

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

Korrelation der transienten Elastographie (FibroScan®) mit der Leberbiopsie in  
Bezug auf die Bestimmung des Fibrosierungsgrades und mögliche Einflussfaktoren

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

Vorgelegt von

Philipp Maximilian Schwarz  
aus Neustadt an der Weinstraße  
Mainz, 2023

Tag der Promotion: 19. Januar 2024

*Den Menschen gewidmet, die mein Leben bereichern*

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	vii
Tabellenverzeichnis.....	viii
1. Einleitung .....	1
1.1. Epidemiologie von Lebererkrankungen .....	2
1.2. Ätiologie von chronischen Lebererkrankungen .....	2
1.4. Diagnostik von Leberfibrose und Leberzirrhose .....	4
1.5. Die transiente Elastographie (FibroScan®, echosens™, Paris) .....	7
1.5.1. Prinzip.....	7
1.5.2. Vorbereitung des Patienten und Untersuchung .....	8
1.5.3. Interpretation der Messwerte .....	8
1.6. Zielstellung .....	9
2. Literaturdiskussion .....	11
3. Material und Methoden.....	13
3.1. Auswahl Patientenkohorte.....	13
3.2. Leberbiopsie und Histologie .....	16
3.2.1. Internistische Minilaparoskopie.....	16
3.2.2. Perkutane Leberpunktion.....	16
3.2.3. Histologisches Staging und Grading.....	17
3.3. Statistische Analyse .....	18
4. Ergebnisse .....	20
4.1. Beschreibung des Patientenkollektives .....	20
4.2. Charakteristika der untersuchten Patienten .....	21
4.2.1. Ätiologie.....	21
4.2.2. Geschlecht und Alter .....	24
4.2.3. Zirrhoseassoziierte Folgen und Komorbiditäten .....	25
4.2.4. BMI .....	25
4.3. Ergebnisse der transienten Elastographie.....	26

4.4.	Ergebnisse der Histologie .....	27
4.5.	Vergleich transiente Elastographie und Histologie .....	28
4.6.	Laborchemische Parameter .....	31
4.7.	Vergleich verschiedener Parameter zwischen den Gruppen „Übereinstimmendes Fibrorestadium“ und „Nicht übereinstimmendes Fibrorestadium“ .....	32
4.8.	Einflussfaktoren auf die TE .....	36
4.8.1.	Korrelierende laborchemische Parameter .....	36
4.8.1.1.	Leberelastizität im Verhältnis zur GGT .....	36
4.8.1.2.	Leberelastizität im Verhältnis zur AP .....	37
4.8.1.3.	Leberelastizität im Verhältnis zu Bilirubin .....	37
4.8.1.4.	Leberelastizität im Verhältnis zu Quick.....	38
4.8.1.5.	Leberelastizität im Verhältnis zu Hämoglobin.....	38
4.8.1.6.	Leberelastizität im Verhältnis zu Hämatokrit.....	39
4.8.1.7.	Leberelastizität im Verhältnis zur Thrombozytenkonzentration .....	39
4.8.2.	Korrelierende Faktoren .....	40
4.8.3.	Falsch hohe Messungen.....	40
4.8.4.	Falsch niedrige Messungen .....	43
4.8.4.1.	Unterschätzung fortgeschrittene Fibrose/Leberzirrhose .....	43
4.8.4.2.	Unterschätzung Leberzirrhose .....	44
5.	Diskussion.....	45
6.	Zusammenfassung.....	51
	Literatur .....	viii

## Abkürzungsverzeichnis

ACLF .....	Akut-auf-chronisches Leberversagen
AFLD .....	Alkoholische Fettlebererkrankung
ALT .....	Alanin-Aminotransferase
ALV .....	Akutes Leberversagen
AP .....	Alkalische Phosphatase
ASH .....	Alkoholische Steatohepatitis
AST .....	Aspartat-Aminotransferase
AUC .....	Area Under the Curve
BMI .....	Body Mass Index
BNP .....	Brain Natriuretic Peptide
GGT .....	Gamma-Glutamyltransferase
GLDH .....	Glutamat-Dehydrogenase
GOT .....	Siehe AST
GPT .....	Siehe ALT
H&E .....	Hämatoxylin-Eosin
HBV .....	Hepatitis-B-Virus
HCV .....	Hepatitis-C-Virus
LVEF .....	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NAFLD .....	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung
NASH .....	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NPW .....	Negativer Prädiktiver Wert
ÖGD .....	Ösophagogastroduodenoskopie
PBC .....	Primär Biliäre Cholangitis
PPW .....	Positiver Prädiktiver Wert
PSC .....	Primär Sklerosierende Cholangitis
ROC .....	Receiver Operating Characteristic
sPAP .....	Systolischer Pumonalararteriendruck
TE .....	Transiente Elastographie
TIMPs .....	Tissue Inhibitor of Metalloproteinases
TIPS .....	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TTE .....	Transthorakale Echokardiographie
ULN .....	Upper limit of normal

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: FibroScan® 402, echosens™, Paris, Frankreich.....	7
Abbildung 2: Krankheitsspezifische Grenzwerte zur Einordnung der Elastographiemessungen (36).....	9
Abbildung 3: Flussdiagramm der Studie.....	20
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Ätiologien .....	21
Abbildung 5: Vergleich der unterschiedlichen Ätiologien zwischen den Gruppen „Übereinstimmung Einzelstadium“ und „Keine Übereinstimmung Einzelstadium“ .....	22
Abbildung 6: Vergleich der unterschiedlichen Ätiologien zwischen den Gruppen „Übereinstimmung F0-F2“ und „Keine Übereinstimmung F0-F2“ .....	23
Abbildung 7: Vergleich der unterschiedlichen Ätiologien zwischen den Gruppen „Übereinstimmung F3-F4“ und „Keine Übereinstimmung F3-F4“ .....	24
Abbildung 8: ROC-Kurve korrekte Elastizitätsmessung F3/4 .....	29
Abbildung 9: ROC-Kurve korrekte Elastizitätsmessung F4 .....	30
Abbildung 10: Streudiagramm GGT - Leberelastizität .....	36
Abbildung 11: Streudiagramm AP - Leberelastizität .....	37
Abbildung 12: Streudiagramm Bilirubin - Leberelastizität .....	37
Abbildung 13: Streudiagramm Quick-Wert - Leberelastizität .....	38
Abbildung 14: Streudiagramm Hämoglobinkonzentration - Leberelastizität .....	38
Abbildung 15: Streudiagramm Hämatokritwert - Leberelastizität.....	39
Abbildung 16: Streudiagramm Thrombozytenkonzentration - Leberelastizität .....	39

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indirekte und direkte Serumfibrosemarker, modifiziert nach (15) .....	5
Tabelle 2: Histologische Stadieneinteilung nach Desmet&Scheuer (18) .....	17
Tabelle 3: Beurteilung der Inflammation nach Desmet&Scheuer (18) .....	18
Tabelle 4: Score nach Brunt zur Beurteilung der Steatose (57) .....	18
Tabelle 5: Vergleich der Ätiologien zwischen den Gruppen „Übereinstimmendes Einzelstadium“ und „Kein übereinstimmendes Einzelstadium“ .....	22
Tabelle 6: Häufigkeiten Ätiologie in Relation zu Geschlecht .....	24
Tabelle 7: Zirrhoseassoziierte Folgen .....	25
Tabelle 8: Komorbiditäten .....	25
Tabelle 9: Deskription BMI .....	26
Tabelle 10: Häufigkeiten FibroScan® Stadien F 0 - 4 .....	26
Tabelle 11: Häufigkeiten Histologie Fibrosestadien F 0 - 4 .....	27
Tabelle 12: Häufigkeiten histologische Inflammation G 0 - 4 .....	27
Tabelle 13: Häufigkeiten Steatosis hepatis .....	28
Tabelle 14: Differenzierung Fibrosestadien F $\leq$ 2 und F 3 - 4 .....	28
Tabelle 15: Vierfeldertafel F4 .....	29
Tabelle 16: Laborchemische Parameter 1 .....	31
Tabelle 17: Laborchemische Parameter 2 .....	31
Tabelle 18: Vergleich mehrerer Variablen in den Gruppen „Übereinstimmung“ und „Keine Übereinstimmung“ zwischen TE und Leberbiopsie .....	32
Tabelle 19: Einfache Regression Leberelastizität .....	40
Tabelle 20: Falsch hohe TE-Messungen - beeinflussende Faktoren 1 .....	41
Tabelle 21: Falsch hohe TE-Messungen - beeinflussende Faktoren 2 .....	42
Tabelle 22: Falsch niedrige TE-Messungen F3/4 – beeinflussende Faktoren .....	43
Tabelle 23: Falsch niedrige TE-Messung F4 - beeinflussende Faktoren .....	44

## 1. Einleitung

Chronische Lebererkrankungen stellen eine diagnostische Herausforderung dar, da die Patienten in aller Regel beschwerdearm bis -frei sind. Somit erfolgt die Diagnosestellung häufig erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf, in dem es möglicherweise schon zu manifesten Fibrosestadien und Entzündungsaktivitäten gekommen sein kann (1). Aus therapeutischer und prognostischer Sicht ist es allerdings wichtig, einen noch reversiblen Umbau des Lebergewebes von einer irreversiblen Fibrose bzw. Leberzirrhose zu unterscheiden. Die Leberbiopsie ist nach wie vor Goldstandard zur Diagnosesicherung, Evaluierung von Fibrosierungs- und Entzündungsgrad sowie Abklärung der Ätiologie (2, 3). Dafür steht neben der konventionellen Leberblindpunktion die internistische Laparoskopie (auch Mini-Laparoskopie genannt) zur Verfügung. Beide Verfahren sind allerdings invasive Eingriffe mit der Gefahr von Komplikationen und Gesundheitsrisiken für den Patienten, besonders im fortgeschrittenen Stadium der Lebererkrankung. Hier sind vor allem die postinterventionell auftretenden Schmerzen und das erhöhte Blutungsrisiko mit Hämatombildung zu nennen, die bei bis zu 20% der Patienten auftreten (4, 5). Somit kann die Leberbiopsie nicht beliebig oft wiederholt werden, da sie trotz geringer Komplikationsrate eine Belastung für den Patienten ist. Aufgrund des organisatorischen Aufwandes und der Annahme einer niedrigen Compliance der Patienten bei repetitiver Durchführung dieses invasiven Eingriffs ist die Leberpunktion als Verlaufparameter um eine Therapie zu überwachen und ggf. zu modifizieren, ungeeignet (4–6).

Im Zuge dessen wurden nicht-invasive Untersuchungen eingeführt, die patientenschonend sind und wertvolle diagnostische Informationen über die Lebererkrankung liefern können. Neben laborchemischen Parametern, die als indirekte Fibrose-Marker Hinweise auf Fibrosierung, Entzündung und Leberfunktion geben können, haben sich insbesondere bildgebende Verfahren zunehmend etabliert. Speziell die transiente Elastographie wurde als zuverlässige Methode anerkannt, den Grad der Fibrosierung zu bestimmen und den Verlauf einer Therapie zu kontrollieren.

Die vorliegende Arbeit soll deshalb die Genauigkeit der transienten Elastographie überprüfen und beeinflussende Faktoren herauszufinden, die zu einer Über- bzw. Unterschätzung des Ausmaßes der Fibrosierung führen können.

### **1.1. Epidemiologie von Lebererkrankungen**

Die Häufigkeit von Lebererkrankungen steigt in Deutschland und vielen Ländern seit Jahren kontinuierlich an. Alleine in Deutschland sind vier bis fünf Millionen Menschen betroffen, wobei die Spannweite von lediglich erhöhten Leberwerten bis hin zu malignen Lebertumoren wie dem hepatozellulären Karzinom reicht (7). Im Jahr 2016 starben 15863 Menschen an den Folgen einer Lebererkrankung in Deutschland (8). Die Ursachen einer Lebererkrankung sind vielfältig. Definitionsgemäß ist von einer kontinuierlichen Erhöhung der Transaminasen ab einer Dauer von sechs Monaten und mehr von einer chronischen Krankheit die Rede (9). Trotz der zahlreichen Ursachen einer Lebererkrankung ist der pathophysiologische Vorgang meistens ähnlich. Im oftmals über Jahre andauernden Verlauf kommt es mehrheitlich zu einer noch reversiblen Bildung von Bindegewebe innerhalb der Leber. Mit weiterem Fortschreiten der Erkrankung kommt es allerdings zum Endstadium dieser sogenannten Fibrosierung und komplettem Umbau des Lebergewebes. Dieses Endstadium wird als Leberzirrhose bezeichnet. Weltweit versterben jährlich ca. eine Million Menschen an den Folgen einer Leberzirrhose. Weiterhin steht die Leberzirrhose nach einer koronaren Herzkrankheit, einem Schlaganfall und einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung an vierter Stelle der Krankheiten mit den meisten verlorenen Lebensjahren (10, 11).

### **1.2. Ätiologie von chronischen Lebererkrankungen**

Die Ursachen für eine chronische Erkrankung der Leber können in verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Zur Gruppe der infektiösen Ursachen zählen vor allem die viralen Hepatitiden B und C. Die Autoimmunhepatitis und cholestatische Erkrankungen (hier vor allem PBC und PSC) sind ebenfalls als Ursachen zu nennen.

Seltener sind kardiovaskuläre Genesen (Rechtsherzinsuffizienz, Budd-Chiari-Syndrom) und Speichererkrankungen (Morbus Wilson, Hämochromatose, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel). Gemeinsam mit den Virushepatitiden B und C machen die Fettlebererkrankungen den größten Anteil an Ursachen aus. Ätiologisch kann hier nochmals unterteilt werden in alkoholische Steatohepatitis und nicht-alkoholische

Steatohepatitis. Bei einer ASH spielt namensgebend der chronische Alkoholabusus eine tragende Rolle, bei der NASH sind es vor allem ein oder mehrere Faktoren des metabolischen Syndroms, die zur Entstehung und Ausprägung der Nichtalkoholischen Fettlebererkrankung und konsekutiv zur NASH führen. In Europa ist inzwischen die NAFLD der häufigste Grund für eine chronische Lebererkrankung (1, 9, 12–14).

### **1.3. Entstehung von Leberfibrose und Leberzirrhose**

Wie oben bereits erwähnt, ist definitionsgemäß ab einer Krankheitsdauer von länger als sechs Monaten von einer chronischen Erkrankung die Rede. Die im vorherigen Abschnitt erwähnten Ätiologien münden alle in einen pathophysiologisch ähnlich ablaufenden Prozess, ausgelöst durch die anhaltende Schädigung des Lebergewebes. Mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung und Einwirken der auslösenden Noxe kommt es anfangs noch zu reversiblen Umbauvorgängen in der extrazellulären Matrix der Leberzelle. Bei diesen Umbauprozessen werden hepatische Sternzellen durch Entzündungsmediatoren zu einer Umwandlung in Myofibroblasten angeregt. Diese Myofibroblasten fördern über mehrere Signalwege und Wachstumsfaktoren die Einwanderung von weiteren Fibroblasten und Fibrozyten in die extrazelluläre Matrix.

Durch die Transformation der Sternzellen in Myofibroblasten kommt es zu einer verstärkten Synthese von Kollagen Typ I – IV, was zu einer Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung der Hepatozyten und zu einer vermehrten Kontraktilität des Lebergewebes führt. Das anfangs elastische Lebergewebe wird somit immer mehr in straffes Bindegewebe umgewandelt. Bei Entfernung der auslösenden Ursache kann dieser Umbauvorgang anfangs noch enzymatisch durch Metalloproteasen repariert werden. Im fortgeschrittenen Stadium, bei dem es zur Bildung von läppchenübergreifenden, bindegewebigen Septen mit Zerstörung der originären Leberarchitektur gekommen ist, kann dieser Reparaturmechanismus allerdings nicht mehr greifen und die Fibrose geht in das oftmals irreversible Stadium der Leberzirrhose über. Diese Vorgänge gehen häufig fließend ineinander über und dauern in aller Regel mehrere Jahre, können jedoch in gewissen Fällen und durch beeinflussende exogene Faktoren und genetische Komponenten auch deutlich kürzer verlaufen (9).

#### 1.4. Diagnostik von Leberfibrose und Leberzirrhose

Die Diagnose einer Leberzirrhose kann oftmals klinisch durch Anamnese, körperliche Untersuchung, Sonographie und laborchemischen Veränderungen gestellt werden, ergänzt durch nicht-invasive Verfahren wie serologische Fibrosemarker und physikalische Verfahren, so zum Beispiel die transiente Elastographie. Die Anforderung an eine nicht-invasive Methode ist immer, zwischen einer nicht signifikanten Fibrose ( $F 0 - 1$ ), einer signifikanten Fibrose ( $F \geq 2$ ) und einer fortgeschrittenen Fibrose ( $F \geq 3$ ) zu unterscheiden. Dies begründet sich aus der Tatsache, dass mit steigendem Fibroestadium sich sowohl das gesamte, als auch das leberspezifische Mortalitätsrisiko exponentiell erhöhen (15, 16). Eine Leberbiopsie sollte nur bei unklarer Ätiologie oder bei keiner genauen Aussage über das Stadium der Lebererkrankung aufgrund der Invasivität erfolgen (1). Nichtsdestotrotz ist die bioptische Diagnostik weiterhin Goldstandard zur Bestimmung des Fibroseausmaßes, der entzündlichen Aktivität, des Verfettungsgrades und der Ätiologie (3, 17). Die Aussagekraft hängt allerdings sehr von der gewonnenen Biospiegröße und die Anzahl der darin erfassten Portalfelder ab. Um Stichprobenfehler zu vermeiden, werden eine Länge des Biopsates von mindestens 15 mm und 10 darin enthaltene, beurteilbare Portalfelder gefordert (18). Weiterhin wird in der Probe nur etwa 1/50.000 des gesamten Lebergewebes abgebildet, sodass es bei inhomogener Fibrosierung und Begutachtung eines nicht repräsentativen Abschnittes zu Fehldiagnosen kommen kann (19, 20). Zudem unterliegt die histopathologische Beurteilung der Intraobserver- und Interobserver-Variabilität, wodurch es in bis zu 20% der Fälle durch die subjektive pathologische Beurteilung, auch aufgrund fehlender einheitlicher Bewertung für die unterschiedlichen Ätiologien, zu einer Fehlinterpretation führen kann (21–23).

