

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

Korrelation von Milzsteifigkeit und Leberfibrose bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen

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

Vorgelegt von:

Talal Merizian
aus Jerusalem

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jörn Markus Schattenberg

2. Gutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Beate K. Straub

Tag der Promotion: 16.03.2026

Nachnutzungslizenz: CC-BY-SA-4.0

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Einführung in das Thema | 1 |
| 1.2 | Ziel der Dissertation | 4 |
| 2 | Literaturdiskussion | 5 |
| 2.1 | Leberfibrose und Zirrhose | 5 |
| 2.1.1 | Anatomie und Epidemiologie | 5 |
| 2.1.2 | Definition und Stadieneinteilung..... | 6 |
| 2.2 | Ursachen für Leberfibrose und Leberzirrhose | 8 |
| 2.2.1 | Alkoholische Lebererkrankung | 9 |
| 2.2.2 | Virushepatitiden | 11 |
| 2.2.3 | Metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatotische Lebererkrankung..... | 14 |
| 2.3 | Auswirkungen der Leberzirrhose | 19 |
| 2.3.1 | Leberzirrhose und HCC | 19 |
| 2.3.2 | Blutfluss und Hämodynamik..... | 21 |
| 2.4 | Diagnostik der Leberfibrose | 23 |
| 2.4.1 | Klinik | 23 |
| 2.4.2 | Labor-Scores | 24 |
| 2.4.3 | Biopsie | 27 |
| 2.4.4 | Ultraschall und transiente Elastographie | 31 |
| 2.4.5 | Acoustic Radiation Force Impulse – ARFI..... | 35 |
| 2.4.6 | Scherwellen-Elastographie | 36 |
| 2.5.7 | MR-Elastographie | 36 |
| 2.5 | Diagnostik der Milzelastizität | 37 |
| 2.5.1 | Transiente Elastographie | 37 |
| 2.5.2 | Acoustic Radiation Force Impulse - ARFI | 40 |
| 2.5.3 | Scherwellen-Elastographie | 41 |
| 2.5.4 | MR-Elastographie | 41 |

| | | |
|--------------|--|-----------|
| 3 | Material und Methoden | 43 |
| 3.1 | Studienart und Studiendesign | 43 |
| 3.1.1 | Stichprobe | 43 |
| 3.1.2 | Aufklärung und Einwilligung | 44 |
| 3.2.2 | Ein- und Ausschlusskriterien | 44 |
| 3.3 | Datenerhebung | 46 |
| 3.3.1 | Untersuchungsablauf | 46 |
| 3.3.3 | Elastographie und Sonographie | 47 |
| 3.3.4 | Leberbiopsie mittels mini-laparoskopischer Leberpunktion | 49 |
| 3.3.5 | Statistische Auswertung | 50 |
| 4 | Ergebnisse | 52 |
| 4.1 | Deskriptive Analyse der Stichprobenmerkmale | 52 |
| 4.2 | Milzelastizität (SSM) | 55 |
| 4.3 | Lebersteifigkeit (LSM) | 62 |
| 5 | Diskussion | 70 |
| 5.1 | Limitierungen | 70 |
| 5.1.1 | Milzelastizität | 71 |
| 5.1.2 | Lebersteifigkeit | 75 |
| 6 | Schlussfolgerungen | 78 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 81 |
| 8 | Abkürzungsverzeichnis | 91 |
| 9 | Abbildungsverzeichnis | 92 |
| 10 | Tabellarischer Lebenslauf | 94 |

1 Einleitung

Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich immer gleichermaßen auf weibliche, männliche und diverse Personen. Auf eine Doppelnennung und gegenderte Bezeichnungen wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit verzichtet.

1.1 Einführung in das Thema

Viele Lebererkrankungen führen weltweit dazu, dass Menschen chronisch krank und behandlungsbedürftig werden. Je weiter eine Lebererkrankung voranschreitet, desto häufiger und intensiver müssen diese Patienten in Krankenhäusern behandelt werden. In vielen Fällen versterben diese Patienten schließlich an dieser Grunderkrankung (1, 2). Alleine in Europa leiden nach Tannapfel und Klöppel etwa 29 Millionen Menschen an einer chronischen Lebererkrankung (3). Grundsätzlich bietet es sich an, bei chronischen Lebererkrankungen präventiv anzusetzen und die Erkrankung vor dem Ausbruch zu unterbinden bzw. die weitere Ansteckung zu verhindern. Kommt es zum Voranschreiten einer Lebererkrankung, führt der Zelluntergang in Kombination mit einer ausgeprägten Fibrose zu einer Leberzirrhose. In Deutschland stellt der Alkoholismus eine der Hauptursachen für Lebererkrankungen dar. Im Jahre 2023 betrieben etwa 15% der Bevölkerung einen riskanten Konsum, welcher das Gesundheitssystem jährlich mit etwa 16,59 Milliarden Euro an direkten Kosten belastet (4). Angesichts dieser großen volkswirtschaftlichen Dimensionen stellt die Prävention einen zentralen Ansatzpunkt dar: beispielsweise gibt es in Deutschland vom Bundesgesundheitsministerium Schulprogramme zur Vorbeugung von Suchterkrankungen wie dem Alkoholismus. Auch die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung führt in großem Stil Alkoholismus-Prävention durch und informiert regelmäßig die Bevölkerung (5). Neben der alkoholbedingten Lebererkrankung (ALD) können auch andere Ursachen zu chronischen Leberschäden führen. Hierzu gehören etwa virale Hepatitiden. Die WHO rechnet mit etwa 350 Mio. Menschen, welche weltweit Hepatitis-B erkrankt sind. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts versterben von diesen infizierten Menschen weltweit etwa 880.000 pro

Jahr an den Folgen ihrer Hepatitis-Erkrankung (6). Die Infektionsprävention durch Impfungen ist epidemiologisch international von höchster Relevanz: in Deutschland ist die Hepatitis-B-Impfung bereits in vielen Berufsbereichen verpflichtend, um zum Schutz der Bevölkerung beizutragen. Außerdem gehört sie der STIKO nach zur aktuell empfohlenen 6-Fach-Impfung für Neugeborene (7). Neben Hepatitiden und der ALD spielt in den westlichen Ländern der Welt mit der MASLD eine weitere Erkrankung eine immer größer werdende Rolle (8). Diese nicht-alkoholische Fettlebererkrankung entwickelt sich häufig im Rahmen eines metabolischen Syndroms und ist daher gerade in Staaten mit hohem Anteil an Fettleibigkeit in der Bevölkerung von hoher Wichtigkeit. Auch im Rahmen der MASLD kommt es zu Veränderungen im Leberparenchym, welche zu einer Leberzirrhose führen können. Die Zerstörung des Lebergewebes nimmt in der Regel bei diesen Erkrankungen ohne Therapie oder Intervention einen chronisch progredienten Verlauf. Um den Schaden so gering wie möglich zu halten und um eine irreversible Zirrhose zu vermeiden, sollten diese Erkrankungen möglichst früh erkannt werden. Da aber viele Erkrankungen der Leber zunächst symptomlos verlaufen, erfolgt die Diagnosestellung hierbei oft verzögert. Zur Früherkennung bieten viele Deutsche Krankenkassen ihren Versicherten mit dem „Gesundheits-Check-up-35“ ein Programm an, bei welchem seit einigen Jahren auch Leberwerte und Antikörper gegen Hepatitisviren untersucht werden. Auf diese Weise sollen Diagnosen schneller gestellt und dadurch die Schäden am Patienten und die Kosten für das Gesundheitssystem reduziert werden (9). Wurde bei einem Patienten eine Erkrankung der Leber diagnostiziert, schließt sich in der Regel eine geeignete auf den Patienten abgestimmte Therapie an. Einige Erkrankungen der Leber sind nach heutigem Wissensstand jedoch nicht heilbar und verlaufen trotz Therapie chronisch. Auch können Alkoholkonsum oder die Einnahme von leberschädigenden Medikamenten nicht immer beendet werden und es kommt zu weiteren Schädigungen der Leber.

Eine Leberzirrhose kann zu einer deutlichen Einschränkung der Organfunktion führen. Dies betrifft sowohl die Stoffwechselfunktionen im Rahmen der Produktion lebenswichtiger Proteine und Fette, als auch die Entgiftungsfunktion. Physiologisch ist die Leber ein Organ, durch welches eine erhebliche Menge Blut fließt, um eine optimale Funktion zu gewährleisten. Dieses kommt zu einem großen Teil aus den Bauchorganen. Dieser Blutfluss ist bei einer fibrotisch veränderten Leber aufgrund des erhöhten Widerstandes im Gewebe im Vergleich zu einer gesunden Leber deutlich

verlangsamt. Hierdurch kann es zu einem Anstieg des Blutdruckes in diesem Gebiet kommen. Diese Steigerung des Druckes im Pfortadersystem führt zu dem Phänomen der „Portalen Hypertension“ (PH). Diese Portale Hypertension und ihre Folgen stellen die Hauptursache für die hohe Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Leberzirrhose dar (10). Im Rahmen dieser PH entstehen portosystemische Umgehungskreisläufe, die einen Anschluss an die obere oder untere Hohlvene (V. cava superior oder inferior) unter Umgehung der Leber zeigen. Diese Kollateralkreisläufe bilden sich im gesamten Pfortadersystem, bevorzugt aber in Gefäßregionen des Ösophagus und des Magens. Da Venen nur dünne Wandschichten besitzen, erweitern diese sich durch den erhöhten Pfortaderdruck. Insbesondere im Ösophagus kann es durch diese Varizen zu lebensbedrohlichen Blutungen kommen. Ein weiteres Phänomen im Rahmen einer PH sind die Splenomegalie und eine Veränderung der Elastizität der Milz. Diese Symptome sind nicht direkt bedrohlich, bieten aber die Möglichkeit, Aussagen über die Stärke der Portalen Hypertension zu treffen.

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Methoden entwickelt, um die Grunderkrankung der Leber einzuschätzen und die Ursache der Portalen Hypertension zu finden. Zur Beurteilung des Lebergewebes gilt bis heute die Biopsie als Goldstandard (11). Dieses invasive Verfahren birgt jedoch einige Risiken und stellt für den Patienten eine unangenehme Prozedur dar. Die Durchführung der Biopsie bedarf einer OP-ähnlichen Umgebung einschließlich einer nachfolgender Überwachung des Patienten, welche mit einem hohen finanziellen Aufwand verbunden ist. Das Ergebnis des pathologischen Gutachtens einer Biopsie ermöglicht in der Regel eine valide Diagnose und beschreibt den genauen Zustand des Parenchyms (12). Allein durch ihre Invasivität stellt die Leberbiopsie allerdings ein relativ aufwendiges Verfahren dar und ist für das Gesundheitssystem kostspielig. Dies führt zu der Frage nach einer Entwicklung von nicht-invasiven Alternativen. Eine Möglichkeit dabei stellen vor allem Verfahren dar, welche die Ultraschalluntersuchung nutzen.

Eine auf Ultraschallwellen basierende Methode zur Abschätzung der Elastizität bzw. Steifigkeit der Leber ist die transiente Elastographie (TE). Dieses Verfahren beruht auf der Messung der Geschwindigkeit von Transversalwellen, welche sich je nach Beschaffenheit des Organparenchyms unterschiedlich schnell ausbreiten. Anhand dieses Verfahrens lässt sich eine Leberfibrose nicht-invasiv untersuchen. Eine Verhärtung des Organs durch eine Fibrosierung kann auf diese Weise sehr gut

quantitativ überprüft und eingeschätzt werden (13). Als weltweit führend gilt bei diesem Verfahren der TE die französische Firma Echosens mit der Produktreihe „Fibroscan“ (14). Anhand der Fibroscans kann die Fibrose der Leber nicht-invasiv erfasst werden und Aufschluss über den Krankheitsfortschritt geben. In den letzten Jahren wurde die Möglichkeit diskutiert, mittels der transienten Elastographie auch indirekte hämodynamische Risiken einer möglichen Portalen Hypertension zu beurteilen. Dabei stellt eine der Überlegungen die Erweiterung der TE auf die Untersuchung der Milz dar (15). Als pathophysiologische Grundlage dient hierbei der Mechanismus, dass es im Rahmen von chronischen Lebererkrankungen zu Splenomegalie und einer Veränderung der Elastizität der Milz kommt. Letztere lässt sich mit dem Fibroscan der Milz quantifizieren (SSM). Bei diesem Verfahren ist zu beobachten, dass hierbei die Lebererkrankung selbst Einfluss auf die Elastizität der Milz zu haben scheint (16). Dieses Phänomen weiter zu untersuchen ist Ziel aktueller Studien. Möglicherweise kann die SSM im Rahmen der Diagnostik und Therapie von Menschen mit chronischen Lebererkrankungen einen Vorteil bieten und dazu beitragen, die Patientenversorgung zu verbessern.

1.2 Ziel der Dissertation

Diese Arbeit hat das Ziel, sich mit dem Verfahren der SSM weiter auseinanderzusetzen und potenzielle Korrelationen zwischen Leberfibrose und der Steifigkeit der Milz aufzudecken. Zudem soll diese Arbeit evaluieren, inwiefern nicht-invasive Verfahren der Leber-Diagnostik eine Möglichkeit darstellen könnten, die bioptische Sicherung als aktuellen Goldstandard in Zukunft abzulösen. Die Ergebnisse dieser Studie sollen weiteren Aufschluss über die Zusammenhänge zwischen klinischen und bioptischen Befunden geben. Möglicherweise können sie dazu beitragen, Vorhersagen über den Krankheitsverlauf bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu treffen und die Diagnostik und Therapie dieser Menschen zu verbessern. Die gewonnenen Informationen könnten sowohl für die klinische Praxis als auch für die zukünftige Forschung von Nutzen sein, um fundiertere Entscheidungen in der Patientenversorgung zu treffen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Leberfibrose und Zirrhose

2.1.1 Anatomie und Epidemiologie

Die Leber ist mit ca. 1,5 kg das größte innere Organ unseres Körpers und liegt im rechten Oberbauch unterhalb des Zwerchfells. Sie hat eine keilförmige Form und besteht aus zwei Hauptlappen, dem rechten und dem linken Lappen. Ihre anatomische Struktur lässt sich weiterhin in acht Segmente unterteilen. Die Leber erfüllt verschiedene lebenswichtige Funktionen (17).

Diese Funktionen betreffen den Auf-, Ab- und Umbau von Kohlenhydraten, Proteinen und Lipiden. Die Leber ist für den Energiestoffwechsel des Körpers essenziell. Die Leberzellen speichern große Mengen an Energieträgern wie Glykogen, welches bei Bedarf schnell in Glukose gespalten und ins Blut abgegeben werden kann. Die Hepatozyten können Glukose nicht nur speichern, sondern diese auch im Rahmen der Gluconeogenese aus anderen Stoffgruppen wie Aminosäuren und Laktat synthetisieren (18). Neben dem Energiestoffwechsel sind weitere Synthesefunktionen der Leber für den Organismus von großer Wichtigkeit. So produziert die Leber neben Gallensäuren auch Plasmaproteine wie Albumin, Gerinnungsfaktoren, Transferrin und Lipoproteinen. Auch unterstützt die Leber durch die Synthese von Hormonen wie Erythropoetin und Thrombopoetin die Blutbildung. Bei dem Vorgang der Biotransformation und Entgiftung werden Stoffe wie endogene Abbauprodukte, Medikamente und Alkohol in der Leber abgebaut oder chemisch verändert und so wasserlöslich und ausscheidbar gemacht. Die Leber fungiert zusätzlich noch als Speicherorgan für Stoffe wie fettlösliche Vitamine, Eisen, Kupfer, Vitamin B12 und Folsäure. Diese Stoffe werden in der Leber gebunden und stehen so dem Körper bei Bedarf zu Verfügung (17-19). Aufgrund dieser vielfältigen Aufgaben gehen Erkrankungen der Leber für den Patienten oft mit erheblichen Einschränkungen einher.

Lebererkrankungen sind, wie bereits erwähnt, weltweit verbreitet und stellen ein schwerwiegendes Problem für die Menschheit dar. Allein in Europa leiden trotz fortschrittlichster Gesundheitssysteme etwa 29 Millionen Menschen an einer

chronischen Lebererkrankung (3). In Deutschland sind etwa 5 Mio. Menschen hiervon betroffen (20). Die im Jahre 2020 erfasste Prävalenz an Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose innerhalb Deutschlands lag bei etwa einer Million Menschen (3). Die Inzidenz dieser Erkrankungen in Europa und den USA wird mit 250/100.000 pro Jahr angegeben. Hierbei liegt die Geschlechterverteilung nach „Herold“ im Verhältnis von männlich zu weiblich bei 2:1 (17).

Weltweit geht man davon aus, dass bis zu 75 Millionen Menschen eine diagnostizierte Lebererkrankung haben und etwa zwei Milliarden Menschen regelmäßig Alkohol konsumieren (21). Ebenfalls geht man davon aus, dass etwa zwei Milliarden Erwachsene übergewichtig sind und über 400 Millionen Menschen an Diabetes leiden (22). All diese Aspekte gelten in der heutigen Medizin als Risikofaktoren für das Entstehen von chronischen Lebererkrankungen. Grundsätzlich besteht bei jeder chronischen Lebererkrankung die Gefahr, dass diese zu einer Leberzirrhose führen und zu dem Entstehen eines hepatozellulären Karzinoms beitragen kann (23). Bei steigender Lebenserwartung und damit potenziell verlängerter Krankheitsdauer steigen die Risiken und volkswirtschaftlichen Belastungen weiter an. Tannapfel et al. beschrieben, dass die mit Lebererkrankungen assoziierte Sterblichkeit mit der von Tumorerkrankungen wie dem kolorektalen Karzinom und dem Mammakarzinom vergleichbar ist (3).

2.1.2 Definition und Stadieneinteilung

Erkrankungen der Leber können zu einem Untergang von Lebergewebe führen. Handelt es sich um eine chronische Erkrankung oder kommt es durch wiederholte Einwirkung von gewebetoxischen Stoffen weiter zu einer Schädigung der Leber, kann dies dazu führen, dass diese Bereiche nicht ausheilen. Anstatt von funktionalem Leberparenchym zeigt sich durch Umbauprozesse des Körpers in diesen Regionen oft nur noch narbig umgebautes Gewebe (24). Schreitet die Schädigung und der Zelluntergang fort, kommt es zur Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstrukturen der Leber, zur Ausbildung von bindegewebigen Septen und schließlich zu größeren Architekturstörungen mit Funktionsverlust.

Die Vernarbung oder auch Fibrose der Leber lässt sich nach Desmet et al. in fünf Fibrose-Grade einteilen (25). Hierbei steht Grad 0 für keine Fibrose, Grad 1 für eine portale Fibrose (mild), Grad 2 für eine septenbildende Fibrose ohne Architekturstörung (mäßig), Grad 3 für eine septale Fibrose mit Architekturstörung und Grad 4, dem Endstadium für eine Leberzirrhose. Die Beurteilung der Fibrose und ihrer Ursachen sind relevant für die Entscheidungsfindung in der Behandlung und die Prognose der Erkrankung.

| Fibrosestadium | Beschreibung |
|----------------|--|
| Grad 0 (F 0) | keine Fibrose. |
| Grad 1 (F 1) | portale Fibrose. Geringe Ansammlung von Bindegewebe, typischerweise in portal-periportalen Regionen der Leber. |
| Grad 2 (F 2) | moderate Fibrose. Mäßige septenbildende Ansammlung von Bindegewebe, beginnend in portalen Zonen und teilweise Ausbreitung in periportalen Zonen. |
| Grad 3 (F 3) | fortgeschrittene Fibrose. Deutliche Ansammlungen von Bindegewebe, ausgeprägte septale Fibrose und Architekturstörung. |
| Grad 4 (F 4) | Zirrhose. Fortgeschrittene Fibrose mit vollständiger Zerstörung der normalen Leberarchitektur. |

Abbildung 2.1 – (Tabelle) Staging nach Desmet et al.

Eine Leberzirrhose ist neben der mikroskopischen Untersuchung oft auch makroskopisch erkennbar. So stellt sich die Oberfläche einer zirrhotischen Leber knotig und höckerig dar. Dies kann mini-laparoskopisch aber auch im Ultraschall festgestellt werden (24). In frühen Stadien der Lebererkrankung kann die Organfunktion trotz des Umbaus noch ausreichend kompensiert werden. Je stärker der fibrotische Umbau jedoch voranschreitet, desto weniger gesundes Lebergewebe bleibt bestehen. Dies hat zur Folge, dass bei einem Progress der Fibrose die Leberfunktion sinkt und das Organ weniger effektiv seinen Aufgaben nachkommen kann. Dadurch kann es zu einem Zustand der Dekompensation kommen, welcher

kritische Folgen für den erkrankten Menschen haben kann. Der Patient kann hierbei mit verschiedenen Symptomen auffallen. Hierzu gehören Ikterus, Fieber, Müdigkeit, Gewichtsverlust und rechtsseitige Oberbauchschmerzen. Eine kompensierte Leberzirrhose unterscheidet sich von einer dekompenzierten Leberzirrhose klinisch durch die Ausprägung von Erscheinungen wie Aszites, gastrointestinale Blutung und portaler Hypertension (26).

Neben der Leberbiopsie kann eine Leberfibrose auch nicht-invasiv durch die transiente Elastographie (TE) differenziert werden. Hierbei kann sonographisch von der Elastizität der Leber auf eine Verhärtung bzw. Fibrose geschlossen werden. Die Erkennung einer fortgeschrittenen Fibrose (F3) oder einer Zirrhose (F4) ist hierbei besonders wichtig, da bei Menschen mit fortgeschrittener Fibrose ein deutlich höheres Risiko eines leberbedingten Todes besteht (27). Um die Ergebnisse der TE bewerten und hieraus klinische Arbeitskonzepte ableiten zu können, wurden die sogenannten BAVENO-Kriterien entwickelt. Diese werden regelmäßig aktualisiert und befassen sich mit der Einordnung des Krankheitszustandes und dessen hämodynamischen Bedeutung. Anhand der transienten Elastographie können beispielsweise kompensierte Formen fortgeschrittener chronischer Lebererkrankungen (cACLD) diagnostiziert werden, welche definitionsgemäß ab einem Leberelastizitäts-Cut-Off-Wert von ≥ 15 kPa auftreten (28, 29). Bei steigenden Werten der LSM (liver-stiffness-measurement) kann von steigender Fibrosierung ausgegangen werden, bei der eine hämodynamisch bzw. klinisch signifikante portale Hypertension (CSPH) vorliegt (30). Um eine Fibrose der Leber früh zu entdecken, sind die definierten Grenzwerte dieser Untersuchungen von immenser Wichtigkeit und können anhand der aktuellen Forschung immer sicherer festgelegt werden.

2.2 Ursachen für Leberfibrose und Leberzirrhose

Eine Leberfibrose kann Folge verschiedener Ursachen sein, dazu gehören die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, die alkoholische Lebererkrankung, virale Hepatitiden, Autoimmun- und cholestatischen Erkrankungen sowie verschiedene Speicherkrankheiten wie dem Morbus Wilson (31). Jede Schädigung oder Noxe kann zu einer hepatischen Entzündungsreaktion führen, wodurch weiterer Gewebeschaden entsteht. Eine Vernarbung des Lebergewebes kann bei fortdauernder Schädigung

voranschreiten, sodass immer weniger funktionelles Leberparenchym bleibt, um die Funktion der Leber aufrechtzuerhalten. Letztendlich kann auf diese Weise jede Form der Leberschädigung, ob nutritiv-toxisch oder krankheitsbedingt, bei entsprechend langer Expositionsdauer zu einer Leberzirrhose führen (32).

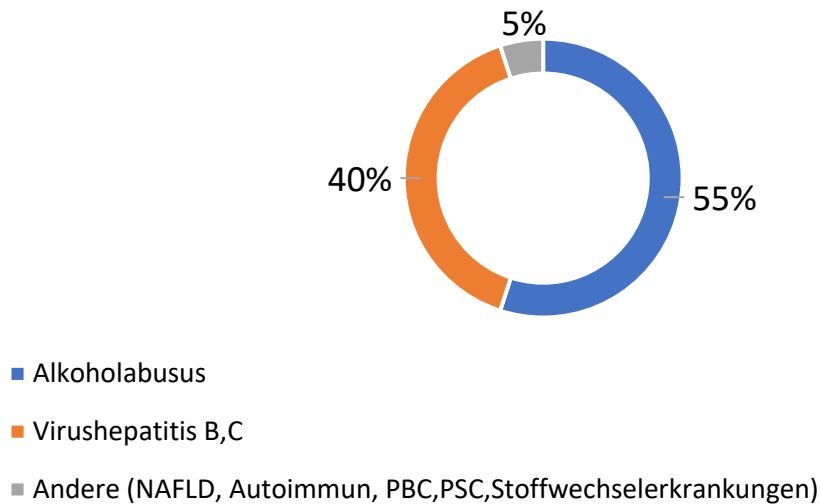


Abbildung 2.2 - Ätiologie der Leberzirrhose in Europa. In Anlehnung an Herold - Innere Medizin 2023 (17).

2.2.1 Alkoholische Lebererkrankung

Mit Beginn der industriellen Herstellung von Alkohol in Europa wurde die alkoholische Lebererkrankung Hauptursache für chronische Erkrankungen der Leber (33). Weltweit zählt Europa zu den Regionen mit dem höchsten Alkoholkonsum und entsprechend hohen gesundheitlichen und finanziellen Belastungen für die jeweiligen Gesundheitssysteme. In Deutschland betreiben etwa 1,6 Mio. Menschen einen schädlichen Alkoholkonsum. Dieser ist definiert als Tagesdosis von 12g reinen Alkohols bei Frauen und 24g bei Männern (34).

Alkohol wird in den Hepatozyten der Leber oxidativ verstoffwechselt. Bei dieser Oxidation wird NAD in NADH umgewandelt und fungiert so als kurzfristiger Energiespeicher. Dieses NADH wird in Komplex I der Atmungskette in ATP umgewandelt, welches zur gesteigerten Produktion von Fettsäuren in der Leberzelle führt und so zur Akkumulation dieser als Triglyzeride beiträgt. Das Überangebot an

NADH führt dazu, dass kaum noch β -Oxidation im Mitochondrium abläuft, weshalb weniger Triglyzeride abgebaut werden (35). Bei chronischem Alkoholabusus wird der Abbau von Alkohol beschleunigt, indem es zu einer Aktivierung des Mikrosomalen Ethanol-Oxydierenden Systems (MEOS) kommt. Dieses unterstützt die eigentliche Alkoholdehydrogenase, führt allerdings ebenfalls zu einer Akkumulation von lebertoxischem Acetaldehyd und zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf (3, 17).

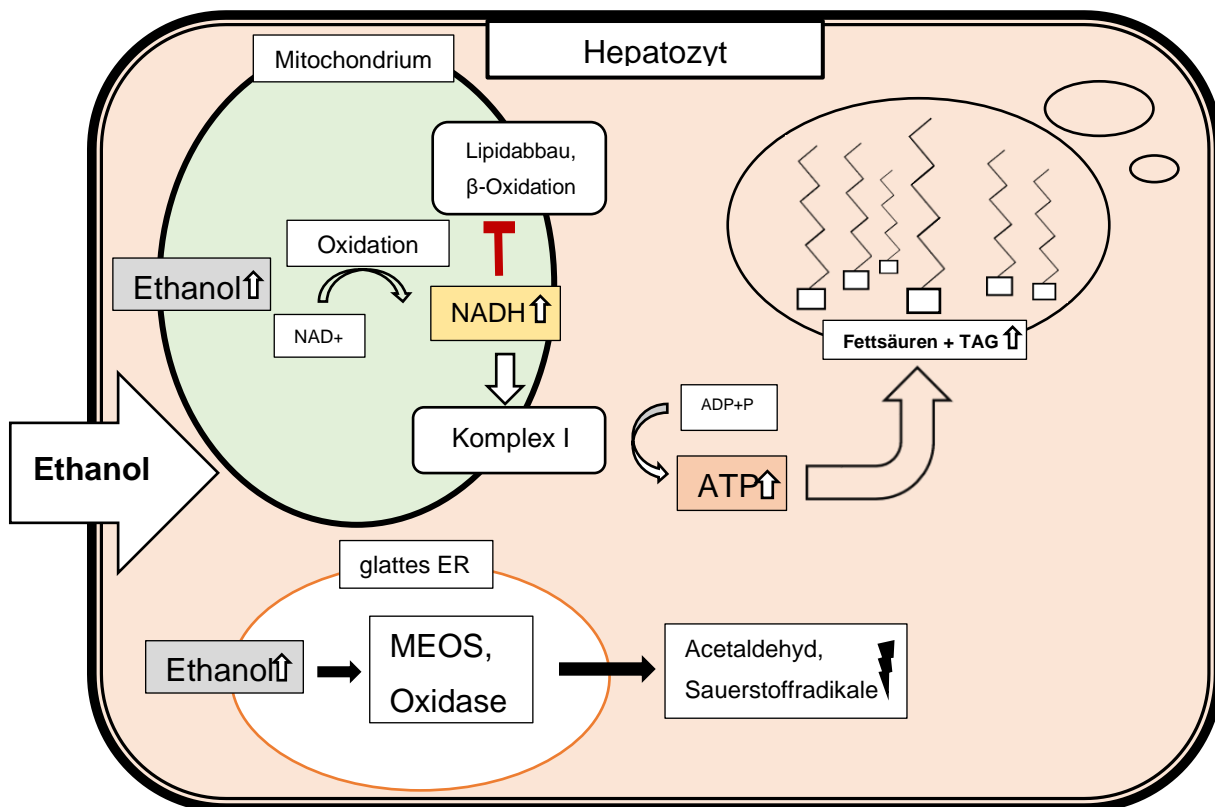


Abbildung 2.3 - vereinfachte Darstellung der Ethanol-Verstoffwechslung

Hoher Alkoholkonsum führt daher über diese Prozesse zu einer Verfettung der Leber, welche mit einer Hypoxie im Gewebe einhergeht. Ein dauerhaftes Anhalten dieser Zustände führt zu einer Fettleberhepatitis, der sogenannten ASH (alkoholischen Steatohepatitis) (36). Aufgrund dieses Entzündungszustandes kommt es zu einem Proliferieren von Bindegewebe im Bereich der Zentralvenen der Leberläppchen. Die Fibrosierung schreitet in angrenzende Periportalfelder fort und bildet mit zentrozentralen und portozentralen Bindegewebssepten eine Fibrose vom

sogenannten Maschendrahttyp. Diese Fibrosierung führt bei anhaltendem Konsum zu einer kleinknotigen Leberzirrhose (36).

