

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Häussinger

Korrelation des Flussvolumens der V. portae mit der Leberfestigkeit bei
Patienten mit Leberzirrhose

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Anne Marlen Cha Dol Jäckel

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. Kubitz

Korreferent: Prof. Dr. Schulte am Esch

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Hintergrund	5
1.2. Leberzirrhose und portale Hypertension	6
1.2.1. Epidemiologie, Pathogenese und Ätiologie der Leberzirrhose	6
1.2.2. Einteilung der Leberzirrhose	7
1.2.3. Definition und Pathogenese der portalen Hypertension	9
1.2.4. Komplikationen der portalen Hypertension	10
1.2.5. Diagnostik der Leberzirrhose und der portalen Hypertension	11
1.2.5.1. Diagnostik der Leberzirrhose	11
1.2.5.2. Diagnostik der portalen Hypertension	13
1.3. Fragestellung der Dissertation	15
2. Material und Methoden	16
2.1. Material	16
2.1.1. Ultraschallgeräte	16
2.1.2. Fibro-Scan® Gerät	16
2.2. Methoden	17
2.2.1. Studienpopulation	17
2.2.2. Ethikvotum	18
2.2.3. Datenerhebung	18
2.2.3.1. Sonographie-Bedingungen und Ablauf der Untersuchung	19
2.2.3.2. Fibro-Scan®-Bedingungen und Ablauf der Untersuchung	20
2.2.3.3. Fragebogen	22
2.2.3.4. Recherche im „Medico System“ der Universitätsklinik	22
2.2.3.5. Methoden der Untersuchung zur <i>interobserver-variability</i>	23
2.2.4. Datenaufbereitung	24
2.2.4.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien	24
2.2.4.2. Microsoft Excel-Tabelle	25
2.2.5. Datenauswertung	25

3. Ergebnisse	26
3.1. Fibro-Scan® und Flussvolumen	26
3.2. Vergleichsuntersuchung mit zwei Untersuchern und zwanzig gesunden Probanden	36
3.3. Laborwerte und Studienergebnisse	39
3.3.1. Thrombozytopenie als Ausdruck einer chronischen Lebererkrankung	39
3.3.2. Transaminasen	41
3.3.3. Gesamtbilirubin	43
3.3.4. Gerinnungsparameter	45
3.3.5. Serumkreatinin und Harnstoff	46
3.3.6. Eiweißproduktion der Leber	47
3.4. Korrelation zu der Ausbildung von Ösophagusvarizen	47
3.5. Leberzirrhose und Veränderungen der Milz	53
4. Diskussion	54
4.1. Unterschiede zwischen Leberzirrhose und –fibrose in Verbindung mit dem portalen Flussvolumen	54
4.2. Laborchemisch gemessene Leberfunktionsstörungen	58
4.3. Der Fibro-Scan®, nicht aber das Flussvolumen korreliert mit dem Auftreten von Ösophagusvarizen	59
4.4. Kritische Betrachtung der Studien-Methoden	62
5. Zusammenfassung	66
6. Anhang	68
7. Literaturverzeichnis	73
8. Eidesstattliche Erklärung	81

1. Einleitung

1.1. Hintergrund

Patienten mit einer Leberzirrhose können viele verschiedene medizinische Komplikationen entwickeln, die ihre Prognose erheblich beeinflussen. Eine der wichtigsten Folgen einer fortgeschrittenen Leberzirrhose ist die portale Hypertension, die wiederum weitere prognostisch wichtige Komplikationen verursachen kann ¹. Zwei bewährte Methoden, um das Ausmaß der Lebererkrankung und die portale Hypertension zu beurteilen, sind die Elastographie und die Abdomen-Duplexsonographie ²⁻⁵.

Die Elastographie misst die Festigkeit der Leber und lässt damit Rückschlüsse auf das Vorliegen einer Fibrose oder Zirrhose zu. Diese neuere Methode wurde in den letzten Jahren in diversen Studien überprüft, die eine gute Korrelation zwischen den Messwerten und dem Grad der histologisch nachweisbaren Fibrose oder Zirrhose nachwies ^{6,7}. In der Abdomensonographie kann nicht nur eine Evaluation des Lebergerüsts vorgenommen werden, sondern mithilfe der farbkodierten Duplexsonographie auch eine Untersuchung der Flusseigenschaften hepatischer Blutgefäße, insbesondere der Vena portae durchgeführt werden.