Die histologischen Fibroestadien werden in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Erkrankung nach unterschiedlichen Graduierungssystemen vorgenommen. Die Anamnese soll gezielt auf prädisponierende Faktoren (Schädlicher Alkohol- und/oder Drogenkonsum, Lebensstil, Urlaubsaufenthalte, (autoimmune) Begleiterkrankungen, familiäre Disposition gegenüber Lebererkrankungen ergänzt werden. Spezielle Befunde der körperlichen Untersuchung, wie zum Beispiel Spider naevi oder Palmar-/Plantarerythem als charakteristische Leberhautzeichen oder Zeichen der portalen Hypertension wie Aszites und Entstehung oder Blutung von Ösophagusvarizen können bereits Aufschluss auf das Vorliegen einer Leberzirrhose bringen. Bei der allgemeinen Labordiagnostik sollten neben den Transaminasen ALT und AST die

Cholestaseparameter AP, GGT und Bilirubin (gesamt und direkt) untersucht werden. Darüber hinaus werden als Parameter der Lebersynthese die Werte von Albumin, Quick/INR, Cholinesterase und Thrombozyten bestimmt. Die allgemeinen Laborparameter können kombiniert oder mittels komplexer logarithmischer Gleichungen analysiert werden und somit als serologische Fibrosemarker Aufschluss über Fibrosierung des Lebergewebes geben. Allgemein lassen sich direkte von indirekten Fibrosemarkern unterscheiden. Beide Subgruppen sind nicht leberspezifisch und können schlecht die unterschiedlichen Stadien der Fibrosierung detektieren. Weiterhin zeigen sich Limitationen beim Vorhandensein von Cofaktoren wie chronisch inflammatorische Prozesse, Hämolyse, Cholestase, etc., die zu falsch-positiven und falsch-negativen Befunden führen. Direkte Fibrosemarker sind biochemische Marker, die den Stoffwechsel der extrazellulären Matrix der Leber widerspiegeln. Untersucht werden Substanzen wie Kollagen, Glykoproteine, Proteoglykane, Hyaluronsäure und enzymatische Bestandteile (Matrix-Metalloproteasen MMPs) und deren Inhibitoren (TIMPs). Indirekte Fibrosemarker sind Scores, die aus Laborparametern und klinischen Befunden bestehen. Tabelle 1 zeigt einige Beispiele der am häufigsten verwendeten indirekten Serumfibrosemarker. Obwohl die Liste an serologischen Tests zunehmend größer wird, sind nur wenige im klinischen Alltagsgebrauch. Um eine fortgeschrittene Fibrose im Rahmen einer NAFLD auszuschließen, bietet sich beispielweise der FIB-4-Index an. Mit einem negativ prädiktiven Wert von 90% bei einem niedrigen Grenzwert von <1,3 kann der Ausschluss durchgeführt werden (24). Nichtsdestotrotz sind diese Fibrosemarker, je nach Ätiologie und dementsprechend spezifischen Cut-Off Werten insgesamt lediglich eine zuverlässige Unterstützung in Diagnostik und therapeutischer Entscheidungsfindung, können aber allein keine Leberbiopsie als Goldstandard gänzlich ersetzen (15, 25).

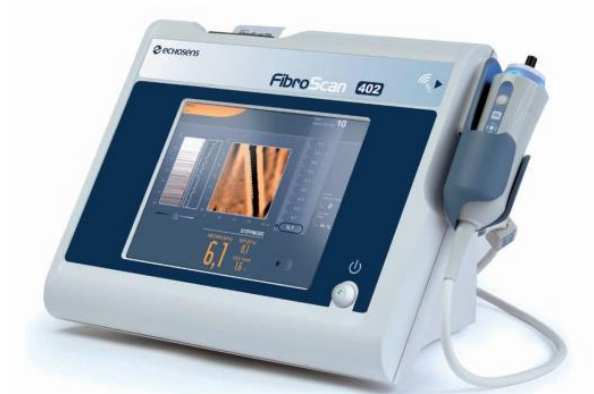
Tabelle 1: Indirekte und direkte Serumfibrosemarker, modifiziert nach (15)

Score	Berechnung und Interpretation
APRI	$\frac{\text{AST [U/l]} / \text{Oberer Grenzwert AST}}{\text{Thrombozyten } [\mu\text{l}]} \times 100$ >1,5: Signifikante Fibrose

	$\leq 0,5$ : Ausschluss signifikante Fibrose $> 2,0$ : Zirrhose $\leq 1,0$ : Ausschluss Zirrhose
Pohl	AST/ALT + Thrombozyten  AST/ALT $> 1$ sowie Thrombozyten $< 150000/\mu\text{l}$ : fortgeschrittene Fibrose
FIB-4- Index	Alter (Jahre) x AST / Thrombozyten x $\sqrt{\text{GPT [U/l]}}$  $< 1,3$ : Ausschluss fortgeschrittene Fibrose $> 2,6$ Hohes Risiko fortgeschrittene Fibrose
Forns	$7,811 - 3,131 \times \ln(\text{TZ}) + 0,781 \times \ln(\text{GGT}) + 3,467 \times \ln(\text{Alter}) - 0,014(\text{Cholesterol})$  $> 6,9$ : F 2-4 $< 4,2$ : F 0-1
Fibrotest	$F = 4,467 \times \log(\alpha 2 \text{ Makroglobulin [g/L]}) - 1,357 \times \log(\text{Haptoglobin [g/L]}) + 1,017 \times \log(\gamma\text{GT [IU/L]}) + 0,281 \times (\text{Alter [Jahre]}) + 1,737 \times \log(\text{Bilirubin } [\mu\text{mol/L}]) - 1,184 (\text{Apolipoprotein A1 [g/L]}) + 0,301 \times \text{Geschlecht (0 f\u00fcr weibl., 1 f\u00fcr m\u00e4nnl.)} - 5,540$  0,6 – 1,0: fortgeschrittene Fibrose 0 – 0,10: Ausschluss fortgeschrittene Fibrose

## 1.5. Die transiente Elastographie (FibroScan®, echosens™, Paris)

Abbildung 1: FibroScan® 402, echosens™, Paris, Frankreich



### 1.5.1. Prinzip

Bei der transienten Elastographie handelt es sich um ein mechanisches, nicht-invasives Verfahren, mit dem mittels Ultraschallwellen die Lebersteifigkeit gemessen werden kann. Das Gerät besteht aus einem Computer mit Tastatur und Monitor, einer 2,5-MHz bis 5-MHz-Ultraschallsonde, kombiniert mit einem Vibrationssender. Je nach Körpergröße und -konstitution gibt es mehrere Größen der Sonden mit unterschiedlichen Frequenzen. Der Vibrationssender generiert eine elastische Welle, die eine geringe Amplitude (2 ms) und eine niedrige Frequenz von 50 Hz aufweist. Die sich langsam ausbreitende Welle dringt ungefähr vier cm tief in die Leber ein. Die daraus resultierende Ausbreitungsgeschwindigkeit wird über die Ultraschallsonde (1500m/s) gemessen und in dem Wert Kilopascal (kPa) angegeben, der von 2,5 kPa bis 75 kPa reichen kann. Somit erlaubt das Verfahren den Rückschluss auf die Leberelastizität, abgeschätzt in einem Gewebszylinder mit einem Volumen von vier Zentimetern Länge und einem Zentimeter Breite. Das hiermit gemessene Leberareal befindet sich 25 mm bis 65 mm unter der Hautoberfläche. Im Vergleich zu einer Leberbiopsie kann dadurch bis zu 100mal mehr Lebergewebe untersucht werden.(26) Bei zunehmender Versteifung/Verdichtung der Leber, wie es üblicherweise bei einer Fibrosierung des Lebergewebes der Fall ist, nimmt die Ausbreitungsgeschwindigkeit der ausgesendeten Vibrationswelle proportional zu. Mathematisch ausgedrückt ist das Verhältnis zwischen der Lebersteifigkeit  $E$ , der Ausbreitungsgeschwindigkeit (oder Schergeschwindigkeit)  $V$  und der Dichte der Leber  $\rho$  konstant (27):

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

### **1.5.2. Vorbereitung des Patienten und Untersuchung**

Für die Durchführung der TE befindet sich der Patient in Rückenlage und abduziert den rechten Arm so weit als möglich. Optimalerweise sollte der Patient in nüchternem Zustand untersucht werden, da es nach Nahrungsaufnahme zu einer Zunahme der Lebersteifigkeit durch verstärkten hepatischen Blutfluss kommt. Erst nach etwa drei Stunden normalisiert sich die Leberelastizität wieder (28). Als nächstes wird Gel auf die Ultraschallsonde aufgetragen und diese in der rechten mittleren Axillarlinie in den 9. bis 11. Zwischenrippenraum in Höhe des rechten Leberlappens platziert (25). Die Position der Sonde kann über verschiedene Modi des Gerätes (A- und TM-Mode) kontrolliert werden, sodass es zu keiner Verfälschung der Messergebnisse durch Knochen, Blutgefäße o.ä. kommt. Um eine korrekte Untersuchung durchführen zu können, muss ein sechs cm großer Bereich der Leber erfasst werden, indem weder größere Blutgefäße noch die Gallenblase liegen (29, 30). Nun wird die Messung durchgeführt, währenddessen der Patient nicht reden und normal atmen soll. Im Durchschnitt dauert die Messung nur einige Minuten und wird von Seiten der Patienten als schmerzfrei und komplikationslos geschildert.

### **1.5.3. Interpretation der Messwerte**

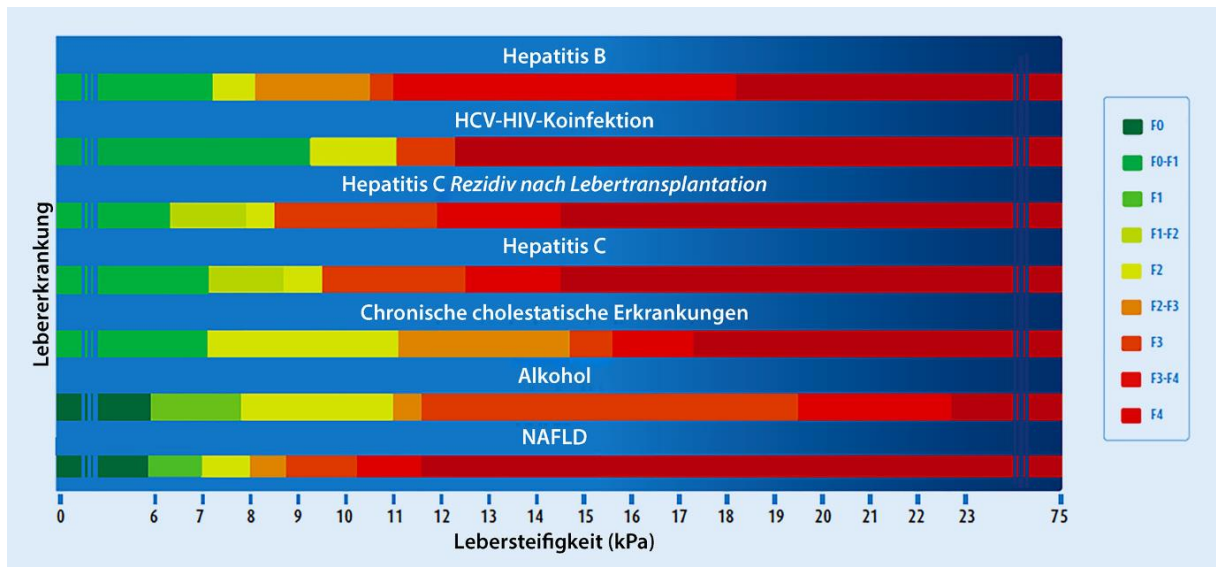
Wie oben bereits erwähnt, wird bei der transienten Elastographie die Steifigkeit der Leber in kPa angegeben. Als finales gültiges Messergebnis müssen mehrere Kriterien erfüllt werden (25):

1. Die Anzahl an Einzelmessungen soll wenigstens 10 betragen. Das Ergebnis der Einzelmessungen wird als Mittelwert angegeben.
2. Die Erfolgsrate (Success rate), definiert durch die Anzahl der gültigen Messungen im Verhältnis zur Gesamtanzahl der Messungen, liegt über 60%.
3. Der Interquartilsabstand (Interquartile range IQR), welcher die Variabilität der Einzelmessungen widerspiegelt, beträgt weniger als 30% vom Medianwert der Einzelmessungen (IQR/Median).

Normwerte liegen im Bereich von  $4-5 \pm 1,5$  kPa, wobei Männer und Personen mit niedrigem oder hohem Body-Mass-Index und Patienten, die am metabolischen Syndrom leiden, grundsätzlich höhere Werte aufweisen (31–34). Zahlreiche Studien haben spezifische Grenzwerte für verschiedene Ätiologien der Lebererkrankung

definiert (26). Mithilfe einer Scoring-Karte kann der gemessene Elastizitätswert dann einem Fibrosestadium zugeordnet werden, je nach zugrundeliegende Ursache (35).

Abbildung 2: Krankheitsspezifische Grenzwerte zur Einordnung der Elastographiemessungen (36)



In einer Metaanalyse wurden Werte für eine relevante Leberfibrose  $F \geq 2$  von  $\geq 7,65$  kPa (AUROC 0,84) und für eine Leberzirrhose  $F=4$  ab 13,01 kPa (AUROC 0,94) festgelegt (37).

## 1.6. Zielstellung

Primäres Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie, verglichen mit dem Befund der Leberbiopsie, zu überprüfen. Retrospektiv wurden die Daten von 400 Patienten mit Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie untersucht. Analysiert wurden Laborparameter, klinische und histologische Untersuchungsbefunde, koexistierende Erkrankungen und Ergebnisse der transienten Elastographie. Im Zuge dessen galt es, folgende Fragestellungen zu überprüfen:

- Gelingt es der transienten Elastographie, zuverlässig eine Fibrose Stadium 1 – 2 von einer Fibrose Stadium 3 – 4 zu unterscheiden?
- Bei wie vielen Patienten kommt es zu einer Übereinstimmung des Fibrosestadiums zwischen transienter Elastographie und Leberbiopsie?

- Bei wie vielen Patienten kommt es zu einer Unter- bzw. zu einer Überschätzung des Fibrosegrades durch die transiente Elastographie?
- Welche Faktoren führen zu einer Unter- bzw. Überschätzung der transienten Elastographie?

## 2. Literaturdiskussion

Die nicht-invasive Diagnostik mittels transienter Elastographie wurde erstmalig 2003 für Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion in einer Studie publiziert (27, 30, 38). Bereits in den ersten Publikationen zeigte sich, dass eine bereits sonographisch festgestellte Steatose die Reproduzierbarkeit beeinflussen kann (27, 39). Weiterhin wurde Adipositas als einschränkender Faktor beschrieben, der die Untersuchung schwierig bis unmöglich macht (27). Adipositas zählt zu einem der Hauptkriterien des metabolischen Syndroms, was zu einer erhöhten Lebersteifigkeit führt (31). Hier wurde gleichzeitig herausgefunden, dass das Geschlecht einen beeinflussenden Faktor auf den Grad der Lebersteife darstellt (31, 40). Zusätzlich ist ein schweres obstruktives Schlafapnoesyndrom mit gesteigerter Lebersteifigkeit assoziiert (41). Das Alter des Patienten hat laut einer Studie keinen Einfluss auf das Untersuchungsergebnis (42). Mederacke et al. zeigten, dass ein verstärkter postprandialer hepatischer Blutfluss ebenfalls eine Rolle in der Messung spielt (28). Das Verfahren der transienten Elastographie wurde in einer Vielzahl von verschiedenen Studien überprüft (43, 44). In diesen wurden unterschiedliche Grenzwerte für die vorbestehende Ätiologie der Lebererkrankung definiert (15, 37). Darüber hinaus konnte in großen Studienpopulationen herausgefunden werden, dass die Messung der Lebersteifigkeit im Vergleich zur Histologie als Referenzstandard mit einer Sensitivität von bis zu 95% / 72% , einer Spezifität von bis zu 97% / 84%, einem PPW bis zu 94% / 82% und einem NPW bis zu 92% / 70% je nach verwendetem Grenzwert in kPa, eine fortgeschrittene Leberfibrose ( $F \geq 3$ ) / Leberzirrhose ( $F = 4$ ) detektieren kann (26, 37, 39). Dadurch ist es möglich, mithilfe der TE und additiv laborchemischen Markern eine fortgeschrittene Leberfibrose bzw. -zirrhose auszuschließen und somit die Anzahl der notwendigen Leberbiospien zu reduzieren (37). Sowohl Gesamtmortalität als auch leberspezifische Mortalität steigen mit zunehmendem Fibrose Stadium exponentiell an bei Patienten, die unter NAFLD, AFLD, HBV- und HCV-Infektionen leiden (16).

Akute Leberentzündungen unterschiedlicher Ätiologie führen zu erhöhten Lebersteifigkeitsmessungen, ohne dass tatsächlich eine Fibrose bzw. Zirrhose der Leber vorliegt (45). Eine weitere Studie, die die Entzündungsaktivität der Leber mittels der Höhe der ALT beurteilt hat, konnte dies ebenfalls herausfinden und zeigte überschätzte Messwerte an (46). Ein kardialer Einflussfaktor ist der zentral venöse Druck. Hohe Werte, z.B. im Rahmen einer Rechtsherzinsuffizienz, oder niedrige Werte

bei Blutvolumenverlusten, sind mit unpräzisen Lebersteifigkeitsmessungen assoziiert (47).