Das Bestehen einer Leberzirrhose hat für den Körper eine Vielzahl an Folgen. Diese lassen sich auf verschiedene Prozesse zurückführen. Dazu zählen eine reduzierte Syntheseleistung, eine reduzierte Metabolisierung von Schadstoffen, sowie hämodynamische Veränderungen durch einen verlangsamten Blutfluss durch die Leber (37). Ebenfalls ist eine erhöhte Entartungstendenz zu beobachten. Dazu zählt als gefürchtete Komplikation das Hepatozelluläre Karzinom, wobei sich bei etwa 3–10 % der Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose ein HCC entwickelt (32). Bei der hohen Zahl an Menschen in Deutschland, die einen schädlichem Alkoholkonsum betreiben, sind diese Risiken für das Gesundheitssystem von großer Bedeutung. Eine medikamentöse Behandlung der alkoholischen Lebererkrankung steht heute nicht zur Verfügung. Als einzig wirksame Therapie gilt die Alkoholabstinenz. Im Falle einer bereits fortgeschrittenen Erkrankung mit Zirrhose oder HCC kann zuletzt noch eine Lebertransplantation erfolgen (38). In Deutschland lassen sich heute etwa 40% aller Lebertransplantationen auf die alkoholische Lebererkrankung als Grunderkrankung zurückführen (3).

2.2.2 Virushepatitiden

Neben der alkoholischen Lebererkrankung stellen Virushepatitiden die zweithäufigste Ursache der Leberzirrhose dar. Erkrankungen wie die Hepatitis A, D und E heilen meist ohne großen Leberschaden aus, wobei es sich bei Hepatitis B und C anders verhält (17). Aus diesem Grund wird im Folgenden insbesondere auf diese Unterformen eingegangen.

Hepatitis B

Bei dem Hepatitis-B-Virus handelt es sich um ein DNA-Virus, welches sexuell, parenteral und perinatal übertragen werden kann (39). Obwohl es in den letzten 20 Jahren große Fortschritte in der Therapie der Hepatitis B gegeben hat, ist sie weiterhin weltweit stark verbreitet und stellt ein immenses Problem für die Weltbevölkerung dar.

So gelten insgesamt etwa 2 Milliarden Menschen als mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert. Etwa 15% der Weltbevölkerung zeigen serologische Hinweise auf eine aktuelle oder frühere Infektion. Hiervon entwickelten mehr als 350 Millionen eine chronische Infektion (40). All diese Menschen mit einer chronischen Hepatitis B-Infektion sind dem hohen Risiko ausgesetzt, eine Leberzirrhose oder ein Hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln und hieran zu versterben (41).

Burns und Thompson konnten in ihrer Studie aufzeigen, dass die Höhe der Viruslast im Blut direkt mit dem Risiko für das Entstehen einer Leberzirrhose und eines HCCs korreliert (42). Es zeigte sich, dass das Hepatitis-B-Virus selbst keine direkte zytopathische Wirkung besitzt. Die massive Organschädigung bei der Erkrankung entsteht vielmehr im Rahmen der Immunantwort des Körpers. Der Schwerpunkt liegt hier bei CD8-positiven zytotoxischen T-Zellen, welche jede virushaltige Zelle zerstören (3). Herold et al. beschreiben, dass etwa 20% aller Patienten mit einer chronischen HBV Infektion innerhalb von 10 Jahren eine Leberzirrhose entwickeln. Kommt es in diesem Zusammenhang zu einer Zirrhose, liegt die Wahrscheinlichkeit, zusätzlich ein HCC zu entwickeln, wiederum bei 15% innerhalb der nächsten 5 Jahre (17).

Vor mehr als 20 Jahren wurde eine effektive Impfung gegen das Hepatitis-B-Virus entwickelt. Diese befindet sich seitdem auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der Weltgesundheitsorganisation. Die Impfung sorgt bei 85-95% der Geimpften für eine Immunität gegen eine Hepatitis B-Infektion (43). Durch groß angelegte Kampagnen konnte bis zum Jahr 2019 die Durchimpfungsrate mit 3 Dosen des Hepatitis B-Impfstoffs auf weltweit 85% gesteigert werden. Dies sorgte für einen erheblichen Rückgang der HBV-Trägerrate und der mit Hepatitis B verbundenen Morbidität und Mortalität (44). Auch die Impfung von Neugeborenen trägt dazu bei, dass in Zukunft ein deutlicher Rückgang in der durch Viren verursachten Leberzirrhose und der daraus resultierenden Gefahr des HCC zu erwarten ist (45). Leider mussten aufgrund der Covid-19-Pandemie viele dieser Impfprogramme unterbrochen werden. In aktuellen Studien wird vermutet, dass es durch eine Infektion mit dem Covid-19-Virus zu einer möglichen Reaktivierung einer Hepatitis B kommen kann (46).

Grundsätzlich ist es heutzutage möglich, eine chronische Hepatitis-B-Erkrankung in gut entwickelten Gesundheitssystemen zu behandeln. Eine Heilung wird hier meist nicht erreicht, jedoch kann die Viruslast unter antiviraler Therapie oft unter die

Virusnachweisgrenze gebracht werden und so ein Leberschaden zu einem großen Teil vermieden werden (17). Ein bereits eingetretener Leberschaden und die entstandene Fibrose bleibt in der Regel jedoch bestehen, sodass die Patienten weiter in regelmäßiger ärztlicher Behandlung verbleiben sollten (47). Auch Untersuchungen zur Früherkennung von Zirrhose und HCC werden stark empfohlen.

Hepatitis C

Im Gegensatz zum Hepatitis B-Virus beruht der Hepatitis C-Virus auf einem RNA-Gerüst. Man geht aktuell davon aus, dass etwa 2 - 3 % der Weltbevölkerung chronisch mit dem HCV infiziert ist. Die Trägerrate wird auf etwa 250 Millionen Menschen geschätzt (3). Die Prävalenz an Seropositivität in Deutschland liegt zwischen 0,3% und 0,5%, in einigen Ländern Afrikas beträgt sie bis zu 15% mit einem Höchstwert von 22% in Ägypten (48). Diese HCV-Infektionen verursachen etwa 30% der Leberzirrhosen und etwa 25% der Leberzellkarzinome weltweit (49). In Deutschland wird das Virus in den meisten Fällen parenteral (>50%) beispielsweise durch „needle-sharing“ beim Drogenkonsum weitergegeben. Auch kann das Virus perinatal und bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr übertragen werden (17), oft bleibt der genaue Übertragungsweg jedoch unbekannt. Kommt es zu einer Infektion, siedelt sich das Virus über die Blutbahn in der Leber an. Für die Replikation in der Wirtszelle benötigt es eine große Menge an Lipiden. Es wird daher vermutet, dass eine Leberverfettung diese Replikation verstärkt (50). Nach der Replikation wird es über den Golgi-Apparat wieder ausgeschieden und von benachbarten Zellen aufgenommen. Wie bei einer Infektion mit dem Hepatitis B-Virus ist die Virusvermehrung hier nicht direkt zellschädigend. Der Leberschaden ist hierbei vielmehr auf die Immunantwort durch CD4-pos T-Zellen zurückzuführen (3).

Da die meisten Fälle einer HCV-Erkrankung asymptomatisch verlaufen (75%), kommt es häufig erst spät bei bereits schwerem Leberschaden zu einer Diagnosestellung. Khatun et al. fanden im Jahre 2021 heraus, dass es bei etwa 80% der Erwachsenen zu einer chronischen Infektion kommt. Innerhalb der folgenden 20 Jahre liegt das Risiko für das Entstehen einer manifesten Leberzirrhose bei etwa 20%. Das Risiko, dass sich hierzu ein HCC entwickelt lag in dieser Patientengruppe bei 2-4% pro Jahr.

Hierbei stellten Nebenerkrankungen wie Diabetes oder Adipositas einen prognostisch ungünstigen Risikofaktor dar (49).

Die Therapie einer Hepatitis C wurde im Jahr 2014 grundlegend revolutioniert. Die bislang führende Therapie mit Interferon-alpha wurde durch sogenannte DAA's (Direct-Acting Antiviral Agents) wie Sofosbuvir und Simeprevir abgelöst. Diese Medikamente wirken als Protease- und Polymerase-Inhibitoren auf das Virus und führen innerhalb von 12 Wochen der Therapie zu einer Ausheilungsrate von über 95% (51). Patienten, die bereits eine ausgeprägte Leberfibrose oder Zirrhose entwickelt hatten, sollten jedoch wie bei der Hepatitis-B in ärztlicher Betreuung verbleiben, um Komplikationen und die Entstehung eines HCC früh zu erkennen (51).

Die wirksame Impfung gegen Hepatitis B und die neuen modernen Therapieverfahren lassen vermuten, dass chronische Verläufe von Hepatitis B und C in Zukunft seltener werden. Dies könnte auch dazu führen, dass weniger Hepatozelluläre Karzinome auf dem Boden von viral-bedingten Leberzirrhosen entstehen. In Industrieländern wie Deutschland ist jedoch zu erkennen, dass es statt dessen zu einem Anstieg von anderen Risikofaktoren für das Entstehen von Leberzirrhose und HCC kommt (8). Die steigende Prävalenz des Metabolischen Syndroms mit Erkrankungen wie der MASLD könnten hier in der Zukunft die Hauptursache werden für das Entstehen von Leberzirrhose und HCC (45).

2.2.3 Metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatotische Lebererkrankung

Die „Metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatotische Lebererkrankung“ (MASLD) früher als „nicht-alkoholische Fettlebererkrankung“ (NAFLD) bezeichnet, gilt als die häufigste und an Neuerkrankungen am stärksten zunehmende Lebererkrankung. Seit einigen Jahren äußerten sowohl Hepatologen als auch Patientenvertreter ihre Unzufriedenheit mit der gängigen Bezeichnung dieser Lebererkrankung. Besonders die Bezeichnung „nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)“ stand hierbei schon länger in der Kritik. Die Erwähnung des Begriffs Alkohol kann nach Meinung der Deutschen Leberhilfe e.V., selbst in verneinter Form zu Stigmatisierungen führen. Ein

weiteres Problem der bisherigen Bezeichnung ist, dass sie nicht alle Formen der Fettlebererkrankung eindeutig abbildet. So gibt es Personen mit Fettleber, die gleichzeitig übergewichtig sind, an einem Diabetes leiden und übermäßig viel Alkohol konsumieren. Andererseits gibt es auch Betroffene mit Fettlebererkrankung, die nicht in diese Kategorien passen, da sie schlanke und ansonsten gesunde Menschen sind, die kaum Alkohol trinken (52).

Nach Younossi et al. wird die MASLD im kommenden Jahrzehnt vermutlich die weltweit häufigste Ursache einer Leberzirrhose werden (53). Es wird davon ausgegangen, dass die starke Zunahme der dazugehörigen Risikofaktoren für die hohe Inzidenz verantwortlich ist. Zu diesen Risikofaktoren zählen vor allem Erkrankungen im Zusammenhang mit einem metabolischen Syndrom. Dazu gehören Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2, sowie eine Fehl- bzw. Überernährung, gekoppelt mit zu geringer körperlicher Aktivität (54). So wird die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung Europas für die MASLD auf 23,7 % geschätzt (53). Weltweit lag die Prävalenz der MASLD nach einer Meta-Analyse von Riazi et al. im Jahre 2022 bei etwa 32%, im Jahre 2005 hingegen lag sie bei etwa 25%. Die aktuelle Inzidenzrate liegt dieser Studie nach bei etwa 47 pro 1000 Personenjahre (55).

Die MASLD gilt in der Medizin als hepatische Organmanifestation des metabolischen Syndroms und ist mit einer deutlich verstärkten Lipidakkumulation (Steatose) im Lebergewebe assoziiert. Jedoch führt eine Steatose nicht in jedem Fall zu einer Erkrankung. Inwieweit weitere Faktoren hierbei den Krankheitsausbruch begünstigen, ist nicht abschließend geklärt. Es konnten jedoch einzelne Risikofaktoren für das Ausbrechen einer MASLD definiert werden. Hierzu gehören ein erhöhter BMI, eine Hyperlipidämie, der persönliche Lebensstil der Patienten und genetische Faktoren. In höchstem Maße ausschlaggebend ist nach Geier et al. das Ausmaß des potenziellen metabolischen Syndroms (56). Nach Yki-Järvinen et al. sind die relevanten Faktoren hierbei im Besonderen die Diabetes-Erkrankung und die Adipositas für das Voranschreiten der MASLD (57).

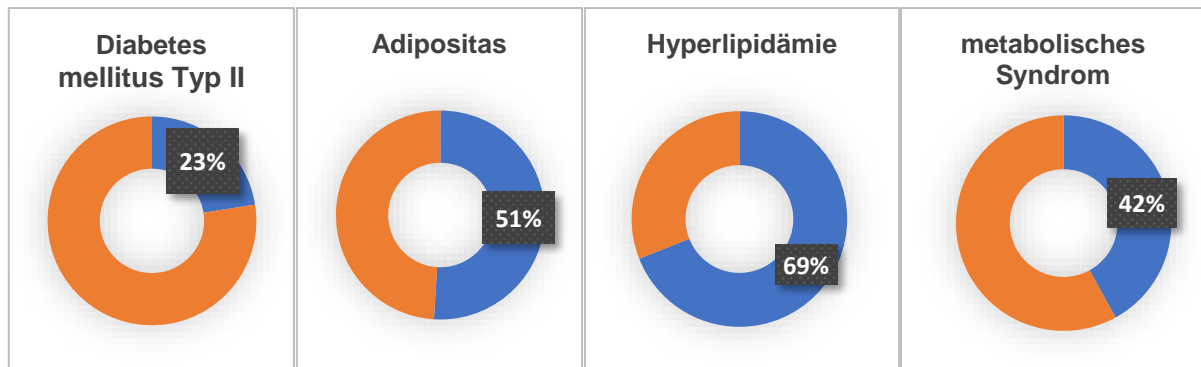


Abbildung 2.4 - Komorbiditäten der MASLD

Die Akkumulation von Fett in der Leber wird demnach von verschiedenen Faktoren direkt gefördert. So konnte gezeigt werden, dass eine Ernährung mit überwiegend gesättigten Fettsäuren zu einer Einlagerung von Fett in der Leber führt. Diese gesättigten Fettsäuren führten durch Stress auf das Endoplasmatische Retikulum der Hepatozyten zu einer gesteigerten Expression von Genen der Lipogenese und zu einer weiteren Verstärkung der Steatose (56). Die Speicherung von Fett in Hepatozyten hat negative Auswirkungen auf die Funktion der Zellen und des gesamten Organs. So sind die Vorstufen und Nebenerzeugnisse von Triacylglyceriden (TAG) wie dem Acetyl-CoA als reaktive Sauerstoffspezies sehr bindungsfreudig und schädigen bei Anreicherung die Leberzelle ähnlich wie bei der ALD (3). Adipositas hat durch eine Veränderung der Darm-Leber-Passage ebenfalls eine Auswirkung auf die Lebergesundheit. Das veränderte Darmmikrobiom führt nach Heymann und Tacke zu einem verstärkten Übertreten von Mikroorganismen und mikrobiellen Produkten wie mikrobiell-assoziierten molekularen Mustern (MAMPs) und pathogen-assoziierten molekularen Mustern (PAMPs) aus dem Darm. Diese interagieren mit Immunzellen der Darmwand und Kupffer-Zellen der Leber, wodurch es zu einer Ausschüttung von Zytokinen wie Interleukin-1 β , IL-6, IL-8 und Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) kommt (58). Durch diese Zytokine kommt es zu einer weiteren Zerstörung von Hepatozyten (59). Durch die entstehenden Zellschäden werden in der Leber nun Wachstumsfaktoren freigesetzt, welche Reparaturprozesse im Parenchym anregen. Diese umfassen nach Tacke et al. im Besonderen die Differenzierung und Expansion von Myofibroblasten aus Ito-Zellen (auch Stern-Zellen). Diese führen zu einem Umbau der extrazellulären Matrix. Die aktivierten Ito-Zellen migrieren an den Ort der Schädigung, um dort zu proliferieren und proinflammatorische Zytokine sowie Matrix-

Proteine herzustellen. Auf diese Weise kommt es im Leberparenchym durch die Steatose bei der MASLD zu einem bindegewebigen Umbau. Je nach Ausprägung beeinträchtigt die entstehende Fibrose die Funktion des Organs (60). Das hepatozelluläre Karzinom stellt auch bei der MASLD eine wichtige Komplikation dar. Die jährliche Inzidenzrate beträgt laut Younossi et al. 0,44 pro 1000 Personenjahre. Im Rahmen der MASLD gestaltet sich die HCC-Früherkennung als problematisch. Bei den meisten anderen Lebererkrankungen kommt es meist erst im Rahmen der Leberzirrhose (F4) zur Entstehung eines HCCs. Bei der MASLD jedoch kann ein Karzinom bereits in niedrigen Fibrotestadien und nicht erst auf dem Boden einer ausgeprägten Leberzirrhose entstehen. Die individuelle Risikoberechnung anhand von Risikofaktoren und der Aktivität der Erkrankung erweist sich hier noch als unklar und bedarf nach Younossi et al. weiterer großangelegter Studien (8).

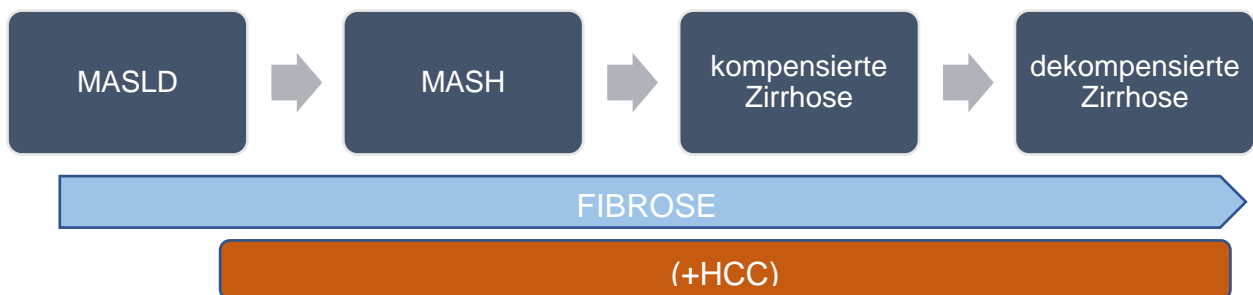


Abbildung 2.5 - Progress der MASLD

In Europa entwickelt sich bei etwa 13% der MASLD-Patienten im Rahmen der Erkrankung eine manifeste Hepatitis (MASH) mit einer überschießenden Immunaktivierung (56). Ursache und Auslöser dieses Krankheitsumschlages konnten bisher nicht ausreichend geklärt werden. Es konnten jedoch verschiedene Faktoren identifiziert werden, welche einen Einfluss auf den Progress der Erkrankung zu haben scheinen. Dazu gehört, neben einigen genetischen Faktoren, explizit die Ernährung der Patienten (61). So konnte in Studien gezeigt werden, dass beispielsweise ein erhöhter Konsum von Fruktose, Alkohol oder Cholesterin bei Patienten, die unter einer MASLD litten, zu der Entwicklung einer MASH beitrugen (62). Auch konnten hierfür protektive Faktoren definiert werden. Dazu gehörten nach Powell et al. ein erhöhter

Kaffee-Konsum und eine erhöhte körperliche Aktivität (61). Die MASLD ist grundsätzlich eine langsam fortschreitende Erkrankung, bei der es nach Singh et al. im Durchschnitt alle 14 Jahre zu einer Progression um einen Fibrosegrad kommt. Kommt es im Rahmen der MASLD zu dem Auftreten einer MASH, zeigt sich mit sieben Jahren pro Fibrosegrad hingegen eine doppelt so schnelle Vernarbung (63). Es gilt demnach, diese kritische Eskalation der MASLD mit allen Mitteln zu vermeiden und ein Risiko für den Progress früh zu erkennen.

Das Monitoring der MASLD erfolgt meist anhand von Ultraschalluntersuchungen. Hierbei wird die Echogenität und die Steatose der Leber ermittelt. Auch stehen elastizitätsmessende Varianten des Ultraschalls wie der transienten Elastographie zur Verfügung. In manchen Fällen wird als Erweiterung der Untersuchung eine MRT durchgeführt (64). Leberbiopsien werden heute nur noch selten durchgeführt. Durch die Biopsie soll vorzüglich eine Einschätzung der Steatose, der Entzündungsaktivität und des Fibrosegrades erfolgen (65). Auch wurden verschiedene Scores entwickelt, wie dem Enhanced-Liver-Fibrosis Score (ELF), dem Fibrose-4 (FIB-4) Index und dem Aspartat-Aminotransferase-zu-Plättchen Index (APRI), welche anhand von Blutuntersuchungen auf eine verstärkte Fibrosierung aufmerksam machen können (66).

Die Therapie der MASLD richtet sich vor allem darauf, die Risikofaktoren zu reduzieren. Ein Gewichtsverlust verbessert nicht nur den Zustand der MASLD, sondern auch alle damit verbundenen kardiometabolischen Komorbiditäten. Eine Gewichtsreduktion kann durch verschiedene Medikamente unterstützt werden: so verbessern Pioglitazone, GLP1-Agonisten und SGLT2-Inhibitoren die Insulinsensibilität, steigern das Sättigungsgefühl und wirken zu hohen Blutzuckerwerten entgegen. Nach Lassailly et al. führt der Abbau von Fettleibigkeit und einer Verminderung der Insulinresistenz zu einer Reduktion von proinflammatorischen Signalwegen und führt dadurch zu histologisch messbaren Verbesserungen von MASLD und MASH (67). In vielen Fällen kann jedoch nicht ausreichend der MASLD entgegengewirkt werden und es kommt zu einem weiteren Progress der Fibrose und schließlich zu einer Leberzirrhose. Mittlerweile nimmt die MASLD einen immer größeren Stellenwert für die Indikation einer Lebertransplantation ein. So werden in Europa heutzutage etwa 8% der Lebertransplantationen aufgrund von Leberzirrhosen im Rahmen einer MASLD durchgeführt (61, 68).

2.3 Auswirkungen der Leberzirrhose

2.3.1 Leberzirrhose und HCC

Kommt es zu einer Schädigung der Leber, können die Organfunktionen meist noch einige Zeit aufrechterhalten werden; das Lebergewebe zeigt sogar eine bemerkenswerte Regenerationsfähigkeit. Erst bei einer starken, oft auch chronischen, Schädigung wird in so hohem Maße funktionelles Gewebe zerstört, dass die Leistung des Organs abfällt. Wenn die Leber relevant in ihrer Syntheseleistung gestört ist, spricht man hierbei von einer Leberinsuffizienz. In diesem Stadium einer Lebererkrankung kommt es beispielsweise zu einer verminderten Produktion von Plasmaproteinen wie dem Albumin (69). Albumin sorgt in seiner Funktion als großes Plasmaprotein mit hohen Wasserbindungseigenschaften für die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes. Dies kann zum Austritt von Wasser aus dem Gefäßsystem führen. Durch eine Fibrosierung des Lebergewebes und verlangsamten Blutfluss in der Leber kommt es zu einem steigendem Widerstand im Portalvenensystem mit hierdurch steigendem hydrostatischem Druck. Durch die Kombination von Albuminmangel und erhöhtem Strömungswiderstand kommt es auf diese Weise zur Extravasation von Flüssigkeit in den Bauchraum, welcher Aszites genannt wird (3, 70). Dieser Aszites kann seiner Ausprägung nach in drei Grade eingeteilt werden. Bei Grad 1 kann die freie Flüssigkeit nur im Ultraschall festgestellt werden, bei Grad 2 kann eine leichte symmetrische Dehnung der Bauchwand wahrgenommen werden, bei Grad 3 kommt es zu einer stark ausgeprägten Distension des Abdomens mit Fluktuationswelle. Nach Rudler et al. entwickeln pro Jahr etwa 5-10% der Patienten mit Leberzirrhose einen Aszites (71). Bei einem bestehenden, therapierefraktären Aszites kann es zu einer spontan bakteriellen Peritonitis (SBP) kommen. Hierbei kommt es zu einem Übertritt von Darmbakterien wie E. Coli und Klebsiellen durch die Darmwand. Dies führt im Bauchraum zu einer massiven Entzündungsreaktion mit dem Vollbild einer manifesten Peritonitis, welche zügig antibiotisch behandelt werden muss (72). Eine SBP geht mit einer hohen Sterblichkeitsrate einher, daher bietet es sich nach Facciorusso et al. an, bei Risikopatienten mit Aszites eine präventive Antibiotikatherapie durchzuführen (73).

Schreitet eine Lebererkrankung weiter voran und es kommt zu einem therapierefraktären Aszites, kann dies aufgrund des intravasalen Volumenverlustes zu

einer arteriellen Hypotonie führen. Durch eine Gegenregulation der Nieren kommt es kompensatorisch zu einer reduzierten renalen Wasserausscheidung. Bei niedrigem Blutdruck und niedrigem kolloidosmotischen Druck bleibt die Durchblutung und Versorgung der Niere dennoch schlecht. Hält diese Einschränkung für längere Zeit an, können strukturelle Veränderungen wie Tubulusnekrosen im Nierenparenchym beobachtet werden. Kommt es hierzu noch im Rahmen einer hepatischen Entzündung zu einer systemischen Erhöhung von Entzündungsmediatoren wie TNF- α , IL-1 β und IL-6, wird der Schaden am Nierengewebe weiter verstärkt. Dieser Zelluntergang führt in ein irreversibles Nierenversagen, welches durch die chronische Lebererkrankung ausgelöst wurde. Dieses Phänomen wird Hepatorenales Syndrom genannt und sollte nach Claus et al. als kombinierte Leber- und Niereninsuffizienz betrachtet und behandelt werden (3, 37).

Im Rahmen einer Leberzirrhose kann es mit der hepatischen Enzephalopathie (HE) zu einer weiteren schwerwiegenden Komplikation kommen. Diese HE ist eine Erkrankung, die durch die mangelhafte Entgiftungsleistung der Leber entsteht. Durch den erhöhten Portaldruck wird ein großer Teil des Blutvolumens über porto-cavale Umgehungskreisläufe an der Leber vorbeigeführt und steht den Leberzellen zur Entgiftung nicht zu Verfügung. Auch die durch den Leberzelluntergang ausgelöste Leberinsuffizienz führt zu einem Anstieg von potenziell hirntoxischen Substanzen wie Ammoniak. Wenn Ammoniak nicht genügend verstoffwechselt werden kann, kommt es zu Hirnfunktionsstörungen mit neuropsychologischen und neurophysiologischen Auffälligkeiten (74). Diese reichen von leichten kognitiven Beeinträchtigungen bis hin zu ausgeprägter Desorientierung, Verwirrtheit, Koma und Tod (75).

Neben den vielen Folgen einer Leberinsuffizienz, birgt auch der narbige Umbau der Leber durch das Risiko einer zellulären Entartung eine Gefahr für den Organismus. Zellschäden und chronische Entzündungen fördern die Ausschüttung von Zytokinen im Lebergewebe. Neben Botenstoffen der Entzündung wie IL-1 und IL-6 welche eine Immunreaktion hervorrufen, kommt es auch zu einer verstärkten Synthese von Wachstumsfaktoren wie NF- κ B und TGF- α . Hierdurch wird das Zellwachstum und die Zell-Regeneration angeregt. In verschiedenen Studien wurde untersucht, ob NF- κ B durch die zellproliferierenden Eigenschaften zu einer Entartung von Lebergewebe führt. Demnach wurde erwogen, eine NF- κ B-Blockade als Therapie und Risikoreduktion des HCC zu untersuchen. Nach Luedde und Schwabe wurde von

dieser Idee wieder Abstand genommen, da man davon ausgehen musste, dass die positiven Effekte dieses Wachstumsfaktors für den Organismus zu wesentlich waren (76). In anderen Studien wird aktuell untersucht, ob die Entstehung und die Metastasierung eines HCCs möglicherweise einer epigenetischen Ursache zugrunde liegt. Dies könnte nach Nagaraju et al. ein vielversprechender Ansatzpunkt für die Behandlung eines HCCs sein (77). Aus pathologischer Sicht ist es unstrittig, dass die chronische Entzündung im Lebergewebe zu molekularen Veränderungen führt und hiermit zum Entstehen eines Karzinoms beiträgt. Diese zellulären Veränderungen sind vor allem in fortgeschrittenen Fibrose- und Zirrhosestadien nachweisbar. Es gilt also, ein mögliches Voranschreiten einer Leberfibrose zu vermeiden (3, 23, 37).

2.3.2 Blutfluss und Hämodynamik

Ein sehr großer Anteil des Blutes der Bauchorgane wird in der Vena Porta zusammengeführt und in die Leber geleitet (78). Hier mündet das Blut gemeinsam mit arteriellem Blut in die Sinusoide der Leber. Durch die Sinusoide und den perisinusoidalen bzw. Disse'schen Raum gelangt es in direkten Kontakt mit den Parenchymzellen der Leber. Durch diesen Kreislauf werden im Darm aufgenommene Nährstoffe der Leber zugeführt. Das Blut wird nun über die Lebervenen in den Körperkreislauf eingespeist (79).

Die Leber wird pro Minute von etwa 1,5l Blut durchflossen. Kommt es durch eine Erkrankung der Leber zu einer Widerstandserhöhung im portalen Stromgebiet, führt dies durch die Druckerhöhung und einem „backward flow“ zu dem Phänomen der portalen Hypertension (17, 80). Die hepatische Ursache für eine portale Hypertension liegt nach Chougule et al. zu etwa 80% an sinusoidalen Veränderungen durch eine Fibrose oder Zirrhose. Es wird angenommen, dass bereits eine geringe Akkumulation von extrazellulären Matrixproteinen im Perisinusoidalraum ohne oder nur mit geringer sonstiger Parenchymfibrose der Leber zu einer portalen Hypertension und Splenomegalie führen kann (81-83). Es ist jedoch nicht abschließend geklärt, inwiefern diese perisinusoidale Fibrose das umliegende Lebergewebe beeinträchtigt und neben der Splenomegalie eventuell zu strukturellen Veränderungen in der Milz führt. Es ist zu beachten, dass bisher wenig zu diesem Thema geforscht wurde. Um mehr über die

Auswirkungen einer frühen perisinusoidalen Fibrose auf die Milz zu erfahren, sind weitere Untersuchungen in diesem Bereich notwendig. Diese Form der Fibrose ist vornehmlich in frühen Erkrankungsstadien zu finden in denen die Patienten noch kaum beeinträchtigt sind. Da in diesen frühen Stadien deswegen auch nur selten invasive Diagnostik stattfindet, ist die wissenschaftlichen Forschung in diesem Bereich deutlich erschwert.

