Nutr.* 1961;9:63-7.
18. Crocker AC. The cerebral defect in Tay-Sachs disease and Niemann-Pick disease. *J Neurochem.* 1961;7:69-80.
19. E. K. Über die Natur der Phosphatide der Milz bei der Niemann-Picksen Krankheit. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie.* 1934.
20. Vellodi A, Hobbs JR, O'Donnell NM, Coulter BS, Hugh-Jones K. Treatment of Niemann-Pick disease type B by allogeneic bone marrow transplantation. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6610):1375-6.
21. He X, Miranda SR, Xiong X, Dagan A, Gatt S, Schuchman EH. Characterization of human acid sphingomyelinase purified from the media of overexpressing Chinese hamster ovary cells. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1432(2):251-64.
22. Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47 Suppl 1:S48-57.
23. Simonaro CM, Park JH, Eliyahu E, Shtraizent N, McGovern MM, Schuchman EH. Imprinting at the SMPD1 locus: implications for acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *Am J Hum Genet.* 2006;78(5):865-70.
24. von Ranke FM, Pereira Freitas HM, Mancano AD, Rodrigues RS, Hochegger B, Escuissato D, et al. Pulmonary Involvement in Niemann-Pick Disease: A State-of-the-Art Review. *Lung.* 2016;194(4):511-8.
25. Minai OA, Sullivan EJ, Stoller JK. Pulmonary involvement in Niemann-Pick disease: case report and literature review. *Respir Med.* 2000;94(12):1241-51.
26. Schuchman EH, Desnick RJ. Types A and B Niemann-Pick disease. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1-2):27-33.
27. Wasserstein MP, Aron A, Brodie SE, Simonaro C, Desnick RJ, McGovern MM. Acid sphingomyelinase deficiency: prevalence and characterization of an intermediate phenotype of Niemann-Pick disease. *J Pediatr.* 2006;149(4):554-9.
28. Ferlinz K, Hurwitz R, Weiler M, Suzuki K, Sandhoff K, Vanier MT. Molecular analysis of the acid sphingomyelinase deficiency in a family with an intermediate form of Niemann-Pick disease. *Am J Hum Genet.* 1995;56(6):1343-9.

29. Takahashi T, Akiyama K, Tomihara M, Tokudome T, Nishinomiya F, Tazawa Y, et al. Heterogeneity of liver disorder in type B Niemann-Pick disease. *Hum Pathol.* 1997;28(3):385-8.
30. Gonzalez-Reimers E, Sanchez-Perez MJ, Bonilla-Arjona A, Rodriguez-Gaspar M, Carrasco-Juan JL, Alvarez-Arguelles H, et al. Case report. Pulmonary involvement in an adult male affected by type B Niemann-Pick disease. *Br J Radiol.* 2003;76(911):838-40.
31. Mendelson DS, Wasserstein MP, Desnick RJ, Glass R, Simpson W, Skloot G, et al. Type B Niemann-Pick disease: findings at chest radiography, thin-section CT, and pulmonary function testing. *Radiology.* 2006;238(1):339-45.
32. McGovern MM, Wasserstein MP, Aron A, Desnick RJ, Schuchman EH, Brodie SE. Ocular manifestations of Niemann-Pick disease type B. *Ophthalmology.* 2004;111(7):1424-7.
33. Bonnot O, Gama CS, Mengel E, Pineda M, Vanier MT, Watson L, et al. Psychiatric and neurological symptoms in patients with Niemann-Pick disease type C (NP-C): Findings from the International NPC Registry. *World J Biol Psychiatry.* 2017:1-10.
34. Ferlinz K, Hurwitz R, Sandhoff K. Molecular basis of acid sphingomyelinase deficiency in a patient with Niemann-Pick disease type A. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991;179(3):1187-91.
35. Vanier MT. Prenatal diagnosis of Niemann-Pick diseases types A, B and C. *Prenat Diagn.* 2002;22(7):630-2.
36. McGovern MM, Pohl-Worgall T, Deckelbaum RJ, Simpson W, Mendelson D, Desnick RJ, et al. Lipid abnormalities in children with types A and B Niemann Pick disease. *J Pediatr.* 2004;145(1):77-81.
37. Müting DS, Karlheinz; Müting, Christiane; Perisoara, Anca. Leberhautzeichen: Ihre Bedeutung für Diagnose und Prognose von chronischen Leberkrankheiten. *Deutsche Ärzteblatt.* 1985.
38. Karasu Z, Tekin F, Ersoz G, Gunsar F, Batur Y, Ilter T, et al. Liver fibrosis is associated with decreased peripheral platelet count in patients with chronic hepatitis B and C. *Dig Dis Sci.* 2007;52(6):1535-9.
39. Park GJ, Lin BP, Ngu MC, Jones DB, Katelaris PH. Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C infection: is it a useful predictor of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(4):386-90.
40. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(2):518-26.
41. 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.