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Auswahl Patientenkohorte**

Im Zeitraum von September 2014 bis Dezember 2017 wurden in der hepatologischen Ambulanz der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz 400 Patienten untersucht, bei denen der Verdacht auf oder eine bereits zugrundeliegende Lebererkrankung vorlag. Der Arzt-Patienten-Kontakt beinhaltete Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutentnahme, Sonographie und transiente Elastographie (FibroScan® 402) der Leber. Die Indikation zur Leberbiopsie mit anschließender histologischer Aufarbeitung und Einteilung in Fibrose- und Inflammationsgrad wurde von den verantwortlichen ärztlichen Mitarbeitern getroffen, auch um die Ursache der Lebererkrankung herauszufinden. Weitere klinische und endoskopische Parameter wurden, sofern vorhanden, mithilfe der Anamnese und Vorbefunden ebenfalls erfasst.

Bei der Auswahl des Patientenkollektivs wurde darauf geachtet, dass ein Zeitraum von drei Monaten zwischen transienter Elastographie und Leberbiopsie nicht überschritten wurde. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen in der Vorgeschichte maligne Neuerkrankungen wie zum Beispiel das Hepatozelluläre Karzinom vorkamen. Auch Patienten nach Lebertransplantationen wurden nicht analysiert. Im Folgenden wurde jede der 400 Patienten retrospektiv auf mehrere Variablen hin untersucht.

Insgesamt wurden die Patientendaten auf 89 Variablen retrospektiv untersucht. Neben dem Geschlecht der Patienten wurde auf eine valide Messung geachtet. Zur Beurteilung der Leberinflammation in der Histologie kam der Score nach Desmet & Scheuer zur Anwendung (18). „Venöser Rückstau“ wurde anhand dem Labor (BNP) und den Befunden einer TTE (sPAP und LVEF) charakterisiert. Die Analyse „Niereninsuffizienz“ geschah mithilfe der Anamnese und bereits bestehender Diagnosen aus den Arztberichten. Die Kategorie „Metabolisches Syndrom“ wurde anhand des BMI, den Laborwerten Glucose ( $\geq 110$  mg/dl Blut) und HbA1c ( $\geq 6,5$  %) und den Diagnosen „arterielle Hypertonie“ und „Diabetes mellitus“ nach der Internationalen Diabetes Federation untersucht (48). Ein BMI  $> 30$  und zusätzlich eins der weiteren Kriterien musste hier erfüllt werden, um ein metabolisches Syndrom

definiert zu bekommen. Eine hyperglykämische Entgleisung wurde bei einem Blutglucose Wert von  $> 126$  mg/dl Blut und/oder einem HbA1c  $\geq 6,5$  % angenommen. „Portale Hypertension“ wurde nach mehreren Parametern beurteilt. Eine Thrombozytopenie von  $150000/\mu\text{l}$  Blut und weniger galten als Zeichen der Portalen Hypertension. Ebenfalls das Vorhandensein von Ösophagus- oder Fundusvarizen, dargestellt durch eine ÖGD. Auch sonographisch detektierte Zeichen der Portalen Hypertension wie Aszites und Splenomegalie wurden erfasst.

In der Spalte „Ätiologie“ wurden die Ursachen der Lebererkrankung aufgeführt. Bei allen eingeschlossenen Patientendaten existierte bereits ein histopathologischer Befund, in dem die Genese der Leberschädigung herausgefunden werden konnte. Dementsprechend konnten die Daten übernommen und einer Ätiologie zugewiesen werden. Die Einteilung der Entitäten erfolgte in den fünf Kategorien „ASH“, „NASH/NAFLD“, „Virale Hepatitiden“, „Cholestatische-/Autoimmune Hepatitis“ und „Andere“. Unter „Andere“ fielen exogen zugeführte Leberschädigungen durch vor allem Medikamente und Stoffwechselerkrankungen wie Morbus Wilson und Hämochromatose. Kardiale Genesen durch Rechtsherzinsuffizienz und inkomplette oder komplette Verlegungen von Lebervenen durch Thrombosen, wie es beim Budd-Chiari-Syndrom der Fall ist, fielen ebenfalls in diese Kategorie. Die Variable „Akutes Leberversagen“ wurde wiederum binär kodiert. Bei zutreffenden Kriterien wurde eine 1 verwendet, bei nichtzutreffenden Kriterien eine 0. Hierbei wurde sich an die Definitionen der aktuellen Literatur gehalten (49–53). Die Spalten „Übereinstimmung Einzelstadium“, „Übereinstimmung fortgeschrittene Fibrose“ und „Übereinstimmung Zirrhose“ untersuchten die Übereinstimmung vom Fibrosegrad, gemessen in der transienten Elastographie, mit dem histologischen Fibrosegrad aus der Leberbiopsie. Die Felder „Fibrosierung Histologie“ und „Fibroscan Stadium einzel“ führten die jeweiligen Fibrosegrade auf. Wie schon zur Beurteilung der Inflammation kam auch zur Klassifizierung der Fibrosierung die Stadieneinteilung nach Desmet und Scheuer zum Einsatz (18). Dieser wurde ursprünglich für chronische Virushepatitiden (Hepatitis B und C, seltener EBV und CMV), Medikamente/Toxine sowie autoimmune Ursachen entwickelt. Außerdem findet der Score Anwendung bei Stoffwechselerkrankungen (Morbus Wilson,  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel) und kryptogenen Ursachen (18). Bei den Variablen „Fibroscan zu hoch“ und „Fibroscan zu niedrig“ wurde nochmals verglichen, ob transiente Elastographie und Histologie als Referenzstandard übereinstimmen oder die Messwerte zu hoch bzw. zu niedrig waren. Anhand einer Scoring-Tafel wurden die

entsprechenden Werte in die Fibrosestadien 1 – 4 eingeteilt (36). Die Stadien F0 und F0-1 wurden im Stadium F1 miteinbezogen.

Die Lebersteifigkeit und der Interquartilsabstand wurden mit einer Dezimalstelle nach dem Komma in Kilopascal angegeben. Die Standardabweichung (IQR/Median) und die Erfolgsrate (Success rate) wurden als ganze Zahlen in Prozent notiert.

Die Größe der verwendeten Sonde für die Untersuchung mittels transienter Elastographie wurde in den Feldern „MSonde“ und „XLSonde“ dokumentiert. Im Folgenden werden die verschiedenen Laborparameter aufgezählt, die zur Analyse verwendet wurden: Kreatinin, Harnstoff, ALT, AST, GGT, AP, totales Bilirubin, GLDH, Quick, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten und BNP. Bei den Parametern ALT und AST wurde speziell untersucht, ob sich die Werte im Normbereich befanden oder um ein Vielfaches erhöht waren. Hierbei wurden die Bereiche „bis  $\leq$  zweifach erhöht“, „bis  $\leq$  dreifach erhöht“ und „ $\geq$  vierfach erhöht“ definiert. Die Referenzwerte des Zentrallabors der Universitätsmedizin Mainz wurden hierfür verwendet. Auf Grundlage einer zunehmenden Echogenität (Aufhellung) der Leber verglichen mit den Schallsignalen der rechten Niere wurde die Leberverfettung sonographisch in vier Stadien eingeteilt (54–56). Grad 0 entsprach einer gesunden Leber ohne sonographischen Steatosenachweis. Grad 1 wurde definiert als leichter Anstieg einzelner echoreicher Strukturen im Leberparenchym, guter Sichtbarkeit auf Zwerchfellkuppel und klar abgrenzbare intrahepatische Gefäßzeichnung. Grad 2 beschrieb einen mäßigen Anstieg der Echogenität durch mehrere, teils zusammenlaufende Veränderungen im Leberparenchym mit leicht beeinträchtigter Sicht auf Zwerchfellkuppel und bereits beginnender Rarefizierung intrahepatischer Gefäße. Kriterien für Grad 3 wurden bei sehr heller, echoreicher Leber erfüllt mit kaum bis gar keiner Sichtbarkeit auf Zwerchfellkuppel und kompletter Rarefizierung von intrahepatischen Blutgefäßen. Der jeweils zutreffende Steatosegrad wurde mit einer 1 beziffert. Die histologische Beurteilung der Leberverfettung wurde als Zahl in Prozent angegeben. Eine Verfettung von 33% und weniger entspricht Steatose 1°, 33 bis 66% Steatose 2° und mehr als 66% Verfettung des Leberparenchyms Steatose 3° (57), siehe hierzu Tabelle 4. Die Variable „Fibroscan nüchtern“ wurde bei Patienten, die in den letzten drei Stunden vor Untersuchung keine Nahrung zu sich genommen hatten. Die Felder „Mini-Laparoskopie“ und „Leberblindpunktion“ führen auf, durch welches Verfahren die Leberbiopsie entnommen wurde. Im Falle einer Mini-Laparoskopie wurde die Leber gleichzeitig makroskopisch durch den Untersucher beobachtet.

Hierbei wurden folgenden Marker bestimmt: „Normalbefund“, „Makroskopisch Steatose“, „Makroskopisch Fibrose“, „Makroskopisch Zirrhose“ und „Makroskopisch Portale Hypertension“. Die gewonnene Biopsie wurde durch zwei Merkmale beschrieben. Zum einen die Größe des Gewebezylinders in cm, zum anderen die Anzahl erfasster Portalfelder in der Probe. Durch diese zwei Parameter wurde die Qualität der Biopsie und damit verbunden die Aussagekraft bewertet. Eine Biopsiegröße von mindestens 15 mm und mindestens 10 beurteilbare Portalfelder in der Probe wurden vorausgesetzt, um die Kriterien als erfüllt anzusehen (18).

### **3.2. Leberbiopsie und Histologie**

Die Leberbiopsie wurde in der Endoskopie der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Unter Analgosedierung bzw. Kurznarkose gelang die Probeentnahme entweder mittels der internistischen Mini-Laparoskopie oder über die perkutane Leberpunktion.

#### **3.2.1. Internistische Minilaparoskopie**

Die Patienten bekommen vor dem Eingriff eine Prämedikation zur Analgosedierung. Während des Eingriffs erfolgt ein Monitoring von Atmung und Herz-Kreislauf-Systemen. Nach Vorbereitung (Desinfektion und steriler Abdeckung) des Operationsgebietes erfolgt unter lokaler Betäubung der Punktionsstelle das Einbringen des Trokars, wenige Zentimeter oberhalb und links des Bauchnabels. Mit Insufflation von ca. 1,0-1,5 l CO<sup>2</sup> wird ein Kapnoperitoneum geschaffen und die Kameraoptik eingeführt. Eine Inspektion und erste Einschätzung der abdominalen Organe können hiermit vorgenommen werden. Anschließend erfolgt die Punktion der Leber mittels einer BARD® Biopsienadel (18 Gauge). Den Abschluss der Untersuchung bildet die Desufflation des Abdomens (58).

#### **3.2.2. Perkutane Leberpunktion**

Die Leberpunktion erfolgt nach sonomorphologischer Darstellung von Leber, Gallenblase, Kolon und Lunge. Ein geeigneter Punktionsort unterhalb des Sinus phrenicocostalis zwischen vorderer und mittlerer Axillarlinie wird aufgesucht und markiert. Anschließend erfolgt die Desinfektion, sterile Abdeckung des Operationsgebietes und die Lokalanästhesie. Die Leber wird mittels einer Menghini-Nadel (18 Gauge) punktiert und das Biopsat entnommen (59).

### 3.2.3. Histologisches Staging und Grading

Die gewonnenen Leberbiopsate wurden nach den H&E- und Masson-Trichrome-Methoden angefärbt und von einem erfahrenen Histopathologen unter den Kriterien des Scores nach Desmet&Scheuer mit der Fragestellung nach Grad der Fibrosierung und Entzündung untersucht (18). Die Beurteilung des Verfettungsgrades wurde unter Verwendung des Scores nach Brunt vorgenommen (57). Die Scores sind in den Tabellen 2 - 4 nochmals dargestellt.

Tabelle 2: Histologische Stadieneinteilung nach Desmet&Scheuer (18)

<b>Histologische Merkmale</b>	<b>Score</b>	<b>Stadium</b>
Keine Faservermehrung	F0	Keine Fibrose
Portale Faservermehrung Keine Septen	F1	Geringgradige Fibrose
Inkomplette/komplette porto-portale Septen Erhaltene Architektur	F2	Mittelgradige Fibrose
Septenbildende Faservermehrung Architekturstörung Kein kompletter zirrhotischer Umbau	F3	Hochgradige Fibrose
Zirrhotischer Umbau	F4	Zirrhose

Tabelle 3: Beurteilung der Inflammation nach Desmet&Scheuer (18)

<b>Histologische Merkmale</b>	<b>Score</b>	<b>Stadium</b>
Geringe portale Entzündungsinfiltrate Keine oder minimale azinäre Parenchymuntergänge oder Entzündungsinfiltrate Keine Grenzzonenhepatitis	G1	Minimale Entzündung
Geringe oder mäßige portale Entzündungsinfiltration Geringe fokale Grenzzonenhepatitis Einzelne parenchymatöse Einzelzellnekrosen Keine Gruppennekrosen	G2	Geringgradige Entzündung
Erhebliche portale Entzündungsinfiltration Erhebliche Grenzzonenhepatitis Zahlreiche azinäre Einzelzellnekrosen Einzelne Gruppenzellnekrosen Keine Brücken- oder panlobulären Nekrosen	G3	Mittelgradige Entzündung
Schwere portale Entzündungsinfiltration Schwere Grenzzonenhepatitis Schwere azinäre Entzündung mit Gruppennekrosen Brücken- und panlobuläre Nekrosen	G4	Hochgradige Entzündung

Tabelle 4: Score nach Brunt zur Beurteilung der Steatose (57)

<b>Definition</b>	<b>Score</b>
Verfettung weniger als 33 % der Hepatozyten	Steatosis I°
Verfettung von 33 bis 66 % der Hepatozyten	Steatosis II°
Verfettung mehr als 66 % der Hepatozyten	Steatosis III°

### 3.3. Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 27. Alle Variablen wurden auf Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests

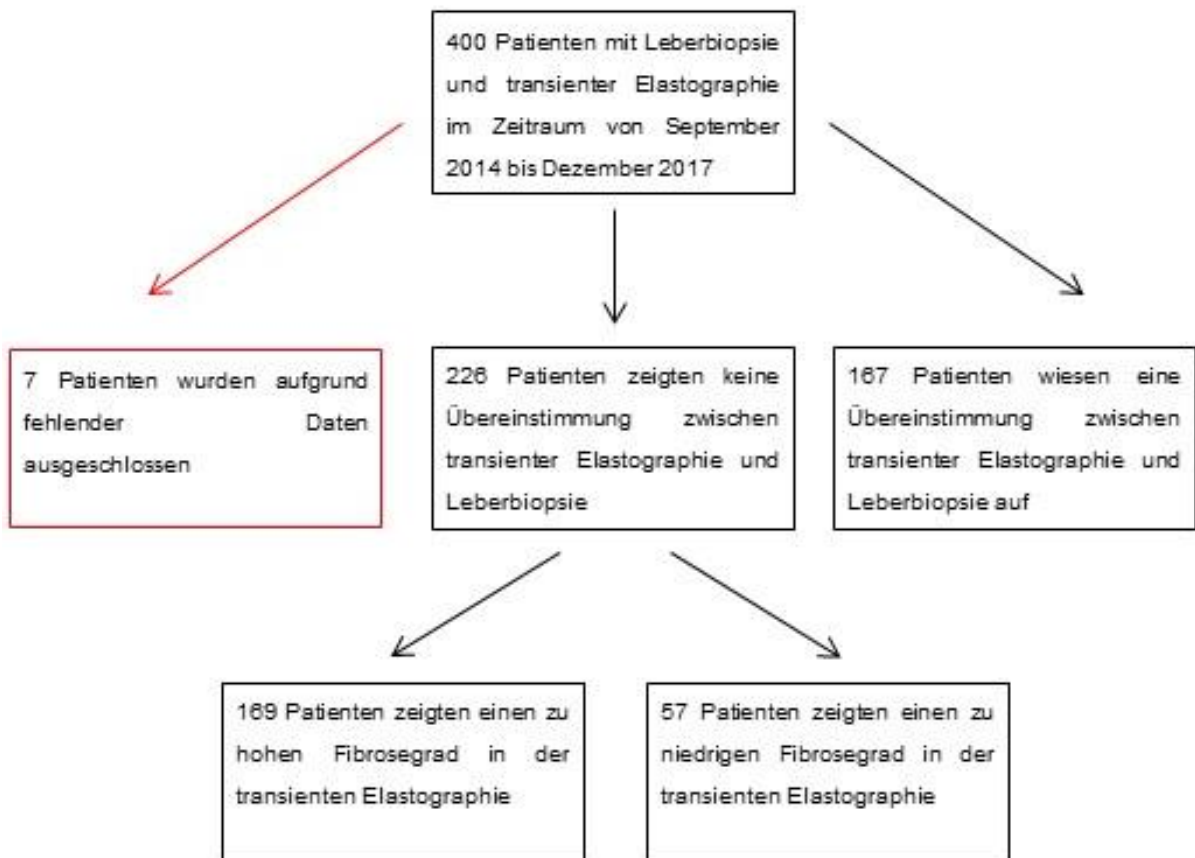
überprüft. Kategoriale, dichotome Variablen wurden mit dem Test nach Phi/Cramer-V-Korrelationskoeffizient untersucht. Nominal- und ordinalskalierte Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat Test verglichen und mithilfe logistischer Regressionsanalyse untersucht. Für den Vergleich von kontinuierlichen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. An metrischen Variablen wurden lineare univariate und multivariate Analysen durchgeführt. Weiterhin wurde die Korrelation von metrischen Variablen mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson untersucht. Nominalskalierte und metrische Variablen wurden mithilfe des Eta-Koeffizienten auf einen Zusammenhang untersucht und die Signifikanz mittels einfaktorieller Varianzanalyse (Test der Zwischensubjekteffekte) bewertet. Unterschiede wurden als statistisch signifikant bei einem zweiseitigen p-Wert  $< 0,05$  angesehen. Mithilfe von ROC-Kurven wurde die Genauigkeit der TE als Area under the curve ermittelt. Cohens Kappa wurde zur Berechnung der Interrater-Reliabilität genutzt. Unter Verwendung von Vierfeldertabellen wurden die Testkennwerte Sensivität, Spezifität, Positiver Prädiktiver Wert und Negativer Prädiktiver Wert errechnet. Alle prozentualen Angaben wurden auf eine Nachkommastelle gerundet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Beschreibung des Patientenkollektives

Abbildung 3 zeigt ein Flussdiagramm der Studie. Von insgesamt 400 Patienten wurden 7 Patienten aufgrund fehlender Daten ausgeschlossen, sodass 393 Patienten retrospektiv untersucht wurden. Bei 167 Patienten konnte eine Übereinstimmung zwischen dem Fibrosegrad, gemessen mittels transienter Elastographie und dem Fibrosegrad, bestimmt durch die histologische Klassifizierung des Leberbiopsates, festgestellt werden. Keine Übereinstimmung zwischen transienter Elastographie und Leberbiopsie konnte bei 226 Patienten herausgefunden werden. Von diesen detektierte die transiente Elastographie bei 169 Patienten einen zu hohen Fibrosegrad, bei 57 Patienten einen zu niedrigen Fibrosegrad verglichen mit dem der Leberbiopsie. Weiterhin wurden die Ergebnisse zwischen den Gruppen F 0 – F 2 und F 3 – F 4 analysiert. Die TE detektierte 165 von 265 Patienten als F 0 – F 2 korrekt und 121 von 137 Patienten als F 3 – F 4, wie in Tabelle 14 zu sehen ist.