Eine höchst relevante Komplikation der Leberzirrhose ergibt sich aus dem durch die Zirrhose reduzierten Blutdurchfluss. Bereits im Jahr 1877 beschrieb der französische Arzt Dusaussy einen Zusammenhang zwischen dem Bestehen einer Leberzirrhose und der Ausprägung von Ösophagusvarizen. Er vermutete, dass eine Obstruktion in der Leber zu einem Anstieg der portalen Druckverhältnisse führe, was eine Aussackung der nachfolgenden Gefäße zur Folge hätte (84). Diese frühen Vorstellungen lassen sich auch mit dem heutigen Verständnis gut nachvollziehen. Kommt es im Rahmen einer Leberfibrose zu einer portalen Hypertension, so müssen die daraus folgenden Risiken regelmäßig kontrolliert werden. Das Entstehen von Ösophagusvarizen stellt hier einen häufigen Manifestationsort dar. Ein Einriss dieser Varizen ist durch den daraus resultierenden Blutverlust mit einer hohen Letalität verbunden (17). Das Vorhandensein von erweiterten Varizen sollte daher in regelmäßigen Abständen endoskopisch kontrolliert und ggf. interventionell therapiert werden.

Neben Ösophagusvarizen entwickeln sich durch die portale Hypertension auch noch andere Kollateralkreisläufe vom portalen zum kavalen Venensystem. So führt der Druck neben Ösophagusvarizen auch zu einer Splenomegalie mit dem klinischen Bild des Hypersplenismus. Dieser Hypersplenismus sorgt für einen vermehrten Abbau von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten. Ist dieser Abbau stark ausgeprägt, kann es zu einer Panzytopenie mit einem reduziertem Allgemeinzustand, Infektneigung und erhöhter Blutungsgefahr kommen. Ein fortgeschrittenes Krankheitsbild im Rahmen einer PH ist die klinisch signifikante portale Hypertension, kurz: CSPH. Sie steht für ein hohes Risiko für das Auftreten von Blutungskomplikationen und ist mit einer niedrigen Lebenserwartung verbunden (28, 29, 85). Um die Prognose zu verbessern, sollte eine portale Hypertension gut überwacht und therapiert werden. Im Laufe der Zeit konnten sich für das Monitoring der PH verschiedene Verfahren durchsetzen. Hierzu gehört unter anderen die sog. transiente Elastographie (86).

2.4 Diagnostik der Leberfibrose

2.4.1 Klinik

Der chronische Untergang von Lebergewebe und eine sich anschließende Fibrosierung führt in erster Linie zu keinen bzw. nur leichten Beschwerden und unspezifischen Symptomen. Kommt es bei Patienten zu einem fortschreitenden Leberschaden, können sich Müdigkeit, Leistungsminderung, vermehrtes Schwitzen oder gastrointestinales Beschwerden zeigen. Die Symptome zeigen häufig eine schleichende Progredienz und führen dazu, dass Patienten erst spät bei einem Arzt vorstellig werden. Bei der körperlichen Untersuchung können in fortgeschrittenen Stadien typische Leberhautzeichen beobachtet werden. Die Haut zeigt sich oft grau-fahl mit „Lacklippen“ und „Lackzunge“, die Fingernägel können weißlich verfärbt sein. Kommt es im Rahmen der Erkrankung zu einem Anstieg des Blut-Bilirubins kann sich dies an einem Ikterus und Juckreiz zeigen. Ist das Bilirubin nur leicht erhöht, ist der Ikterus häufig dennoch an den Skleren zu erkennen. Als weiteres Hautzeichen kann es zu einer Rötung der Hand- und Fußballen (Palmar- Plantarerythem) kommen. Weiter zeigen sich sternförmige Neubildungen von Blutgefäßen in der Haut, vor allem in Gesicht und Oberkörper (Spider-Nävi), zusätzlich hierzu eine verstärkte Venenzeichnung am Bauch als sog. „caput medusae“. Bei vielen Patienten wird zudem ein Rückgang von Körperstammbehaarung festgestellt. Bei der körperlichen Untersuchung des Abdomens kann bei etwa 60% der Patienten mit einer Leberzirrhose eine Vergrößerung der Leber getastet werden (26, 87). Bei einer fortgeschrittenen Lebererkrankung können weitere Zeichen der Dekompensation und Insuffizienz hinzukommen. Diese reichen von Aszites, Varizenblutungen, spontan bakterieller Peritonitis bis hin zu hepatischer Enzephalopathie und Hepatorenalem Syndrom (17).

2.4.2 Labor-Scores

Neben der klinischen Untersuchung kann eine Lebererkrankung auch anhand von Laborwerten und daraus abgeleiteten Scores eingeschätzt werden. Hierfür werden verschiedene Laborparameter miteinander verrechnet, um ein Gesamtbild der Vernarbung, der Synthese- und Entgiftungsleistung der Leber zu aufzuzeigen. Da sich die unterschiedlichen Erkrankungen der Leber nicht gleichermaßen in Blutwerten darstellen, haben sich hierfür im Laufe der Zeit verschiedene Scores durchgesetzt.

Um den funktionellen Schweregrad der Lebererkrankung einschätzen zu können wurde im Jahre 2002 der sog. MELD-Score (model of end stage liver disease) eingeführt (88). Die Berechnung des MELD-Scores stützt sich auf die Laborwerte Serum-Bilirubin-, Natrium- und Kreatinin, der „International Normalized Ratio“ (INR) als Maß für die extrinsische Gerinnung sowie der Ätiologie der Lebererkrankung. Der Score wird in Punktwerten zwischen 6 und 40 Punkten angegeben. Je höher der errechnete Wert, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, binnen drei Monaten ohne Transplantation an der Lebererkrankung zu versterben. Der Score gibt demnach das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen an (88). Seit seiner Einführung in den USA im Jahre 2002 wurde er maßgeblich herangezogen, um eine Priorisierung bei der Organzuteilung im Rahmen von Lebertransplantationen vorzunehmen. Bereits im Jahre 2003 wurde er von Eurotransplant übernommen, und der errechnete MELD-Wert ist bis heute wesentlich für eine Organzuteilung (89). Nach Ruf et al. hatte die Einführung der MELD-basierten Richtlinien den bedeutendsten Einfluss für die Reduzierung der Mortalität auf Transplantations-Wartelisten (90).

Neben der Beurteilung der grundsätzlichen Stoffwechselfunktion der Leber wurden einige Score-Systeme zur Bestimmung einer potenziellen Leberfibrose geschaffen. Im Rahmen einer Hepatitis C-Erkrankung bietet sich hierfür der sog. HepaScore an. In ihn gehen Alter, Geschlecht, Bilirubin, Hyaluronsäure, γ -GT und α 2-Makroglobulin mit ein. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Werten unter 0,2 der negative Vorhersagewert für den Ausschluss einer Fibrose bei 98% lag. Bei Werten größer als oder gleich 0,8 beträgt der positive prädiktive Wert für die Vorhersage einer Leberzirrhose nach Becker et al. etwa 62% (91, 92). Der angegebene negative Vorhersagewert bei einem niedrigen HepaScore kann demnach eine signifikante

Fibrose sehr zuverlässig ausschließen; eine Fibrose vorherzusagen gelingt bei diesem Score weniger gut.

Neben dem HepaScore wurde der APRI-Score grundsätzlich ebenfalls für Patienten mit Hepatitis C-Erkrankungen entwickelt, lässt sich zusätzlich jedoch auch für Patienten mit HIV-Infektionen anwenden (93). Wegen seiner einfachen Anwendbarkeit und niedrigen Kosten findet er auch bei MASLD-Patienten Verwendung (94). Der APRI-Score berechnet anhand eines korrigierten Aspartat-Aminotransferase-Spiegels (AST) und der Thrombozytenzahl das Vorliegen einer ausgeprägten Fibrose. Nach dem letzten Update einer Meta-Analyse von 40 Studien unter Lin et al. zeigte sich, dass ein APRI-Cut-off-Wert von 0,7 eine ermittelte Sensitivität von 77 % und eine Spezifität von 72 % für den Nachweis einer signifikanten Leberfibrose (F2-F4) aufwies. Ein Cut-off-Wert von über 1,0 hatte eine geschätzte Sensitivität von 61-76% und eine Spezifität von 64-72% für den Nachweis einer schweren Fibrose/Zirrhose (F3 bis F4) (95). Für den Nachweis einer Zirrhose zeigte sich ein Cut-off-Score von 2,0 spezifischer (91%), jedoch mit reduzierter Sensitivität (46%) (95-97). Insgesamt zeigt der APRI-Score einen guten diagnostischen Nutzen für die Vorhersage einer schweren Fibrose oder Zirrhose, allerdings unterscheidet er nicht eindeutig zwischen leichten, mittleren und schweren Fibrosestadien. Seine weitverbreitete Anwendung beruht Rungta et al. zufolge auf der einfachen Anwendung und weniger auf Basis der diagnostischen Schärfe (98).

Ebenfalls zur Diagnostik einer Fibrose wurde der FIB-4-Index entwickelt. Dieser Test beruht, ähnlich dem APRI-Score, auf leicht verfügbaren Routinelaborwerten und hat sich großen Beobachtungskohorten nach als leistungsfähig erwiesen (99-102). Für die Berechnung werden Alter, AST, ALT und Thrombozytenzahl verwendet. Ein Schwellenwert von unter 1,45 zeigte nach Vallet-Pichard et al. eine Sensitivität von 74% bei einem negativen Vorhersagewert von 95% für den Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose (F3-F4). Ein Schwellenwert von über 3,25 wiederum zeigte einen positiven Vorhersagewert für eine fortgeschrittene Fibrose von 65 bis 82% mit einer Spezifität von 98% (103). Der FIB-4-Index bietet sich demnach vor allem an, um eine schwerwiegende Fibrose oder Zirrhose zu diagnostizieren. Eine grobe Einteilung in Fibrosegrade wie bei dem APRI-Score war bisher durch den FIB-4-Index nicht möglich.

Explizit für Patienten mit einer MASLD-Erkrankung (früher NAFLD) wurde der NFS (NAFLD-Fibrosis-Score) entwickelt. Dieser Score setzt sich zusammen aus den Kenngrößen Alter, dem Vorliegen eines Diabetes Mellitus Typ 2, Body-Mass-Index, Thrombozytenzahl und Albumin-Serumkonzentration sowie dem AST/ALT-Quotienten. Nach Nakano et al. zeigte dieser Test mit einer Sensitivität von 100%, einer Spezifität von 83%, einem positiv-prädiktiven Wert von 63%, sowie einem negativ-prädiktiven Wert von 100% eine auffallend hohe Güte in der Differenzierung zwischen dem Vorhandensein und dem Nichtvorhandensein einer fortgeschrittenen Leberfibrose (104). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Höhe des errechneten NFS signifikant mit der Gesamtmortalität von Patienten mit MASLD assoziiert ist (102, 105, 106). Anhand dieses Scores lassen sich nach Lee et al. MASLD-Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose (F3-F4) von solchen ohne fortgeschrittene Fibrose (F0-F2) unterscheiden.

Der ELF-Test (Enhanced-Liver-Fibrosis-Test) stellt ein weiteres Verfahren der Fibrosebestimmung für Patienten mit einer MASLD dar. Hierbei gehen in die Berechnung drei direkte Fibrosemarker mit ein: Hyaluronsäure, aminotermiales Prokollagen-III-Peptid (PIIINP) und ein Gewebsinhibitor der Matrixmetalloproteinase-1 (TIMP-1). Eine dazu im Journal of Hepatology 2020 veröffentlichte Meta-Analyse von 11 Studien durch Vali et al. ergab, dass der ELF-Test bei einem Schwellenwert von 7,7 eine Sensitivität von über 90% für den Ausschluss einer Fibrose aufweist. Bei höheren Werten erreichte der Test nach Vali et al. jedoch nur bei sehr hohen Prävalenzraten (über 50%) eine Spezifität und einen positiven Vorhersagewert von über 80%. Um eine höhere Spezifität für fortgeschrittene Fibrosen zu erreichen, waren demnach höhere Schwellenwerte nötig (107). Der ELF-Test eignet sich nach Day et al. durch die hohe Sensitivität und den hohen negativen Vorhersagewert, insbesondere in Populationen mit geringer Krankheitsprävalenz, dafür, eine fortgeschrittene Fibrose zu entdecken (107, 108). Der britische „National Health Service“ (NHS) empfiehlt hiernach Hausärzten in aktuellen guidelines (NICE-G49) ab einem ELF-Score von 10,51 eine Überweisung an einen Hepatologen (109).

Die oben behandelten Scores sind laut Lai und Afdhal gute Werkzeuge, um eine fortgeschrittene Fibrose festzustellen bzw. auszuschließen. Allerdings sei eine genauere Differenzierung in Fibrosegrade hierbei nicht vorgesehen bzw. nicht möglich (12). Eine Schwierigkeit bei der Interpretation dieser Tests besteht darin, dass sie

meist für eine spezifische Lebererkrankung entwickelt wurden und nicht abschließend geklärt ist, inwiefern die Scores auf andere Lebererkrankungen übertragbar sind. Ebenfalls ist es nach Adams et al. aufgrund der hohen Prävalenz bestimmter Lebererkrankungen wie der MASLD nicht unwahrscheinlich, dass ein Patient sowohl an einer Fettlebererkrankung als auch an einer Hepatitis-B- oder C-Infektion leidet. Nach Adams et al. liegt hierin eine besondere Erschwernis der universalen Verwendung und Interpretation dieser Scores (92). So sollte sich nach Lai und Afdhal bei Patienten, bei denen sich mittelgradige bis Hochrisiko-Ergebnisse in den Scores zeigten, immer eine Biopsie anschließen, um eine diagnostische Sicherheit gewährleisten und adäquate Therapieentscheidungen treffen zu können (12).

2.4.3 Biopsie

Die Einschätzung und Beurteilung von Leberfibrose und -zirrhose wird traditionell durch eine Leberbiopsie vorgenommen, also durch die Gewinnung einer Gewebeprobe durch eine perkutane oder laparoskopische Leberpunktion. Für dieses Verfahren wird die Einstichstelle lokalanästhetisch betäubt und der Patient leicht sediert. Unter sterilen Bedingungen werden kleine Gewebezyylinder entnommen. Meist werden ein bis drei Zylinder mit einer Länge von zwischen 1,5-2,5 cm und einem Durchmesser von 1,2-2mm entnommen. Der Patient wird nach der Biopsie noch eine gewisse Zeit in der Klinik überwacht. Obwohl die Leberbiopsie den aktuellen Goldstandard darstellt, zeigt sie doch einige Limitationen auf. So stellt die Probe nach Bravo et al. aufgrund der kleinen Ausmaße des entnommenen Gewebes nur etwa 1/50.000 der Leber dar. Der sich hieraus ergebende Stichprobenfehler ist bei potenziell inhomogenen Parenchym also entsprechend groß und kann nach Bravo et al. zu schwerwiegenden Fehleinschätzungen führen (12, 110). Um einen möglichst validen Befund zu erhalten, sollte demnach eine ausreichend große Gewebeprobe entnommen werden, mindestens jedoch 10 Portalfelder (110). Die pathologische Beurteilung selbst ist nach Bedossa et al. zudem anfällig für eine Intra-observer- und Inter-observer-Variabilität. Es hat sich also gezeigt, dass eine Probe bei wiederholter Untersuchung durch denselben Pathologen unterschiedlich befundet wurde. Auch

wurde beobachtet, dass unterschiedliche Pathologen bei derselben Probe zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen (111, 112).

Die Probenentnahme selbst wird nach Grant und Neuberger von vielen Patienten (30-80%) trotz Betäubung als schmerzhaft beschrieben. Zusätzlich kam es in ihren Untersuchungen bei 11% der Patienten an der Einstichstelle zu Nachblutungen (113). Zu schwerwiegenderen Komplikationen wie einem Pneumothorax komme es nach Khalifa und Rockey jedoch nur äußerst selten (114). Allerdings müsse jeder Patient nach der Biopsie aufgrund der potenziellen Nachblutungsgefahr über eine gewisse Zeit nachbeobachtet werden. Eine Leberbiopsie bedeutet für die durchführende Klinik hierdurch einen relativ hohen Personal- und Arbeitsaufwand. Da sie jedoch der spezifischste Test zur Beurteilung von Lebergewebe ist, wird sie nach Khalifa und Rockey weiterhin regelhaft durchgeführt (114).

Anschließend an die Biopsie erfolgt durch das Institut für Pathologie eine genaue Beurteilung der Probe nach verschiedenen Aspekten. Bei der Befundung können neben der Zell-Form, Zell-Zahl und Parenchymarchitektur viele weitere Parameter wie Fibrose, Steatose und Inflammation beurteilt werden. Das Vorliegen einer Fibrose wird hierbei meist in Graden nach Desmet et al. (F0-F4) angegeben (32, 115). Diese Einteilung richtet sich vordergründlich nach der Ausprägung und Lokalisierung des beobachteten Bindegewebes (s.2.1.2). Im pathologischen Befund wird beschrieben, wie stark der bindegewebige Umbau im Parenchym vorangeschritten ist bzw. wie stark das Gewebe hiervon eingeschränkt ist. Die biopsische Probe bietet die Möglichkeit, eine Fibrose sehr genau zu beschreiben, jedoch eignet sich die Biopsie allein aufgrund ihrer hohen Invasivität nicht für regelmäßige Verlaufskontrollen. Neben der Feststellung des Fibrosegrades können noch einige weitere Befunde erhoben werden. So kann ebenfalls eine Leberverfettung (Steatose) mikroskopisch erkannt werden und der Anteil an steatotisch durchsetztem Parenchym angegeben werden. Nach Lackner et al. spricht eine Steatose mit großen intrazellulären Fettvesikeln meist für eine vorangegangene Gewebeschädigung. Die makrovesikuläre Steatose ist zunächst in den läppchenzentralen Hepatozyten zu finden und schreitet bei anhaltender Schädigung weiter in periportale Abschnitte fort (32, 116). Durch die Beurteilung der Ausdehnung der Steatose, dem Vorkommen von ballonierten Hepatozyten und Arealen mit apoptotischen Zellen ermöglicht die Leberbiopsie ein umfangreiches Verständnis über die Vorgänge und den Zustand der Leber (117).

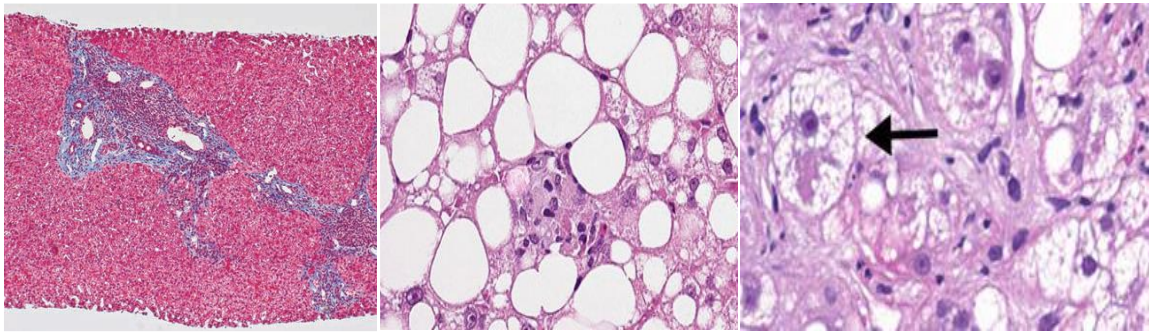


Abbildung 2.6 – mögliche Befunde einer Leberbiopsie: septenbildende Fibrose, Makrovesikuläre Steatose, ballionierte Hepatozyten (3, 32, 116)

Zur Vergleichbarkeit und Einordnung pathologischer Befunde wurden verschiedene Score-Systeme entwickelt, welche die Ergebnisse zusammenfassen und den Zustand der Leber möglichst adäquat widerspiegeln sollen. Der METAVIR-Score beinhaltet Aussagen über die festgestellte Fibrose und über die entzündliche Aktivität im Gewebe (118). Die Einteilung der Fibrose orientiert sich hierbei an den Beschreibungen von Desmet et al. (119). Der histologische Aktivitätsscore wird hierbei anhand eines Algorithmus ermittelt, der verschiedene Aktivitätsstufen definiert: keine Aktivität (A0), milde Aktivität (A1), moderate Aktivität (A2) und schwere Aktivität (A3). Dieser Score wird erstellt, indem der Grad der sog. piecemeal (ungeordnete) Nekrose (PMN) und der Grad der lobulären Nekrose (LN) im Lebergewebe kombiniert wird (120). PMN bezeichnet die entzündliche Nekrose im periportalen Bereich, die sich bis in die periportale Zone erstreckt (121). Sie spiegelt somit die Entzündung und Zerstörung der Hepatozyten wider, die an die Portalgefäße grenzen. Die Klassifizierung der PMN erfolgt in die Stufen 0, 1, 2 und 3, die keiner, milder, moderater oder schwerer Aktivität entsprechen. Im Gegensatz dazu umfasst die lobuläre Nekrose ganze Leberläppchen. Die Ausprägung kann von einer fokaler Nekrose (einer Ansammlung von nekrotischen Hepatozyten mit Entzündungszellen in einem abgegrenzten Bereich) bis hin zu Brückennekrosen (konfluierende Nekrose, welche die terminalen Venolen mit den Portalarealen verbindet) reichen (122). PMN und lobuläre Nekrose werden zusammengefasst im Aktivitätsscore. Ursprünglich wurde dieser METAVIR-Score entwickelt, um Leberproben von Patienten mit einer chronischen Hepatitis C zu

beschreiben. Obwohl er für diese spezifische Patientengruppe geschaffen wurde, findet er auch bei anderen Ätiologien Verwendung (123).

Das Ishak-System, auch bekannt als modifizierter Knodell- oder modifizierter Histologie-Aktivitätsindex (HAI), dient ebenfalls der Bewertung des Fibrosegrades und der entzündlichen Aktivität. Die Punkteskala reicht von 0 (keine Fibrose) bis 6 (Zirrhose), wobei die Grade F5 und F6 eine unvollständige bzw. vollständige Zirrhose kennzeichnen (124). Darüber hinaus ermöglicht das System die Klassifikation einer nekro-inflammatorischen Aktivität. Hierbei werden verschiedene Formen der Nekrose und entzündlichen Prozesse bewertet: die „piecemeal“ (ungeordnete) Nekrose (Punktzahl 0–4), die konfluierende Nekrose (Punktzahl 0–6), fokale Nekrose, Apoptose und fokale Entzündung (Punktzahl 0–4) sowie der portalen Entzündung (Punktzahl 0–4). Jeder Parameter wird hinsichtlich seiner Schwere beurteilt, die Gesamtpunktzahl für die Einstufung kann demnach zwischen 0 und 18 liegen (125).

Um auch das Vorhandensein einer Steatose beschreiben zu können, wurde von Bedossa et al. ein spezifischer Score für die MASLD geschaffen (126). Dieser SAF-Score beinhaltet eine Beurteilung der Steatose der Leber (S), der Entzündungsaktivität (A) und des Fibrosegrades (F) (127). Eine Steatose wird hier ihrer prozentuellen Ausprägung nach in Grade 0-3 eingeteilt und bietet so die Möglichkeit des Vergleichs mit der sonographischen Einteilung der Steatose. Beim SAF-Score entspricht ein Lipidanteil von unter 5% Grad 0, ein Anteil von bis zu 33% Grad 1, bis 66% Grad 2 und dementsprechend ein Lipidanteil über 66% Grad 3. Die Aktivität wird in Grade 0 - 4 eingeteilt. Hier wird die Ausprägung eines Vorhandenseins von ballonierten Hepatozyten und einer lobulären Inflammation berücksichtigt. Eine Fibrose der Leber wird in Anlehnung an die Einteilung nach Desmet et al. vorgenommen (115). Grad 1 wird beim SAF-Score erweitert in a, b und c differenziert, wobei hier die Lokalisation der Fibrose mitbeurteilt wird. Grad 2 beschreibt eine perisinusoidale und periportale Fibrose ohne „bridging“. Liegt bei der Probe bereits eine brückenbildende Fibrose vor, wird dies als Grad 3 eingeteilt. Der Grad 4 beschreibt eine Zirrhose mit vorliegender Architekturstörung (128).

Ein weiterer für die MASLD entwickelter Score ist der sog. NAS (NAFLD Activity Score). Er dient vorrangig der Unterscheidung zwischen MASLD und MASH (129). Hier wird die prozentuelle Steatose, die graduelle Fibrose, die Ausbreitung des

Entzündungsgeschehens und die Menge an ballonierten Hepatozyten in einen Punktwert von 0-8 übersetzt werden. Der Referenzbereich für den Ausschluss einer MASH beträgt nach Brunt et al. hierbei 0-2 und zwischen 5-8 für die Diagnosestellung einer MASH (130, 131). Nach Kleiner et al soll dieser Score vor allem dazu beitragen, die Anfälligkeit für eine Inter-rater-Variabilität zu senken (130).

Trotz dieser Scores führt eine Leberbiopsie nicht immer zu einer konkreten Diagnosestellung, sondern bedarf einer Interpretation durch die untersuchenden Pathologen. So sind Steatose, Zellballonierung, lobuläre Entzündung und Fibrose nicht krankheitsspezifisch und müssen jeweils in das klinische Bild des Patienten eingeordnet werden. (3). Um die Aussagekraft des pathologischen Befundes zu stärken, sollten die Untersuchenden daher stets über die Anamnese und Klinik des Patienten informiert sein. Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Notwendigkeit einer Biopsie zur Diagnosestellung heute immer seltener besteht, dies vor allem aufgrund von Fortschritten in der Blutdiagnostik und von nichtinvasiven Untersuchungsmethoden.

2.4.4 Ultraschall und transiente Elastographie

Der Ultraschall ist bereits seit langer Zeit ein wichtiges Werkzeug bei der Untersuchung und Diagnostik von Lebererkrankungen. Hierbei bietet er Aufschluss über die Lebergröße, Homogenität des Gewebes und Oberflächenstruktur. Potenzielle Veränderungen im Parenchym wie z.B. Tumore oder Zysten können sich hier deutlich abzeichnen. Eine mögliche Steatose kann durch den direkten Vergleich der Echogenität zum Nierenparenchym ebenfalls abgeschätzt werden. Der Ultraschall ermöglicht im Allgemeinen einen guten und schnellen Überblick über die untersuchten Organe. Somit gelingt anhand der Sonographie eine solide Ersteinschätzung zum Zustand der Leber innerhalb weniger Minuten. Die Messungen und erhobenen Befunde zeigen sich jedoch schwer zu standardisieren und zu quantifizieren; sie fallen stark untersucherabhängig aus (14). Im Laufe der Zeit wurden zusätzlich zum klassischen B-Bild viele weitere Modi und Sonden entwickelt, um die Vorteile der Sonographie weiter auszuschöpfen. So kam es unter anderem zur Entwicklung der vibrationskontrollierten transienten Elastographie (VCTE) (13, 132). Diese beruht auf

der Messung der Geschwindigkeit von Transversalwellen, die sich in Abhängigkeit der Elastizität eines Gewebes unterschiedlich schnell ausbreiten. Nach Cho et al. steht hierbei die Fortleitungsgeschwindigkeit in Relation zur Elastizität des Gewebes. In steifen Geweben breiten sich die Ultraschallwellen schneller aus, in elastischen Geweben langsamer (133). Das Ultraschallgerät berechnet hieraus die Elastizität in Werten zwischen 1,5 und 75 Kilopascal (kPa). Der hierfür untersuchte Gewebeabschnitt hat eine zylindrische Form mit einem Durchmesser von etwa 1cm und einer Länge von ca. 8cm. Der Schallkopf sendet im aktiven Zustand durch leichte Klopfschläge Schallwellen mit einer Frequenz von 50 Hz aus. Dieser Modus wurde für Messungen der Leber geschaffen, kann allerdings auch an anderen Organen wie beispielsweise der Milz angewendet werden. Die Sonde zeigte bei der Messung der Milz mit einer Frequenz von 50 Hz keine optimalen Ergebnisse, da die Milz steifer und in der Regel tiefer im Körper positioniert ist als die Leber. Es wurde hierfür ein zweites System mit einer 100 Hz-Sonde entwickelt, welche eine Steifigkeit von bis zu 100kPa erfassen kann und somit besser auf die Milz abgestimmt ist (15, 134). Grundsätzlich sind die Vorteile der Elastographie die einfache und schnelle Durchführbarkeit und die hohe Quantifizierbarkeit der Elastizität. Marktführer auf diesem Gebiet der transienten Elastographie ist die seit 2003 in diesem Gebiet forschende französische Firma Echosens mit der Produktreihe Fibroscan. Nach Tapper et al. bietet das Verfahren eine akzeptable Reproduzierbarkeit (135) und wurde nach Castera et al. international für ein weites Spektrum an Lebererkrankungen validiert. Hierzu gehören demnach Hepatitis-B und Hepatitis-C, MASLD und die Autoimmunhepatitis (136). Um die Anwendung zur Bestimmung einer Fibrose weiter zu integrieren, entwickelte Echosens Scores, die die transiente Elastographie (TE) mit verschiedenen Laborparametern kombinieren. Bei diesen Scores - Agile 3+ und Agile 4 – werden die Parameter Alter, Geschlecht, AST, ALT, Thrombozyten, das Vorliegen eines Diabetes mellitus und das Ergebnis der LSM miteinander verrechnet. Es handelt sich durch diese Parameter somit um eine Kombination von APRI-Score, NFS und dem Ergebnis der Leber-TE (137). In einer umfangreichen internationalen Untersuchung von Sanyal et al. wurde der Agile-4-Score hinsichtlich seiner Aussagekraft im Vergleich zum FIB-4 und zur LSM analysiert. Im Zuge dieser Studie wurden 2134 MASLD-Patienten biopsiert und einer Elastographie unterzogen (137). Zusätzlich wurden die entsprechenden Blutparameter und anthropometrische Daten bestimmt. Laut den Ergebnissen übertraf

der Agile-4-Score sowohl den FIB-4- als auch die LSM hinsichtlich des Ausschlusses von fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose mit einer AUROC von 0,91 im Vergleich zu 0,83 beim FIB-4 und 0,86 bei der LSM. In Bezug auf die Sensitivität zeigten alle Methoden ähnliche Ergebnisse (Sensitivität zwischen 85-90%). Der Agile-4-Score wies, basierend auf den Erkenntnissen von Sanyal et al., eine höhere Spezifität auf (90% gegenüber 60% beim FIB-4 und 71% bei der LSM) sowie einen stärkeren positiven Vorhersagewert (0,63 im Vergleich zu 0,50 und 0,56) für den Ausschluss von fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose (F3 bzw. F4). Die Studie kam zu dem Schluss, dass der Einsatz dieser nicht-invasiven Scores die Notwendigkeit von Leberbiopsien verringern kann. Dies führt zu einer Verbesserung der Patientenversorgung und hilft dabei, die Kosten für Leberbiopsien zu senken (137).