Das Ziel dieser Arbeit ist, diese beiden Methoden an Patienten mit unterschiedlichen Stadien der Leberzirrhose miteinander zu korrelieren, um eine genauere Aussage über den Krankheitszustand des Betroffenen machen zu können.

1.2. Leberzirrhose und portale Hypertension

1.2.1. Epidemiologie, Pathogenese und Ätiologie der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das irreversible Endstadium chronischer Lebererkrankungen. Morbidität und Mortalität dieser Erkrankung sind hoch. Aufgrund der zur Verfügung stehenden epidemiologischen Daten wird geschätzt, dass in Deutschland von 2000 bis 2002 18,20/100.000 Männer und 7,38/100.000 Frauen an einer Leberzirrhose gestorben sind. In der Altersklasse der 35- bis 64-Jährigen fand sich der größte Anteil der Erkrankten ⁸. Die Prävalenz allein der alkoholischen Leberzirrhose wird in Deutschland auf 600.000 bis eine Millionen geschätzt ⁹.

Die Erkrankung entsteht durch Schädigung der Hepatozyten durch langjährig einwirkende äußere Einflussfaktoren, wie zum Beispiel Alkohol oder eine Virusinfektion. Dies führt zu einer chronischen Entzündung und im Zuge der Regeneration zu einer Bindegewebsvermehrung. Diese Bindegewebssynthese erfolgt unter anderem durch perisinusoidal gelegene, aktivierte hepatische Sternzellen (sogenannte Ito-Zellen), die sich unter der Entzündung in Myofibroblasten umwandeln und Kollagen Typ I, III und IV produzieren ¹⁰. Durch die Kollagenablagerung in den Sinusoiden der Hepatozyten kommt es zu einer Malnutrition der Hepatozyten durch die Verlängerung der Diffusionsstrecke. Die Verminderung der Elastizität trägt zu einer Gefäßwiderstandserhöhung bei. Dieses Stadium der Leberschädigung wird als potentiell reversibel angesehen, wenn der schädigende Einfluss entfällt. Besteht dieser allerdings weiter, kommt es zur Bildung von Regeneratknoten und Bindegewebssepten und schließlich zu einem irreversiblen knotigen Umbau des Leberparenchyms mit veränderter Gefäßversorgung. Die kontinuierliche Nekrose der Hepatozyten und der Gallengangsepithelien führt zu einem Ausfall der Funktionen der Leber. Toxische Stoffe werden nicht mehr ausreichend eliminiert und Ammoniak akkumuliert, sodass es zu einer hepatischen Enzephalopathie kommen kann. Die verminderte Syntheseleistung der Leber führt nicht selten zu einer Koagulopathie und zu einer Hypalbuminämie, die Ödem- und Aszitesbildung fördert. Da die Gallensekretion auch beeinträchtigt ist, kann es zu Resorptionsstörungen für Fette und einem begleitenden Ikterus kommen. Des

Weiteren kann die Störung der Leberdurchblutung mit Gefäßumbau eine portale Hypertension mit Aszites, Splenomegalie und Ösophagusvarizen hervorrufen und es kann sich ein hepatorenales Syndrom entwickeln. Nicht zuletzt steigt das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms erheblich an ¹¹.

Es gibt verschiedene Ursachen, die eine Zirrhose hervorrufen können. In Deutschland ist sie zu etwa 60% Folge von chronischem Alkoholabusus und 20% der Erkrankungen entstehen nach Virushepatitiden. Die Hämochromatose, der M. Wilson, der alpha1-Antitrypsin-Mangel, die Primär Biliäre Zirrhose (PBC), die Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC) sowie das seltene Budd-Chiari-Syndrom machen insgesamt 10% der Leberzirrhosen aus. Bis zu zehn Prozent der Leberzirrhosen sind ungeklärter Ursache und werden als kryptogen bezeichnet ¹².