Abbildung 3: Flussdiagramm der Studie



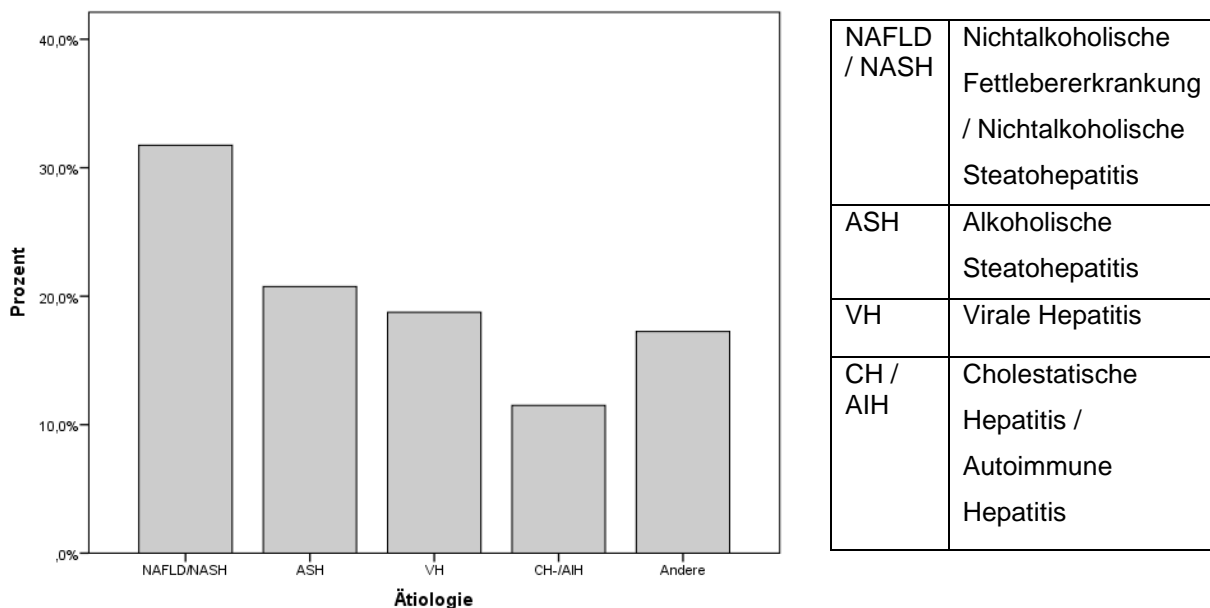
## 4.2. Charakteristika der untersuchten Patienten

Retrospektiv wurden 400 Patientendaten analysiert, bei denen sowohl durch eine Leberbiopsie als auch mittels transientser Elastographie der Grad der Fibrosierung in einem Zeitraum von maximal drei Monaten bestimmt wurde. Aufgrund fehlender Daten konnten sieben Patienten nicht mit ins Studienkollektiv aufgenommen werden, sodass schließlich 393 Patienten mit komplettem Datensatz ausgewertet wurden.

### 4.2.1. Ätiologie

Die häufigste zugrundeliegende Ursache der Lebererkrankung war mit 32% (n=125) die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, gefolgt von alkoholischer Fettlebererkrankung (21%, n=81) und viralen Hepatitiden (19%, n=75). Autoimmune und cholestatische Lebererkrankungen (12%, n=45) sowie sonstige Ursachen (17%, n=69) waren weniger häufig frequentiert.

Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Ätiologien

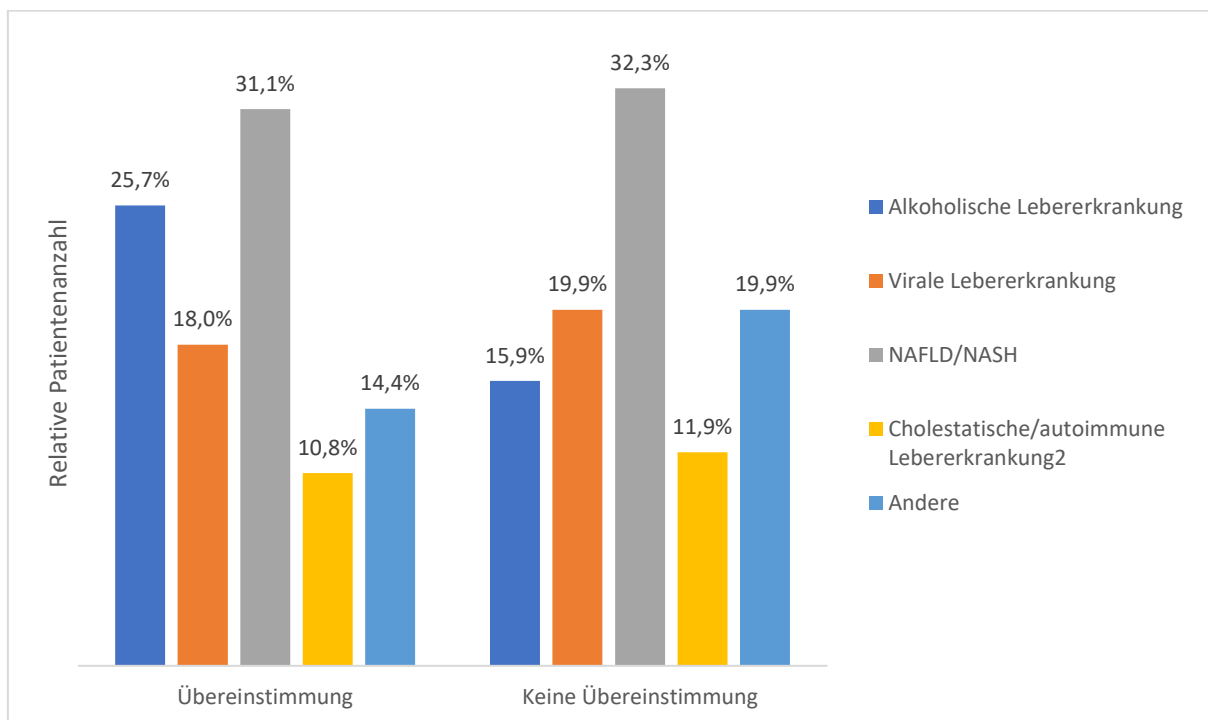


Unter Betrachtung der Gruppen „Übereinstimmendes Fibrosestadium“ und „Nicht übereinstimmendes Fibrosestadium“ zwischen TE und Histologie zeigte sich, wie in Tabelle 5 und Abbildung 5 dargestellt, folgende Aufteilung.

Tabelle 5: Vergleich der Ätiologien zwischen den Gruppen „Übereinstimmendes Einzelstadium“ und „Kein übereinstimmendes Einzelstadium“

Ätiologie	Übereinstimmung (n=167)	Keine Übereinstimmung (n=226)	p-Wert
Alkoholische Lebererkrankung	45 (26%)	38 (16%)	0,019
Virale Lebererkrankung	31 (18%)	48 (20%)	0,638
NAFLD/NASH	51 (31%)	72 (32%)	0,946
Cholestatische- /Autoimmune Hepatitis	19 (11%)	29 (12%)	0,680
Andere	21 (14%)	39 (20%)	0,086

Abbildung 5: Vergleich der unterschiedlichen Ätiologien zwischen den Gruppen „Übereinstimmung Einzelstadium“ und „Keine Übereinstimmung Einzelstadium“



Der Vergleich zwischen den Ätiologien und den Gruppen „Übereinstimmung/Keine Übereinstimmung F0-F2“ und „Übereinstimmung/Keine Übereinstimmung F3-F4“ ist in

den Abbildungen 6 und 7 graphisch dargestellt. Die prozentualen Angaben basieren auf den Gruppengrößen aus Tabelle 14.

Abbildung 6: Vergleich der unterschiedlichen Ätiologien zwischen den Gruppen „Übereinstimmung F0-F2“ und „Keine Übereinstimmung F0-F2“

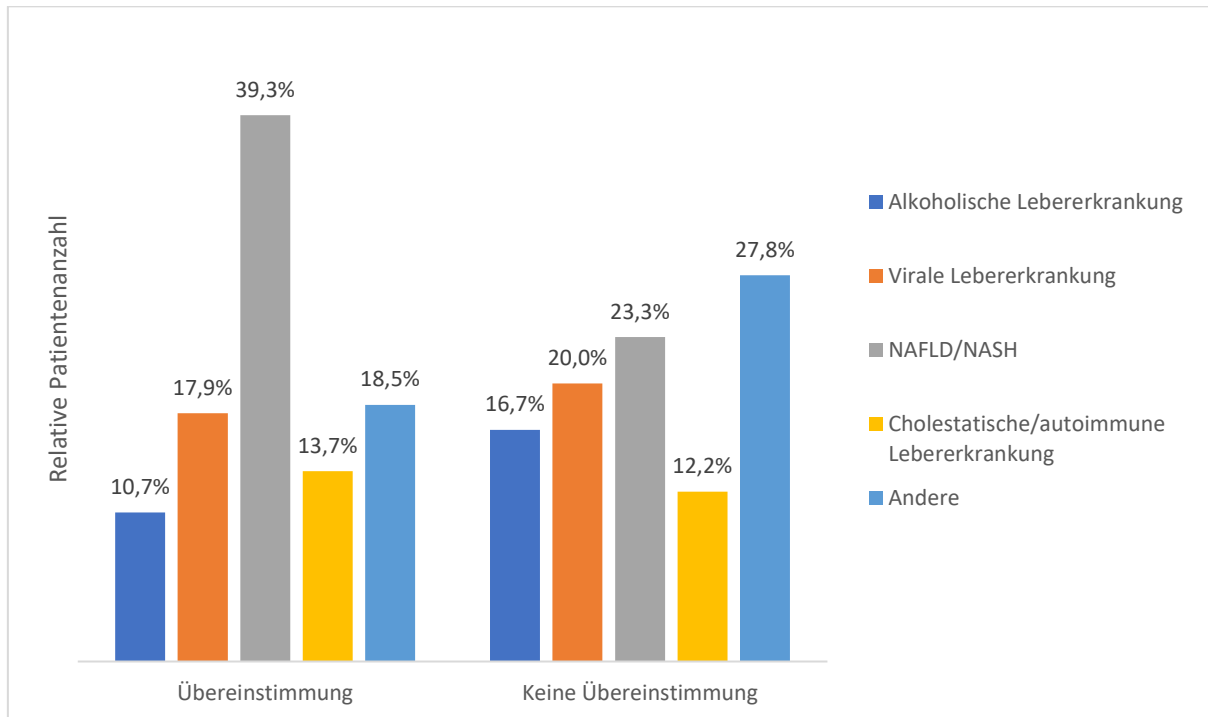
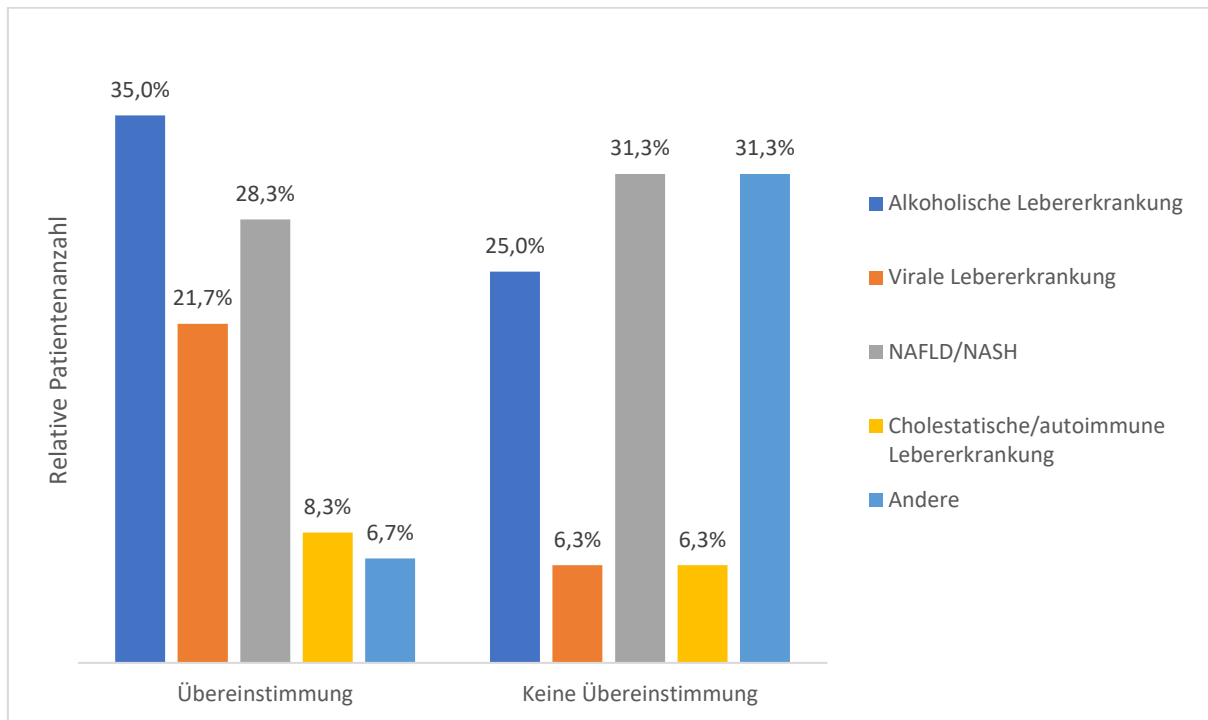


Abbildung 7: Vergleich der unterschiedlichen Ätiologien zwischen den Gruppen „Übereinstimmung F3-F4“ und „Keine Übereinstimmung F3-F4“



#### 4.2.2. Geschlecht und Alter

Das Kollektiv besteht aus 210 Männern (54%) und 183 Frauen (46%) mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren. Die Altersspanne reicht von 18 bis 83 Jahren.

In der folgenden Tabelle wird gezeigt, dass Männer häufiger in den Kategorien „NAFLD/NASH“, „ASH“ und „VH“ vertreten sind, während Frauen in größerer Anzahl bei „CH/AIH“ und „Andere“ auftreten.

Tabelle 6: Häufigkeiten Ätiologie in Relation zu Geschlecht

Ätiologie	Weiblich (n=183)	Männlich (n=210)
NAFLD/NASH	59 (32%)	68 (32%)
ASH	33 (18%)	49 (23%)
VH	22 (12%)	52 (25%)
CH/AIH	31 (17%)	13 (6%)
Andere	38 (21%)	28 (13%)

### 4.2.3. Zirrhoseassoziierte Folgen und Komorbiditäten

Das Patientenkollektiv wies verschiedene zirrhoseassoziierte Folgeerscheinungen und Begleiterkrankungen auf, die in der folgenden Tabelle dargestellt werden.

Tabelle 7: Zirrhoseassoziierte Folgen

Erkrankung	Anzahl (n=)
Portale Hypertension	182 (46%)
Splenomegalie	158 (40%)
Ösophagus-/Fundusvarizen	81 (21%)
Aszites	31 (8%)
TIPS	7 (2%)

Tabelle 8: Komorbiditäten

COPD	8 (2%)
Chronische Niereninsuffizienz	13 (3%)
Dialyse	5 (1%)
Metabolisches Syndrom	145 (37%)
Arterielle Hypertonie	146 (37%)
Adipositas	149 (38%)
Diabetes mellitus	94 (24%)

### 4.2.4. BMI

Ein wesentliches Kriterium, welches auch zum metabolischen Syndrom gehört, ist der Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>]. Dieser Index dient als Einteilungsmerkmal für die Körpermasse. Ein BMI von 25,0 bis 29,9 kg/m<sup>2</sup> gilt als Übergewicht. Adipositas ist definiert ab einem BMI  $\geq$  30,0 kg/m<sup>2</sup>. Unterteilungen in Adipositas I, II und III folgen darauf (60).