Nach Mozes et al. zeigte sich die LSM mit einem negativen prädiktiven Wert von 0,855 und einem positiven prädiktiven Wert von 0,669 bei einer Sensitivität von 66% und einer Spezifität von 86% als geeigneter Screening-Test für eine fortgeschrittenen Fibrose (138, 139). Eine Meta-Analyse von 37 Studien (n=5735) aus dem Jahre 2021 ergab, dass Cut-Off-Werte von unter 8,0kPa für den Ausschluss und über 10,0 kPa für den Einschluss einer fortgeschrittenen Fibrose (F3-4) mit einer Sensitivität und Spezifität von 66% bzw. 86% definiert werden konnten (139). In der aktuellen europäischen Leitlinie (EASL) wird ein Cut-Off-Wert von <8kPa auf Basis eines negativen prädiktiven Wertes von über 90% für den Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose bei Patienten mit einer MASLD empfohlen (140).

Einer Studie von Eddowes et al. nach lässt die durch die TE ermittelte Lebersteifigkeit auch direkte Rückschlüsse auf den histologischen Fibrosegrad der Leber zu. Jedoch bestehen hierbei je nach Erkrankung verschiedene Grenzwerte. Nach Eddowes et al. entspricht bei Patienten mit einer MASLD eine LSM ab 8,2kPa (Sens. 71%, Spez. 70%) einem Fibrosegrad 2, ab 9,7 kPa einem Fibrosegrad 3 (Sens. 71%, Spez. 75%) und ab 13,6 kPa (Sens. 85%, Spez. 79%) einer Leberzirrhose/Fibrose Grad 4 (141).

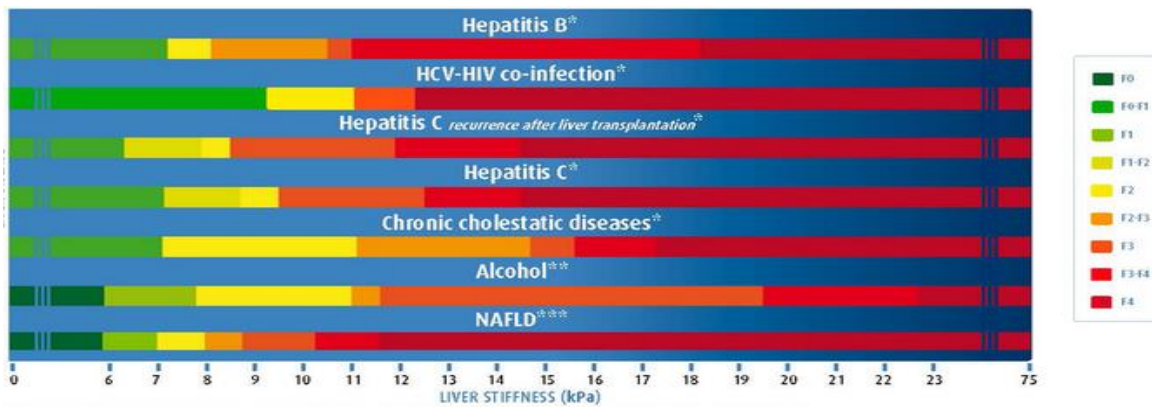


Abbildung 2.7 - Fibroscan Scoring Card

Um die bei der TE-Untersuchung gemessenen Elastizitätswerte besser einschätzen zu können, wurde eine Fibroscan Scoring Card entwickelt, bei welcher je nach Erkrankung der geschätzte Fibrosegrad abgelesen werden kann (142).

Orientierend am ermittelten Fibrosegrad kann eine weitere Einteilung in Funktionsstadien erfolgen (29). Hier unterscheidet man zwischen einer kompensierten Lebererkrankung und einer Erkrankung mit bereits klinisch auffälligen Portalen Hypertension. Ab einer Leberelastizität von über 15kPa geht man nach Papatheodoridi et al. von einer sog. kompensierten fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung (cACLD) aus (28). Es zeigt sich in diesem Stadium eine ausgedehnte Vernarbung des Lebergewebes; allerdings geht man zu diesem Zeitpunkt nach de Franchis et al. noch von keiner relevanten Leberinsuffizienz mit portalen Hypertension aus (29). Sollte bei der Lebersteifigkeitsmessung ein Wert von über 25kPa festgestellt werden, deutet dies jedoch auf eine klinisch signifikante portale Hypertension (CSPH). Wenn die Leber so stark erhöhte Steifigkeitswerte zeigt, ist gemäß Jachs et al. davon auszugehen, dass ein erhöhtes Risiko für signifikante hämodynamische Auswirkungen besteht. Laut Pons et al. sollte die Diagnose einer CSPH zudem maßgebliche Auswirkungen auf die entsprechende Therapie haben (30, 85).

Neben der Elastizität kann anhand der VCTE mit dem „controlled attenuation parameter“ (CAP) auch ein Parameter der Steatose erhoben werden. Hierzu wird die dorsale Schallabschwächung der Schallwellen bestimmt und in dB/m quantifiziert. Je höher die Dämpfung, desto höher der Grad der Verfettung der Hepatozyten (143). Mit Hilfe der transienten Elastographie (TE) kann eine Lebersteatose demnach diagnostiziert und in unterschiedliche Grade eingeteilt werden.

In der Literatur werden meist Cut-Off-Werte von 238 und 248 dB/m verwendet, um zwischen den Steatosegraden S0 und S1 zu differenzieren. Nach den Untersuchungen von Karlas et al. kann bereits ab einem Wert von 268 dB/m von Grad S2 ausgegangen werden (144, 145). Im Gegensatz dazu verwenden Eddowes et al. eine andere Einstufung: Nach ihrer Definition gilt ein CAP-Wert von über 302 dB/m als S1, ab 331 dB/m als S2 und ab 337 dB/m als S3 (141). Dies verdeutlicht, dass die Interpretation und Bewertung des CAP-Wertes noch weiterer wissenschaftlicher Klärung bedarf. Tannapfel und Klöppel weisen darauf hin, dass im Kontext einer fortschreitenden Leberfibrose, bedingt durch den bindegewebigen Umbau, möglicherweise eine Abnahme der Steatose und des CAP-Werts auftreten kann. Dieses Phänomen sollte bei der Interpretation berücksichtigt werden (3).

2.4.5 Acoustic Radiation Force Impulse – ARFI

Eine alternative Methode zur Untersuchung der Gewebeelastizität ist nach Crespo et al. die Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI). Diese medizinische Bildgebungstechnik nutzt Ultraschallwellen zur Messung der Gewebe-Steifigkeit. Bei der ARFI-Technik wird eine Ultraschallsonde auf die Haut des Patienten aufgesetzt, um hochfrequente und niederamplitudige Schallwellen ins Gewebe zu senden. Diese Wellen erzeugen einen "Druck", der eine Gegenkraft, die als "Radiation Force" bezeichnet wird, hervorruft. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Gegenkraft im Gewebe ist von dessen Elastizität abhängig. Die ermittelte Elastizität wird schließlich in einem Bild namens "ARFI-Elastographie" dargestellt (146).

In einer Studie von Sporea et al. mit 114 Teilnehmern wurde eine direkte Korrelation zwischen den ARFI-Messungen und dem Schweregrad einer Leberfibrose festgestellt. Im Vergleich zu der transienten Elastographie (TE) zeigte sich nach Sporea et al. jedoch, dass die TE eine höhere Zuverlässigkeit und Genauigkeit aufwies als die ARFI-Technik (147). Diese Ergebnisse konnten später auch durch Zhang et al. mit einer größeren Zahl an Probanden bestätigt werden (148).

2.4.6 Scherwellen-Elastographie

Die Scherwellen-Elastographie oder auch 2D-SWE ist eine weitere bildgebende Technik, die zur nicht-invasiven Beurteilung der Elastizität von Geweben wie der Leber verwendet werden kann (149). Die Sonde erzeugt Schallwellen, die durch das Gewebe der Leber wandern und hierbei Scherkräfte erzeugen. Diese werden wiederum vom Ultraschallgerät gemessen und aufgezeichnet (150). Auch dieses Verfahren eignet sich gut zum Einschätzen der Fibrosierung der Leber und zeigte nach Bauer et al. vergleichbare Ergebnisse wie die transiente Elastographie (151).

2.5.7 MR-Elastographie

Die Magnetresonanz-Elastographie (MRE) ist eine quantitative Methode zur Scherwellen-Elastographie, die auf der Magnetresonanztomographie basiert. Sie hat sich als eine verlässliche Methode zur Klassifizierung von Leberfibrose etabliert. Zu den Vorteilen zählen unter anderem eine umfassende Organabdeckung sowie eine hervorragende Reproduzierbarkeit zwischen den Scans und eine hohe Inter-Rater-Reliabilität (112). In einer Studie von Demirtaş et al. konnten signifikante Unterschiede in der Leberfibrose zwischen den Gruppen anhand der MRE-Lebersteifigkeit festgestellt werden. Die MRE-LS erreichte dabei eine Sensitivität von 90%, eine Spezifität von 82%, einen positiven prädiktiven Wert von 58% und einen negativen prädiktiven Wert von 97% (152). Ebenso zeigten Park et al. in ihrer Untersuchung, dass die MRE in der Differenzierung von Fibrosegraden eine höhere „area under the receiver operating characteristic curve“ (AUROC) von 0,82 (95% Konfidenzintervall [CI] 0,74-0,91) aufwies im Vergleich zur transienten Elastographie (TE), die eine AUROC von 0,67 (95% [CI] 0,56-0,78) erreichte. Zudem war die Magnetresonanztomographie besser geeignet, um jegliche Steatose der Leber zu erkennen, mit einer AUROC von 0,99 (95% [CI] 0,98-1,00), während die CAP-Messung der TE nur eine AUROC von 0,85 (95% [CI] 0,75-0,96) aufwies (153). Aufgrund der hohen Genauigkeit der MRE bei der Einstufung von Leberfibrose gehört sie nach Morisaka et al. und Cheng et al. zu den nicht-invasiven-Methoden, welche auf längere Sicht möglicherweise die invasive Leberbiopsie ersetzen werden. Die

Verwendung der MRE zur Bestimmung der hepatischen Steifigkeit und der Milzsteifigkeit kann demnach eine umfassende Bewertung von Leberfibrose und portalen Hypertonie ermöglichen (154, 155).

Eine im Jahre 2022 durchgeführte Studie durch Imajo et al. zeigte zudem, dass die MRE die höchste diagnostische Genauigkeit und die höchste Reproduzierbarkeit aufwies im Vergleich zu allen anderen nicht-invasiven-Verfahren. Im Unterschied zur MRE beruhten diese auf Ultraschalluntersuchungen und zeigten sich dadurch deutlich anfälliger im Sinne von Inter-Scan-Reproduzierbarkeit und Inter-Rater-Reliabilität (112, 156). Die MRE ist auf der anderen Seite jedoch ein deutlich aufwendigeres und teureres Verfahren und kann daher größtenteils in spezialisierten Zentren durchgeführt und interpretiert werden.

2.5 Diagnostik der Milzelastizität

Die Analyse der Milzelastizität (SSM) stellt in der Medizin ein modernes Forschungsgebiet dar. Hierbei kommen ebenfalls unterschiedliche Verfahren zur Anwendung.

2.5.1 Transiente Elastographie

Aktueller Literatur zufolge dient die Milzelastizität hauptsächlich als Indikator für die portale Hypertension (16, 157, 158), kann jedoch auch als Hinweis auf eine Leberzirrhose interpretiert werden (159). Eine Zunahme der Milzsteifigkeit ist dabei mit einer steigenden portalen Hypertension verbunden, was das Risiko für Komplikationen, wie Aszites und gestaute Ösophagusvarizen, erhöht – beides Faktoren, die mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert sind (siehe 2.3.2 Blutfluss und Hämodynamik). Der derzeitige Goldstandard zur Messung der portalen Hypertension ist die invasive Bestimmung des Lebervenenendruckgradienten (HVPG) (28, 85). Bei dieser Methode wird ein Katheter über die Vena jugularis interna bis zu den Lebervenen vorgeschoben. Dort erfolgt die Dilatation eines Ballons, hinter dem der Druck gemessen wird. Dieser Wert wird mit dem Druck ohne Ballon verglichen, was zur Berechnung eines Gradienten führt, der dem Druckgradienten zwischen der Vena Cava und der Pfortader (V. porta) entspricht (160). Behari et al. betonen, dass die

portale Hypertension ein dynamischer Prozess ist, der durch die Therapie der zugrundeliegenden Lebererkrankung oder durch andere therapeutische Maßnahmen verbessert werden kann (161). Ein effektives Therapiemonitoring ist daher von entscheidender Bedeutung, um die porto-systemische Hypertension genau zu differenzieren und den Handlungsbedarf zu identifizieren. Ab einem bestimmten Grad kann die portale Hypertension als klinisch signifikante portale Hypertension (CSPH) klassifiziert werden.

Die Diagnose einer klinisch signifikanten portalen Hypertonie (CSPH) erfolgt anhand einer Lebersteifigkeitsmessung. Da die Vernarbung der Leber irreversibel ist, kann die Lebersteifigkeit nur in begrenztem Maße gesenkt werden. Allerdings handelt es sich bei der portalen Hypertension um einen dynamischen Prozess, weshalb die SSM als geeigneter Surrogatparameter in Betracht gezogen werden kann (161). Reiberger et al. weisen darauf hin, dass die SSM einen direkten und dynamischen Parameter des Portaldrucks darstellt und somit das Potential hat, die Schwere der portalen Hypertension zu überwachen und die Verbesserungen als Surrogatmarker zu bewerten. In diesem Kontext ist die SSM der Überwachung der Behandlungsreaktionen der Messung der Lebersteifigkeit überlegen. Die CSPH stellt ein Stadium der Leberzirrhose dar, in dem die Wahrscheinlichkeit für Leberdekompensationen sowie für Dekompensationen der portalen Hypertension merklich ansteigt, was die Lebenserwartung erheblich verringert.

Seit den 1990er-Jahren wird der portalen Hypertonie zunehmend Beachtung geschenkt, was zur regelmäßigen Abhaltung von Konferenzen geführt hat, um einen einheitlichen Konsens zur Diagnostik und Therapie herzustellen. Diese Kongresse, die ihren Ursprung im ersten Treffen in Italien haben, sind bis heute nach dem Tagungsort als Baveno-Kriterien bekannt. Die jüngsten Richtlinien stammen aus dem Jahr 2021 (Baveno-VII), in denen eine klinisch signifikante Lebererkrankung (cACLD) bei einem LSM-Wert von 15 kPa und eine CSPH ab einem LSM-Wert von 25 kPa festgelegt wird. Laut Hasan et al. und den Baveno-Kriterien kann eine SSM von unter 21 kPa eine CSPH ausschließen (162). Des Weiteren sollte laut diesen Richtlinien ab einem SSM-Wert von 50 kPa eine CSPH in Betracht gezogen und deren Komplikationen abgeklärt werden (29).

Yoo et al. berichteten in ihrer Studie aus dem Jahr 2024, dass der in ihrer Kohorte ermittelte Grenzwert für die SSM bei 38,9 kPa lag. Dieser Wert zeigte eine Sensitivität von 92% sowie einen negativen prädiktiven Wert von 98% zur Exklusion behandlungsbedürftiger Ösophagusvarizen (163). Klinisch ist dieser Wert nahezu identisch mit dem etablierten Baveno-Schwellenwert von 40 kPa.

In einer Studie unter der Leitung von Wang et al. wurde eine Gruppe von 341 Patienten mit Leberzirrhose untersucht. Die Forscher konnten mit Hilfe der transienten Elastographie ebenfalls einen Cut-Off-Wert für den Ausschluss von Hochrisiko-Varizen, die durch portale Hypertension bedingt sind, ermitteln. Dieser Cut-Off-Wert betrug 46 kPa und wies eine Sensitivität von 95 %, eine Spezifität von 76 % und einen negativen prädiktiven Wert von 98 % auf (164).

Eine indonesische Studie von Nababan et al. aus dem Jahr 2024 empfiehlt, anstelle des durch die Baveno-Kriterien festgelegten Cut-Offs von 40 kPa einen dualen Cut-Off zu etablieren. Die Autoren schlagen vor, zwei Grenzwerte zu nutzen, um das Vorhandensein hochriskanter Varizen bei Patienten mit Zirrhose entweder auszuschließen (SSM < 20 kPa) oder zu bestätigen (SSM > 70 kPa). Im Vergleich zu den Baveno VII-Kriterien, die einen einzigen Grenzwert von 40 kPa verwenden, liefern diese doppelten Grenzwerte bessere Ergebnisse. So zeigt der Grenzwert von 20 kPa eine Sensitivität von 98,1% und einen negativen prädiktiven Wert von 87,5%, während der Grenzwert von 70 kPa eine Spezifität von 82,4% und einen positiven prädiktiven Wert von 81,3% aufweist. Im Gegensatz dazu erreichte der SSM-Grenzwert von 40 kPa eine Sensitivität von 86,5%, eine Spezifität von 55,9%, einen PPV von 75% und einen NPV von 73,1% (165). Dieses vielversprechende Ergebnis erweist sich als besonders vorteilhaft für die Identifizierung geeigneter Kandidaten für die Endoskopie, vor allem in vielen Regionen Indonesiens, in denen die Verfügbarkeit von Endoskopiezentren eingeschränkter ist als in Westeuropa.

Darüber hinaus kann die Milzelastizität Hinweise auf das Risiko einer möglichen Leberdekompensation geben. Colecchia et al. stellten fest, dass Patienten mit einer Milzelastizität von weniger als 54 kPa ein geringes Risiko für eine Leberdekompensation innerhalb der nächsten zwei Jahre aufwiesen. Die Daten dieser Studie verzeichneten einen negativen prädiktiven Wert von 97,5% (166). Da SSM ein

neues Verfahren darstellt, eröffnen sich hier zahlreiche Möglichkeiten zur Definition zusätzlicher Grenzwerte und zur Erforschung neuer Anwendungsgebiete.

In einer weiteren italienischen Studie wurde der Zusammenhang zwischen steigenden SSM-Werten und einem möglichen HCC-Rezidiv bei 175 Patienten untersucht. Alle Teilnehmer hatten in der Vergangenheit ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) reseziert bekommen und befanden sich in der Nachsorge. Im Rahmen dieser Nachsorgeuntersuchungen wurde analysiert, ob es Korrelationen zwischen einem potenziellen HCC-Rezidiv und verschiedenen Messgrößen wie der Lebersteifigkeit (LSM), der Milzsteifigkeit (SSM) und Laborparametern gab. Ein zentrales Ergebnis dieser Studie war, dass die Messung der Milzsteifigkeit in diesem spezifischen Setting der einzige Indikator für das Wiederauftreten des hepatozellulären Karzinoms 24 Monate nach der Resektion war (167). Es wird vermutet, dass eine Korrelation aufgrund des Zusammenhangs zwischen Lebergrunderkrankungen und portaler Hypertension sowie deren karzinogener Wirkung besteht. Veränderungen der portalen Hypertension können hauptsächlich durch die SSM bewertet werden. Die transiente Elastographie kann somit auf vielfältige Weise die klinische Diagnostik unterstützen und hat großes Potential, ihren Anwendungsbereich zu erweitern (168). Die SSM stellt somit, ergänzend zur LSM, ein nichtinvasives Instrument zur Risikostratifizierung bereit, von dem Patienten mit chronischen Lebererkrankungen profitieren können (161).

2.5.2 Acoustic Radiation Force Impulse - ARFI

Neben der transienten Elastographie ermöglicht auch die ARFI-Methode die Erfassung der Elastizität der Milz. In einer Studie von Ye et al. mit 264 Probanden wurde eine starke lineare Korrelation zwischen der Steifigkeit von Leber und Milz festgestellt (Spearman $\rho=0.87$; $p<.001$). Darüber hinaus konnten sie auch lineare Zusammenhänge mit dem bioptisch bestimmten Fibrosegrad feststellen (Spearman $\rho = 0.76$; $P < .001$). Ihre Studie führte zur Definition eines Cut-Off-Wertes zur Vorhersage von Ösophagusvarizen bei einer Elastizität von 3.16 m/s (AUROC = 0.83) (169). Laut einer Meta-Analyse bietet die ARFI-Methode im Vergleich zur transienten Elastographie eine verbesserte Genauigkeit und Tiefenbestimmung. Obwohl die ARFI

ein effektives Verfahren zur Untersuchung der Milzelastizität darstellt, ist sie im Vergleich zur TE weniger verbreitet (170).

2.5.3 Scherwellen-Elastographie

Die Scherwellen-Elastographie kann auch zur Untersuchung der Milz eingesetzt werden. In einer Studie mit 340 Probanden haben Takuma et al. einen Cut-Off-Wert für das Vorliegen von Ösophagusvarizen bestimmt, der einen negativ prädiktiven Wert von 98,4 % sowie eine Sensitivität von 98,4 % aufwies (171). Joseph et al. verwendeten ebenfalls diese Methode, um bei Patienten mit einer kompensierten, fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung Cut-Off-Werte für das Screening von hochriskanten Ösophagusvarizen zu definieren (172).

In der Rheumatologie führten Karalilova et al. Untersuchungen an Patienten mit systemischer Sklerose durch und stellten fest, dass diese Patienten signifikant höhere Werte in der Milzelastizität aufwiesen (173). Daraus ergibt sich, dass die Anwendung verschiedener elastographischer Methoden zur Untersuchung der Milz potenziell auf zahlreiche weitere Anwendungsbereiche ausgeweitet werden könnte.

2.5.4 MR-Elastographie

Die MRE (Magnetresonanz-Elastographie) kann nicht nur zur Untersuchung der Leber genutzt werden, sondern auch zur Analyse der Milz. Nach den Erkenntnissen von Cheng et al. könnte die Anwendung der MRE zur Bestimmung der Milzsteifigkeit, neben der Einschätzung einer Leberfibrose, auch dazu beitragen, die portale Hypertonie einzuordnen. Zudem wurde berichtet, dass die Messung der Milzsteifigkeit mit MRE in der Lage ist, klinische Komplikationen bei Zirrhosepatienten vorherzusagen (154). Somit kann die MRE verwendet werden, um anhand der Milzsteifigkeit Rückschlüsse auf das Vorhandensein von Ösophagealvarizen zu ziehen. Die diagnostische Genauigkeit der MRE zeigte nach Jhang et al. hierbei eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 73% zum Ausschluss von Ösophagealvarizen bei einem Cut-Off-Wert von 9,53 kPa ($p < 0,001$) (174). Die MRE-Milzsteifigkeit (MRE-SS)

bietet auch eine Möglichkeit zur Einteilung der Leber in verschiedene Fibrosestadien. Demirtaş et al. stellten jedoch fest, dass, obwohl sie einen Anstieg der MRE-SS in Zusammenhang mit zunehmendem Fibrosegrad nachweisen konnten, die Ergebnisse weniger signifikant waren als die der MRE-Messungen an der Leber (152).

3 Material und Methoden

3.1 Studienart und Studiendesign

In dieser unizentrisch durchgeführten klinischen Querschnittsstudie wird der Zusammenhang zwischen Lebererkrankungen und nichtinvasiven Parametern untersucht. Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 292 Probanden analysiert, die im Zeitraum von Mai 2021 bis Mai 2023 untersucht wurden. Die Teilnehmer setzten sich aus Patienten der Leber- und Infektionsambulanz zusammen, die zur I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz gehört. Diese Patienten suchten die Leberambulanz aufgrund anderer Termine auf und wurden im Zuge unserer Studie eingehend untersucht. Von den 292 Probanden konnten schließlich 196 in die Studie aufgenommen werden. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, die Beziehungen zwischen invasiven (bioptischen) und nicht-invasiven Befunden bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen besser zu verstehen. Die gewonnenen Erkenntnisse könnten in der klinischen Praxis dazu dienen, Prognosen über den Verlauf der Erkrankung zu ermöglichen. Zudem könnten unsere Ergebnisse der Forschung zu Lebererkrankungen zugutekommen und so letztlich die Patientenversorgung verbessern.

3.1.1 Stichprobe

Die Probanden dieser Studie bestanden ausschließlich aus Patienten der Universitätsmedizin Mainz. Eine der Teilnahmebedingungen war das Vorliegen einer chronischen Lebererkrankung. Die ausgewählten Patienten kamen für einen Arzttermin zur Universitätsmedizin Mainz und gaben vor Ort ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Sie waren aus verschiedenen Gründen in der Leberambulanz, beispielsweise für Ösophagogastroduodenoskopien, Leberbiopsien oder zu Therapiegesprächen. Zur Auswertung haben wir die biopsierten Patienten entsprechend ihrem ermittelten Fibrosegrad in Gruppen eingeteilt. Die Analyse der bioptisch entnommenen Proben wurde durch das Pathologische Institut der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt, wodurch wir die Probanden in die Gruppen

F0 bis F4 kategorisieren konnten. Zudem haben wir eine spezielle Patientengruppe berücksichtigt, die bereits als F4 eingestuft wurde. Diese Gruppe beinhaltete Patienten, die in der Vergangenheit, also mehr als 6 Monate vor unseren Untersuchungen, biopsiert worden waren und bei denen in der Probe eine Leberzirrhose (F4) diagnostiziert wurde. Darüber hinaus wurden Patienten aufgenommen, die zwar noch nicht biopsiert waren, aber aufgrund einer Lebersteifigkeit von über 13 kPa gemäß Definition ebenfalls als Leberzirrhose geltend gemacht wurden (siehe 3.2.2).

3.1.2 Aufklärung und Einwilligung

Alle PatientInnen wurden zunächst über die Ziele der Studie, die Freiwilligkeit der Teilnahme, die Untersuchung selbst, die Risiken der Studienteilnahme, die Möglichkeit des Widerrufs der Einwilligung sowie über den Datenschutz und die Pseudonymisierung der Daten aufgeklärt und konnten dann in die Studienteilnahme einwilligen.

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In dieser Studie wurden insgesamt 292 Patienten untersucht. Für die Aufnahme wurden verschiedene Einschluss- und Ausschlusskriterien definiert. Um in die Analysen einfließen zu können, mussten die Untersuchungen der Lebersteifigkeit (LSM), der Milzelastizität (SSM) und der Milzsonographie erfolgreich absolviert werden. Zudem war es erforderlich, dass die Patienten entweder in den letzten 6 Monaten eine Leberbiopsie erhalten hatten oder eine bestätigte Leberzirrhose aufwiesen. Studien zeigen hierzu, dass die LSM eine hohe Genauigkeit bei der Diagnose einer Zirrhose aufweist, wobei die „European Association for the Study of the Liver“ (EASL) einen Schwellenwert von 13,01 kPa festlegte (140, 175, 176). Orientierend hieran schlossen wir Patienten mit LSM-Werten über 13kPa als Patienten mit einer Leberzirrhose in die Studie mit ein.

Im Gegenzug wurden aus dem Kollektiv die Patienten ausgeschlossen, welche bei der Untersuchung an einem HCC litten oder einen implantierten transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunt (TIPSS) besaßen. Diese Patientengruppen wurden aus der Studie herausgenommen, da nicht abschließend geklärt ist, ob unsere Messungen hiervon beeinflusst werden. Zusätzlich wurden einige Patienten (n=58) nicht miteingeschlossen, da sich bei ihnen ein größerer Zeitabstand als 6 Monaten zwischen unseren Untersuchungen und der Biopsie zeigte und welche in der LSM Werte von unter 13kPa aufwiesen. Ebenfalls wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen die Messung der Milzelastizität aufgrund von massiver Adipositas oder einem ausgeprägtem Aszites nicht erfolgreich war. Auf Grundlage dieser Kriterien wurden insgesamt 196 Patienten in die Berechnungen aufgenommen.

| Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Erfolgreiche LSM- und SSM- Messung <u>und</u> - Erfolgreiche Milzsonographie <u>und</u> - Biopsie innerhalb der letzten 6 Monate <u>oder</u> - LSM >13kPa | <ul style="list-style-type: none"> - Hepatozelluläres Karzinom <u>oder</u> - transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Stent-Shunt |

Abbildung 3.1 – (Tabelle) Ein- und Ausschlusskriterien

Alle eingeschlossenen Patienten waren volljährig und stimmten der Teilnahme an der Studie zu.

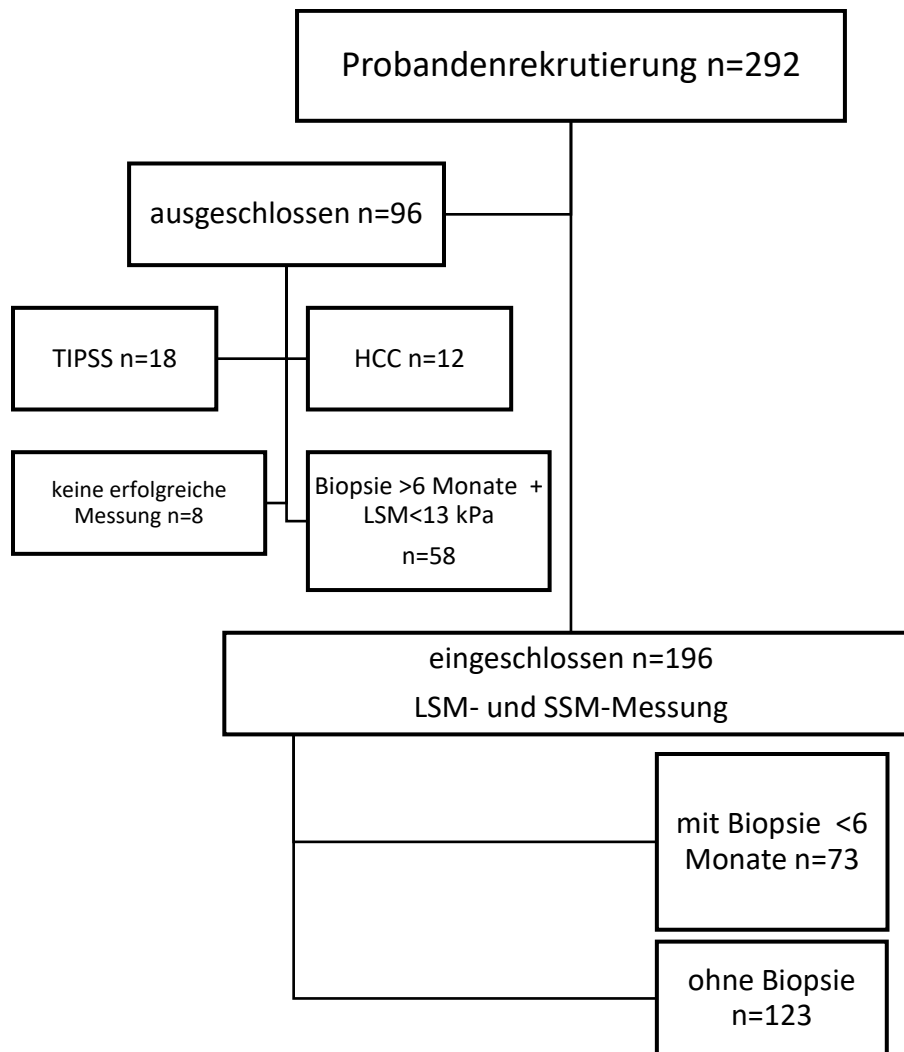


Abbildung 3.2 – Flowchart der Patientenrekrutierung

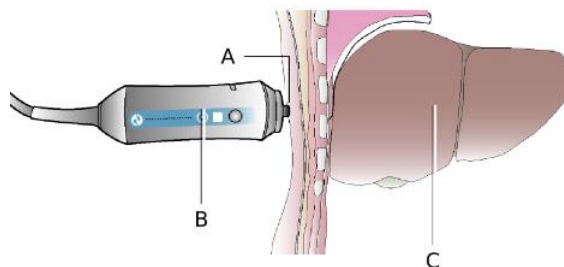
3.3 Datenerhebung

3.3.1 Untersuchungsablauf

Im Anschluss an die Aufklärung und Einwilligung wurden die Patienten zu anamnestischen Daten und Einflussgrößen wie Körpergröße, Gewicht und Alkoholkonsum befragt. Weitere Informationen zu Vordiagnosen oder Voruntersuchungen wurden, sofern sie nicht durch den Patienten vollständig angegeben wurden, aus dem klinikinternen Patientenorganisationsprogramm entnommen. Auf Grundlage von Laborparametern konnten dann verschiedene Scores berechnet werden.