1.2.2. Einteilung der Leberzirrhose

Es bestehen verschiedene Stadieneinteilungen für die Leberzirrhose: Einfach und klinisch relevant ist die Einteilung in kompensierte und dekomensierte Leberzirrhosen. Die Dekompensation ist durch das Auftreten von Aszites, Varizenblutungen, Enzephalopathie und/oder Ikterus gekennzeichnet und setzt die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten von >12 Jahren auf ungefähr 2 Jahre herab ¹³. Eine zweite Klassifikation orientiert sich an der in der Baveno IV Consensus Conference 2005 festgelegten Stadieneinteilung ¹. Die damals festgelegten Kriterien sind in der Tabelle 1, *Stadieneinteilung der Leberzirrhose* dargestellt und zeigen, dass das erste dekomensierte Stadium (Stadium III) mit einer stark gesteigerten Sterberate einhergeht ^{13,14}.

Als Drittes ist die Einteilung der Leberzirrhose nach Child-Pugh, die sehr verbreitet ist und eine gute Prognoseeinschätzung ermöglicht, zu nennen. Die Patienten werden, je nachdem welchen Punktwert sie erreichen, in Child A (< 7 Punkte), B (7 – 9 Punkte) oder C (> 9 Punkte) eingeteilt. Die respektiven Mortalitätsraten pro Jahr sind <20%, 20-40% und >40% (siehe Tabelle 2, *Child-Pugh-Klassifikation*) ¹⁵.

Stadieneinteilung der Leberzirrhose		Sterberate pro Jahr
Stadium I	Keine Varizen, kein Aszites	1%
Stadium II	Varizen ohne akute oder alte Blutungen, kein Aszites	3,4%
Stadium III	Aszites, mit oder ohne Varizen ohne Blutungen	20%
Stadium IV	Gastrointestinale Blutungen, mit oder ohne Aszites	57%

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach der Baveno IV Consensus Conference 2005 (1)

Child-Pugh-Klassifikation			
Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
1. Aszites	Nein	Wenig	Viel
2. Enzephalopathie	Nein	Grad 1-2	Grad 3-4
3. Bilirubin im Serum	<2,0 mg/dl	2,0-3,0 mg/dl	>3,0 mg/dl
4. Albumin im Serum	>3,5 g/dl	2,8-3,5 g/dl	<2,8 g/dl
5. Quick	>70%	40-70%	<40%

Tabelle 2: Kriterien und Punktezuteilung zur Berechnung des Zirrhosegrades nach Child-Pugh. Bei PBC und PSC gilt für das Bilirubin im Serum: <4,0 und 4,0-10,0 und >10,0 mg/dl (14).

Eine neuere Einteilung der Zirrhose wurde mit dem „Model of End-stage Liver Disease“ (MELD-) -Score eingeführt, um die subjektiv erhobenen Faktoren (Aszitesmenge und Grad der hepatischen Enzephalopathie) und damit Fehlerquellen des Child-Pugh-Scores zu eliminieren. Der MELD-Score beinhaltet nur noch den Bilirubinwert, die International normalized ratio (INR) und die Serumkreatininkonzentration ¹⁶. Wegen der zugrunde liegenden aufwendiger zu berechnenden Formel ist dieser Prognosewert am Krankenbett nicht so gut einsetzbar wie der Child-Pugh-Score. Zudem konnte bisher auch nicht nachgewiesen werden, dass der MELD-Score bessere Vorhersagen der Überlebenszeit von Patienten liefert ¹⁷. Der MELD-Score wird zur Zeit bei der Einschätzung von Patienten, die auf eine Lebertransplantation als letzte Therapiemaßnahme warten, eingesetzt. Dies ermöglichte seit 2006 eine Reduktion der Mortalität von Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation von 20 auf 10% ¹⁸.