Der BMI wurde für das Gesamtkollektiv ausgewertet und mit Minimum, Maximum, Median, Mittelwert und Standardabweichung in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 9: Deskription BMI

	<b>BMI</b>
<b>Minimum</b>	15
<b>Maximum</b>	50
<b>Median</b>	27
<b>Mittelwert</b>	28,04
<b>Standardabweichung</b>	5,397

### 4.3. Ergebnisse der transienten Elastographie

Insgesamt wurden die Daten von 393 Patienten untersucht. Die TE konnte Lebersteifigkeitswerte in einem Bereich von 2,5 kPa bis 75 kPa messen. Der Mittelwert der Werte betrug 17,4 kPa und im Median 10,2 kPa. Die Fragestellung, ob die Untersuchung beim nüchternen Patienten durchgeführt wurde, konnte in den meisten Fällen aufgrund fehlender Daten nicht beantwortet werden. Lediglich 66 Probanden wurden als nüchtern und 20 Patienten als nicht nüchtern gekennzeichnet, bei 307 Datensätzen konnte keine Aussage über den Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme getroffen werden. Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit der Fibrosegrade, ermittelt unter Verwendung einer Scoring-Card (siehe Abb. 1), mit der die Elastizitätswerte einem Stadium zugeordnet werden konnten (35, 36).

Tabelle 10: Häufigkeiten FibroScan® Stadien F 0 - 4

<b>FibroScan® (Cut-Off in kPa)</b>	<b>Anzahl</b>
0	35 (9%)
1	86 (22%)
2 (>7,65)	64 (17%)
3 (>9,5)	54 (14%)
4 (>13,01)	154 (39%)

#### 4.4. Ergebnisse der Histologie

Insgesamt 393 Patienten bekamen mittels Leberbiopsie eine histologische Einordnung der vorliegenden Leberschädigung. 350 Patienten wurden über die internistische Minilaparoskopie leberpunktiert und 43 Patienten mittels perkutaner Leberpunktion. Die folgenden Tabellen 11 und 12 zeigen die Häufigkeiten der einzelnen histologischen Fibrose- und Inflammationsstadien.

Tabelle 11: Häufigkeiten Histologie Fibrorestadien F 0 - 4

<b>Fibrose Histologie</b>	<b>Anzahl</b>
0	23 (6%)
1	137 (35%)
2	96 (24%)
3	73 (18%)
4	64 (16%)

Das Grading der Biopsien geschah unter der Verwendung des Scores nach Desmet&Scheuer (18).

Tabelle 12: Häufigkeiten histologische Inflammation G 0 - 4

<b>Stadium</b>	<b>Anzahl</b>
0	42 (11%)
1	177 (45%)
2	127 (32%)
3	33 (8%)
4	14 (4%)

Die Bestimmung der Verfettung wurde histologisch mithilfe des Scores nach Brunt vollzogen und zeigte die in Tabelle 13 dargestellten Häufigkeiten (57).

Tabelle 13: Häufigkeiten Steatosis hepatis

Score	Anzahl
Keine Steatosis	124 (32%)
Steatosis I°	172 (44%)
Steatosis II°	86 (22%)
Steatosis III°	11 (3%)

#### 4.5. Vergleich transiente Elastographie und Histologie

Die Gegenüberstellung der vorliegenden Daten zeigte bei 167 von 393 Patienten übereinstimmende Fibrosestadien (siehe Abb.3). Damit identifiziert die TE nur zu 42% das korrekte Stadium. 226 Patienten wurden nicht korrekt klassifiziert. Die Interrater-Reliabilität lag bei  $K=0,217$ , statistisch signifikant ( $P\text{-Wert} < 0,01$ ). Der überwiegende Anteil (169 Patienten) der TE-Messungen lieferte zu hohe Ergebnisse, lediglich 57 Teilnehmer wurden als zu niedrig eingeordnet. Eine gute Differenzierung erfolgt zwischen leicht-/mittelgradiger Fibrose ( $F \leq 2$ ) und fortgeschrittener Fibrose/Leberzirrhose ( $F 3 - 4$ ). Die Genauigkeit, ein fortgeschrittenes Fibrosestadium zu erkennen, ist mit 88% weitaus wahrscheinlicher, als eine leicht-/mittelgradiger Fibrose durch die TE korrekt zu identifizieren (64% korrekte Messungen). Die folgende Tabelle stellt die Häufigkeiten korrekter und nicht-korrekt TE in Bezug auf das histologische Fibrosestadium dar.

Tabelle 14: Differenzierung Fibrosestadien  $F \leq 2$  und  $F 3 - 4$ 

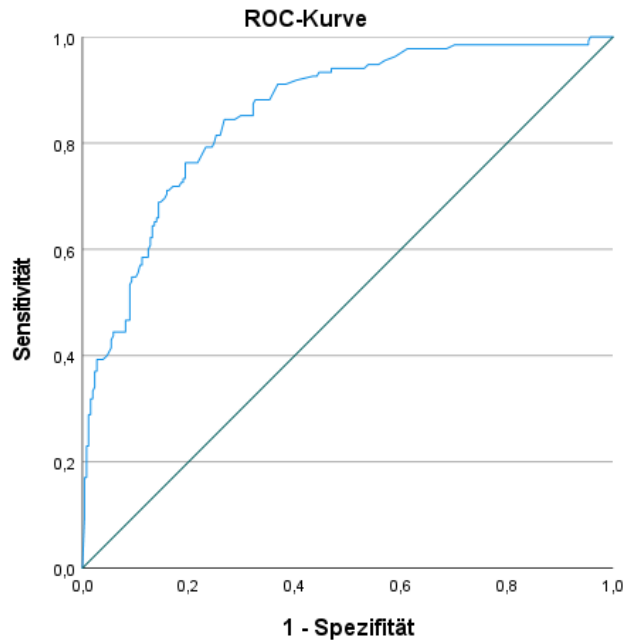
Histologie	$F \leq 2$ (n=256)	$F 3 - 4$ (n=137)	p-Wert
TE korrekt	165 (64%)	121 (88%)	<0,001
TE nicht-korrekt	91 (36%)	16 (12%)	<0,001

Mithilfe einer Vierfeldertafel (Tabelle 14) wurden die TE-Testkennwerte für das Erkennen einer fortgeschrittenen Fibrose/Leberzirrhose ( $F3/4$ ) unter der Verwendung des Grenzwerts  $\geq 9,6$  kPa ermittelt (26). Hieraus ergaben sich folgende Werte:

- Sensivität: 88%
- Spezifität: 72%
- Positiver Prädiktiver Wert: 63%
- Negativer Prädiktiver Wert: 92%

Abbildung 6 zeigt die ROC-Kurve der Lebersteifigkeit im Verhältnis zur Detektion einer fortgeschrittenen Fibrose/Leberzirrhose. Die AUC beträgt 0,86.

Abbildung 8: ROC-Kurve korrekte Elastizitätsmessung F3/4



Die diagnostische Qualität, mit der die TE eine Leberzirrhose (F4) erfassen bzw. ausschließen kann, wurde ebenfalls ausgewertet und in Tabelle 15 dargestellt. Hier wurde ein Grenzwert von  $\geq 12,6$  kPa benutzt (26).

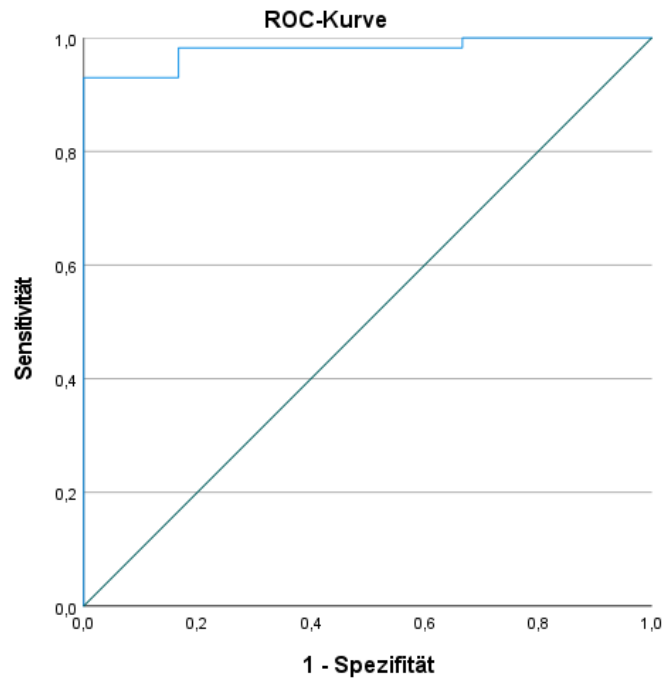
- Sensivität: 91%
- Spezifität: 73%
- Positiver Prädiktiver Wert: 39%
- Negativ Prädiktiver Wert: 98%

Tabelle 15: Vierfeldertafel F4

<b>F4</b>	<b>Histologie</b>	
<b>TE</b>	F4	F $\leq$ 3
F4	58	90
F $\leq$ 3	6	239

Die folgende Abbildung zeigt die diagnostische Qualität der TE, um eine Leberzirrhose auszuschließen bzw. zu detektieren. Die AUC beträgt 0,98.

Abbildung 9: ROC-Kurve korrekte Elastizitätsmessung F4



#### 4.6. Laborchemische Parameter

Neben den Untersuchungen der Lebersteifigkeit wurden auch mehrere laborchemische Parameter, dargestellt in den Tabellen 16 und 17, bestimmt. Darunter fallen Werte des Volumenstatus, der Blutgerinnung, Nierenretentionsparameter, cholestatische Werte und Transaminasen. Die Grenzwerte des Zentrallabors der Universitätsmedizin Mainz galten hierbei als Referenz. Die Blutentnahme erfolgte in der Regel zusammen mit der TE. Alle laborchemischen Werte wurden als Minimum, Maximum, Median, Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) beschrieben. Die Transaminasen GPT und GOT wurden darüber hinaus gesondert je nach Ausmaß der Erhöhung in verschiedene Gruppen eingeordnet.

Tabelle 16: Laborchemische Parameter 1

	<b>GPT [U/l]</b>	<b>GOT [U/l]</b>	<b>GGT [U/l]</b>	<b>AP [U/l]</b>	<b>Bilirubin [mg/dl]</b>	<b>GLDH [U/l]</b>
<b>Minimum</b>	9	11	9	10	0,23	2
<b>Maximum</b>	7057	4864	5662	972	38,68	346,6
<b>Median</b>	72	58	120	108	0,87	10,6
<b>Mittelwert</b>	296,98	211,54	237,36	139,34	2,80	19,25
<b>SD</b>	757,52	525,81	408,51	110,24	5,67	30,86

Tabelle 17: Laborchemische Parameter 2

	<b>Kreatinin [mg/dl]</b>	<b>Harnstoff [mg/dl]</b>	<b>Quick [%]</b>	<b>Hämoglobin [g/dl]</b>	<b>Hämatokrit [%]</b>	<b>Thrombozyten [n/nl]</b>
<b>Minimum</b>	0,47	3	2	5,8	17,9	22
<b>Maximum</b>	8,94	118	143	18,2	53,5	731
<b>Median</b>	0,82	13	97	14,2	42,1	202
<b>Mittelwert</b>	0,90	14,83	91,51	14,06	41,73	203,20
<b>SD</b>	0,54	10,62	23,90	1,87	5,11	92,35

#### 4.7. Vergleich verschiedener Parameter zwischen den Gruppen „Übereinstimmendes Fibroestadium“ und „Nicht übereinstimmendes Fibroestadium“

Tabelle 18 zeigt Parameter, aufgeteilt in den Gruppen „Übereinstimmendes Fibroseeinzelstadium“ und „Nicht übereinstimmendes Fibroseeinzelstadium“ zwischen TE und Leberbiopsie. Der p-Wert bezieht sich auf den Vergleich der zwei Gruppen. Statistisch signifikant konnte ein Zusammenhang herausgestellt werden bei den Laborparametern Bilirubin, GLDH, Quick und Hämatokrit sowie den Transaminasen GPT und GOT. Eine Erhöhung des GOT-Wertes bis zum zweifachen oberen Grenzwert sowie über den dreifachen oberen Grenzwert hinaus zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Dies konnte weiterhin bei einem erhöhten GOT-Wert über den dreifachen oberen Normwert festgestellt werden.

Vorbestehende Ösophagusvarizen und eine akute Hepatitis führten auch zu signifikanten Unterschieden im Vergleich.

Tabelle 18: Vergleich mehrerer Variablen in den Gruppen „Übereinstimmung“ und „Keine Übereinstimmung“ zwischen TE und Leberbiopsie

Parameter	Übereinstimmung (n=167)	Keine Übereinstimmung (n=226)	Korrelationskoeffizient $\eta$ =Eta $\phi$ =Phi	p-Wert
Alter (Jahre) (MW; $\pm$ SD)	51 $\pm$ 14	50 $\pm$ 15	$\eta$ =0,037	0,470
Geschlecht (männlich) [n]	87	123	$\phi$ =0,023	0,647
Leberelastizität [kPa] (Mittelwert; $\pm$ SD)	19,29 $\pm$ 23	15,45 $\pm$ 12	$\eta$ =0,109	0,031
<b>GPT [U/l] (MW; <math>\pm</math> SD)</b>	111,28 $\pm$ 346	442,02 $\pm$ 939	$\eta$ =0,215	<b>&lt;0,001</b>
<b>GPT erhöht bis &lt; 2x ULN [n]</b>	70	59	$\phi$ =0,165	<b>0,001</b>
GPT erhöht bis < 3x ULN [n]	24	36	$\phi$ =0,024	0,640
<b>GPT erhöht &gt; 3x ULN [n]</b>	21	82	$\phi$ =0,273	<b>&lt;0,001</b>
<b>GOT [U/l]</b>	90,48	305,94	$\eta$ =0,202	<b>&lt;0,001</b>

<b>(MW; ± SD)</b>	± 184	± 668		
GOT erhöht bis < 2x ULN [n]	69	82	φ=0,048	0,348
GOT erhöht bis < 3x ULN [n]	23	34	φ=0,020	0,692
<b>GOT erhöht &gt; 3x ULN [n]</b>	29	72	φ=0,169	<b>&lt;0,001</b>
GGT [U/l] (MW-, ± SD)	260,73 ± 525	220,95 ± 300	η=0,048	0,349
AP [U/l] (MW; ± SD)	150,56 ± 130	130,11 ± 91	η=0,092	0,076
<b>Bilirubin [mg/dl] (MW; ± SD)</b>	1,71 ± 3,1	3,61 ± 6,9	η=0,164	<b>0,001</b>
<b>GLDH [U/l] (MW; ± SD)</b>	14,47 ± 17,8	23,98 ± 39,0	η=0,153	<b>0,012</b>
Kreatinin [mg/dl] (MW; ± SD)	0,91 ± 0,67	0,88 ± 0,43	η=0,30	0,557
Harnstoff [mg/dl] (MW; ± SD)	15,02 ± 8,47	14,56 ± 11,97	η=0,022	0,670
<b>Quick [%] (MW; ± SD)</b>	95,19 ± 21,8	89,46 ± 24,9	η=0,119	<b>0,018</b>
Hämoglobin [g/dl] (MW; ± SD)	13,92 ± 1,86	14,21 ± 1,86	η=0,078	0,122
<b>Hämatokrit [%] (MW; ± SD)</b>	41,16 ± 5,08	42,28 ± 5,05	η=0,109	<b>0,031</b>
Thrombozyten [n/nl] (MW; ± SD)	202,57 ± 96,59	205,72 ± 88,98	η=0,017	0,738
COPD [n]	4	4	φ=0,022	0,664
Chron. Niereninsuffizienz [n]	7	6	φ=0,042	0,400
Dialyse [n]	2	3	φ=0,006	0,910
TIPS	2	5	φ=0,038	0,452

[n]				
Diabetes mellitus [n]	35	51	$\varphi=0,019$	0,703
Art. Hypertension [n]	57	88	$\varphi=0,049$	0,334
Adipositas [n]	63	77	$\varphi=0,038$	0,455
Fundusvarizen [n]	4	5	$\varphi=0,007$	0,897
<b>Ösophagusvarizen</b> [n]	39	26	$\varphi=0,159$	<b>0,002</b>
Splenomegalie [n]	64	87	$\varphi=0,003$	0,953
Aszites [n]	12	14	$\varphi=0,021$	0,673
Steatosis I° [n]	35	36	$\varphi=0,068$	0,181
Steatosis II° [n]	31	61	$\varphi=0,096$	0,059
Steatosis III° [n]	14	28	$\varphi=0,062$	0,218
Mini Laparoskopie [n]	148	202	$\varphi=0,012$	0,812
Leberpunktion [n]	19	24	$\varphi=0,014$	0,183
Biospiegröße [mm] (MW; $\pm$ SD)	16,74 $\pm$ 5,860	16,51 $\pm$ 5,175	$\eta=0,021$	0,682
Portalfelder [n] (MW; $\pm$ SD)	10,46 $\pm$ 4,476	10,43 $\pm$ 5,783	$\eta=0,003$	0,962

<b>Akute Leberentzündung [n]</b>	6	40	$\varphi=0,217$	<b>&lt;0,001</b>
Metabolisches Syndrom [n]	60	79	$\varphi=0,010$	0,842
Hyperglykämie [n]	130	176	$\varphi=0,007$	0,899
Portale Hypertension [n]	77	97	$\varphi=0,034$	0,495
BMI [kg/m <sup>2</sup> ] (MW; $\pm$ SD)	27,93 $\pm$ 4,995	28,12 $\pm$ 5,712	$\eta=0,017$	0,732

## 4.8. Einflussfaktoren auf die TE

226 Patienten zeigten keine Übereinstimmung zwischen FibroScan® und Histologie. Davon wurde der überwiegende Anteil der Patienten (n=169) von der Elastographie überschätzt, währenddessen 57 Patienten unterschätzt wurden.