42. Fornis 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(4 Pt 1):986-92.
43. 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.
44. Julia Lörke AE, Christoph Vogt, Dieter Häussinger. Nicht invasive Diagnostik der Leberzirrhose. *Deutsche Ärzteblatt*. 2007.
45. Srinivasa Babu A, Wells ML, Teytelboym OM, Mackey JE, Miller FH, Yeh BM, et al. Elastography in Chronic Liver Disease: Modalities, Techniques, Limitations, and Future Directions. *Radiographics*. 2016;36(7):1987-2006.
46. McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus Interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(8):945-51.
47. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2877.
48. Günther Schmidt CG. *Kursbuch Ultraschall*: Thieme; 2015.
49. Kok T, van der Jagt EJ, Haagsma EB, Bijleveld CM, Jansen PL, Boeve WJ. The value of Doppler ultrasound in cirrhosis and portal hypertension. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1999;230:82-8.
50. Giunta M, Conte D, Fraquelli M. Role of spleen elastography in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(35):7857-67.
51. Barr RG. *Elastography : a practical approach*. First edition. ed. New York: Thieme; 2017. p. p.
52. Canas T, Macia A, Munoz-Codoceo RA, Fontanilla T, Gonzalez-Rios P, Miralles M, et al. Hepatic and Splenic Acoustic Radiation Force Impulse Shear Wave Velocity Elastography in Children with Liver Disease Associated with Cystic Fibrosis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:517369.
53. Eiler J, Kleinholdermann U, Albers D, Dahms J, Hermann F, Behrens C, et al. Standard value of ultrasound elastography using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in healthy liver tissue of children and adolescents. *Ultraschall Med*. 2012;33(5):474-9.
54. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303-29.
55. Bavu E, Gennisson JL, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, et al. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(9):1361-73.

56. Elkrief L, Rautou PE, Ronot M, Lambert S, Dioguardi Burgio M, Francoz C, et al. Prospective comparison of spleen and liver stiffness by using shear-wave and transient elastography for detection of portal hypertension in cirrhosis. *Radiology*. 2015;275(2):589-98.
57. Leung VY, Shen J, Wong VW, Abrigo J, Wong GL, Chim AM, et al. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. *Radiology*. 2013;269(3):910-8.
58. Poynard T, Munteanu M, Luckina E, Perazzo H, Ngo Y, Royer L, et al. Liver fibrosis evaluation using real-time shear wave elastography: applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. *J Hepatol*. 2013;58(5):928-35.
59. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology*. 2012;56(6):2125-33.
60. Grgurevic I, Puljiz Z, Brnic D, Bokun T, Heinzl R, Lukic A, et al. Liver and spleen stiffness and their ratio assessed by real-time two dimensional-shear wave elastography in patients with liver fibrosis and cirrhosis due to chronic viral hepatitis. *Eur Radiol*. 2015;25(11):3214-21.
61. Cassinotto C, Charrie A, Mouries A, Lapuyade B, Hiriart JB, Vergniol J, et al. Liver and spleen elastography using supersonic shear imaging for the non-invasive diagnosis of cirrhosis severity and oesophageal varices. *Dig Liver Dis*. 2015;47(8):695-701.
62. Huwart L, Peeters F, Sinkus R, Annet L, Salameh N, ter Beek LC, et al. Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography. *NMR Biomed*. 2006;19(2):173-9.
63. Biedermann AK, Thomas. Alpha-1-Antitrypsin-Mangel – eine versteckte Ursache der COPD: Überblick über Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie. *Deutsche Ärzteblatt*. 2006.
64. G. Paumgartner GS. Therapie innerer Krankheiten: Springer; 2003.
65. Leidig E GD. Pädiatrische Ultraschalldiagnostik und Duplex-Sonographie: Ecomed Verlag; 2001.
66. Megremis SD, Vlachonikolis IG, Tsilimigaki AM. Spleen length in childhood with US: normal values based on age, sex, and somatometric parameters. *Radiology*. 2004;231(1):129-34.
67. Hofmann V DK, Hoyer PF. Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie. Stuttgart: Thieme; 2005.
68. Ling W, Lu Q, Quan J, Ma L, Luo Y. Assessment of impact factors on shear wave based liver stiffness measurement. *Eur J Radiol*. 2013;82(2):335-41.
69. Bota S, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Danila M, Sendroiu M. Factors that influence the correlation of acoustic radiation force impulse (ARFI), elastography with liver fibrosis. *Med Ultrason*. 2011;13(2):135-40.
70. Shan QY, Liu BX, Tian WS, Wang W, Zhou LY, Wang Y, et al. Elastography of shear wave speed imaging for the evaluation of liver fibrosis: a meta-analysis. *Hepatol Res*. 2016.