3.3.3 Elastographie und Sonographie

Die sonographischen und elastographischen Untersuchungen der Probanden wurden von Mitarbeitern der Leberambulanz durchgeführt. Zur Vorbereitung und Unterstützung der Reproduzierbarkeit durchliefen die Untersucher eine Schulung durch die Firma Echosens. Für die sonographischen Untersuchungen legten sich die Patienten im Untersuchungsraum rücklings auf eine Liege und entkleideten das Abdomen. Bei der Sonographie der Leber wurden die Patienten dazu aufgefordert, den rechten Arm unter den Kopf zu legen und das rechte Bein über das linke zu schlagen. Bei der Untersuchung der Milz sollten die Patienten den linken Arm unter den Kopf legen und das linke Bein über das rechte zu schlagen. Durch diese Lagerung sollte die Reproduzierbarkeit der Messungen unterstützt werden, außerdem werden durch diese Haltung die jeweiligen Zwischenrippenräume erweitert, wodurch die elastographische Messung erleichtert war. Alle Elastographien wurden mit dem Fibroscan 630 Expert (Echosens, Frankreich, Softwareversion 4.1.2 P1 mit Smart Exam) durchgeführt. Das Gerät verfügt über zwei Messsonden für oberflächlicher bzw. tiefer liegende Organe (M bzw. L), je nach BMI der Patienten. Die Sondenwahl wurde im Normalfall nach ersten Voruntersuchungen durch das Gerät vorgeschlagen. Die Sonden nutzten unterschiedliche Frequenzen und erreichten damit verbundenen unterschiedlichen Schalleitungstiefen. Die M-Sonde schallte hierbei mit 3,5MHz und erreichte eine Messtiefe von 7 cm, die XL-Sonde erreichte mit 2,5MHz eine Tiefe von 8,5cm (177).



*Abbildung 3.3 - Schematische Darstellung der LSM-Untersuchung
Anmerkung. A: Schallwandler mit Ultraschallwellen B: Elektrodynamischer Auslöser C: Leber*

Die Sonde wurde in der Höhe des Processus Xiphoideus entlang der Medioklavikularlinie im Intercostalraum positioniert. Im „TM-Modus“ ermöglichte die Sonde zudem eine B-Bild-Einschätzung des Parenchyms im anvisierten Messbereich. Dabei wurde darauf geachtet, dass ausschließlich Lebergewebe erfasst wurde und große Gefäße sowie Leberzysten vermieden wurden. Jede separate Messung wurde als Elastogramm dargestellt, was eine kontinuierliche Qualitätskontrolle der Messungen ermöglichte. Die Patienten beschrieben die Einzelmessungen als leichte „Klopfschläge“. Laut den Empfehlungen des Herstellers Echosens sollten zwischen 5 und 10 Messungen durchgeführt werden, um zuverlässige Ergebnisse zu erzielen. Wir entschieden uns jedoch, mindestens 20 Messungen vorzunehmen. Jedes Elastogramm entspricht einem Einzelwert, miteinander verrechnet ergeben sie die Gesamtelastizität E [kPa]. Der Interquartilsabstand (IQR) diente hierbei als robustes Maß für die Streuung, während der Median als Maß für die zentrale Tendenz fungierte. Der IQR/Median erfüllte hier die Funktion eines Variationskoeffizienten. Damit eine Messung als korrekt und valide galt, musste der IQR/Median unter 30% liegen, was auf eine geringe Streuung um den Median hinweist. Zwischen den einzelnen Messungen ermittelte der Fibroscan zudem den CAP [dB/m]. Im Anschluss an die Lebermessung wurde der Patient gebeten, seine Position wie zuvor beschrieben zu ändern. Zunächst wurde mit einem Sonographiegerät die Länge, Breite und Tiefe der Milz bestimmt, gefolgt von der Durchführung des Fibroscans. Die Messungen wurden mit einer M-Sonde bei einer Scherwellenfrequenz von 100 Hz (3,5 MHz Ultraschall-Zentralfrequenz; Messtiefen 25 - 55 mm; Steifigkeitsbereich 6,0 – 100 kPa) durchgeführt. Die Messungen erfolgten an der medio-posterioren Axillarlinie zwischen dem neunten und zehnten Intercostalraum, wobei die Sonde mittig über der Milz positioniert wurde.

Study Code: BI
Patient Code: sl

Study Code:
Patient Code:

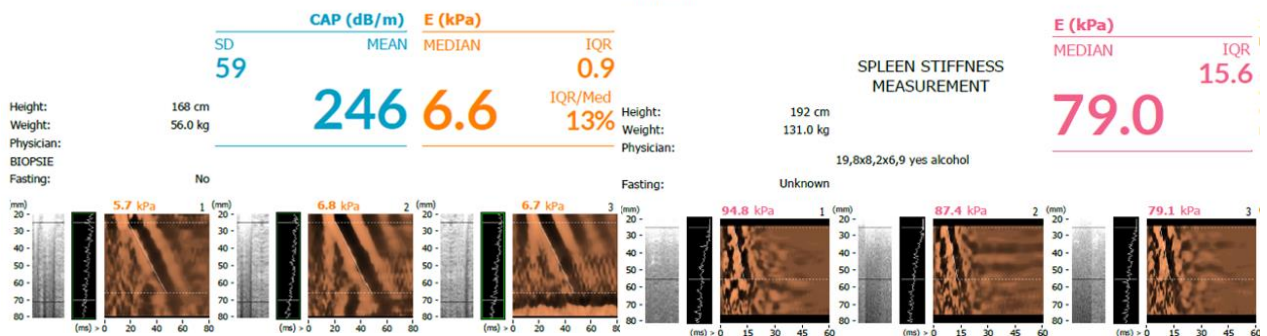


Abbildung 3.4 – Beispiel von LSM und SSM

Es existiert eine gewisse Variabilität in den Ergebnissen der Milzmessung, die von der Messstelle und der Elastizität der Milz abhängt. Aus diesem Grund empfiehlt der Hersteller, zwischen 10 und 12 Messungen durchzuführen. Eine Studie von Armandi et al. mit dem Titel „Variability of transient elastography-based spleen stiffness performed at 100 Hz“ zeigte, dass die Untersuchung der Milzsteifigkeit eine geringere Variabilität aufwies, wenn mehr als 12 Messungen durchgeführt wurden, was zu absoluten Abweichungen von ≤ 5 kPa bei einer Konfidenz von 95 % führte (178). Um diese Variabilität weiter zu reduzieren, haben wir uns entschieden, die Anzahl der Messungen auf 20 zu erhöhen. Bei reibungslosen Abläufen konnten alle Schritte innerhalb von 5 Minuten abgeschlossen werden.

3.3.4 Leberbiopsie mittels mini-laparoskopischer Leberpunktion

Die mini-laparoskopische Leberbiopsie erfolgte in der Regel unter örtlicher Betäubung, gelegentlich auch mit leichter Analgosedierung. Zunächst legt sich der Patient hierzu auf die Operationsliege, und der Bereich des Bauches, an dem die Biopsie durchgeführt werden soll, wird lokalisiert. Nach einer sterilen Desinfektion wird durch einen kleinen Schnitt in die Bauchhöhle eine Kamera eingeführt, um die Oberfläche der Leber zu begutachten. Im Anschluss wird eine Veres-Nadel in die Leber eingeführt, um eine Gewebeprobe zu entnehmen. Nach der Entnahme der Probe wird die Nadel zurückgezogen und die Einstichstelle verschlossen. Die gesamte Prozedur dauert in der Regel etwa 15 bis 30 Minuten.

Die entnommene Gewebeprobe wird danach durch das Institut für Pathologie untersucht. Da wir in unserer Studie Patienten mit unterschiedlichen Ursache von Leberschädigungen analysiert haben, entschieden wir uns für eine Kombination verschiedener Scores zur pathologischen Bewertung (siehe 2.4.3). Für die Beurteilung der Fibrosegrade F0-F4 orientierten wir uns an den etablierten Kriterien von Desmet et al., Bedossa et al. sowie dem Metavir-Score. Basierend auf dem pathologischen Gutachten klassifizierten wir die Entzündung in Grade 0-2, wobei Grad 0 für keine Entzündungsaktivität, Grad 1 für leichte bis mäßige Aktivität und Grad 2 für eine starke Entzündungsaktivität stand. Die Beurteilung der Steatose erfolgte gemäß der Einteilung von Bedossa et al. und dem SAF-Score in die Steatosegrade S0-S3.

3.3.5 Statistische Auswertung

Die probandenbezogenen Daten wurden in einer eigens für die Studie angelegten Excel-Datenbank (Microsoft Excel 2016) gespeichert. Dazu erhielt jeder Proband ein Pseudonym in der Form: SSM_XXX= dreistellige Zahl, fortlaufend ab 001. Für die weiteren Berechnungen wurde das Gesamtkollektiv nach Fibrosegrad in Gruppen eingeteilt. Die genaue Gruppeneinteilung findet sich in Abschnitt 3.1.1. Für die statistischen Tests und Berechnungen wurde die Python Open-Source Software „SciPy“ genutzt (Version 1.15.1), für Graphen und Plots wurden „seaborn.pydata“ (Version 0.13.2) und „matplotlib“ (Version 3.9.0) verwendet.

Die erhobenen Ergebnisse wurden nachstehend bei kontinuierlichen Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung und bei kategorischen Variablen in Prozent angegeben. Zur Prüfung der Signifikanz wurden die Werte durch einen ungepaarten T-Test überprüft, hierfür wurde ein Signifikanzniveau von 5% ($p < 0.05$) gewählt. Dabei wurde die Nullhypothese H_0 überprüft, welche behauptet die Mittelwerte zweier Gruppen seien gleich. Bei Ablehnung von H_0 , wurde die Alternativhypothese H_1 , welche behauptet, die Mittelwerte zweier Gruppen seien ungleich, angenommen. Als Ergebnis entstand der entsprechende t-Wert, welcher angab, wie weit die beobachteten Mittelwerte voneinander entfernt waren. Diese wurden mit einem kritischen t-Wert aus der t-Verteilungstabelle verglichen, um festzustellen, ob die Unterschiede zwischen den Mittelwerten signifikant waren. Sofern der berechnete t-

Wert größer war als der kritische t-Wert, wurde die Nullhypothese abgelehnt und es wurde angenommen, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab. Dieser statistische Test wurde typischerweise angewendet, wenn die Daten normalverteilt und die Varianz der Stichproben bekannt oder ähnlich war.

Beim Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde der ANOVA-Test (Analysis of Variance) verwendet. Der ANOVA Test ist ein statistisches Verfahren zur Untersuchung von Unterschieden zwischen drei oder mehr Gruppen, während der t-Test nur zwei Gruppen miteinander vergleichen kann. Im Gegensatz zum t-Test, bei welchem Mittelwerte verglichen werden, vergleicht der ANOVA Test die Varianz innerhalb und zwischen den Gruppen. Beide Verfahren sollen feststellen, ob signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen vorliegen. Der ANOVA-Test beruht hierbei auf parametrischen Annahmen wie der Normalverteilung und einer Homogenität der Varianzen. Wenn die Annahmen des ANOVA-Tests nicht erfüllt wurden oder die Daten nicht-metrisch waren, wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Dieser basiert auf Rangordnungsdaten und vergleicht die Mediane der verschiedenen Gruppen. Auch hier wird auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen getestet. Im Vergleich zum ANOVA Test können so auch ordinale oder Rangdaten verglichen werden. Die Daten wurden im nächsten Schritt mit Hilfe linearer Regressionsanalysen untersucht. Zur Darstellung des Ausmaßes der linearen Korrelation, wurde hier der Korrelationskoeffizienten nach Pearson verwendet.

Von einer Korrektur mittels Bonferroni wurde in dieser Studie abgesehen, da zu befürchten war, dass es aufgrund der Strenge der Korrektur und des hierfür zu kleinen Probandenkollektivs zu einem Verlust von Informationen und dem Verbergen von Zusammenhängen geführt hätte. Die Bonferroni-Korrektur wird grundsätzlich als eine Methode zur Kontrolle des Fehlerniveaus bei multiplen Hypothesentests verwendet. Sie hat den Vorteil, dass sie die Wahrscheinlichkeit von falsch-positiven Ergebnissen (Typ-I-Fehler) reduziert. Dabei wird der p-Wert für jeden Test neu angepasst.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Analyse der Stichprobenmerkmale

| | F0 | F1 | F2 | F3 | F4 | F4 n. i.* | Gesamt |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Anzahl (n) | 4 | 15 | 15 | 23 | 16 | 123 | 196 |
| Geschlecht, männlich (%) | 25 | 53,3 | 46,6 | 56,5 | 50 | 60,1 | 62,2 |
| Alter (Jahren) | 40 (14,11) | 54,86 (11,75) | 54,06 (14,85) | 54,43 (14,80) | 57,62 (8,98) | 57,09 (12,87) | 56,07 (13,05) |
| BMI (kg/m ²) | 24,71 (6,97) | 26,49 (4,61) | 29,71 (5,47) | 29,94 (5,59) | 29,59 (4,71) | 28,29 (5,61) | 28,49 (5,52) |
| Diabetes Typ 2 (%) | 25 | 20 | 33,3 | 43,4 | 43,7 | 30,0 | 32,1 |
| LSM (kPa) | 5,75 (1,69) | 5,70 (1,84) | 13,34 (7,58) | 33,09 (23,94) | 42,1 (25,16) | 45,55 (21,51) | 37,44 (24,41) |
| CAP (dB/m) | 228,5 (22,45) | 250,06 (56,96) | 247,85 (70,33) | 252,08 (62,99) | 287,5 (73,91) | 251,72 (62,14) | 253,85 (63,16) |
| SSM (kPa) | 25,975 (10,20) | 30,56 (27,98) | 39,36 (26,04) | 50,04 (26,63) | 51,6 (23,33) | 65,82 (22,00) | 57,23 (26,20) |
| IQR(SSM) | 4,4 (1,42) | 6,72 (4,29) | 5,33 (3,29) | 10,11 (7,27) | 9,9 (5,97) | 10,38 (6,75) | 9,51 (6,50) |
| Milzvolumen (cm ³) | 188 (38,48) | 331,88 (219,36) | 335,35 (118,48) | 399,83 (270,96) | 423,07 (220,15) | 632,47 (362,42) | 495,69 (323,48) |
| MASH (%) | 25 | 26,6 | 33,3 | 56,5 | 50 | 9,7 | 21,9 |
| Dekompensationen (%) | 0 | 20,0 | 13,3 | 13,0 | 37,5 | 61,7 | 45,9 |
| Meld-Score | 5,75 (4,03) | 9,42 (4,18) | 8,35 (2,61) | 10,05 (3,05) | 12,33 (6,38) | 12,49 (5,38) | 11,50 (5,20) |

Abbildung 4.1 - (Tabelle) Deskriptive Analyse der Gruppen. Anmerkung. *nicht invasiv bestätigt; (Standardabweichung)

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 196 Patienten und wurde zur Auswertung in Gruppen eingeteilt (Abbildung 4.1). Diese Einteilung richtet sich nach den jeweiligen Fibrosegraden (F0-F4) der Leber, welche histologisch im Rahmen der Biopsie beurteilt wurden. Eine weitere Gruppe bestand aus Patienten, die sich keiner Biopsie unterzog, jedoch bereits eine nachgewiesene Leberzirrhose (\cong F4) hatte.

Im Gesamtkollektiv waren 62% der Probanden männlich, das Durchschnittsalter betrug 56 Jahre. Der durchschnittliche BMI betrug 28,49 (\pm 5.52) kg/m², wobei etwa 32% an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt waren. Hierbei zeigte sich, dass der Anteil in den Fibrosegruppen F3 und F4 mit 43% deutlich höher lag. Die Lebersteifigkeit nahm in den Gruppen F0 bis F4 zu und erreichte den höchsten Mittelwert in der Gruppe der nicht biopsierten Leberzirrhose-Patienten. Bei der Betrachtung der Milzelastizität fällt auf, dass es von F0 bis F4 ebenfalls zu einer stetigen Erhöhung kam. Auch hier lag der höchste Wert in der Gruppe der nicht biopsierten F4 Patienten. Das durchschnittliche Milzvolumen erhöhte sich ebenfalls bei steigendem Fibrosegrad. Beim Leberfettwert (CAP) zeigte sich in diesem Kollektiv keine klare Tendenz in den Gruppen. Individuen, die an einer MASH litten, kamen in allen Patientengruppen vor, wobei Sie den größten Anteil in den Gruppen F3 und F4 zeigten, den niedrigsten in den Gruppen F0 und in der Gruppe der nicht biopsierten F4 (n. i.). Sowohl der Anteil an Patienten mit in der Vorgeschichte beschriebenen Dekompensationen als auch der Durchschnittswert der MELD-Score-Werte stiegen bei ansteigendem Fibrosegrad, wobei es in der Gruppe F0 keine Dekompensationen gab.

Ätiologien der Lebererkrankungen

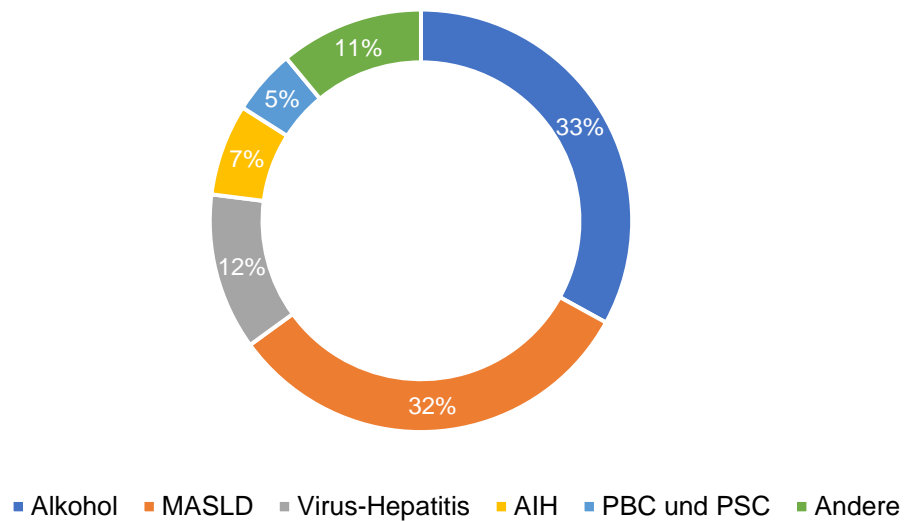


Abbildung 4.2 - Ätiologie der Lebererkrankungen der untersuchten Stichprobe. Angaben in Prozent.

Die von uns untersuchten Patienten wiesen alle eine chronische Lebererkrankung auf. Die Ätiologien der Erkrankungen unseres Probandenkollektivs bestanden zu 33% (n=65) aus alkohol-induzierter Lebererkrankung, 32% (n=61) litten an einer Lebererkrankung aus dem MASLD-Spektrum. 12% (n=24) waren an einer Virus-Hepatitis-assoziierten Lebererkrankung wie Hepatitis B, C und D erkrankt. Weiter litten 7% (n=14) an einer Auto-immun-Hepatitis. In unserer Kohorte litten 5% (n=10) an einer PBC und PSC. Etwa 11% (n=22) wiesen wir der Gruppe „Andere Lebererkrankungen“ zu, hierzu gehörten Patienten, die an seltenen Lebererkrankungen wie einer Cystischen Fibrose oder einem Morbus Wilson litten und Patienten, bei denen beispielsweise aufgrund einer fortgeschrittenen Zirrhose keine genaue Diagnosestellung möglich war.

Bei den initialen Untersuchungen zum Studieneinschluss unserer Patienten zeigten sich Unterschiede in der Schwierigkeit der Durchführung. Die Messungen der LSM verliefen in allen Fällen erfolgreich, die Messungen der SSM jedoch erwiesen sich in manchen Fällen erschwert. Bei 8 von 292 Initialmessungen war durch unsere Untersucher keine valide Messung der SSM möglich. Es zeigte sich hieran eine Fehlerquote von 2,7%. Als mögliche Ursache für die unvollständige Messung der

Milzelastizität stellten wir in sieben Fällen eine massive Adipositas (n=7) und in einem Fall einen ausgeprägten Aszites fest.

4.2 Milzelastizität (SSM)

| SSM | Pearson Korrelation | p-Wert |
|---------------------------------|---------------------|--------|
| Lebersteifigkeit | 0,47 | <0,01 |
| Fibrosegrad (nach Biopsie) | 0,33 | <0,01 |
| Inflamationsgrad (nach Biopsie) | 0,14 | 0,22 |
| Steatosegrad (nach Biopsie) | 0,02 | 0,82 |
| Milzvolumen | 0,27 | <0,01 |
| MELD-Score | 0,26 | <0,01 |

*Abbildung 4.3 - (Tabelle) Korrelationen zur Milzsteifigkeit. Anmerkung. *alle Werte gerundet auf die zweite Nachkommastelle*

Abbildung 4.3 beinhaltet die Korrelationen der Milzsteifigkeitsmessungen mit verschiedenen Variablen, welche potenziell Einfluss auf die Milzsteifigkeit haben. Ein positiver Wert der Korrelation weist darauf hin, dass die Milzsteifigkeit mit steigender Variable zunimmt, während ein hoher negativer Korrelationskoeffizient auf eine Abnahme bei steigender Milzsteifigkeit hinweist. Ein Korrelationskoeffizient nahe Null bedeutet, dass keine ausgeprägte Korrelation zwischen den beiden Variablen besteht. Das Signifikanzniveau der Korrelation ist als p-Wert angegeben, ein statistisch signifikanter Zusammenhang ist bei einem p-Wert von unter 0,05 anzunehmen. Zu erkennen ist, dass in unserem Kollektiv der höchste Wert der Korrelation bei SSM und Lebersteifigkeit ($r=0,47$) zu finden war. Der niedrigste signifikante Wert hingegen war bei SSM und MELD-Score ($r=0,26$) zu finden. Im Folgenden werden die einzelnen untersuchten Parameter aus Abbildung 4.3 in Bezug zur Milzsteifigkeit näher analysiert.

Wie in Abbildung 4.3 zu erkennen ist, besteht bei den Messungen von SSM und Lebersteifigkeit (LSM) eine stark positive Pearson-Korrelation von 0,47. Dies deutet

auf eine moderate bis starke Beziehung zwischen LSM und SSM hin. Dies ist auch aus nachstehender Abbildung 4.4 zu entnehmen.

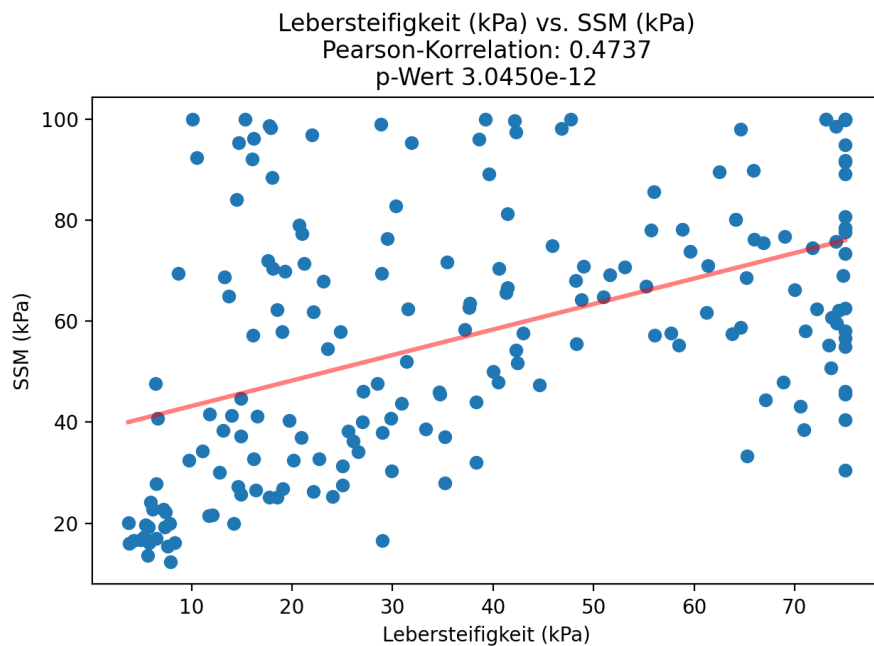


Abbildung 4.4 - Lebersteifigkeit vs. Milzelastizität (SSM)

In der obenstehenden Grafik sind die Untersuchungswerte von LSM und SSM aus dem Gesamtkollektiv gegeneinander aufgetragen. Die Werte der Milzuntersuchung reichen von 0 bis 100kPa, die der Lebermessung von 0 bis 75kPa. Die Grafik mit eingezeichneter Regressionslinie zeigt eine positive Korrelation zwischen der Leber- und Milzsteifigkeit. Die dazugehörige Pearson-Korrelation zeigt eine deutlich positive Beziehung zwischen den beiden Variablen. Der p-Wert von unter 0,05 zeigt, dass diese Korrelation statistisch signifikant ist. Hiernach ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese Beziehung auf Zufall beruht, sehr gering.

In Abbildung 4.3 ist ebenfalls zu erkennen, dass bei unseren Ergebnissen eine starke positive Korrelation von SSM und den bioptisch definierten Fibrosegraden der Leber bestand ($r=0,33$). Auch hier zeigten die Werte eine statistische Signifikanz ($p<0,05$).

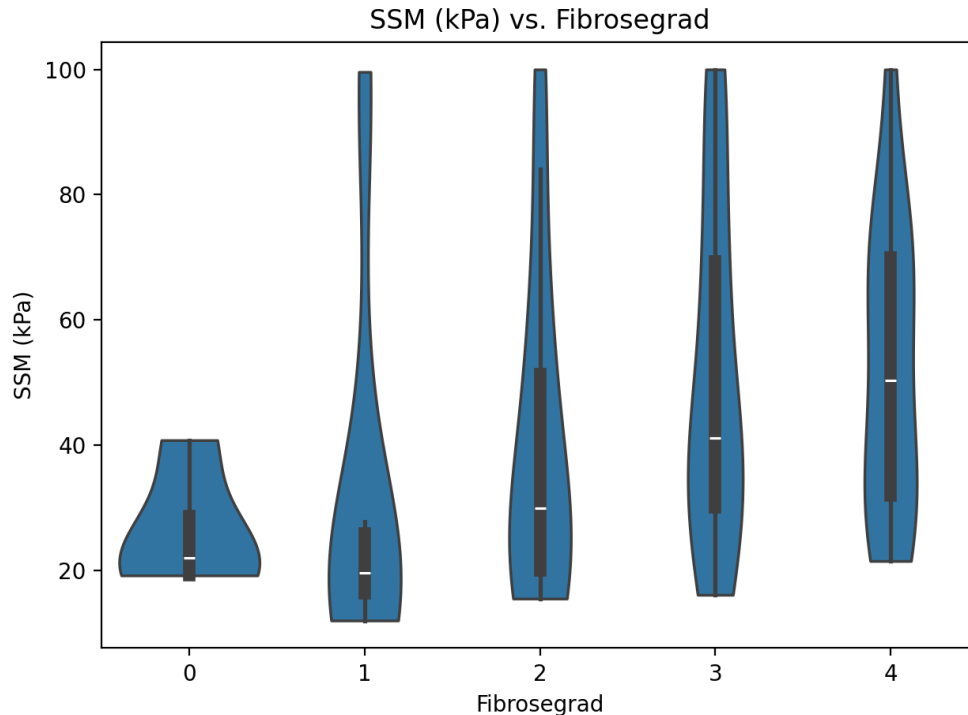


Abbildung 4.5 - Verteilung der SSM-Werte nach Fibrosegraden

Diese Grafik zeigt die Verteilung der gemessenen SSM-Werte in den durch die Biopsie festgestellten Fibrosegraden als sogenannten „Violin-Plot“. Die X-Achse zeigt als Kategorien die verschiedenen Fibrosegrade von 0 bis 4. Jeder Fibrosegrad hat eine entsprechende Verteilung der Milzelastizitätswerte (Y-Achse), die in Form einer Violine dargestellt sind. Die Violinenform zeigt die Dichte der Daten an. Je breiter die Form, desto mehr Datenpunkte gibt es in diesem Bereich. Die Höhe der Form repräsentiert die Häufigkeit der Datenpunkte im jeweiligen SSM-Bereich. In jeder Violine ist der dazugehörige Boxplot aufgetragen. Jeder Boxplot zeigt den Interquartilsbereich und der innerhalb der Box erkennbare Punkt, gibt den Median der Daten an. Die "Whiskers" zeigen die Ausdehnung der Daten an. An dieser Grafik ist zu erkennen, dass die gemessenen SSM-Werte bei Patienten ohne Leberfibrose (Fibrosegrad 0) zwischen 20 und 40 kPa liegen, die durchschnittliche SSM lag bei 25,9 kPa. An der zweiten Violine ist zu erkennen, dass hier die Messergebnisse der Milzelastizität eine höhere Streuung aufwiesen, die meisten jedoch ebenfalls zwischen 10 und 30 kPa lagen. Hier lag die durchschnittliche SSM bei 30,56 kPa. In den Fibrosegraden 2 und 3 lagen die gemessenen SSM-Werte bereits deutlich höher. Die Werte innerhalb des 25. bis 75. Interquartilsabstandes lagen hier zwischen 20 und etwa 70 kPa, die durchschnittlichen

SSM-Werte bei 39,36 bzw. 50,04kPa. In der Gruppe F4 lag der durchschnittliche SSM-Wert bei 51,6kPa. In den Gruppen mit Fibrosegraden 3 und 4 kamen außerdem Ausreißer mit maximalen SSM-Werten von 100kPa vor. In der Grafik ist zu erkennen, dass bei steigendem Fibrosegrad Box und Median deutlich höhere SSM-Bereiche annehmen. Dies ist auch in folgender Tabelle zu sehen. Die nachfolgende Tabelle verdeutlicht diesen Zusammenhang noch einmal.

| SSM | Anzahl | Mittelwert | Standardabweichung |
|---------------|--------|------------|--------------------|
| Fibrosegrad 0 | 4 | 25,97 | 10,20 |
| Fibrosegrad 1 | 15 | 30,56 | 27,98 |
| Fibrosegrad 2 | 15 | 39,36 | 26,04 |
| Fibrosegrad 3 | 23 | 50,04 | 26,63 |
| Fibrosegrad 4 | 16 | 51,6 | 23,33 |

| Test-Art | p-Wert | Test-alpha |
|-----------------|---------------|-------------------|
| Kruskal-Wallis | 0,005825 | 0,05 |

Abbildung 4.6 - (Tabelle) SSM-Werte nach Fibrosegrad

Der zu diesen Ergebnissen durchgeführte Kruskal-Wallis-Test bestätigt mit einem p-Wert von unter 0,05 (0,0058), dass die festgestellten Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die SSM-Werte signifikant sind.