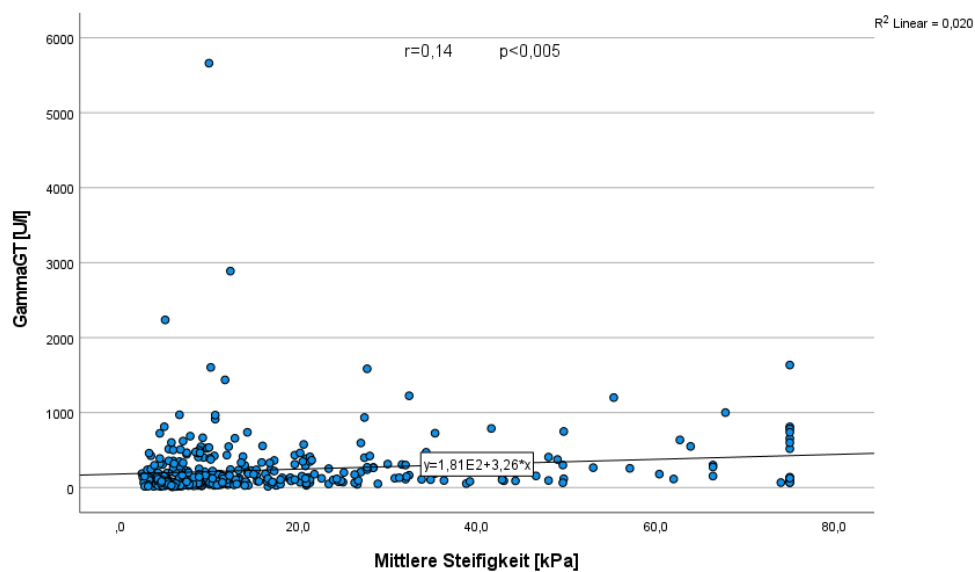
### 4.8.1. Korrelierende laborchemische Parameter

Es konnten Faktoren herausgefunden werden, die zu einer signifikant veränderten Leberelastizität führen. Diese werden im Folgenden dargestellt.

#### 4.8.1.1. Leberelastizität im Verhältnis zur GGT

Die Leberelastizität korreliert signifikant mit der Höhe des Cholestaseparameters GGT (p<0,005). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson lag bei r=0,14 und zeigte somit einen positiven Zusammenhang.

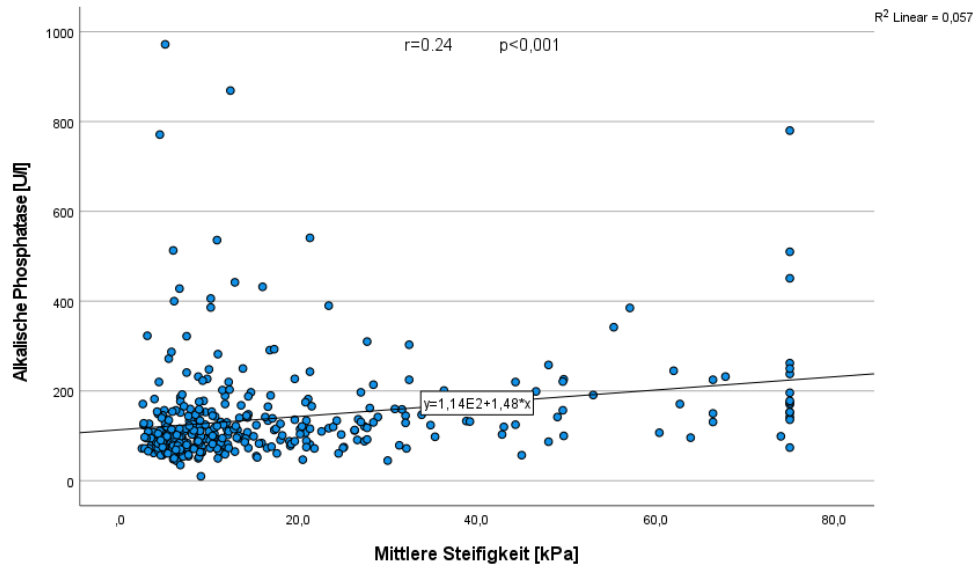
Abbildung 10: Streudiagramm GGT - Leberelastizität



#### 4.8.1.2. Leberelastizität im Verhältnis zur AP

Die Leberelastizität korreliert signifikant mit der Höhe des Cholestaseparameters AP ( $p < 0,001$ ). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson lag bei  $r = 0,24$  und zeigte somit einen positiven Zusammenhang.

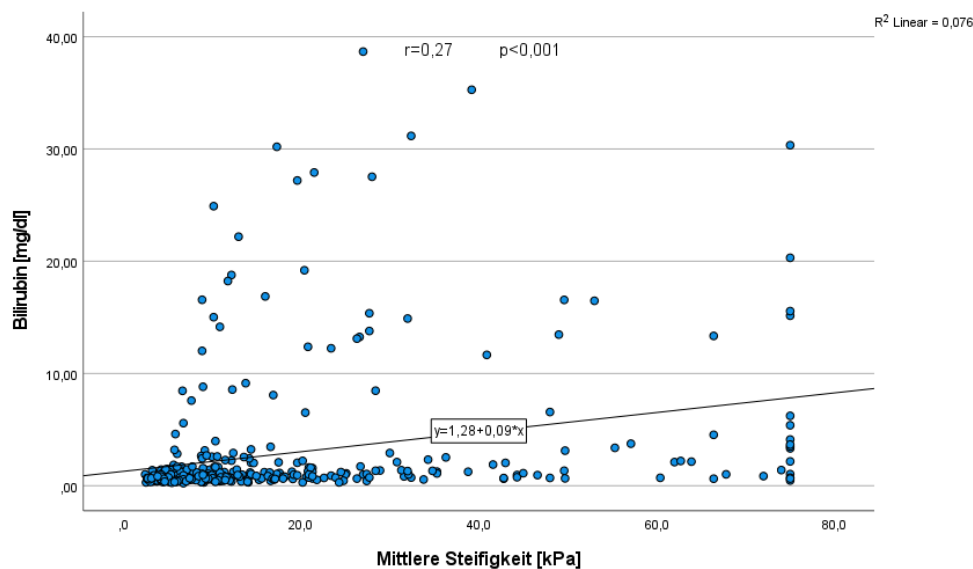
Abbildung 11: Streudiagramm AP - Leberelastizität



#### 4.8.1.3. Leberelastizität im Verhältnis zu Bilirubin

Die Leberelastizität korreliert signifikant mit der Höhe des Cholestaseparameters Bilirubin ( $p < 0,001$ ). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson lag bei  $r = 0,27$  und zeigte somit einen positiven Zusammenhang.

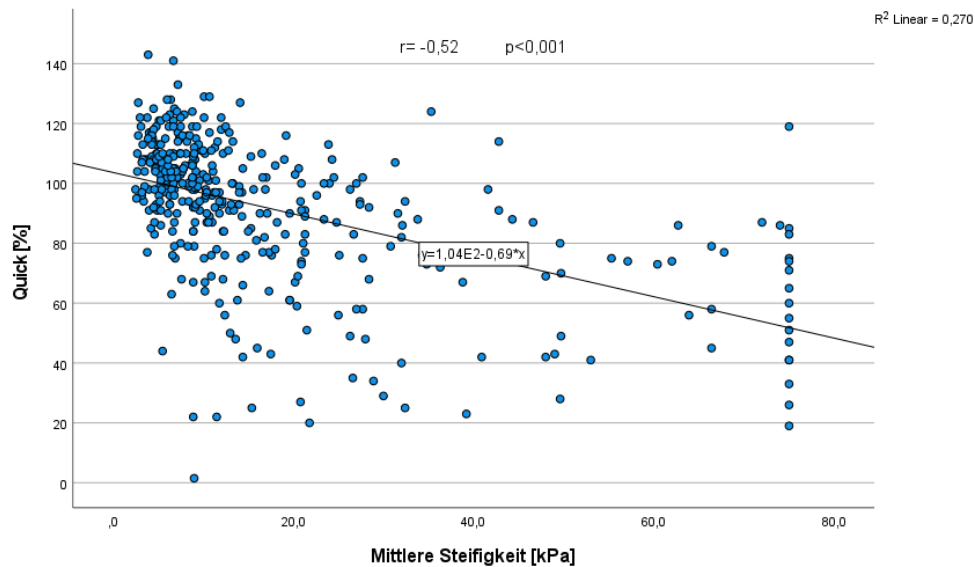
Abbildung 12: Streudiagramm Bilirubin - Leberelastizität



#### 4.8.1.4. Leberelastizität im Verhältnis zu Quick

Die Leberelastizität korreliert signifikant mit der Höhe des Quick-Werts, einem Parameter aus der Gerinnungsdiagnostik ( $p < 0,001$ ). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson lag bei  $r = -0,52$  und zeigte somit einen negativen Zusammenhang.

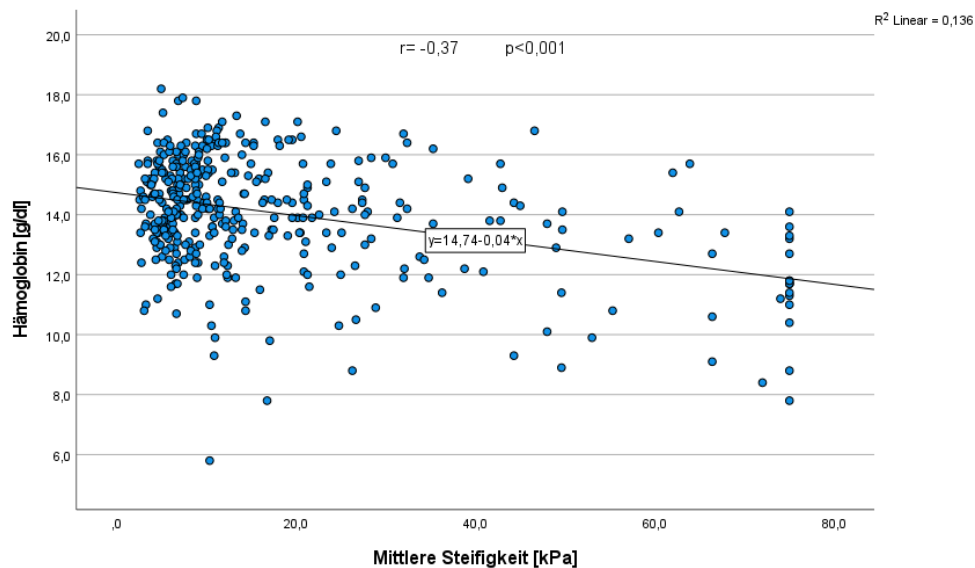
Abbildung 13: Streudiagramm Quick-Wert - Leberelastizität



#### 4.8.1.5. Leberelastizität im Verhältnis zu Hämoglobin

Die Leberelastizität korreliert signifikant mit der Höhe der Hämoglobinkonzentration ( $p < 0,001$ ). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson lag bei  $r = -0,37$  und zeigte somit einen negativen Zusammenhang.

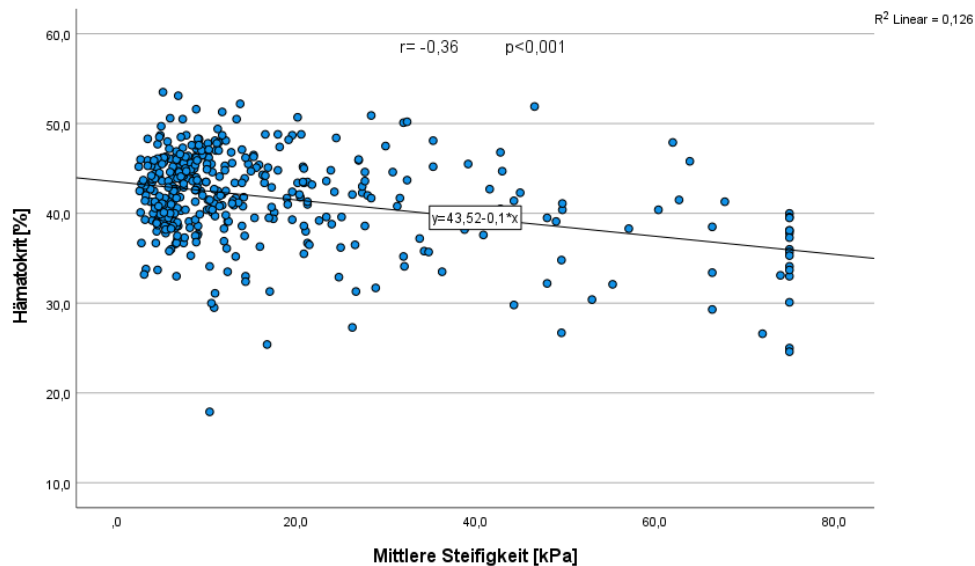
Abbildung 14: Streudiagramm Hämoglobinkonzentration - Leberelastizität



#### 4.8.1.6. Leberelastizität im Verhältnis zu Hämatokrit

Die Leberelastizität korreliert signifikant mit der Höhe des Hämatokritwerts ( $p < 0,001$ ). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson lag bei  $r = -0,36$  und zeigte somit einen negativen Zusammenhang.

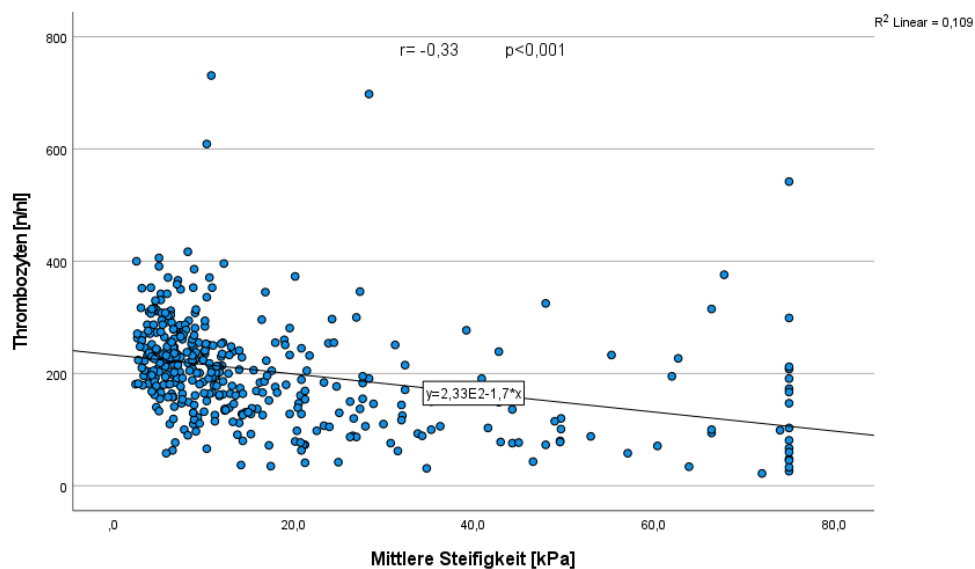
Abbildung 15: Streudiagramm Hämatokritwert - Leberelastizität



#### 4.8.1.7. Leberelastizität im Verhältnis zur Thrombozytenkonzentration

Die Leberelastizität korreliert signifikant mit der Höhe der Thrombozytenkonzentration ( $p < 0,001$ ). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson lag bei  $r = -0,33$  und zeigte somit einen negativen Zusammenhang.

Abbildung 16: Streudiagramm Thrombozytenkonzentration - Leberelastizität



#### 4.8.2. Korrelierende Faktoren

Es konnten Patientenmerkmale, Komorbiditäten und Symptome herausgefunden werden, die einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Leberelastizität aufweisen. Dabei handelte es sich um die Portale Hypertension bzw. deren Symptome, sowie um therapeutische Interventionen wie beispielsweise die Dialyse oder die Implantation eines TIPS. Weiterhin beeinflusst eine Steatose die Elastizität. Diese wurden in univariater linearer bzw. logistischer Regression analysiert und in Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: Einfache Regression Leberelastizität

<b>Variable</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Regressionskoeffizient</b>	<b>95%- Konfidenzintervall</b>	
Alter	0,04	0,179	0,059	0,299
Dialyse	0,005	22,645	6,902	38,388
TIPS	0,003	19,960	6,632	33,288
Ösophagusvarizen	<0,001	25,940	21,955	29,925
Splenomegalie	<0,001	9,954	6,441	13,467
Aszites	<0,001	34,152	27,816	40,488
Portale Hypertension	<0,001	14,904	11,651	18,157
Steatosis I°	<0,001	-8,782	-13,311	-4,252
Steatosis II°	0,004	-6,121	-10,289	-1,956
Steatosis	< 0,0001	-11,185	-14,520	-7,850

#### 4.8.3. Falsch hohe Messungen

169 Patienten wurden durch die TE in ein zu hohes Fibrosestadium eingeordnet, verglichen mit der histopathologischen Einordnung des Leberbiopsates.

Dargestellt in Tabelle 20, konnten als beeinflussende Faktoren laborchemische Zeichen der hepatischen Inflammation (Transaminasen GPT und GOT sowie GLDH) identifiziert werden, der Cholestaseparameter Bilirubin und der Quick-Wert als Maß für eine Störung der Gerinnungskaskade und der Leberfunktion. Bei vorliegendem akutem Leberversagen zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang mit falsch hohen

Elastizitätswerten. Der Grad der histologisch klassifizierten Entzündung korreliert signifikant mit falsch hohen TE-Werten.