71. Lichtinghagen R, Bahr MJ. Noninvasive diagnosis of fibrosis in chronic liver disease. *Expert Rev Mol Diagn.* 2004;4(5):715-26.
72. Kaya M, Degirmenci S, Goya C, Tuncel ET, Ucmak F, Kaplan MA. The importance of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography in the diagnosis and clinical course of acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2018;29(3):342-7.
73. Alan B, Utangac M, Goya C, Daggulli M. Role of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography in Determination of Severity of Benign Prostate Hyperplasia. *Med Sci Monit.* 2016;22:4523-8.
74. Habibi HA, Cicek RY, Kandemirli SG, Ure E, Ucar AK, Aslan M, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography in the evaluation of renal parenchymal stiffness in patients with ureteropelvic junction obstruction. *J Med Ultrason (2001).* 2017;44(2):167-72.
75. Liu Z, Jing H, Han X, Shao H, Sun YX, Wang QC, et al. Shear wave elastography combined with the thyroid imaging reporting and data system for malignancy risk stratification in thyroid nodules. *Oncotarget.* 2017;8(26):43406-16.
76. Moles A, Tarrats N, Fernandez-Checa JC, Mari M. Cathepsin B overexpression due to acid sphingomyelinase ablation promotes liver fibrosis in Niemann-Pick disease. *J Biol Chem.* 2012;287(2):1178-88.
77. Toshima T, Shirabe K, Takeishi K, Motomura T, Mano Y, Uchiyama H, et al. New method for assessing liver fibrosis based on acoustic radiation force impulse: a special reference to the difference between right and left liver. *J Gastroenterol.* 2011;46(5):705-11.
78. Li J, Yu J, Peng XY, Du TT, Wang JJ, Tong J, et al. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography and Serological Markers in Assessment of Liver Fibrosis and Free Portal Pressure in Patients with Hepatitis B. *Med Sci Monit.* 2017;23:3585-92.
79. Balakrishnan M, Souza F, Munoz C, Augustin S, Loo N, Deng Y, et al. Liver and Spleen Stiffness Measurements by Point Shear Wave Elastography via Acoustic Radiation Force Impulse: Intraobserver and Interobserver Variability and Predictors of Variability in a US Population. *J Ultrasound Med.* 2016;35(11):2373-80.
80. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Toshikuni N, et al. Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse imaging identifies cirrhotic patients with esophageal varices. *Gastroenterology.* 2013;144(1):92-101 e2.
81. Takuma Y, Morimoto Y, Takabatake H, Toshikuni N, Tomokuni J, Sahara A, et al. Measurement of Spleen Stiffness With Acoustic Radiation Force Impulse Imaging Predicts Mortality and Hepatic Decompensation in Patients With Liver Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(11):1782-90 e4.
82. Wasserstein MP, Larkin AE, Glass RB, Schuchman EH, Desnick RJ, McGovern MM. Growth restriction in children with type B Niemann-Pick disease. *J Pediatr.* 2003;142(4):424-8.

83. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol.* 2008;48(4):606-13.
84. Son CY, Kim SU, Han WK, Choi GH, Park H, Yang SC, et al. Normal liver elasticity values using acoustic radiation force impulse imaging: a prospective study in healthy living liver and kidney donors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(1):130-6.
85. Wasserstein MP, Jones SA, Soran H, Diaz GA, Lippa N, Thurberg BL, et al. Successful within-patient dose escalation of olipudase alfa in acid sphingomyelinase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2015;116(1-2):88-97.
86. Walther Siegenthaler HEB. *Klinische Pathophysiologie*: Thieme; 2001.
87. Lim AK, Patel N, Eckersley RJ, Kuo YT, Goldin RD, Thomas HC, et al. Can Doppler sonography grade the severity of hepatitis C-related liver disease? *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(6):1848-53.
88. Taourel P, Blanc P, Dauzat M, Chabre M, Pradel J, Gallix B, et al. Doppler study of mesenteric, hepatic, and portal circulation in alcoholic cirrhosis: relationship between quantitative Doppler measurements and the severity of portal hypertension and hepatic failure. *Hepatology.* 1998;28(4):932-6.
89. Dancygier H. *Klinische Hepatologie*: Springer; 2003.
90. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Sparchez Z, Branda H, Serban A, et al. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2009;18(3):303-10.
91. Quintern LE, Schuchman EH, Levrán O, Suchi M, Ferlinz K, Reinke H, Sandhoff K, Desnick RJ. Isolation of cDNA clones encoding human acid sphingomyelinase: occurrence of alternatively processed transcripts. *EMBO J.* 1989 Sep;8(9):2469-73.
92. Schuchman EH, Levrán O, Pereira LV, Desnick RJ. Structural organization and complete nucleotide sequence of the gene encoding human acid sphingomyelinase (SMPD1). *Genomics.* 1992 Feb;12(2):197-205.
93. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, et al. Dynamic postprandial hepatic stiffness augmentation assessed with MR elastography in patients with chronic liver disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(1):64–70. doi:10.2214/AJR.10.5989

8. Danksagung

An dieser Stelle gilt mein besonderer Dank für _____ für die kompetente Betreuung und Unterstützung bei der Umsetzung meiner Dissertation. Außerdem möchte ich _____ für seine Bemühungen zur Ausarbeitung dieser Arbeit danken.

Ein weiterer Dank geht an _____ für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und Rückhalt während der Arbeit an dieser Dissertation.

_____ danke ich für Ihre Ermutigungen und Unterstützungen, die mir das Studium ermöglicht haben.