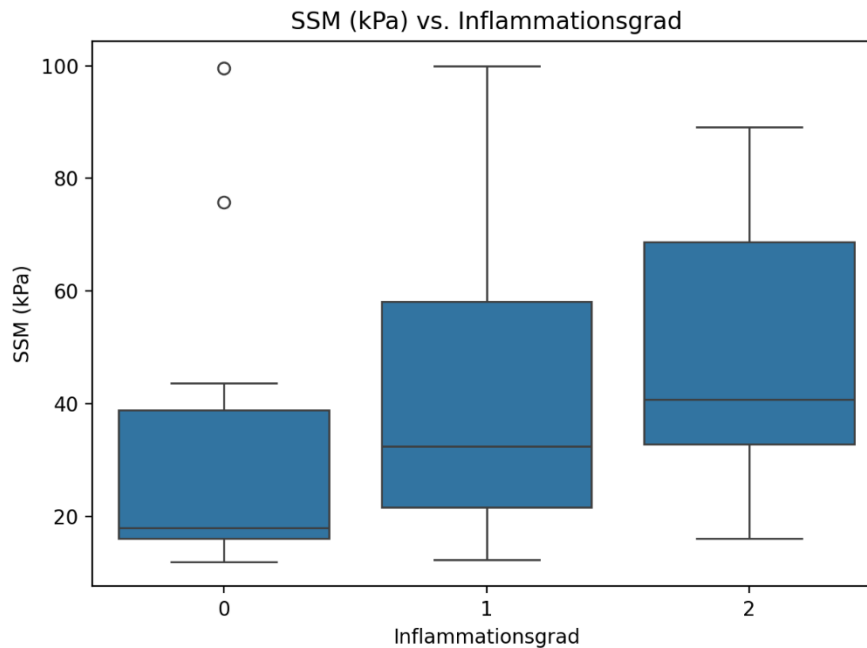


Abbildung 4.7 - SSM-Werte vs. Inflammationsgrad

In Abbildung 4.7 sind die Messwerte der SSM gegen die Gruppen der Inflammationsgrade 0 bis 2 aufgetragen. Die Einteilung in diese Gruppen erfolgte anhand der pathologischen Gutachten der Biopsie. Es ist zu erkennen, dass sich die Messwerte der Gruppe ohne Inflammation bis auf einzelne Ausreißer zwischen 10 und 45 kPa befinden. Der aus nachstehender Abbildung 4.8 zu entnehmende Mittelwert liegt hier bei etwa 33 kPa. Weiter zeigt die Abbildung, dass es bei steigendem Grad der Inflammation grundsätzlich zu höheren Milzelastizitätswerten kam. Der Mittelwert beträgt bei Grad 1 etwa 43kPa bei Grad 2 liegt er bei etwa 47kPa.

Aus Abbildung 4.3 ist zu erkennen, dass eine schwach positive Korrelation zwischen der untersuchten Variablen SSM und dem Inflammationsgrad bestand, diese jedoch mit einem p-Wert von 0,22 statistisch nicht signifikant war.

| SSM | Anzahl | Mittelwert | Standardabweichung |
|--------------------|--------|------------|--------------------|
| Inflamationsgrad 0 | 10 | 33,78 | 30,32 |
| Inflamationsgrad 1 | 49 | 43,49 | 27,19 |
| Inflamationsgrad 2 | 13 | 47,86 | 21,57 |

| Test-Art | p-Wert | Test-alpha |
|-----------------|---------------|-------------------|
| Kruskal-Wallis | 0,089529 | 0,05 |

Abbildung 4.8 - (Tabelle) SSM-Werte nach Inflamationsgrad

Wir untersuchten, ob der Grad der Inflammation in Zusammenhang mit unseren gemessenen SSM-Werten stand. Sowohl ANOVA als auch Kruskal-Wallis-Test deckten hierbei keinen signifikanten Zusammenhang auf.

In Abbildung 4.3 wird eine Pearson-Korrelation von 0,02 in Bezug auf die SSM-Werte und die Einteilung der Steatosegrade bei unseren biopsierten Patienten dargestellt. Dies weist darauf hin, dass zwischen den gemessenen Werten der Milzelastizität und dem Steatosegrad der Leber keine lineare Beziehung besteht. Der zugehörige p-Wert von 0,82 deutet zudem darauf hin, dass diese Korrelation nicht signifikant ist. Die Mittelwerte der verschiedenen Gruppen liegen bei Gruppe 0 bis 3 wie folgt: 42,43 kPa (S0), 37,81 kPa (S1), 50,22 kPa (S2) und 38,15 kPa (S3).

Die Pearson-Korrelation zwischen dem Volumen der Milz und der Milzsteifigkeit liegt bei 0,27, was auf eine positive Beziehung zwischen diesen beiden Variablen hinweist. Ein p-Wert von weniger als 0,01 belegt, dass dieser Zusammenhang statistisch signifikant ist und nicht zufällig zustande gekommen ist.

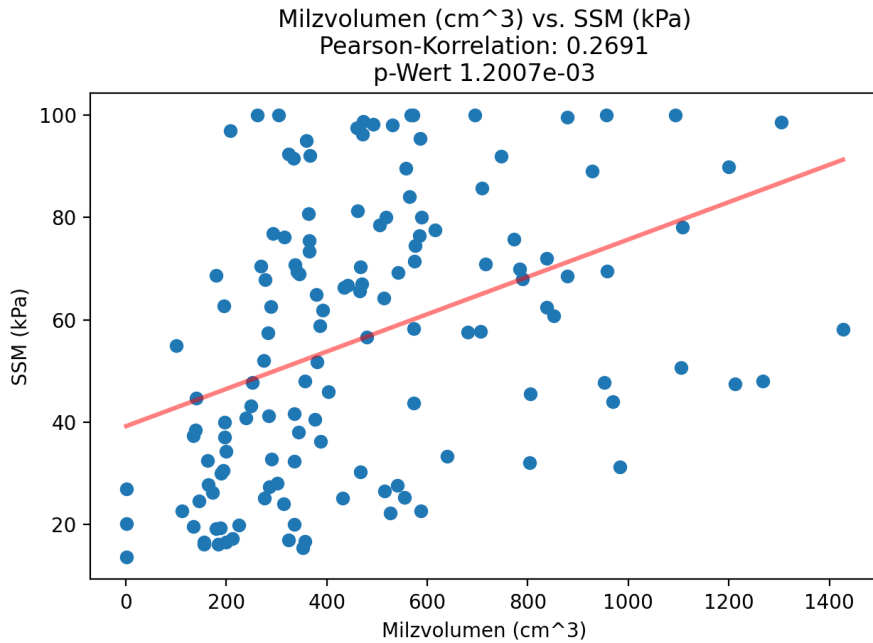


Abbildung 4.9 - SSM vs. Milzvolumen

Abbildung 4.9 zeigt als Streudiagramm die Verteilung der Messwerte der SSM gegen die Messungen der Milzvolumina. Die eingezeichnete Regressionslinie verdeutlicht die Korrelation.

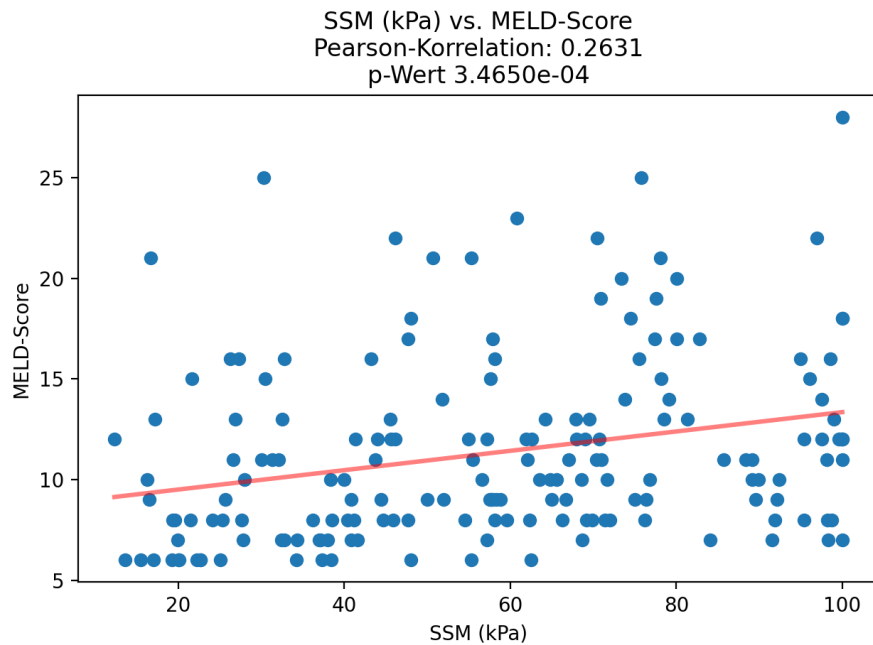


Abbildung 4.10 - SSM vs MELD-Score

Die Korrelation zwischen dem MELD-Score und der SSM liegt bei 0,26, was auf eine positive Beziehung zwischen diesen beiden Variablen hinweist. Ein p-Wert von unter 0,01 deutet darauf hin, dass diese Korrelation statistisch signifikant ist.

Wir konnten in unserer Studie bei unseren Probanden keine signifikante Korrelation zwischen SSM und dem Geschlecht ($r=-0,02$; $p=0,77$), dem Alter ($r=0,12$; $p=0,07$), dem BMI ($r=0,10$; $p=0,13$) oder dem Vorhandensein eines Diabetes Mellitus Typ 2 ($r=0,05$; $p=0,46$) feststellen.

4.3 Lebersteifigkeit (LSM)

In den nachfolgenden Darstellungen wird die Lebersteifigkeit als Variable genauer betrachtet.

| Lebersteifigkeit (LSM) | Pearson Korrelation | p-Wert |
|---------------------------------|---------------------|--------|
| Fibrosegrade | 0,60 | <0,01 |
| Inflamationsgrad (nach Biopsie) | 0,15 | 0,19 |
| Steatosegrad (nach Biopsie) | 0,02 | 0,81 |
| CAP | -0,06 | 0,37 |
| Milzvolumen | 0,32 | <0,01 |
| MELD-Score | 0,42 | <0,01 |

Abbildung 4.11 – (Tabelle) Korrelation zur Lebersteifigkeit. Anmerkung. *Werte gerundet auf die zweite Nachkommastelle

Abbildung 4.11 zeigt verschiedene Variablen, die gegen die Lebersteifigkeit aufgetragen sind. Angegeben ist die Pearson Korrelation und der dazugehörige p-Wert. Im Folgenden werden diese Ergebnisse analysiert.

In der oben dargestellten Tabelle ist eine starke Pearson-Korrelation von 0,60 zwischen der Lebersteifigkeit und dem Fibrosegrad der Leber festzustellen. Diese Korrelation weist einen statistisch signifikanten p-Wert von unter 0,01 auf.

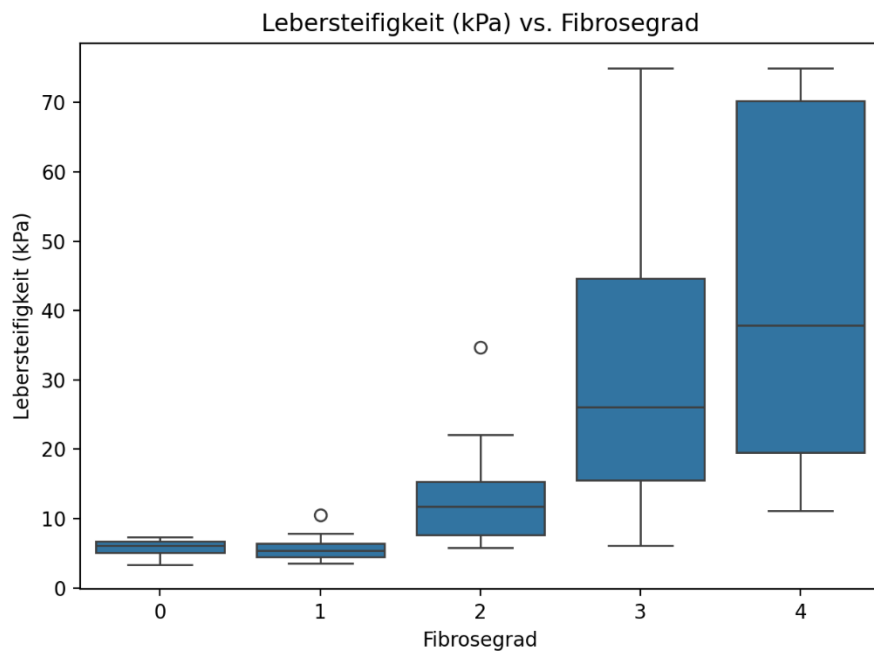


Abbildung 4.12 - Lebersteifigkeit vs. Fibrosegrad (nach Biopsie)

Abbildung 4.12 veranschaulicht die gesammelten LSM-Messungen in Form von Boxplots, die nach den verschiedenen Fibrosegraden gegliedert sind. Es ist deutlich erkennbar, dass die Interquartilsabstände mit zunehmendem Fibrosegrad größer werden, was darauf hindeutet, dass die Messwerte über einen breiteren Bereich streuen. Bei den Fibrosegraden 0 und 1 zeigt sich eine ähnliche Struktur der Boxplots. Wie in Abbildung 4.13 ersichtlich wird, lässt sich zudem ein markanter Anstieg der Mittelwerte der Messungen von Fibrosegrad 1 bis 4 feststellen. Die höchsten Messwerte traten sowohl in den Gruppen mit Fibrosegrad 3 als auch 4 auf.

| Lebersteifigkeit | Anzahl (n=) | Mittelwert (kPa) | Standardabweichung |
|-------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Fibrosegrad 0 | 4 | 5,75 | 1,69 |
| Fibrosegrad 1 | 15 | 5,70 | 1,84 |
| Fibrosegrad 2 | 15 | 13,34 | 7,58 |
| Fibrosegrad 3 | 23 | 33,09 | 23,94 |
| Fibrosegrad 4 | 16 | 42,1 | 25,16 |

| Test-Art | p-Wert | Test-alpha |
|-----------------|---------------|-------------------|
| ANOVA | <0,01 | 0,05 |
| Kruskal-Wallis | <0,01 | 0,05 |

Abbildung 4.13 – (Tabelle) Messdaten Lebersteifigkeit vs Fibrosegrade

Die Ergebnisse unserer Analysen, sowohl aus dem Kruskal-Wallis-Test als auch dem ANOVA-Test, zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. In Abbildung 4.13 ist eine schwach positive Korrelation zwischen dem festgestellten Inflammationsgrad und der Lebersteifigkeit zu erkennen. Allerdings ist dieses Resultat bei einem p-Wert von 0,19 nicht statistisch signifikant. Im Folgenden werden unsere Untersuchungsergebnisse eingehender analysiert.

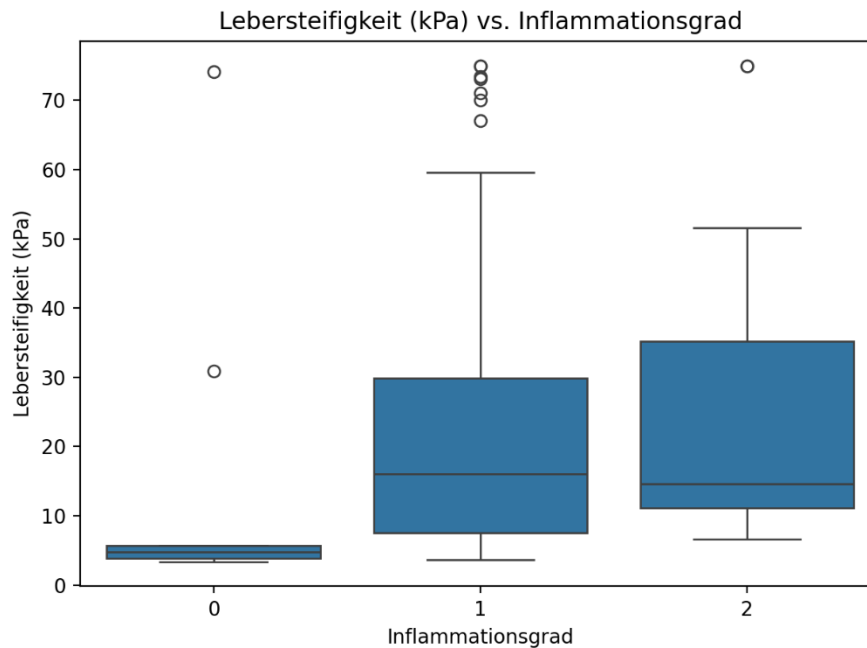


Abbildung 4.14 - Lebersteifigkeit vs. Inflammationsgrad (nach Biopsie)

In der obenstehenden Abbildung sind die Probanden entsprechend den Biopsieergebnissen in Gruppen mit den Inflammationsgraden 0 bis 2 eingeteilt und gegen die dazugehörigen Messwerte der Lebersteifigkeit aufgetragen. In der Gruppe 0 zeigt sich, dass, mit Ausnahme von zwei Ausreißern, alle Messungen unter 8 kPa liegen. In den Gruppen mit den Inflammationsgraden 1 und 2 hingegen befinden sich die meisten Messwerte im Bereich von 10 bis 35 kPa, wobei es ebenfalls Ausreißer bis zur oberen Messgrenze von 75 kPa gibt.

| Lebersteifigkeit | Anzahl | Mittelwert | Standardabweichung |
|---------------------|--------|------------|--------------------|
| Inflammationsgrad 0 | 10 | 14,09 | 22,67 |
| Inflammationsgrad 1 | 49 | 24,83 | 22,88 |
| Inflammationsgrad 2 | 13 | 27,46 | 24,52 |

| Test-Art | p-Wert | Test-alpha |
|----------------|--------|------------|
| Kruskal-Wallis | 0,04 | 0,05 |

Abbildung 4.15 – (Tabelle) Lebersteifigkeit vs. Inflammationsgrad (nach Biopsie)

An Abbildung 4.15 ist anhand der Mittelwerte deutlich zu erkennen, dass, sofern eine Inflammation in der Biopsie beschrieben wurde, dies mit höheren LSM-Werten einherging. So lag der Mittelwert in Gruppe 0 bei etwa 14kPa, in Gruppen 1 und 2 lagen die Mittelwerte bei etwa 24 und 27kPa. Der zu den Messungen durchgeführte Kruskal-Wallis-Test zeigte hier signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Aus Abbildung 4.11 ist zu entnehmen, dass der in der Biopsie festgestellte Steatosegrad mit einer Korrelation von 0,02 bei einem nicht signifikanten p-Wert von 0,81 in keinem linearen Zusammenhang zur Lebersteifigkeit steht. Unsere Messungen sind im folgendem Graphen aufgetragen.

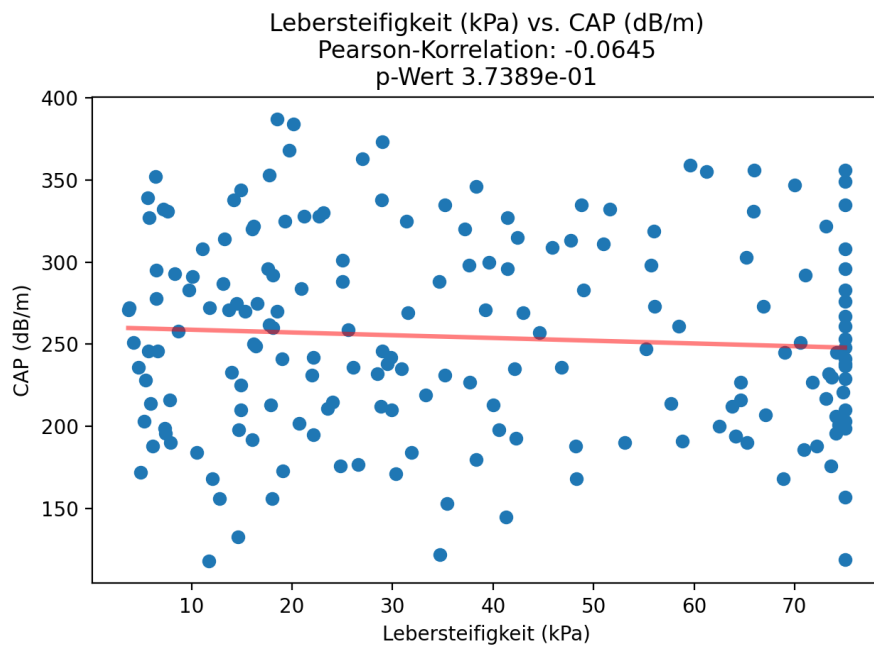


Abbildung 4.16 - Lebersteifigkeit vs. CAP

Die in Abbildung 4.11 und Abbildung 4.16 angegebene Pearson-Korrelation von -0,06 zeigt, dass keine lineare Beziehung zwischen den beiden Variablen LSM und CAP besteht. Der p-Wert von 0,37 gibt an, dass die Korrelation zwischen den beiden Variablen nicht statistisch signifikant ist.

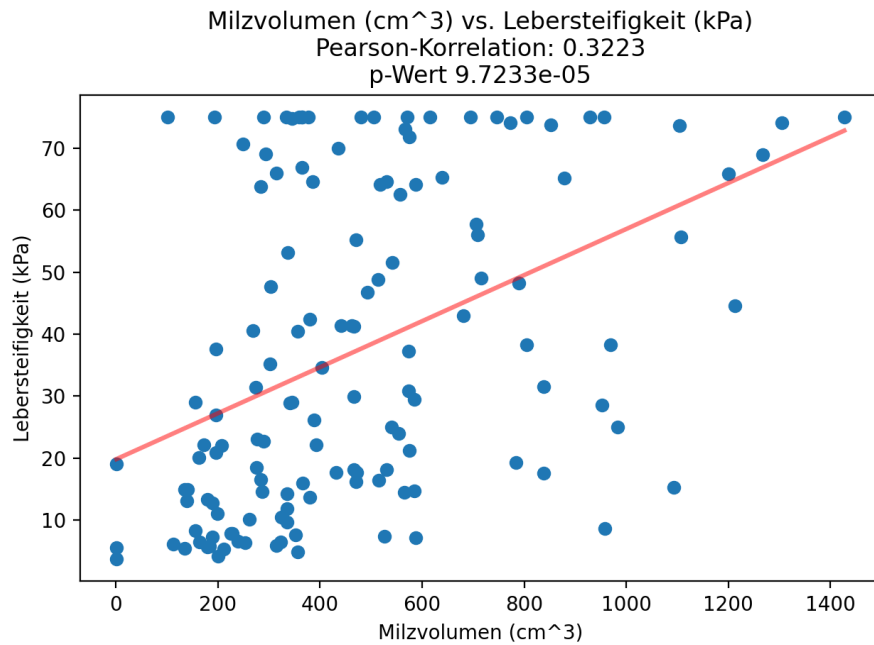
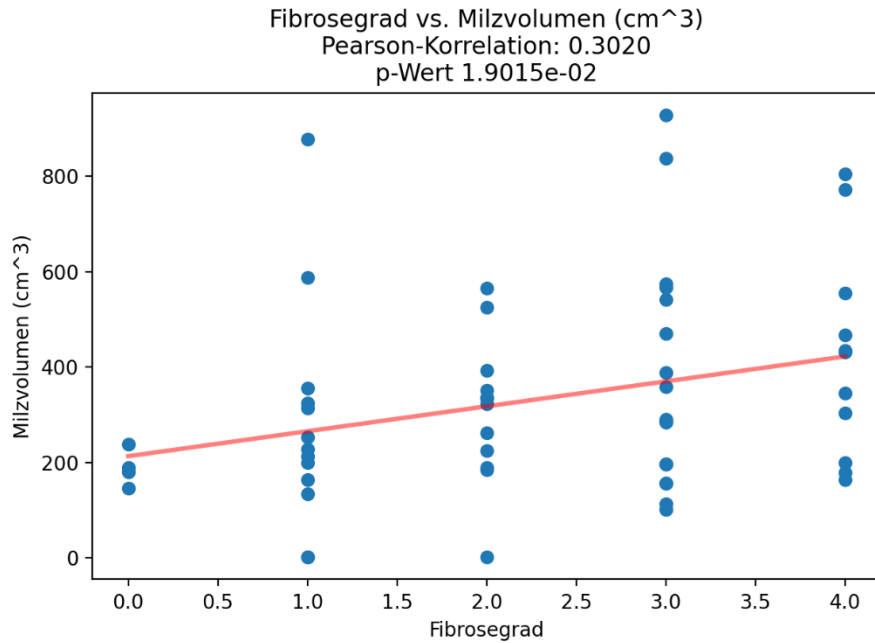
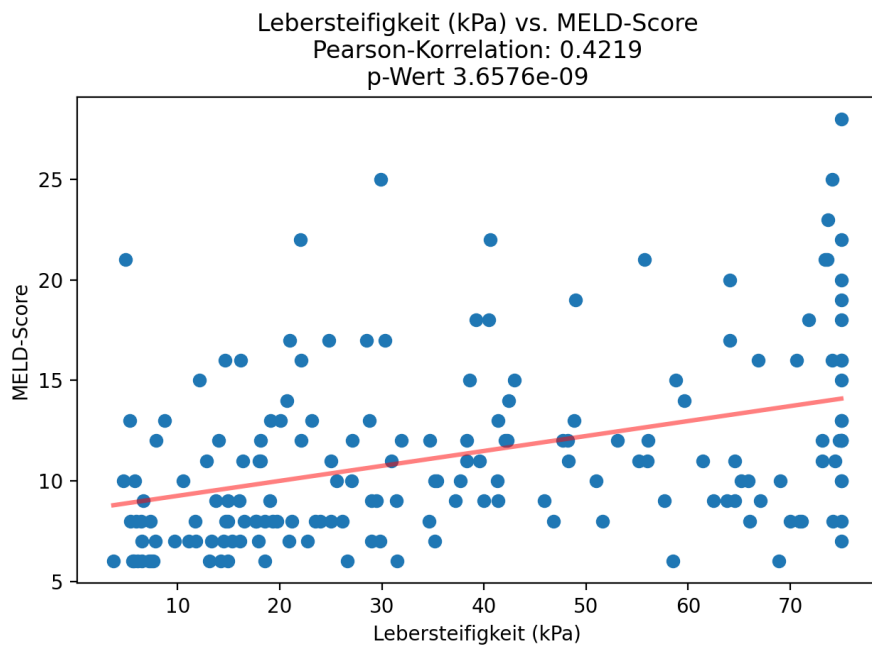


Abbildung 4.17 - Lebersteifigkeit vs. Milzvolumen

In Abbildung 4.11 ist außerdem zu erkennen, dass eine deutliche positive Korrelation (Pearson-Korrelation von 0,32) zwischen Leberelastizität und Milzvolumen besteht. Ebenso wird deutlich, dass diese mit einem p-Wert von unter 0,01 statistisch signifikant ist. Die einzelnen Messwerte sind in Abbildung 4.17 mit zugehöriger Regressionslinie eingezeichnet.



Die obenstehende Abbildung zeigt die Verteilung der Milzvolumina (in Kubikzentimeter) aufgetragen gegen die in der Biopsie ermittelten Fibrosegrade. Zu erkennen ist eine Pearson-Korrelation von 0,30 bei einem signifikanten p-Wert von <0,05



Die Korrelation zwischen MELD-Score und dem LSM-Wert beträgt unseren Ergebnissen nach 0,42. Dies deutet darauf hin, dass eine deutliche positive Beziehung zwischen den beiden Variablen besteht. Der p-Wert von kleiner als 0,01 zeigt, dass diese Korrelation statistisch signifikant ist. Steigende Werte der LSM gehen demnach wie in Abbildung 4.19 aufgetragen mit einem steigenden MELD-Score einher.

Wir konnten in unserer Studie bei unseren Probanden keine signifikante Korrelation zwischen der LSM und dem Geschlecht ($r=-0,06$; $p=0,33$), dem Alter ($r=0,02$; $p=0,72$), dem BMI ($r=0,02$; $p=0,68$) oder dem Vorhandensein eines Diabetes Mellitus Typ 2 ($r=-0,06$; $p=0,36$) feststellen.

5 Diskussion

5.1 Limitierungen

Unsere Studie war an die Leber- und Infektionsambulanz der Universitätsmedizin Mainz angegliedert und wurde unizentrisch mit einer vergleichsweise kleinen Anzahl von Probanden durchgeführt. Das Kollektiv bestand ausschließlich aus Patienten, die aufgrund einer chronischen Lebererkrankung in der Leberambulanz behandelt wurden. Dies führte zu einer starken Vorselektion unserer Patientengruppe, so dass die Ergebnisse nicht direkt auf die gesunde Gesamtbevölkerung übertragen werden können. Das Durchschnittsalter der untersuchten Population lag bei etwa 56 Jahren. Laut den Daten des Barmer Instituts für Gesundheitsforschung liegt der Hauptanteil der Patienten mit chronischen Lebererkrankungen in Deutschland zwischen 60 und 85 Jahren (179), woraus sich ergibt, dass unser Kollektiv im Durchschnitt unterhalb dieses Wertes lag. Insbesondere war das Alter der Patienten ohne Leberfibrose (F0) mit 40 Jahren deutlich niedriger als der Durchschnitt unseres Gesamtkollektivs sowie des Bundesdurchschnitts. In Bezug auf das Geschlecht waren etwa 62% der Probanden in unserer Kohorte männlich, während der Bundesdurchschnitt laut dem statistischen Bundesamt bei etwa 49% männlichen Personen und 51% weiblichen Personen liegt (20). Somit entspricht unsere Gruppe nicht dem Verhältnis in der Gesamtbevölkerung. Auch die Verteilung bezüglich des Body-Mass-Index (BMI) und der Vorerkrankung Diabetes mellitus Typ 2 wies Ungleichheiten auf. Unsere Daten deuten jedoch darauf hin, dass diese beiden Variablen in keinem signifikanten Zusammenhang mit den von uns untersuchten Kriterien stehen.