Tabelle 20: Falsch hohe TE-Messungen - beeinflussende Faktoren 1

	<b>FibroScan® zu hoch (n=169)</b>	<b>FibroScan® nicht zu hoch (n=167)</b>	<b>Korrelationskoeffizient <math>\eta</math>=Eta <math>\varphi</math>=Phi</b>	<b>p-Wert</b>
<b>GPT [U/l] (MW; <math>\pm</math> SD)</b>	536 $\pm$ 1054	125 $\pm$ 344	$\eta=0,26$	<b>&lt;0,001</b>
<b>GPT erhöht [n]</b>	132	160	$\varphi=0,12$	<b>0,03</b>
<b>GPT erhöht bis &lt; 2x ULN [n]</b>	39	90	$\varphi=0,2$	<b>&lt;0,001</b>
GPT erhöht bis < 3x ULN [n]	23	37	$\varphi=0,09$	0,88
<b>GPT erhöht &gt; 3x ULN [n]</b>	70	33	$\varphi=0,33$	<b>&lt;0,001</b>
<b>GOT [U/l] (MW; <math>\pm</math> SD)</b>	384 $\pm$ 756	87 $\pm$ 165	$\eta=0,258$	<b>&lt;0,001</b>
<b>GOT erhöht [n]</b>	142	168	$\varphi=0,15$	<b>0,006</b>
<b>GOT erhöht bis &lt; 2x ULN [n]</b>	49	102	$\varphi=0,12$	<b>0,02</b>
GOT erhöht bis < 3x ULN [n]	28	29	$\varphi=0,04$	0,45

<b>GOT erhöht &gt; 3x ULN [n]</b>	65	36	$\varphi=0,24$	<b>&lt;0,001</b>
<b>Bilirubin [mg{dl] (MW; <math>\pm</math> SD)</b>	4,5 $\pm 7,8$	1,5 $\pm 2,7$	$\eta=0,23$	<b>&lt;0,001</b>
<b>GLDH [U/l] (MW; <math>\pm</math> SD)</b>	86 $\pm 26$	15 $\pm 18$	$\eta=0,19$	<b>&lt;0,003</b>
<b>Quick [%] (MW; <math>\pm</math> SD)</b>	86 $\pm 26$	97 $\pm 20$	$\eta=0,20$	<b>&lt;0,001</b>

Weiterhin zeigte sich ein statistisch auffälliger Zusammenhang zwischen falsch hohen TE-Werten und vorliegendem akutem Leberversagen (siehe Tabelle 21). Der histopathologisch vergebene Grad der Inflammation (18) korrelierte signifikant mit unzutreffenden Elastographiemessungen.

Tabelle 21: Falsch hohe TE-Messungen - beeinflussende Faktoren 2

	<b>FibroScan® zu hoch (n=169)</b>	<b>FibroScan® nicht zu hoch (n=167)</b>	<b>Korrelationskoeffizient</b>	<b>p-Wert</b>
<b>ALV [n]</b>	38	8	$\varphi=0,28$	<b>&lt;0,001</b>
<b>Inflammation <math>\geq</math> G2 [n]</b>	89	61	$\varphi=0,16$	<b>0,003</b>
<b>Inflammation <math>\geq</math> G3 [n]</b>	31	10	$\varphi=0,19$	<b>&lt;0,001</b>

#### 4.8.4. Falsch niedrige Messungen

Wie oben bereits erwähnt wurde bei 57 Patienten die Leberelastizität durch die TE unterschätzt.

##### 4.8.4.1. Unterschätzung fortgeschrittene Fibrose/Leberzirrhose

Speziell die Gruppe der Probanden (n=16), die fälschlicherweise zu niedrige Elastizitätswerte (< 9,6 kPa) aufwies, obwohl histologisch bestätigt eine fortgeschrittene Fibrose/Leberzirrhose (F3/4) vorlag, wurde auf beeinflussende Faktoren untersucht.

Tabelle 22 zeigt, dass die nicht-korrekt identifizierten Patienten signifikant jünger sind und höhere Hämoglobin- und Hämatokritwerte aufweisen. Der Quick-Wert, der wie bereits oben beschrieben einen signifikanten Einfluss auf die Leberelastizität hat, zeigte ebenfalls einen statistisch auffälligen Zusammenhang bei falsch niedrigen Elastographiemessungen.

Tabelle 22: Falsch niedrige TE-Messungen F3/4 – beeinflussende Faktoren

	<b>F3/4 korrekt (n=121)</b>	<b>F3/4 unterschätzt (n=16)</b>	<b>η- Korrelationskoeffizient</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter [Jahre] (MW; ± SD)</b>	56 ± 13	47 ± 13	0,22	<b>0,01</b>
<b>Hämoglobin [g/dl] (MW; ± SD)</b>	13,3 ± 2,2	14,7 ± 1,8	0,20	<b>0,02</b>
<b>Hämatokrit [%] (MW; ± SD)</b>	40 ± 6	44 ± 5	0,22	<b>0,01</b>
<b>Quick [%] (MW; ± SD)</b>	80 ± 23	102 ± 12	0,31	<b>&lt;0,001</b>

#### 4.8.4.2. Unterschätzung Leberzirrhose

Die Biopsien von 64 Patienten wurden histopathologisch als Leberzirrhose (F4) klassifiziert. Von diesen erkannte die TE 58 und kategorisierte sie als Leberzirrhose (Elastizität  $\geq 12,6$  kPa). 6 Messungen zeigten falsch niedrige Elastizitätswerte an. Signifikant auffällig konnte ein Zusammenhang von höheren Hämoglobin-Werten und dem Vorhandensein einer schweren Steatose festgestellt werden, dargestellt in Tabelle 23.

Tabelle 23: Falsch niedrige TE-Messung F4 - beeinflussende Faktoren

	<b>F4 korrekt (n=58)</b>	<b>F4 unterschätzt (n=6)</b>	<b><math>\eta</math> (Hämoglobin) / <math>\phi</math>/Cramer-V (Steatose III°)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Hämoglobin [g/dl] (MW; <math>\pm</math> SD)</b>	13 $\pm$ 2,3	15 $\pm$ 1,3	0,25	0,04
<b>Steatose III° [n]</b>	2	3	0,51	<0,001

## 5. Diskussion

Das nicht invasive Detektieren einer fortgeschrittenen Leberfibrosierung stellt einen entscheidenden diagnostischen und therapeutischen Schritt da. Allen voran die transiente Elastographie kommt aufgrund der leichten Handhabung und schnellen Durchführbarkeit vermehrt zum Einsatz.

Die Genauigkeit wurde in der Vergangenheit bereits mehrfach und intensiv analysiert (26). Während fortgeschrittene Stadien der Leberfibrose zuverlässig im klinischen Alltag detektiert werden können, ist es insbesondere bei früheren Stadien schwieriger und häufig unpräzise. Die vorliegende Arbeit wurde deshalb durchgeführt, um einerseits die Genauigkeit der transienten Elastographie zu bestimmen und andererseits beeinflussende Faktoren herauszufinden, die zu einer ungenauen Messung führen. In dem Studienkollektiv konnten Störgrößen und klinische Parameter beobachtet werden bei Patienten, die sowohl durch eine Leberbiopsie als auch durch die nicht-invasive TE in ein Stadium der Leberfibrose und -entzündung eingeordnet wurden.

Die Qualität des Leberbiopsates und damit einhergehend die Aussagekraft wurde analysiert. Kriterien dafür sind zum einen die Größe der Biopsie, als Minimum werden 15 mm Größe gefordert. Zum anderen wird eine Anzahl von mindestens 10 beurteilbaren Portalfeldern angestrebt (18). Diese Zielsetzung konnte allerdings nur in 21 % (n=85) der Biopsien erfüllt werden. 38 % (n=150) erfüllten die o.g. Kriterien nur teilweise bzw. komplett nicht, bei 41 % (n=163) konnte aufgrund fehlender Angaben keine Aussage über die Qualität der Biopsie gemacht werden. Somit sind die qualitativen und quantitativen Anforderungen in der Mehrheit der Fälle nicht erfüllt, was sich negativ auf die Aussagekraft auswirkt, und zu Fehlinterpretationen geführt haben könnte.

Die korrekte Vorhersage des exakten Fibrorestadiums gelingt der TE oftmals nicht. Insgesamt wurden nur 42% der betrachteten Messungen durch die Histologie als richtig bestätigt. In dem Patientenkollektiv zeigten 226 von 393 Patienten unterschiedliche Fibrorestadien an, gemessen durch TE und Leberbiopsie. Die Interrater-Reliabilität bestätigte die Hypothese nochmals mit einem Wert  $K=0,217$ , der nach Landis und Koch als mäßig anzusehen ist (61). Dies ist plausibel, da der überwiegende Anteil der Elastographiemessungen aufgrund Komorbiditäten,

laborchemischen Veränderungen, zum Beispiel bei akuter hepatischer Insuffizienz, inflammatorischen Prozessen, vorbestehender Steatose oder durch Merkmale der Portalen Hypertension beeinflusst wurde wie zahlreiche Studien das bereits beschrieben haben (39, 45, 46, 62, 63). Diese Erkenntnisse konnten in dieser Arbeit nochmals bestätigt werden. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (n=167) wurde durch die Elastographiemessung in ein zu hohes Fibrorestadium eingeordnet. Die Ätiologie der Lebererkrankung hatte keine Auswirkung auf die Genauigkeit der Messung, wohingegen das Ausmaß der bereits vorbestehenden Fibrosierung und Entzündung durchaus einen Effekt zeigte. Erhöhte Transaminasen, eingeschränkte Leberfunktion und Koagulopathie sind assoziiert mit einer Fehlmessung (45). Diese Tatsache hat sich in der Analyse des Patientenkollektivs ebenfalls gezeigt und konnte präzisiert werden. Ein ausgeprägter Anstieg der Transaminasen GPT und GOT über das Dreifache des oberen Normwerts sind signifikante Einflussfaktoren. Weiterhin führen ein erniedrigter Quickwert als Zeichen einer erhöhten Blutungsneigung und erhöhte Bilirubin-Werte als Zeichen der beeinträchtigten Leberfunktion zu überschätzten Messwerten. Diese speziellen Parameter sind somit Faktoren, die die Genauigkeit der TE einschränken. Der Grund für die überhöhten Fehlmessungen wird in dem inflammatorischen Prozess vermutet, bei dem es zu Anschwellen der Hepatozyten mit eventuellen Nekrosen und entzündlich infiltrierte Portalfeldern mit dem Verlust des originären Lebergewebes mit Septenbildung kommt (39, 50, 51, 64).

Eine Gruppe der Patienten, die ebenfalls erhöhte Transaminasen aufwies, sind Patienten mit akut-auf-chronischem Leberversagen. Auch wenn es klinische und laborchemische Gemeinsamkeiten gibt, muss dieses Krankheitsbild von dem des akuten Leberversagen ohne vorbestehende Lebererkrankung abgegrenzt werden, da sich die jeweiligen Therapien unterscheiden und die Prognose eine deutlich andere ist (50). Die Ergebnisse des betrachteten Studienkollektivs zeigten, dass eine Differenzierung zwischen diesen beiden Entitäten durch die TE nicht gelingt. Allerdings wurden auch keine Patienten in das Kollektiv aufgenommen, die akut hepatisch dekompensiert sind und im Ein- oder Mehrorganversagen waren, was per definitionem das Akut-auf-chronische-Leberversagen ausmacht. Deshalb sind weitere Studien notwendig, die spezifisch dieses Syndrom untersuchen und die Genauigkeit der TE, dieses zu detektieren.

Demgegenüber kam eine Studie zu dem Ergebnis, dass die Unterscheidung der beiden Krankheitsbilder durch die TE möglich ist. Hier wurden Patienten bei stationärer Aufnahme neben Anamnese, klinischer und laborchemischer Untersuchung einer Leberelastizitätsmessung zugeführt und über einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten nachbeobachtet (65). Eine Unterteilung in die Gruppen ALV bzw. akute Hepatitis und ACLF erfolgte bereits bei Aufnahme.

Krankheits- und stadienspezifische Grenzwerte konnten für die TE identifiziert werden (15). Die zugrunde liegende Ursache der Lebererkrankung ist allerdings oftmals nicht sofort feststellbar, sodass der Gebrauch von festdefinierten Grenzwerten je nach Ätiologie im klinischen Alltag nicht immer sinnvoll erscheint. Nichtsdestotrotz konnte für das vorliegende Kollektiv eine gleichwertige diagnostische Genauigkeit der TE ermittelt werden. Eine fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose wurde mit einer Sensivität von 88% erkannt bzw. mit einer Spezifität von 72% ausgeschlossen. Diese Arbeit reiht sich somit in die Ergebnisse früherer Studien ein, die zum Teil nur krankheitsspezifisch die diagnostische Genauigkeit untersucht haben (38). Die AUC von 0,86 bestätigte das Ergebnis. Eine histologisch diagnostizierte Leberzirrhose wurde mit 91% (Sensivität) erkannt bzw. mit 73% (Spezifität) ausgeschlossen. Die AUC betrug 0,98. Auch diese Resultate sind vergleichbar mit den Ergebnissen aus anderen Studien (37, 39, 66). Somit zeigte der Vergleich von Elastographie-Untersuchungen im klinischen Alltag unter Realbedingungen mit anderen Studien, die krankheitsspezifische Grenzwerte verwendeten keine Nachteile und verdeutlichte, welche beeinflussenden Faktoren relevant für die Einschätzung des Messergebnisses der TE sind.

Patienten mit chronischen Lebererkrankungen leiden oftmals unter portaler Hypertension. Die Implantation eines TIPS führt zu einer Veränderung der portalen Perfusion und damit konsekutiv die Lebersteifigkeit (62). Weiterhin ist in einer Studie die positive Korrelation des HVPG mit der Lebersteifigkeit bei Patienten mit HCV- und ethyltoxisch-bedingter Leberzirrhose beschrieben (67). Da die Messung des HVPG allerdings eine invasive Methode ist und in der klinischen Routinediagnostik nicht immer Anwendung findet, wurden der endoskopische Nachweis von Ösophagus- und/oder Fundusvarizen, der sonographische Nachweis einer Splenomegalie und Aszites als Zeichen der portalen Hypertension bewertet. Ein klarer Zusammenhang in der Regressionsanalyse zeigte sich zwischen dem Vorhandensein von Ösophagusvarizen, Splenomegalie und Aszites mit der Lebersteifigkeit. Ebenso

feststellbar ist, dass die Thrombozytopenie als laborchemischer Ausdruck der portalen Hypertension eine Korrelation mit den TE-Werten hat. Nach linearer Regression ist ein falsches Messergebnis der TE bei Patienten nach TIPS-Implantation signifikant wahrscheinlicher. Interessanterweise fand sich allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Symptomen der portalen Hypertension (Aszites, Ösophagusvarizen, Splenomegalie) und nicht-korrekten Elastographiemessungen. Obwohl ein signifikanter Einfluss auf die Lebersteifigkeit herausgestellt werden konnte, waren die einzelnen Fibrosegrade dennoch mehrheitlich übereinstimmend mit denen der Histologie. Einer der Gründe dafür könnte sein, dass lediglich der fest definierte Zeitumfang zwischen der TE und der Leberbiopsie beachtet wurde. Der Zeitraum, wie lange die TIPS-Implantation zurücklag und wann die Symptome der portalen Hypertension festgestellt wurden, hat in der Datenanalyse keine Beachtung gefunden. Somit kann sich die Lebersteifigkeit eventuell schon normalisiert haben, bevor die Fibrosegrade evaluiert wurden.

Das metabolische Syndrom bzw. die Zunahme metabolischer und kardiovaskulärer Risikofaktoren führt in der westlichen Welt zu einer steigenden Inzidenz der NAFLD bzw. ihrer entzündlichen Form, der NASH (12). Die NAFLD kann hier als hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms angesehen werden. Die Ätiologie ist mittlerweile die häufigste Ursache einer chronischen Lebererkrankung. Alleine in Deutschland leiden etwa 3,3 Millionen Menschen an einer NASH (14). Der Grad der Leberverfettung, durch eine sonographische Untersuchung oder eine Leberbiopsie eingeschätzt, macht eine korrekte Klassifizierung der Leberschädigung oftmals schwierig. Hinzu kommt, dass die Leberbiopsie aufgrund der Invasivität, Komplikationen und wirtschaftlichen Ressourcen eher als optionale Komponente eingesetzt wird. Der diagnostische Algorithmus setzt anfänglich auf eine Stufendiagnostik durch Identifizierung von Risikopatienten und initialem Einsatz von nicht-invasiven Untersuchungen (68, 69). Es konnte gezeigt werden, dass eine moderate-schwere Steatose ( $\geq 20\%$  Verfettung in der Histologie) zu überschätzten Messwerten der TE führt (70).

In der Analyse der vorliegenden Daten wurde zusätzlich herausgefunden, dass die TE bei einer sonographisch festgestellten Steatose III° eine bestehende Leberzirrhose nicht korrekt identifiziert. Die gemessenen Elastographiewerte waren signifikant zu niedrig im Vergleich zur Histologie. Durch die höhergradige Steatose ist die Diagnose

einer Leberzirrhose auf dem Boden einer NAFLD erschwert. Diese resultiert häufig auf einem oder mehreren Faktoren des metabolischen Syndroms. Basierend auf diesen Daten ist ein Einfluss des metabolischen Syndroms auf die Genauigkeit der TE bewiesen, allerdings sind weitere Untersuchungen notwendig, um diese Erkenntnis noch präziser zu beschreiben.

Patienten, die an einer chronischen Lebererkrankung leiden, sind oftmals von Komplikationen wie Aszites, Blutungen und Anämie betroffen. Im betrachteten Studienkollektiv konnte herausgestellt werden, dass die mediane Lebersteifigkeit vom Volumenstatus beeinflusst wird. Das Alter sowie die Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte haben sich als beeinflussende Faktoren gefunden, die zu einer Unterschätzung des Fibrosegrades bei histologisch gesicherter fortgeschrittener Fibrose bzw. Leberzirrhose führten. Diese Patienten sind oftmals aufgrund Komorbiditäten mit diuretischen Medikamenten behandelt und benötigen Punktionen, um den Aszites symptomatisch zu therapieren. Damit gehen Verschiebungen des Volumenhaushalts einher. Weiterhin kann aufgrund der eingeschränkten Leberfunktion die Blutgerinnung herabgesetzt sein, sodass es zu Blutungen kommen kann und dies ebenfalls den Volumenhaushalt stört. Die Beziehung des zentral venösen Drucks und der Lebersteifigkeit ist bereits bekannt (47), allerdings wenig über die generelle Beeinflussung des Volumenstatus auf die Lebersteifigkeit. Zusammenfassend weisen die analysierten Daten auf eine zentrale Rolle des Volumenstatus auf die Genauigkeit der TE hin, besonders in der Fragestellung, ob eine fortgeschrittene Fibrose bzw. Zirrhose diagnostiziert werden kann mittels Elastographie. Weitere Daten sind nötig, um die genaue Beeinflussung des Volumenhaushaltes und dessen Bedeutung im klinischen Alltag einschätzen zu können.

Bereits 2009 konnten Mederacke et al. zeigen, dass die Lebersteifigkeit nach etwa drei Stunden nach der letzten Mahlzeit auf ihren ursprüngliche Wert zurückfällt (28). Somit sind alle Untersuchungen mittels TE, die in einem kürzeren Zeitfenster postprandial erfolgen, möglicherweise durch den erhöhten hepatischen Blutfluss verfälscht und nicht aussagekräftig. Die Durchführung sollte in nüchternem Zustand bzw. in einem Abstand von mindestens drei Stunden zur letzten Mahlzeit erfolgen. In dieser Arbeit zeigte sich, dass dieser Umstand in der Mehrzahl der Fälle nicht beachtet wurde. Ob die Patienten während der Untersuchung nüchtern waren oder nicht, konnte oftmals

aufgrund fehlender Daten nicht beantwortet werden. Somit ist für zukünftige Messungen festzuhalten, dass ein schärferes Augenmerk darauf zu richten ist, um die Genauigkeit der TE davon nicht beeinflussen zu lassen.

Der Grad der Inflammation wird nach dem Score von Desmet und Scheuer bewertet (18). Mehr als zwei Drittel des untersuchten Patientenkollektivs befanden sich in den Stadien G0-2 (siehe Tabelle 11). Mittel- und hochgradige Entzündungen waren in der Gesamtsumme des Kollektivs zu etwa 10% vertreten. Es zeigte sich, dass ab einer Inflammation  $G \geq 2$  ein signifikanter Zusammenhang mit falsch hohen Elastographiewerten besteht ( $p=0,003$ ). Ab einem Stadium  $G \geq 3$  wurde dieser Einfluss noch deutlicher ( $p<0,001$ ). Diese Beeinflussung ist in früheren Studien bereits untersucht worden mit teilweise unterschiedlichen Ergebnissen. Ziol et al. fanden in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen Inflammation und TE (71), wohingegen eine andere Studie (Lupsor et al. 2008) eine Beeinflussung feststellen konnte (72). Somit bleibt der Einfluss nicht eindeutig beantwortbar und muss in Zukunft weiter erforscht werden

Nichtsdestotrotz konnte die vorliegende Arbeit zeigen, dass mit steigender Inflammation die TE zu Fehlmessungen neigt und gerade in Situationen wie beispielweise dem Akuten Leberversagen kein präzises Werkzeug ist, um Fibroestadium und Entzündungsaktivität eindeutig herauszufinden.

## 6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte primär die Sensitivität und Spezifität der TE in Bezug auf das histologische Fibrosestadium bei verschiedenen Lebererkrankungen im Vergleich zu dem Referenzstandard Histologie im klinischen Alltag. Sekundäre Analysen beschäftigen sich mit Einflussfaktoren und der histologischen Entzündung. Es wurden 400 Untersuchungen von Patienten retrospektiv analysiert. Die TE wurde mit dem Gerät FibroScan® der Firma Echosens™ (Paris, Frankreich) durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die Elastographie zuverlässig eine fortgeschrittene Leberfibrose sowie Leberzirrhose feststellen bzw. ausschließen kann, unabhängig von der Ätiologie der Lebererkrankung. Damit hat sich die anfangs aufgestellte Hypothese bestätigt und die Untersuchung eignet sich, um die Anzahl der erforderlichen Leberbiopsien zu reduzieren. Die ermittelten Testkennwerte Sensivität, Spezifität, PPW und NPW reihten sich in die Ergebnisse früherer Studien ein und bestätigten somit die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der TE als nicht-invasives Verfahren. Frühe Stadien der Leberschädigung konnten dagegen nicht immer korrekt identifiziert werden. Somit ist es gerade im frühen Erkrankungsstadium essenziell, verschiedene nicht-invasive Untersuchungen (TE, Laborparameter, Serumfibrosemarker) zu kombinieren, um die bestmöglichen Aussagen über den Fortschritt der Schädigung zu erhalten.

Weiterhin wurden Störfaktoren (Änderung des Blut-Volumenstatus, erhöhte laborchemische Parameter, inflammatorische Prozesse, Steatose, Patientenalter) herausgearbeitet, die zu fehlerhaften Messungen der TE führen können. Insbesondere Veränderungen der Laborparameter Hämoglobin, Hämatokrit und Quick führten signifikant zu falsch-niedrigen Elastizitätswerten. Im Gegenzug waren erhöhte Transaminasen und Cholestaseparameter als Zeichen der akuten hepatischen Inflammation bis hin zum akuten Leberversagen Störgrößen, die zu überhöhten TE-Messungen führten. Eine weitere Störgröße ist die Steatosis hepatis, die signifikant im Zusammenhang mit Fehlmessungen der TE assoziiert ist. Diese kann im Rahmen einer NAFLD bzw. NASH vorkommen oder bedingt sein durch das Vorliegen des metabolischen Syndroms. Da gerade diese Entitäten in der westlichen Welt zunehmen und die NASH die inzwischen häufigste Ursache einer Lebererkrankung ist, muss

hierauf besonderes Augenmerk gelegt werden und weitere Forschung im Hinblick auf Prävention, Früherkennung, Aufklärung betrieben werden.

Zusammenfassend hat sich die TE als nicht-invasives Verfahren etabliert und eignet sich besonders, um eine fortgeschrittene Fibrose bzw. Leberzirrhose zu detektieren. Bei Vorliegen von einem oder mehrerer der o.g. Faktoren muss allerdings auf die Ungenauigkeit der TE geachtet werden. Hier schafft es das Verfahren bisher nicht, die Leberbiopsie als Goldstandard zur Einordnung der Entzündungsaktivität und des Fibrorestadiums zu ersetzen.

## Literatur

1. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(6):85–91. doi: 10.3238/arztebl.2013.0085.
2. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2007; 47(4):598–607. doi: 10.1016/j.jhep.2007.07.006.
3. Wang Y, Hou J-L. Current strategies for quantitating fibrosis in liver biopsy. *Chin Med J* 2015; 128(2):252–8. doi: 10.4103/0366-6999.149223.
4. Al Knawy B, Shiffman M. Percutaneous liver biopsy in clinical practice. *Liver Int* 2007; 27(9):1166–73. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01592.x.
5. Castéra L, Nègre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1999; 30(6):1529–30. doi: 10.1002/hep.510300624.
6. Strassburg CP, Manns MP. Approaches to liver biopsy techniques--revisited. *Semin Liver Dis* 2006; 26(4):318–27. doi: 10.1055/s-2006-951599.
7. Bundesgesundheitsbericht für Deutschland. Chronische Leberkrankheit und -zirrrose, Kapitel 5.22; 1998. Verfügbar unter: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gast&p\\_aid=0&p\\_knoten=FID&p\\_sprache=D&p\\_suchstring=937](http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=937).
8. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik 2016. Verfügbar unter: <http://www-genesis.destatis.de>.
9. Manns MP, Cieplik N. Pathophysiologie der Entzündung und Fibrose. In: Manns MP, Schneidewind S, Hrsg. *Praxis der Hepatologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. S. 15–21.
10. Ebrahimi H, Naderian M, Sohrabpour AA. New Concepts on Reversibility and Targeting of Liver Fibrosis; A Review Article. *Middle East J Dig Dis* 2018; 10(3):133–48. doi: 10.15171/mejdd.2018.103.
11. Rowe IA. Lessons from Epidemiology: The Burden of Liver Disease. *Dig Dis* 2017; 35(4):304–9. doi: 10.1159/000456580.

12. Weiß J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(26):447–52. doi: 10.3238/arztebl.2014.0447.
13. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58(3):593–608. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.005.
14. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* 2018; 69(4):896–904. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036.
15. Grünhage F, Lammert F. Assessment of hepatic fibrosis and steatosis. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H, Hrsg. *Hepatology: A clinical textbook*. 10th edition. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2020. S. 391–417  
Verfügbar unter: <https://www.hepatologytextbook.com/>.
16. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; 65(5):1557–65. doi: 10.1002/hep.29085.
17. Leber und Gallenwege. In: Häussinger D, Hrsg. *Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie*. Berlin, Boston: De Gruyter; 2018. S. 230–476.
18. Schirmacher P, Fleig WE, Tannapfel A, Langner C, Dries V, Terracciano L et al. Bioptische Diagnostik der chronischen Hepatitis. Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und des Kompetenznetzes Hepatitis (HepNet). *Pathologe* 2004; 25(5):337–48. doi: 10.1007/s00292-004-0692-7.
19. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(6):1449–57. doi: 10.1016/j.hep.2003.09.022.
20. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344(7):495–500. doi: 10.1056/NEJM200102153440706.
21. Grønbaek K, Christensen PB, Hamilton-Dutoit S, Federspiel BH, Hage E, Jensen OJ et al. Interobserver variation in interpretation of serial liver biopsies from

- patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002; 9(6):443–9. doi: 10.1046/j.1365-2893.2002.00389.x.
22. Petz D, Klauck S, Röhl F-W, Malfertheiner P, Roessner A, Röcken C. Feasibility of histological grading and staging of chronic viral hepatitis using specimens obtained by thin-needle biopsy. *Virchows Arch* 2003; 442(3):238–44. doi: 10.1007/s00428-002-0749-z.
23. Schattenberg JM, Straub BK. On the value and limitations of liver histology in assessing non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2020; 73(6):1592–3. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.020.
24. Roeb E, Canbay A, Bantel H, Bojunga J, Laffolie J de, Demir M et al. Aktualisierte S2k-Leitlinie nicht-alkoholische Fettlebererkrankung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – April 2022 – AWMF-Registernummer: 021–025. *Z Gastroenterol* 2022; 60(9):1346–421. doi: 10.1055/a-1880-2283.
25. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63(1):237–64. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006.
26. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48(5):835–47. doi: 10.1016/j.jhep.2008.02.008.
27. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29(12):1705–13. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001.
28. Mederacke I, Wurstthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H et al. Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2009; 29(10):1500–6. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02100.x.
29. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008; 47(2):380–4. doi: 10.1002/hep.22007.

30. Castéra 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. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.018.
31. Cebbold JFL, Taylor-Robinson SD. Liver stiffness values in healthy subjects: implications for clinical practice. *J Hepatol* 2008; 48(4):529–31. doi: 10.1016/j.jhep.2008.01.005.
32. Kim SU, Choi GH, Han WK, Kim BK, Park JY, Kim DY et al. What are 'true normal' liver stiffness values using FibroScan?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. *Liver Int* 2010; 30(2):268–74. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02172.x.
33. Das K, Sarkar R, Ahmed SM, Mridha AR, Mukherjee PS, Das K et al. "Normal" liver stiffness measure (LSM) values are higher in both lean and obese individuals: a population-based study from a developing country. *Hepatology* 2012; 55(2):584–93. doi: 10.1002/hep.24694.
34. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes J-L, Vergnaud A-C, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008; 48(4):606–13. doi: 10.1016/j.jhep.2007.11.020.
35. Lédighen V de, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2008; 32(6):58–67. doi: 10.1016/S0399-8320(08)73994-0.
36. Stauber R. Nichtinvasive Diagnostik bei nichtalkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD). *J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr.* 2019; 17(3):75–81. doi: 10.1007/s41971-019-00058-1.
37. Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134(4):960–74. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.034.
38. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41(1):48–54. doi: 10.1002/hep.20506.

39. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56(7):968–73. doi: 10.1136/gut.2006.111302.
40. Corpechot C, El Naggar A, Poupon R. Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? *Hepatology* 2006; 44(2):513–4. doi: 10.1002/hep.21306.
41. Trzepizur W, Boursier J, Le Vaillant M, Ducluzeau P-H, Dubois S, Henni S et al. Increased liver stiffness in patients with severe sleep apnoea and metabolic comorbidities. *Eur Respir J* 2018; 51(6). doi: 10.1183/13993003.00601-2018.
42. Sirli R, Sporea I, Tudora A, Deleanu A, Popescu A. Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology: does age change the liver stiffness? *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18(1):57–60.
43. Boursier J, Zarski J-P, Ledinghen V de, Rousselet M-C, Sturm N, Lebaill B et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013; 57(3):1182–91. doi: 10.1002/hep.25993.
44. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology* 2018; 68(1):349–60. doi: 10.1002/hep.29721.
45. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Häussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008; 47(2):592–5. doi: 10.1002/hep.22056.
46. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007; 14(5):360–9. doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00811.x.
47. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* 2010; 52(2):206–10. doi: 10.1016/j.jhep.2009.11.018.
48. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet* 2005; 366(9491):1059–62. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.

49. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970; 3:282–98.
50. Canbay A, Tacke F, Hadem J, Trautwein C, Gerken G, Manns MP. Acute liver failure: a life-threatening disease. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(42):714–20. doi: 10.3238/arztebl.2011.0714.
51. Hadem J, Schneider AS, Manns MP. Akutes Leberversagen. Wie viel Diagnostik und Therapie braucht mein Patient? *Internist (Berl)* 2011; 52(7):804, 806-8, 810-4. doi: 10.1007/s00108-010-2793-0.
52. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013; 369(26):2525–34. doi: 10.1056/NEJMra1208937.
53. Weiler N, Schlotmann A, Schnitzbauer AA, Zeuzem S, Welker M-W. The Epidemiology of Acute Liver Failure. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117(4):43–50. doi: 10.3238/arztebl.2020.0043.
54. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123(3):745–50. doi: 10.1053/gast.2002.35354.
55. van Werven JR, Marsman HA, Nederveen AJ, Smits NJ, Kate FJ ten, van Gulik TM et al. Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy. *Radiology* 2010; 256(1):159–68. doi: 10.1148/radiol.10091790.
56. Mustapic S, Ziga S, Matic V, Bokun T, Radic B, Lucijanac M et al. Ultrasound Grade of Liver Steatosis Is Independently Associated with the Risk of Metabolic Syndrome. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018:8490242. doi: 10.1155/2018/8490242.
57. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(9):2467–74. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x.
58. Tannapfel A, Dienes H-P, Lohse AW. The indications for liver biopsy. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(27-28):477–83. doi: 10.3238/arztebl.2012.0477.

59. Sonographie und Punktionen. In: Häussinger D, Hrsg. Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie. Berlin, Boston: De Gruyter; 2018. S. 477–506.
60. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894:i-xii, 1-253.
61. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 1977; 33(1):159. doi: 10.2307/2529310.
62. Jansen C, Möller P, Meyer C, Kolbe CC, Bogs C, Pohlmann A et al. Increase in liver stiffness after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with inflammation and predicts mortality. *Hepatology* 2018; 67(4):1472–84. doi: 10.1002/hep.29612.
63. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouillères O et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006; 43(5):1118–24. doi: 10.1002/hep.21151.
64. Dechêne A, Sowa J-P, Gieseler RK, Jochum C, Bechmann LP, El Fouly A et al. Acute liver failure is associated with elevated liver stiffness and hepatic stellate cell activation. *Hepatology* 2010; 52(3):1008–16. doi: 10.1002/hep.23754.
65. Sharma P, Bansal R, Matin A, Tyagi P, Bansal N, Singla V et al. Role of Transient Elastography (Fibroscan) in Differentiating Severe Acute Hepatitis and Acute on Chronic Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5(4):303–9. doi: 10.1016/j.jceh.2015.09.004.
66. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver Int* 2013; 33(8):1138–47. doi: 10.1111/liv.12240.
67. Lemoine M, Katsahian S, Ziol M, Nahon P, Ganne-Carrie N, Kazemi F et al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(9):1102–10. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03825.x.
68. Zhou J-H, Cai J-J, She Z-G, Li H-L. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol* 2019; 25(11):1307–26. doi: 10.3748/wjg.v25.i11.1307.

69. Wieland AC, Quallick M, Truesdale A, Mettler P, Bambha KM. Identifying practice gaps to optimize medical care for patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58(10):2809–16. doi: 10.1007/s10620-013-2740-8.
70. Macaluso FS, Maida M, Cammà C, Cabibbo G, Cabibi D, Alduino R et al. Steatosis affects the performance of liver stiffness measurement for fibrosis assessment in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2014; 61(3):523–9. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.045.
71. Ziol M, Kettaneh A, Ganne-Carrié N, Barget N, Tengher-Barna I, Beaugrand M. Relationships between fibrosis amounts assessed by morphometry and liver stiffness measurements in chronic hepatitis or steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(11):1261–8. doi: 10.1097/MEG.0b013e32832a20f5.
72. Lupșor M, Badea R, Ștefănescu H, Grigorescu M, Sparchez Z, Șerban A et al. Analysis of histopathological changes that influence liver stiffness in chronic hepatitis C. Results from a cohort of 324 patients. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008; 17(2):155–63.