In der untersuchten Population zeigt sich eine ungleiche Verteilung der Fibrose-Stadien von Grad 0 bis 4. Während die Anzahl der Patienten mit bioptisch bestätigtem Fibrosegrad in den Gruppen 1 bis 4 zwischen 15 und 23 liegt, sind in der Gruppe mit Grad 0 lediglich vier Patienten vertreten. Diese geringe Zahl stellt eine erhebliche Einschränkung für statistische Analysen dar. Ein möglicher Grund für die auffallend niedrige Anzahl an Patienten in dieser Gruppe ist wahrscheinlich, dass invasive Leberbiopsien bei Personen mit einer weniger ausgeprägten Krankengeschichte seltener durchgeführt werden. Da viele Lebererkrankungen heutzutage auch ohne Biopsie diagnostiziert werden können, erfolgt eine Biopsie oft nur bei unklaren oder

sich verschlechternden Krankheitsverläufen. Daher sind diese Patienten in unserer Untersuchung weniger häufig vertreten.

In Untersuchungen durch Kjærgaard et al. wurde aufgezeigt, dass elastographische Werte durch eine Mahlzeit innerhalb der letzten drei Stunden beeinflusst werden konnten (180). In unseren Berechnungen wurde jedoch nicht explizit berücksichtigt, ob die Patienten nüchtern zur Untersuchung erschienen oder wieviel Zeit seit der letzten Nahrungsaufnahme vergangen war.

Ultraschalluntersuchungen sind grundsätzlich anfällig für ein hohes Maß an Variabilität der Messungen und Untersucherabhängigkeit. Unsere Ultraschallmessungen erfolgten durch bis zu sieben verschiedene Mitarbeiter der Leberambulanz. Hierzu gehörten sowohl Mitglieder der Ärzteschaft als auch (zu weit höheren Anteilen) Doktoranden. Um die daraus resultierenden Fehlerquellen zu minimieren und ein möglichst hohes Maß an Reproduzierbarkeit zu ermöglichen, durchliefen alle Untersucher eine Schulung durch die Firma Echosens und alle Untersuchungsabläufe wurden standardisiert durchgeführt. Um möglichst valide Ergebnisse zu erhalten, wurden hierzu mindestens 20 Einzelmessungen durchgeführt und ein IQR/Median von unter 30% angestrebt.

5.1.1 Milzelastizität

Die in unserer Studie gemessenen und in Abbildung 4.3 aufgetragenen Ergebnisse zeigen bei einer signifikanten Korrelation von 0,47 eine deutliche lineare Verbindung von Lebersteifigkeit und Milzelastizität. Bei einer Steigerung der Lebersteifigkeit kommt es demnach zu einer linearen Erhöhung der Steifigkeit der Milz. Peng et al. zeigten anhand der TE eine positive lineare Pearson-Korrelation zwischen Leber- und Milzsteifigkeit von $r=0,65$ bei einem p-Wert von $<0,01(159)$. Wir konnten in unserer Studie ähnliche Ergebnisse aufzeigen. Anhand der MRE konnten Talwalkar et al. in ihrer Studie bei der Untersuchung von Milz und Leber ebenfalls eine deutliche Verbindung zwischen diesen Variablen feststellen (181). Sie fanden eine signifikante lineare Korrelation zwischen den Leber- und Milzsteifigkeitswerten mit einem p von <0.001 . ($r^2 = 0.75$). Eine Studie unter Obrzut et al. an 100 jungen und körperlich gesunden Probanden wiederum zeigte keine signifikante Korrelation zwischen

Milzsteifigkeit und Lebersteifigkeit anhand der Methode der MRE. Sie errechneten für diese Kohorte eine Spearman-Korrelation von 0,01 bei einem p-Wert von 0,95 für die Elastizitätswerte von Milz und Leber (182). Ein entscheidender Unterschied der beiden Studien könnte darin bestehen, dass bei Obrzut et al. ausschließlich junge und gesunde Probanden untersucht wurden. Die durchschnittliche Lebersteifigkeit lag bei Talwalkar et al bei 8,3kPa, bei Obrzut et al lag diese bei unter 3kPa, auch die durchschnittliche Milzsteifigkeit wies große Unterschiede auf. Sie lag bei Talwalkar et al. bei 19,6kPa, bei Obrzut et al. lag sie bei 5,09kPa. Es bestanden demnach relevante Unterschiede in den untersuchten Populationen der beiden Studien. So konnte eine signifikante Korrelation zwischen Leber- und Milzsteifigkeit festgestellt werden, sofern die Patienten an einer chronischen Lebererkrankung litten. Die Kohorte unserer Studie ist in diesem Aspekt eher mit der von Talwalkar vergleichbar.

In unserer Studie konnten wir durch eine Pearson-Korrelation von $r=0,33$ und einem p-Wert $<0,01$ nachweisen, dass eine lineare Beziehung zwischen dem Fibrosegrad der Leber, der in der Biopsie festgestellt wurde, und der Elastizität der Milz besteht. Die validierte Methode der transienten Elastographie (TE) hat nicht nur in unserer Untersuchung signifikante Ergebnisse erbracht. Nach Hu et al. zeigte die SSM in der Vorhersage von Leberfibrosegraden eine ähnliche diagnostische Genauigkeit wie die LSM (183). Die Ergebnisse dieser Studien deuten darauf hin, dass die Steifigkeit der Milz und der Leber eng miteinander verknüpft sind und beide Parameter sich in Abhängigkeit von der Schwere der Leberfibrose verändern. Die starke positive Korrelation zwischen der Milz- und Lebersteifigkeit, die von Hu et al. ermittelt wurde (Pearson $r=0,810$), lässt darauf schließen, dass die Steifigkeit der Milz bei fortschreitender Leberschädigung signifikant ansteigt. Zudem unterstützt die statistisch signifikante Korrelation zwischen der Milzsteifigkeit und den verschiedenen Fibrosestufen (Spearman $r=0,833$) die Annahme, dass die Milzsteifigkeit ein vielversprechender Indikator für das Fortschreiten der Leberfibrose ist. Die Auswertung der ROC-Kurven von Hu et al. zeigt, dass die Milzsteifigkeit eine hohe diagnostische Genauigkeit besitzt, um verschiedene Stadien der Leberfibrose zu erkennen. Mit Werten von 0,902 bis 0,983 in den ROC-Analysen sind die Flächen unter den Kurven (AUC) hinreichend hoch, um die Milzsteifigkeit als verlässlichen Test zur Beurteilung der Fibrose zu betrachten. Es ist ebenfalls wichtig zu beachten, dass die Unterschiede zwischen den AUC-Werten der Milz- und Lebersteifigkeit statistisch nicht

signifikant waren, was darauf hindeutet, dass beide Parameter ähnlich gut in der Differenzierung der Fibrosestufen sind (183). Zusammengefasst unterstützen diese Ergebnisse unsere Hypothese, dass die durch TE ermittelte Milzsteifigkeit ein wertvolles ergänzendes diagnostisches Werkzeug zur Beurteilung des Fortschreitens der Leberfibrose darstellt. Ye et al. kamen bei ihren Untersuchungen mittels acoustic-radiation-force-impulse-Methode (ARFI) zu ähnlichen Ergebnissen (169). Sie fanden eine signifikante Spearman-Korrelation von 0.76 bei einem p-Wert von $<0,001$ für die Variablen Milzsteifigkeit und Fibrosegrad. Auch Cheng et al. zeigten anhand der MRE eine lineare Korrelation zwischen Fibrosestadium und Milzelastizität mit einem Pearson Korrelationskoeffizienten von $r=0,63$ und einem p-Wert von <0.001 (154). Aus der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich schließen, dass die drei Parameter SSM, LSM und Fibrosegrad stark miteinander in Verbindung stehen. In Kombination dieser nicht-invasiven Verfahren ist die Biopsie in Bezug auf die Beurteilung der Fibrose gegenüber diesen nicht im Vorteil.

Wir konnten im Rahmen unserer Studie keine lineare Korrelation zwischen dem in der Biopsie festgestellten Grad der Inflammation der Leber und einer Veränderung der SSM herstellen. Dennoch deuten die Daten und Grafiken auf eine mögliche Tendenz oder erkennbare Abhängigkeit hin (siehe Abbildung 4.7 und Abbildung 4.8). Auch ANOVA und Kruskal-Wallis-Test konnten keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen entdecken. Mögliche Erklärungen dafür könnten sein, dass in der Tat keine wesentlichen Unterschiede existieren, dass die Variabilität innerhalb der Gruppen zu hoch ist, oder die Stichprobengröße zu gering war. Auch Karagiannakis und Stefanaki entdeckten zwischen SSM und Inflammationsgrad keine Abhängigkeiten (184). Im Rahmen einer Studie an Patienten mit einer Auto-immun-Hepatitis (AIH), kamen Janik et al. zu dem Schluss, dass die ermittelten SWE-Werte deutlich mit Surrogat-Parametern (ALT und IgG) einer aktiven Hepatitis korrelierten. Dies traf allerdings nur bei Elastizitätsmessungen der Leber und nicht der Milz zu. Im Vergleich mit den Leberbiopsien der jeweiligen Patienten kamen sie zu dem Ergebnis, dass die Leber-SWE, nicht aber die Milz-SWE mit den histopathologischen Bild der Inflammation übereinstimmten (185). Wir kamen bei unserer Studie zu ähnlichen Ergebnissen (s. 4.3 und 5.2.2).

In Bezug auf die bioptisch gesicherten Steatosegrade der Leber und der ermittelten SSM-Werte unserer Patienten kamen wir zu einer Pearson-Korrelation von 0,02. Der

dazugehörige p-Wert von 0,82 zeigt, dass die angegebene, kaum vorhandene, Korrelation nicht signifikant ist. Dies deutet darauf hin, dass keine lineare Beziehung zwischen der Milzelastizität und dem Steatosegrad der Leber existiert, bzw. eine Verbindung aus unseren Ergebnissen nicht zu erkennen ist. Hiernach hat der Grad der Steatose keinen oder keinen erkennbaren Einfluss auf die Elastizität der Milz. In verschiedenen Tierexperimenten durch Madir et al. kamen in der Vergangenheit Hinweise darüber auf, dass der portal-venöse Druck bereits in frühen Stadien einer MASLD auch ohne fibröse Veränderungen des Lebergewebes ansteigen kann (186). Hierbei wurde vermutet, dass Ansammlungen von verfetteten und ballonierten Hepatozyten den Blutfluss bereits in den Sinusoiden beeinträchtigen und es durch die entstehenden Scherkräfte zu Störungen der Mikrozirkulation kommt (187-189). Eine Veränderung der Milzelastizität ausschließlich aufgrund von zellulärem Fett in der Leber ließ sich durch unsere Daten nicht erkennen.

In unserer Studie gelangten wir zu dem Ergebnis, dass zwischen der Milzelastizität und dem Milzvolumen eine lineare Korrelation besteht. Unsere Messungen ergaben einen Pearson-Koeffizienten von 0,27 mit einem p-Wert unter 0,01. Dies lässt darauf schließen, dass die Milzgröße tendenziell mit der Elastizität der Milz korreliert, wobei größere Milzvolumina mit höheren SSM-Werten assoziiert sind. Dieser Zusammenhang wurde bereits in anderen Untersuchungen bestätigt. So berichteten Peng et al. in ihren Studien mit der transiente Elastographie von einem Pearson-Koeffizienten von 0,453 und einem p-Wert von unter 0,01 (159). Ähnliche Ergebnisse konnten auch von Cheng et al. anhand der MRE nachgewiesen werden. Hierbei zeigten sich SSM und Milzvolumen durch eine Veränderung in Lebersteifigkeit und Fibrosegrad in ähnlichem Maße beeinflusst (154). Dies deutet darauf hin, dass Milzvolumen und Milzelastizität miteinander verknüpft sind und beide von Faktoren wie der Lebersteifigkeit betroffen sind.

In unseren Berechnungen ergab sich eine Korrelation von 0,26 zwischen dem MELD-Score und der SSM, was auf eine positive Beziehung zwischen diesen beiden Variablen hinweist. Der p-Wert von unter 0,01 belegt, dass diese Korrelation statistisch signifikant ist. Somit ermöglicht die SSM in unserer Studie eine gewisse Einschätzung der Mortalität bei Patienten. Karagiannakis et al. untersuchten im Jahr 2023, inwiefern die SSM mit der Vorhersage eines Ereignisses wie dem Versterben oder Lebertransplantation zusammenhängt. Sie fanden heraus, dass die AUROC der SSM

zur Vorhersage von Tod oder Lebertransplantation innerhalb des nachfolgenden Jahres 0,72 betrug ($p = 0,006$). Der negativ prädiktive Wert lag bei 95% für den Grenzwert von 38,8kPa. Sofern es sich bei den Patienten um Hochrisikopatienten handelte, stieg die Leistung der SSM für die Vorhersage auf eine AUROC von 0,80 ($P < 0,001$). In der Studie verstarb im ersten Jahr der Nachbeobachtung einer von sechsundzwanzig Hochrisikopatienten mit einer SSM von unter 38,8 kPa (190). In einer multivariaten Analyse durch Takuma et al. sagte die Milzsteifigkeit unter den untersuchten Parametern SSM, LSM und MELD-Score mit größter Genauigkeit die Mortalität und das Risiko einer Dekompensation voraus (191). Die SSM lässt hiernach als nicht-invasives Verfahren eine gute Einschätzung über die Gefährdung der Patienten zu. Eine hohe Milzsteifigkeit spricht für ein höheres Risiko von negativen Leberereignissen. So kann die SSM genutzt werden, Risiko-Patienten frühzeitig zu identifizieren und einer angemessenen Therapie zuzuführen.

5.1.2 Lebersteifigkeit

Im Rahmen unserer Studie beschäftigten wir uns auch mit dem Parameter der Lebersteifigkeit. Anhand unserer Berechnungen konnten wir aufzeigen, dass zwischen den verschiedenen Fibrosegraden deutliche Sprünge der LSM zu erkennen sind (s. Abbildung 4.11 und Abbildung 4.12). Unsere Ergebnisse zeigten, dass eine starke lineare Korrelation zwischen LSM und Fibrosegrad besteht (Pearson-Korrelation von $r=0,60$ und p -Wert von $<0,01$). Auch nach Eddowes et al. besteht bei der LSM-Messung anhand der TE eine deutliche Korrelation zwischen LSM und Fibrosegrad der Leber. Sie konnten die Leber anhand der LSM-Ergebnisse mit AUROC-Werten zwischen 0,77 und 0,89 in die verschiedenen Fibrosegrade F0 bis F4 einteilen (141, 192). Auch die MRE zeigt nach Cheng et al. eine gute Leistung bei der Bestimmung des Leberfibrosestadiums. So wies die Lebersteifigkeit in Ihrer Studie eine starke Pearson-Korrelation ($r = 0,72$) mit dem histopathologischen Leberfibrosestadium auf (154). Unsere Ergebnisse stimmen in dieser Hinsicht mit den Befunden von Cheng et al. überein. Es wurde festgestellt, dass eine ausgeprägte Vernarbung der Leber, wie sie bioptisch erfasst wurde, mit einem Anstieg der Lebersteifigkeit einhergeht.

Unsere Berechnungen zeigten mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von $r=0,15$ und einem p -Wert von 0,19 keine signifikante lineare Korrelation von

Inflammationsgrad und Lebersteifigkeit. Bei weiterer Betrachtung durch den Kruskal-Wallis Test ließen sich dennoch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen identifizieren. So kamen wir zu dem Schluss, dass sich die Gruppen zwar unterschieden, allerdings große Überlappungen in den LSM-Werten der Inflammationsgrade 1 und 2 bestanden. Dies fiel bei unserer relativ kleinen Gruppenstärke relevant ins Gewicht. Interessant ist, dass Huang et al. in Ihrer Studie aus dem Jahre 2023 zu anderen Ergebnissen kamen. Sie entdeckten eine starke lineare Korrelation zwischen gemessener LSM und ermitteltem Inflammationsgrad ($r=0,458$, $p<0,001$). Sie waren sogar in der Lage, anhand der LSM Cut-Off-Werte zu definieren, um eine schwere von einer leichten Inflammation zu unterscheiden (193). Huang et al. hatten in ihrer Studie mit 439 Patienten deutlich mehr Individuen als wir untersucht. Ihre Studie unterschied sich auch insofern von unserer, dass sie in Ihrer Kohorte ausschließlich Patienten mit einer chronischen Hepatitis B Erkrankung eingeschlossen hatten. In unserer Kohorte hatten wir jedoch nicht nach Ätiologie selektiert und berücksichtigten unterschiedlichste Erkrankungen der Leber. Möglicherweise kamen wir aufgrund dessen zu anderen Ergebnissen.

In unserer Studie konnten wir keine Korrelation zwischen dem gemessenen LSM-Wert und dem in der Biopsie ermittelten Steatosegrad der Leber feststellen. Die LSM lässt anhand unserer Ergebnisse also keine direkten Rückschlüsse auf die Verfettung der Leber zu. Auch die CAP-Messung zeigte keine signifikanten Verbindungen zur LSM (s.4.3). Auch Xie et al. konnten in Ihrer Meta-Analyse mit 6792 eingeschlossenen Patienten keine lineare Korrelation zwischen LSM und Steatosegrad feststellen ($p = 0,263$) (194). Oeda et al. kamen zu dem Schluss, dass die Messung des CAP-Wertes ausschließlich mit den BMI-Werten und dem Steatosegrad assoziiert ist. Eine Korrelation zwischen LSM und CAP konnten Sie in Ihrer Analyse ebenfalls nicht identifizieren (195). Unsere Ergebnisse lassen sich in diese Studienergebnisse einreihen. Hiernach spricht eine stärkere Verfettung der Leber nicht direkt für eine Steigerung der Lebersteifigkeit. So führt eine starke Einlagerung von Fett in der Leber wie bei der MASLD zweifellos zu Parenchymschäden welche in eine Fibrose münden können, allerdings scheint das reine Vorhandensein einer Steatose nicht direkt Einfluss auf die Lebersteifigkeit zu haben.

Cheng et al. untersuchten den Zusammenhang von Milzvolumen und LSM anhand der MRE. Sie fanden heraus, dass eine Splenomegalie bei Patienten mit chronischen

Lebererkrankungen weit verbreitet war. Sie stellten zudem fest, dass es bei zunehmender Leberfibrose direkt zu einem Anstieg des Milzvolumens kam (154). In einer darauffolgenden Studie konnten Cheng et al. aufzeigen, dass anhand des Milzvolumens eine ungefähre Abschätzung des Fibrosegrades der Leber möglich war (AUC von 0.697 $p < 0,05$) (196). In unserer Studie konnten wir mit einer Pearson-Korrelation von $r=0,32$ ($p<0,01$) wie Cheng et al. eine lineare positive Korrelation zwischen gemessenem Milzvolumen und Lebersteifigkeit aufzeigen. Ebenfalls konnten wir eine lineare Korrelation zwischen dem Fibrosegrad der Leber und dem Milzvolumen feststellen. Eine Vernarbung im Leberparenchym führt demnach zu einer Vergrößerung der Milz. Ob es hierdurch im Milzgewebe zu zellulären Veränderungen wie einer Fibrosierung kommt, können wir durch unsere Studie nicht beurteilen.

In Bezug auf den MELD-Score und die Lebersteifigkeit zeigte sich in unserer Studie eine starke lineare signifikante Korrelation ($r=0,42$; $p<0,01$). Der MELD-Score gilt nach Ruf et al. als ein Maß für die Stoffwechselfunktion der Leber (s.2.4.2) (90). Demnach zeigen unsere Ergebnisse, dass eine steigende Lebersteifigkeit mit einer steigenden Leberinsuffizienz einhergeht. Aus dieser Vermutung kamen Pérez-Latorre et al. bei ihrer Studie betreffend der LSM zu einer AUROC von 0,618 für die Vorhersage einer tödlichen Leberdekompensation (197). In Ihrer Studie war die LSM anhand der TE jedoch das unsicherste Werkzeug zur Identifikation von Risikopatienten. Im Vergleich hierzu zeigten Karagiannakis et al. für die SSM eine AUROC von 0,72 für die Vorhersage einer tödlichen Leberdekompensation (s.5.2.1)(190). Die SSM ist hierfür demnach die überzeugendere Methode.

6 Schlussfolgerungen

Allgemeine Hinweise

In der vorliegenden Dissertation wurden die LSM, die SSM und die histologische Untersuchung von Leberbiopsien verglichen und die Relevanz für die zukünftige Betreuung von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen diskutiert. Hierfür wurden 196 Patienten in der 1. Medizinischen Klinik der Unimedizin Mainz untersucht, davon wurden 73 zusätzlich biopsiert. Die Elastographischen Untersuchungen wurden mithilfe des Fibroscan 630 Expert durchgeführt. Die Ätiologien der Lebererkrankungen bei den untersuchten Patienten unterschieden sich stark. Den größten Anteil machten bei unseren Probanden Alkohol- und der MASLD-bedingte Lebererkrankungen aus.

Lebersteifigkeitsmessung anhand der TE

Die Lebersteifigkeitsmessung anhand der TE (LSM) präsentierte sich als einfaches, schnelles und nicht-invasives Verfahren, um eine Leberfibrose und Zirrhose einzuschätzen. Die nicht-invasiven Verfahren zur Untersuchung der Leber nutzen bei der Untersuchung im Vergleich zur Biopsie einen deutlich größeren Anteil des Parenchyms. Das Risiko eines Stichprobenfehlers, der bei der Leberbiopsie einen großen Nachteil darstellt, wird hierdurch immens verringert. Konsistent mit früheren Studien zeigte unsere Studie, dass die LSM signifikant mit einer Leberfibrose und einigen anderen Parametern zusammenhängt. Die Milzelastizitätsmessung durch die TE (SSM) zeigte sich ebenfalls als gutes nicht-invasives Verfahren zur Beurteilung der Folgen einer chronischen Lebererkrankung.

Leber- bzw. Milzsteifigkeit und Leberfibrose

Unsere Untersuchungen zeigen, dass die Lebersteifigkeit linear mit dem Fibrosegrad korreliert. Je höher der Grad des fibrösen Umbaus, desto steifer die Leber. Die Ergebnisse unserer Studie lassen außerdem vermuten, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Leberfibrose und Milzsteifigkeit besteht. Noxen auf das Leberparenchym sorgen für einen fibrösen Umbau der Leber. Hierdurch wird der Blutdurchfluss reduziert, dies führt wiederum zu einem Anstieg des Portaldrucks. Dieser fortgeleitete Druckanstieg führt zu einer Splenomegalie und einer erhöhten Steifigkeit der Milz. Ein Schaden im Leberparenchym führt somit bei steigender

Vernarbung zu einer Steigerung der Milzelastizität. Wir konnten zeigen, dass sich anhand der Milzelastizität eine Bewertung des Schweregrades des Leberschadens treffen lässt.

Anhand unserer Ergebnisse und im Vergleich mit aktueller Literatur kamen wir zu dem Schluss, dass sich ein inflammatorischer Prozess im Leberparenchym zwar in der Elastizität der Leber zeigt und hier zu einer Steigerung der LSM führt, sich jedoch unseren Erkenntnissen zufolge nicht in der Elastizität der Milz widerspiegelt. Die Steatose der Leber betreffend fanden wir heraus, dass der bioptisch bestimmte Grad der Steatose nicht mit der Elastizität der Leber korreliert. Ebenso konnten wir keine Korrelation zwischen dem Grad der Steatose und der Elastizität der Milz feststellen. Wir konnten in unserer Studie bei unseren Probanden keine signifikanten Korrelationen zwischen LSM bzw. SSM und dem Geschlecht, dem Alter, dem BMI oder dem Vorhandensein eines Diabetes Mellitus Typ 2 feststellen. Dies bedeutet, dass sowohl LSM als auch SSM gute Verfahren sind, die sich weitestgehend unabhängig von diesen Parametern präsentieren. Die Ergebnisse unserer Studie zeigten weiter eine gute Korrelation zwischen SSM und MELD-Score. Anhand der SSM können hierdurch Risikopatienten frühzeitig identifiziert und einer angepassten Therapie zugeführt werden. Im Vergleich zur aktuellen Literatur zeigte sich, dass die SSM der LSM in diesem Punkt überlegen ist. So zeigte die SSM in anderen Studien sehr gute Ergebnisse in Bezug auf die Identifikation einer Portalen Hypertension. Auch das Risiko von Komplikationen dieser Portalen Hypertension ließ sich anhand der nicht-invasiven SSM abschätzen. Es ist zu vermuten, dass die Position der SSM in Zukunft unter diesem Aspekt weiter durch Studien gestärkt wird.

Der weitere Ausblick

Im Laufe der Zeit führten viele wissenschaftliche Studien dazu, dass für die LSM und die SSM immer mehr Grenzwerte definiert werden konnten, bei denen mit verbesserter Sicherheit viele Aussagen einer Biopsie bestätigt oder sogar vorhergesagt werden konnten. Die Ergebnisse unserer Studie deuten darauf hin, dass eine Kombination verschiedener nicht-invasiver Methoden die meisten Informationen, die in der Vergangenheit durch eine Leberbiopsie gewonnen wurden, ebenfalls liefern kann, und zwar patientenfreundlicher, kostengünstiger, weniger stichprobenanfällig und weniger gesundheitsgefährdend. Hierdurch können diese Verfahren dazu beitragen, den

Bedarf an invasiven Verfahren zu reduzieren, ersetzen könne sie eine Biopsie bisher jedoch nicht. Die SSM stellt ein relativ neues Verfahren dar, das weiterer präziser und umfassender Untersuchungen bedarf. Dennoch herrscht Einigkeit darüber, dass es bereits jetzt ein vielversprechendes Potential aufweist. Mit der Integration der SSM in die aktuellen Baveno-Kriterien ist die Messung der Milzsteifigkeit inzwischen ein unverzichtbarer Bestandteil des Therapiemonitorings von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen.

7 Literaturverzeichnis

1. Zubieta-Rodríguez R, Gómez-Correa J, Rodríguez-Amaya R, Ariza-Mejia KA, Toloza-Cuta NA. Hospital mortality in cirrhotic patients at a tertiary care center. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82(3):203-9.
2. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(12):2650-66.
3. Tannapfel A, Klöppel G. Pathologie : Leber, Gallenwege und Pankreas. In: Tannapfel A, Klöppel G, editors. *Pathologie.* 3rd ed. 2020 ed. Berlin, Heidelberg2020.
4. Effertz T. Die volkswirtschaftlichen Kosten von Alkohol- und Tabakkonsum in Deutschland. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen: DHS Jahrbuch Sucht 2020 Lengerich: Pabst Science Publishers.; 2020.
5. Bundesgesundheitsministerium. Alkoholkonsum in Deutschland 2022 [<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/a/alkohol.html>]. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/a/alkohol.html>.
6. Koch-Institut R. Virushepatitis B und D im Jahr 2018. *Epidemiologisches Bulletin.* 2019.
7. STIKO. Ständige Impfkommission: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2025 2025; *Epid Bull* 2025;4:1- 75 | DOI 10.25646/12971.3.
8. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(4):793-801.
9. Bundesgesundheitsministerium. Vorsorgen mit dem Gesundheits-Check-up: BGM; 2022 [Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/checkup.html>].
10. Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol.* 2020;26(40):6111-40.
11. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1264-81.e4.
12. Lai M, Afdhal NH. Liver Fibrosis Determination. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(2):281-9.
13. de Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol.* 2008;32(6 Suppl 1):58-67.
14. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(40):6053-62.
15. Mazur R, Celmer M, Silicki J, Hołownia D, Pozowski P, Międzybrodzki K. Clinical applications of spleen ultrasound elastography - a review. *J Ultrason.* 2018;18(72):37-41.
16. Reiberger T. The Value of Liver and Spleen Stiffness for Evaluation of Portal Hypertension in Compensated Cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2022;6(5):950-64.
17. Herold G. *Innere Medizin 2023.* Berlin 2023.
18. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. *Physiologie des Menschen : mit Pathophysiologie.* In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, editors. Springer-Lehrbuch. 30th ed. 2007 ed. Berlin, Heidelberg2007.
19. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol.* 2017;27(21):R1147-r51.
20. Bundesamt S. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/deutsche-nichtdeutsche-bevoelkerung-nach-geschlecht-deutschland.html> 2025 [
21. Rocco A, Compare D, Angrisani D, Sanduzzi Zamparelli M, Nardone G. Alcoholic disease: liver and beyond. *World J Gastroenterol.* 2014;20(40):14652-9.
22. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(2):121-32.

23. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019;70(1):151-71.
24. Arning C. Klinikleitfaden Innere Medizin. In: Braun J, Dormann A, editors. *Klinikleitfaden.* 15. Auflage ed. München2022.
25. Schirmacher P, Fleig WE, Tannapfel A, Langner C, Dries V, Terracciano L, et al. [Bioptic diagnosis of chronic hepatitis. Results of an evidence-based consensus conference of the German Society of Pathology, of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases and of Compensated Hepatitis (HepNet)]. *Pathologe.* 2004;25(5):337-48.
26. Riemann JFea. Klassifikation und Pathologie. 2008 2014/04/25. In: *Gastroenterologie in Klinik und Praxis [Internet].* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-79954>.
27. Sanyal AJ, Foucquier J, Younossi ZM, Harrison SA, Newsome PN, Chan WK, et al. Enhanced diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in individuals with NAFLD using FibroScan-based Agile scores. *J Hepatol.* 2022.
28. Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, Bronte F, Boursier J, Elshaarawy O, et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol.* 2021;74(5):1109-16.
29. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959-74.
30. Jachs M, Hartl L, Simbrunner B, Bauer D, Paternostro R, Scheiner B, et al. The Sequential Application of Baveno VII Criteria and VITRO Score Improves Diagnosis of Clinically Significant Portal Hypertension. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022.
31. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2021;398(10308):1359-76.
32. Lackner K, Tannapfel A, Klöppel G. *Pathologie : Leber, Gallenwege und Pankreas.* In: Tannapfel A, Klöppel G, editors. *Pathologie.* 3rd ed. 2020 ed. Berlin, Heidelberg2020.
33. Gallegos-Orozco JF, Charlton MR. Alcoholic Liver Disease and Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2016;20(3):521-34.
34. Batra A, Müller CA, Mann K, Heinz A. Alcohol Dependence and Harmful Use of Alcohol. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(17):301-10.
35. Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K, Graphik, Text S. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie : Begründet Von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel.* Philadelphia, GERMANY: Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG; 2017.
36. Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hofmann FB, Graphik, Text S. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* Philadelphia, GERMANY: Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG; 2022.
37. Claus J, Fechner C, Zimpfer A, Erbersdobler A. *Kurs Spezielle Pathologie.* 1st ed. 2021 ed. Berlin, Heidelberg2021.
38. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):16.
39. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2014;384(9959):2053-63.
40. Oakes K. Hepatitis B: prevalence and pathophysiology. *Nurs Times.* 2014;110(7):12-6.
41. Rodrigo L. Hepatitis B and C. Erscheinungsort nicht ermittelbar2020.
42. Burns GS, Thompson AJ. Viral hepatitis B: clinical and epidemiological characteristics. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(12):a024935.
43. WHO. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. Department of Global HIV, Hepatitis and Sexually Transmitted, Infections Programme. 2024.
44. Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B Vaccines. *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl 2):S343-s51.
45. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2021;73 Suppl 1(Suppl 1):4-13.

46. Alqahtani SA, Buti M. COVID-19 and hepatitis B infection. *Antivir Ther.* 2020;25(8):389-97.
47. Li H, Yan L, Shi Y, Lv D, Shang J, Bai L, et al. Hepatitis B Virus Infection: Overview. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1179:1-16.
48. Gomaa A, Allam N, Elsharkawy A, El Kassas M, Waked I. Hepatitis C infection in Egypt: prevalence, impact and management strategies. *Hepat Med.* 2017;9:17-25.
49. Khatun M, Ray R, Ray RB. Hepatitis C virus associated hepatocellular carcinoma. *Adv Cancer Res.* 2021;149:103-42.
50. Adinolfi LE, Restivo L, Marrone A. The predictive value of steatosis in hepatitis C virus infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7(3):205-13.
51. Bhattacharjee C, Singh M, Das D, Chaudhuri S, Mukhopadhyay A. Current therapeutics against HCV. *Virusdisease.* 2021;32(2):228-43.
52. e.V. DL. Neue Fachbegriffe für Fettlebererkrankungen: Aus NAFLD wird MASLD 2023 [Available from: <https://www.leberhilfe.org/neue-fachbegriffe-fuer-fettlebererkrankungen-aus-nafld-wird-masld/>].
53. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2019;69(6):2672-82.
54. Schattenberg JM, Huber Y. Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung : Diagnostik und Therapie der NAFLD. In: Geier A, Canbay A, Lammert F, editors. 1st ed. 2022 ed. Berlin, Heidelberg2022.
55. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(9):851-61.
56. Geier A, Canbay A, Lammert F. Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung : Diagnostik und Therapie der NAFLD. In: Geier A, Canbay A, Lammert F, editors. 1st ed. 2022 ed. Berlin, Heidelberg2022.
57. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):901-10.
58. Di Ciaula A, Baj J, Garruti G, Celano G, De Angelis M, Wang HH, et al. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. A Never-Ending Bidirectional Cross-Talk. *J Clin Med.* 2020;9(8).
59. Heymann F, Tacke F. Immunology in the liver--from homeostasis to disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(2):88-110.
60. Tacke F, Weiskirchen R. An update on the recent advances in antifibrotic therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(11):1143-52.
61. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021;397(10290):2212-24.
62. Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2017;9(9).
63. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40.
64. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, Loomba R. Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials. *Hepatology.* 2018;68(2):763-72.
65. Wong VW, Adams LA, de Lédinghen V, Wong GL, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(8):461-78.
66. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N. Ability of Noninvasive Scoring Systems to Identify Individuals in the Population at Risk for Severe Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(1):200-14.
67. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology.* 2020;159(4):1290-301.e5.

68. Siddique O, Joseph-Talreja M, Yoo ER, Perumpail RB, Cholankeril G, Harrison SA, et al. Rising Rate of Liver Transplantation in the Baby Boomer Generation with Non-alcoholic Steatohepatitis in the United States. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(3):193-6.
69. Ferstl P, Trebicka J. Acute Decompensation and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Liver Dis*. 2021;25(2):419-30.
70. Hou W, Sanyal AJ. Ascites: diagnosis and management. *Med Clin North Am*. 2009;93(4):801-17, vii.
71. Rudler M, Mallet M, Sultanik P, Bouzbib C, Thabut D. Optimal management of ascites. *Liver Int*. 2020;40 Suppl 1:128-35.
72. Song DS. [Spontaneous Bacterial Peritonitis]. *Korean J Gastroenterol*. 2018;72(2):56-63.
73. Facciorusso A, Antonino M, Orsitto E, Sacco R. Primary and secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: current state of the art. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(8):751-9.
74. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):5-9.
75. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol*. 2020;73(6):1526-47.
76. Luedde T, Schwabe RF. NF- κ B in the liver--linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(2):108-18.
77. Nagaraju GP, Dariya B, Kasa P, Peela S, El-Rayes BF. Epigenetics in hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol*. 2022;86(Pt 3):622-32.
78. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus : LernAtlas der Anatomie. Stuttgart u.a.2022.
79. Zatloukal K, Schwab M, Denk H. Pathologie : Leber, Gallenwege und Pankreas. 3rd ed. 2020 ed. Berlin, Heidelberg2020.
80. Qi X. Portal Hypertension : Recent Advances. In: Qi X, editor. Erscheinungsort nicht ermittelbar2021.
81. Sarin SK. Non-cirrhotic portal fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17 Suppl 3:S214-23.
82. Ezhilarasan D. Endothelin-1 in portal hypertension: The intricate role of hepatic stellate cells. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020;245(16):1504-12.
83. Chougule A, Rastogi A, Maiwall R, Bihari C, Sood V, Sarin SK. Spectrum of histopathological changes in patients with non-cirrhotic portal fibrosis. *Hepatol Int*. 2018;12(2):158-66.
84. Dusaussey M. Etudes sur les varices de l'oesophage dans la cirrhose hepatique. Paris1877.
85. Pons M, Augustin S, Scheiner B, Guillaume M, Rosselli M, Rodrigues SG, et al. Noninvasive Diagnosis of Portal Hypertension in Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(4):723-32.
86. Gaspar R, Silva M, Cardoso P, Goncalves R, Andrade P, Macedo G. Spleen stiffness: a new tool to predict high-risk varices in cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(10):1840-6.
87. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;100(12):759-70.
88. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2877.
89. Gerbes PDAL. Lebertransplantierte Deutschland e.V. Leber Centrum München2024 [Available from: <https://lebertransplantation.eu/transplantation/vor-der-transplantation/untersuchung-und-auswahl-der-patienten-zur-lebertransplantation-meld-score/>].

90. Ruf A, Dirchwolf M, Freeman RB. From Child-Pugh to MELD score and beyond: Taking a walk down memory lane. *Ann Hepatol.* 2022;27(1):100535.
91. Becker L, Salameh W, Sferruzza A, Zhang K, ng Chen R, Malik R, et al. Validation of hepascore, compared with simple indices of fibrosis, in patients with chronic hepatitis C virus infection in United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(6):696-701.
92. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem.* 2005;51(10):1867-73.
93. Dobseu R, Nanfack A, Kowo M, Ambada G, Kamgaing R, Chenwi C, et al. Evaluation of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected individuals in Yaoundé, Cameroon: usefulness of APRI score in resource-constrained settings. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):758.
94. Rigor J, Diegues A, Presa J, Barata P, Martins-Mendes D. Noninvasive fibrosis tools in NAFLD: validation of APRI, BARD, FIB-4, NAFLD fibrosis score, and Hepamet fibrosis score in a Portuguese population. *Postgrad Med.* 2022;134(4):435-40.
95. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011;53(3):726-36.
96. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(2):518-26.
97. Schmid P, Bregenzler A, Huber M, Rauch A, Jochum W, Müllhaupt B, et al. Progression of Liver Fibrosis in HIV/HCV Co-Infection: A Comparison between Non-Invasive Assessment Methods and Liver Biopsy. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138838.
98. Rungta S, Kumari S, Verma K, Akhtar G, Deep A, Sr., Swaroop S. A Comparative Analysis of the APRI, FIB4, and FibroScan Score in Evaluating the Severity of Chronic Liver Disease in Chronic Hepatitis B Patients in India. *Cureus.* 2021;13(11):e19342.
99. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317-25.
100. Holmberg SD, Lu M, Rupp LB, Lamerato LE, Moorman AC, Vijayadeva V, et al. Noninvasive serum fibrosis markers for screening and staging chronic hepatitis C virus patients in a large US cohort. *Clin Infect Dis.* 2013;57(2):240-6.
101. Boursier J, Hagström H, Ekstedt M, Moreau C, Bonacci M, Cure S, et al. Non-invasive tests accurately stratify patients with NAFLD based on their risk of liver-related events. *J Hepatol.* 2022;76(5):1013-20.
102. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int.* 2021;41(2):261-70.
103. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007;46(1):32-6.
104. Nakano M, Murohisa T, Imai Y, Hiraishi H. [Validity of the NAFLD fibrosis score in a Japanese population]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2012;109(5):751-9.
105. Treeprasertsuk S, Björnsson E, Enders F, Suwanwalaikorn S, Lindor KD. NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World J Gastroenterol.* 2013;19(8):1219-29.
106. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol.* 2018;68(2):305-15.
107. Vali Y, Lee J, Boursier J, Spijker R, Löffler J, Verheij J, et al. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020;73(2):252-62.
108. Day JW, Rosenberg WM. The enhanced liver fibrosis (ELF) test in diagnosis and management of liver fibrosis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2018;79(12):694-9.

109. NHS. NICE guideline [NG49] Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management 06 July 2016 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng49>].
110. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495-500.
111. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449-57.
112. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, Curto TM, Lee WM, Ghany MG, et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(10):877-83.
113. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *British Society of Gastroenterology. Gut*. 1999;45 Suppl 4(Suppl 4):iv1-iv11.
114. Khalifa A, Rockey DC. The utility of liver biopsy in 2020. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(3):184-91.
115. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994;19(6):1513-20.
116. Suriawinata A, Thung SN. *Liver Pathology : An Atlas and Concise Guide*. New York, UNITED STATES: Springer Publishing Company, Incorporated; 2011.
117. Ferrell LD. Liver pathology. In: Ferrell LD, editor. *Consultant pathology series*. New York 2011.
118. Chowdhury AB, Mehta KJ. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. *Clin Exp Med*. 2023;23(2):273-85.
119. Schaff Z. [The value of liver biopsy in chronic hepatitis]. *Orv Hetil*. 2011;152(22):856-8.
120. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Mod Pathol*. 2007;20 Suppl 1:S3-14.
121. Butler DC, Lewin DN, Batalis NI. Differential Diagnosis of Hepatic Necrosis Encountered at Autopsy. *Acad Forensic Pathol*. 2018;8(2):256-95.
122. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
123. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289-93.
124. Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):16820-30.
125. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696-9.
126. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56(5):1751-9.
127. Bedossa P. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60(2):565-75.
128. Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2017;37 Suppl 1:85-9.
129. Nalbantoglu IL, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):9026-37.
130. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
131. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810-20.
132. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2016;22(32):7236-51.

133. Cho SW, Cheong JY. [Clinical application of non-invasive diagnosis for hepatic fibrosis]. *Korean J Hepatol.* 2007;13(2):129-37.
134. Stefanescu H, Marasco G, Calès P, Fraquelli M, Rosselli M, Ganne-Carriè N, et al. A novel spleen-dedicated stiffness measurement by FibroScan® improves the screening of high-risk oesophageal varices. *Liver Int.* 2020;40(1):175-85.
135. Tapper EB, Challies T, Nasser I, Afdhal NH, Lai M. The Performance of Vibration Controlled Transient Elastography in a US Cohort of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(5):677-84.
136. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008;48(5):835-47.
137. Sanyal AJ, Foucquier J, Younossi ZM, Harrison SA, Newsome PN, Chan WK, et al. Enhanced diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in individuals with NAFLD using FibroScan-based Agile scores. *J Hepatol.* 2023;78(2):247-59.
138. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(2):454-62.
139. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M, Boursier J, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut.* 2022;71(5):1006-19.
140. EASL G. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75(3):659-89.
141. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019;156(6):1717-30.
142. Echosens. Fibroscan Scoring Card 2023 [Available from: <https://digestivedashboard.nl/2020/06/06/fibroscan-scoring-card/>].
143. Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, et al. [S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease]. *Z Gastroenterol.* 2015;53(7):668-723.
144. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol.* 2017;66(5):1022-30.
145. Shao CX, Ye J, Dong Z, Li F, Lin Y, Liao B, et al. Steatosis grading consistency between controlled attenuation parameter and MRI-PDFF in monitoring metabolic associated fatty liver disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:20406223211033119.
146. Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, Casals G, Miquel R, Martínez SM, et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J Hepatol.* 2012;57(2):281-7.
147. Sporea I, Sirlu RL, Deleanu A, Popescu A, Focsa M, Danila M, et al. Acoustic radiation force impulse elastography as compared to transient elastography and liver biopsy in patients with chronic hepatopathies. *Ultraschall Med.* 2011;32 Suppl 1:S46-52.
148. Zhang D, Chen M, Wang R, Liu Y, Zhang D, Liu L, et al. Comparison of acoustic radiation force impulse imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(1):7-14.
149. Dong Y, Sirlu R, Ferraioli G, Sporea I, Chiorean L, Cui X, et al. Shear wave elastography of the liver - review on normal values. *Z Gastroenterol.* 2017;55(2):153-66.
150. Barr RG. Shear wave liver elastography. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(4):800-7.
151. Bauer DJ, Matic V, Mare R, Maiocchi L, Chromy D, Müllner-Bucsics T, et al. Point Shear Wave Elastography by ElastPQ for Fibrosis Screening in Patients with NAFLD: A Prospective, Multicenter Comparison to Vibration-Controlled Elastography. *Ultraschall Med.* 2023;44(2):169-78.
152. Demirtaş D, Ünal E, İdilman İ S, Akçören Z, Göktaş MA, Boyraz MS, et al. Magnetic resonance elastography in evaluation of liver fibrosis in children with chronic liver disease. *Insights Imaging.* 2023;14(1):39.

153. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(3):598-607.e2.
154. Cheng YW, Chang YC, Chen YL, Chen RC, Chou CT. Feasibility of measuring spleen stiffness with MR elastography and splenic volume to predict hepatic fibrosis stage. *PLoS One*. 2019;14(5):e0217876.
155. Morisaka H, Motosugi U, Ichikawa S, Nakazawa T, Kondo T, Funayama S, et al. Magnetic resonance elastography is as accurate as liver biopsy for liver fibrosis staging. *J Magn Reson Imaging*. 2018;47(5):1268-75.
156. Imajo K, Honda Y, Kobayashi T, Nagai K, Ozaki A, Iwaki M, et al. Direct Comparison of US and MR Elastography for Staging Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(4):908-17.e11.
157. Turco L, Garcia-Tsao G. Portal Hypertension: Pathogenesis and Diagnosis. *Clin Liver Dis*. 2019;23(4):573-87.
158. Ma X, Wang L, Wu H, Feng Y, Han X, Bu H, et al. Spleen Stiffness Is Superior to Liver Stiffness for Predicting Esophageal Varices in Chronic Liver Disease: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165786.
159. Peng W, Zhang XY, Li C, Wen TF, Yan LN, Yang JY. Spleen stiffness and volume help to predict posthepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(18):e15458.
160. Zoller H, Finkenstedt A. HVPG-Messung. *Der Gastroenterologe*. 2013;8(4):338-40.
161. Behari J. Spleen Stiffness Measurement in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease-Value Added or Work in Progress? *Dig Dis Sci*. 2024;69(4):1093-5.
162. Hasan I. Cirrhosis Management: Utilization and Optimizing Non-Invasive Tests in Portal Hypertension. *Acta Med Indones*. 2024;56(3):273-5.
163. Yoo JJ, Maeng SA, Chang Y, Lee SH, Jeong SW, Jang JY, et al. Enhancing liver cirrhosis varices and CSPH risk prediction with spleen stiffness measurement using 100-Hz probe. *Sci Rep*. 2024;14(1):13674.
164. Wang H, Wen B, Chang X, Wu Q, Wen W, Zhou F, et al. Baveno VI criteria and spleen stiffness measurement rule out high-risk varices in virally suppressed HBV-related cirrhosis. *J Hepatol*. 2021;74(3):584-92.
165. Nababan SHH, Aprilicia G, Akbar P, Kalista KF, Jasirwan COM, Kurniawan J, et al. Validation of Spleen Stiffness Measurement for Screening of High-risk Esophageal Varices Among Cirrhotic Patients in Indonesia: A Single-Center Cross-sectional Study. *Acta Med Indones*. 2024;56(3):276-81.
166. Colecchia A, Colli A, Casazza G, Mandolesi D, Schiumerini R, Reggiani LB, et al. Spleen stiffness measurement can predict clinical complications in compensated HCV-related cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2014;60(6):1158-64.
167. Marasco G, Colecchia A, Colli A, Ravaioli F, Casazza G, Bacchi Reggiani ML, et al. Role of liver and spleen stiffness in predicting the recurrence of hepatocellular carcinoma after resection. *J Hepatol*. 2019;70(3):440-8.
168. Patel K, Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Rep*. 2020;2(2):100067.
169. Ye XP, Ran HT, Cheng J, Zhu YF, Zhang DZ, Zhang P, et al. Liver and spleen stiffness measured by acoustic radiation force impulse elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis and esophageal varices in patients with chronic hepatitis B. *J Ultrasound Med*. 2012;31(8):1245-53.
170. 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.
171. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, Tomokuni J, Sahara A, Toshikuni N, et al. Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse imaging identifies cirrhotic patients with esophageal varices. *Gastroenterology*. 2013;144(1):92-101.e2.

172. Joseph RC, Devadas K, Varghese J, Oommen TT, Hareendran A, Nahaz N, et al. Validation of Spleen Shear Wave Elastography for the Screening of High-risk Varices in Patients with Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *J Assoc Physicians India*. 2022;70(11):11-2.
173. Karalilova R, Doykova K, Batalov Z, Doykov D, Batalov A. Spleen elastography in patients with Systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2021;41(3):633-41.
174. Jhang ZE, Wu KL, Chen CB, Chen YL, Lin PY, Chou CT. Diagnostic value of spleen stiffness by magnetic resonance elastography for prediction of esophageal varices in cirrhotic patients. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(2):526-33.
175. Stefanescu H, Procopet B. Noninvasive assessment of portal hypertension in cirrhosis: liver stiffness and beyond. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):16811-9.
176. Lupsor Platon M, Stefanescu H, Feier D, Maniu A, Badea R. Performance of unidimensional transient elastography in staging chronic hepatitis C. Results from a cohort of 1,202 biopsied patients from one single center. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2013;22(2):157-66.
177. Echosens. FibroScan®-

Anwenderschulung. In: Echosens, editor. 2023.

178. Armandi A, Merizian T, Werner MM, Coxson HO, Sanavia T, Birolo G, et al. Variability of transient elastography-based spleen stiffness performed at 100 Hz. *Eur Radiol Exp*. 2023;7(1):79.
179. BIFG. <https://www.bifg.de/atlas/lebererkrankungen> 2025 [
180. Kjærgaard M, Thiele M, Jansen C, Stæhr Madsen B, Gørtzen J, Strassburg C, et al. High risk of misinterpreting liver and spleen stiffness using 2D shear-wave and transient elastography after a moderate or high calorie meal. *PLoS One*. 2017;12(4):e0173992.
181. Talwalkar JA, Yin M, Venkatesh S, Rossman PJ, Grimm RC, Manduca A, et al. Feasibility of in vivo MR elastographic splenic stiffness measurements in the assessment of portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(1):122-7.
182. Obrzut M, Atamaniuk V, Ehman RL, Yin M, Cholewa M, Gutkowski K, et al. Evaluation of Spleen Stiffness in Young Healthy Volunteers Using Magnetic Resonance Elastography. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(17).
183. Hu X, Xu X, Zhang Q, Zhang H, Liu J, Qian L. Indirect prediction of liver fibrosis by quantitative measurement of spleen stiffness using the FibroScan system. *J Ultrasound Med*. 2014;33(1):73-81.
184. Karagiannakis DS, Stefanaki K. Spleen stiffness: a predictive factor of dismal prognosis in liver cirrhosis. *Clin J Gastroenterol*. 2023;16(2):121-9.
185. Janik MK, Kruk B, Szczepankiewicz B, Kostrzewa K, Raszeja-Wyszomirska J, Górnicka B, et al. Measurement of liver and spleen stiffness as complementary methods for assessment of liver fibrosis in autoimmune hepatitis. *Liver Int*. 2021;41(2):348-56.
186. Madir A, Grgurevic I, Tsochatzis EA, Pinzani M. Portal hypertension in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Current knowledge and challenges. *World J Gastroenterol*. 2024;30(4):290-307.
187. Baffy G. Origins of Portal Hypertension in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63(3):563-76.
188. Wada K, Fujimoto K, Fujikawa Y, Shibayama Y, Mitsui H, Nakata K. Sinusoidal stenosis as the cause of portal hypertension in choline deficient diet induced fatty cirrhosis of the rat liver. *Acta Pathol Jpn*. 1974;24(2):207-17.
189. Francque S, Laleman W, Verbeke L, Van Steenkiste C, Casteleyn C, Kwanten W, et al. Increased intrahepatic resistance in severe steatosis: endothelial dysfunction, vasoconstrictor overproduction and altered microvascular architecture. *Lab Invest*. 2012;92(10):1428-39.
190. Karagiannakis DS, Voulgaris T, Markakis G, Lakiotaki D, Michailidou E, Cholongitas E, et al. Spleen stiffness can predict liver decompensation and survival in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(2):283-9.
191. Takuma Y, Morimoto Y, Takabatake H, Toshikuni N, Tomokuni J, Sahara A, et al. Measurement of Spleen Stiffness With Acoustic Radiation Force Impulse Imaging Predicts

- Mortality and Hepatic Decompensation in Patients With Liver Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11):1782-90.e4.
192. Celsa C, Veneziano M, Di Giorgio FM, Cannova S, Lombardo A, Errigo E, et al. Non-Invasive Diagnostic Tests for Portal Hypertension in Patients with HBV- and HCV-Related Cirrhosis: A Comprehensive Review. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(5).
193. Huang LL, Yu XP, Ruan QF, Lin YX, Li H, Jin W, et al. Liver Stiffness Measurement can Predict Liver Inflammation in Chronic Hepatitis B Patients with Normal Alanine Transaminase. *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(4):817-26.
194. Xie R, Xiao M, Li L, Ma N, Liu M, Huang X, et al. Association between SII and hepatic steatosis and liver fibrosis: A population-based study. *Front Immunol*. 2022;13:925690.
195. Oeda S, Tanaka K, Oshima A, Matsumoto Y, Sueoka E, Takahashi H. Diagnostic Accuracy of FibroScan and Factors Affecting Measurements. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(11).
196. Chen XL, Chen TW, Li ZL, Zhang XM, Chen N, Zeng NL, et al. Spleen size measured on enhanced MRI for quantitatively staging liver fibrosis in minipigs. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38(3):540-7.
197. Pérez-Latorre L, Sánchez-Conde M, Miralles P, López JC, Parras F, Tejerina F, et al. Prognostic value of liver stiffness in HIV/HCV-Coinfected patients with decompensated cirrhosis. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):170.

8 Abkürzungsverzeichnis

ALD – alcoholic liver disease

ARFI - acoustic radiation force impulse

ASH – alkoholische Steatohepatitis

ATP – Adenosin-triphosphat

cACLD – compensated advanced chronic liver disease

CAP – Controlled Attenuation Parameter

CSPH – clinically significant portal hypertension

HVPG – hepatic venous pressure gradient

HCC – Hepatozelluläres Karzinom

LSM – liver stiffness measurement

MASLD - Metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatotische Lebererkrankung

NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease

NAD/NADH – Nicotinamid-adenin-dinukleotid

MASH – Metabolische Dysfunktions-assoziierte Steatohepatitis

PH – Portale Hypertension

PK – Pearson Korrelation

SSM – spleen stiffness measurement

TE – transiente Elastographie

ÖGD – Ösophago-Gastro-Duodenoskopie

VCTE – vibration-controlled transient elastography

WHO – World Health Organisation

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 2.1 - (Tabelle) Staging nach Desmet et al. - Daten: (115), Tabelle: Talal Merizian

Abbildung 2.2 - Ätiologie der Leberzirrhose in Europa – Daten: (17) Innere Medizin 2019. Berlin; Grafik: Talal Merizian

Abbildung 2.3 - vereinfachte Darstellung der Ethanol-Verstoffwechslung – Daten: (35) und (56), (17); Grafik: Talal Merizian

Abbildung 2.4 - Komorbiditäten der MASLD – Daten: (56), Grafik: Talal Merizian

Abbildung 2.5 - Progress der MASLD – Inhalt: (59), (61), Grafik: Talal Merizian

Abbildung 2.6 – mögliche Befunde einer Leberbiopsie (3, 32) (116) (117)

Abbildung 2.7 - Fibroscan Scoring Card:

<https://digestivedashboard.nl/2020/06/06/fibroscan-scoring-card/> 11.05.2023

Abbildung 3.1 - (Tabelle) Ein- und Ausschlusskriterien

Abbildung 3.2 – Flowchart der Patientenrekrutierung

Abbildung 3.3 - Schematische Darstellung der LSM-Untersuchung

<https://openlab.echosens.com/pfv2-sharing/sharings/DILluLD.vkkkkqkL#/files;itemId=JNm5E8mOiWs> (14.05.2023)

Abbildung 3.4 – Beispiel von LSM und SSM

Abbildung 4.1 (Tabelle) Deskriptive Analyse der Gruppen

Abbildung 4.2 - Ätiologie der Lebererkrankungen der untersuchten Stichprobe

Abbildung 4.3 - (Tabelle) Korrelationen zur Milzsteifigkeit

Abbildung 4.4 - Lebersteifigkeit vs. Milzelastizität (SSM)

Abbildung 4.5 - Verteilung der SSM-Werte nach Fibrosegraden

Abbildung 4.6 - (Tabelle) SSM-Werte nach Fibrosegrad

Abbildung 4.7 - SSM-Werte vs. Inflammationsgrad

Abbildung 4.8 - (Tabelle) SSM-Werte nach Inflammationsgrad

Abbildung 4.9 - SSM vs. Milzvolumen

Abbildung 4.10 - SSM vs MELD-Score

Abbildung 4.11 - (Tabelle) Korrelation zur Lebersteifigkeit

Abbildung 4.12 - Lebersteifigkeit vs. Fibrosegrad (nach Biopsie)

Abbildung 4.13 - (Tabelle) Messdaten Lebersteifigkeit vs Fibrosegrade

Abbildung 4.14 - Lebersteifigkeit vs. Inflammationsgrad (nach Biopsie)

Abbildung 4.15 - (Tabelle) Lebersteifigkeit vs. Inflammationsgrad (nach Biopsie)

Abbildung 4.16 - Lebersteifigkeit vs. CAP

Abbildung 4.17 - Lebersteifigkeit vs. Milzvolumen

Abbildung 4.18 - Fibrosegrad (biopsiert) vs. Milzvolumen

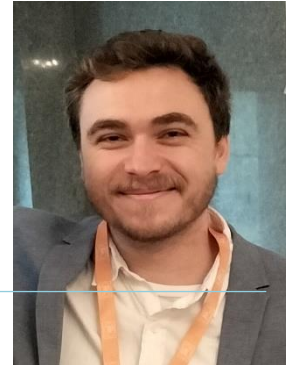
Abbildung 4.19 - Lebersteifigkeit vs. MELD-Score

10 Tabellarischer Lebenslauf

LEBENS LAUF

Talal Merizian

Name: **Talal Merizian**
Geburtsdatum-/ort: 28.11.1993, Jerusalem, Palästina/Israel
Anschrift: [REDACTED]
Tel.: [REDACTED]
Email: [REDACTED]



BILDUNGSWEG

2018 - 2024 **Studium der Humanmedizin**
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Ab 2020 Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

2014 - 2017 **Berufsausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger**
[REDACTED]

2013 - 2014 **Freiwilliges soziales Jahr**
[REDACTED]

2004 - 2013 **Abitur**
[REDACTED]

PRAKTISCHE ERFAHRUNG

07/2024 – 10/2024 **PJ- Tertial Wahlfach Orthopädie**
[REDACTED]

03/2024 – 06/2024 **PJ- Tertial Chirurgie**
[REDACTED]

11/2023 – 03/2024 **PJ-Tertial Innere**
[REDACTED]

03/2023 **Famulatur Allgemeinmedizin**
[REDACTED]

08/2022 **Famulatur in der Allgemein- und Viszeralchirurgie**
[REDACTED]

03/2021 **Famulatur in der Anästhesie**
[REDACTED]

09/2020 Famulatur in der Orthopädie/Unfallchirurgie

[REDACTED]

11/2017 - 04/2018 Tätigkeit als Gesundheits- und Krankenpfleger

interdisziplinäre Intensivstation, [REDACTED]

04/2021 - 12/2023 Tätigkeit als Gesundheits- und Krankenpfleger

[REDACTED]

Wissenschaftliche Arbeit

Seit 2021 laufende Promotion

Titel der Doktorarbeit: "Korrelation von Milzsteifigkeit und Leberfibrose bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen"

Publikation und Vorträge

12/2023 „Variability of transient elastography-based spleen stiffness performed at 100 Hz.“ Eur Radiol Exp. 2023 Dec 12 - Armandi A, Merizian T, Werner MM, Coxson HO, Sanavia T, Birolo G, Gashaw I, Ertle J, Michel M, Galle PR, Labenz C, Emrich T, Schattenberg JM.;7(1):79. doi: 10.1186/s41747-023-00393-2

11/2022 „Milzsteifigkeit-Messung mittels transientser Elastographie unter 50Hz und 100Hz bei Patienten mit portaler Hypertension“ , GARPS Bad Kreuznach

09/2022 „Vergleich der Milzsteifigkeit-Messung mittels transientser Elastographie unter 50 Hz und 100 Hz bei Patienten mit portaler Hypertension“ , DGVS Jahrestagung Hamburg

WEITERE KENNTNISSE

Sprachen:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

INTERESSEN

2015

[REDACTED]