1.2.3. Definition und Pathogenese der portalen Hypertension

Die portale Hypertension ist die häufigste Komplikation der Leberzirrhose und ist mit ihren Folgen der Grund für viele Todesfälle bei Leberzirrhosepatienten. Man spricht von Pfortaderhochdruck, wenn der Druckunterschied zwischen der Vena cava inferior und der Vena portae, auch *hepatic venous pressure gradient* (HVPG) genannt, 5 mmHg überschreitet. Klinische Komplikationen, wie z.B. Ösophagusvarizen und Aszites, kommen meist ab einem HVPG von 10 bis 12 mmHg vor¹⁹⁻²¹. Der Druck in der Pfortader selbst sollte die Schwelle von 13 mmHg nicht überschreiten.

Der Pfortaderhochdruck bei Leberzirrhose entsteht nicht nur rein mechanisch durch die Widerstandserhöhung im Leberflussbett, sondern hat zusätzlich die dynamische Komponente der hyperdynamen Kreislaufsituation als Ursache. Durch den zirrhotischen Umbau des Lebergewebes und dessen Elastizitätsverlust kommt es zu einem Widerstandsanstieg im Leberflussbett, wodurch, dem Ohm'schen Gesetz folgend, der Druck in der Pfortader steigt und der Blutfluss sich verringert („backward flow“). Es bilden sich portocavale Anastomosen, die das Blut an der Leber vorbei in das zentrale Blutflusssystem leiten. Durch den chronischen portalen Hochdruck kann infolge einer Überproduktion von Stickstoffmonoxid²³ eine weitere Komponente ins Spiel kommen. NO führt zu einer peripheren Vasodilatation im arteriellen Blutgefäßsystem, was sich wiederum auf die Durchblutung im Splanchnicusgebiet auswirkt. Daraus resultiert ein vermehrter arterieller Zufluss in das Pfortadersystem („forward flow“) und damit ein erhöhter portaler Gefäßdruck. Durch die Kombination aus *backward* und *forward flow* entsteht somit eine zunehmende Erhöhung des Pfortaderdrucks²⁴⁻²⁶.

Der Blutfluss in der Vena portae wird sowohl bei gesunden Menschen wie auch bei Patienten mit Leberzirrhose durch mehrere Faktoren beeinflusst. Man findet ein wellenförmiges Flussprofil, das in unterschiedlichem Maße pulsatil sein kann. Dies liegt einerseits am Atmungszyklus und andererseits am Herzzyklus²⁷. Ein weiterer Einflussfaktor auf den Blutfluss ist die Durchblutung des Splanchnicusgebiets, die sich vor allem postprandial stark erhöhen kann. Die V. mesenterica superior befördert nach einer Mahlzeit sehr viel mehr Blut ins Portalvenensystem und erhöht somit den

Blutfluss in der Pfortader ²⁸. Bei Leberzirrhose mit hepatofugalem Fluss in der Vena portae (sogenannte Strömungsumkehr bei fortgeschrittener Leberzirrhose) kann dieser sogar postprandial wieder in einen hepatopetalen Fluss überführt werden ²⁹. Des Weiteren wird der Blutfluss in der Portalvene von diversen Medikamenten beeinflusst, zum Beispiel durch Vasopressin über eine Konstriktion präportaler Arteriolen oder Glukagon durch Vasodilatation und Erhöhung der Magendurchblutung ³⁰.

1.2.4. Komplikationen der portalen Hypertension

Schwerwiegende Komplikationen der portalen Hypertension sind die Bildung von Ösophagusvarizen und deren Blutungen, Aszites mit der Gefahr der spontan bakteriellen Peritonitis, die hypertensive Enteropathie mit Malabsorption, das hepatorenale Syndrom und die Splenomegalie ³¹.

Durch den Hochdruck in der Vena portae können als Entlastung portocavale Umgehungskreisläufe entstehen, die das mesenteriale Blut an der Leber vorbei, in den zentralen Kreislauf schleusen. Diese Anastomosen können zu einer Erweiterung der ösophagealen Venen mit der Ausbildung von Ösophagusvarizen führen ^{19,32}. Ein Drittel aller Patienten mit Leberzirrhose erleiden Blutungen aus Ösophagusvarizen, deren Letalität auf 10 bis 20% geschätzt wird ^{33,34}. Prophylaktisch können nicht-selektive Beta-Blocker gegeben werden oder eine primäre endoskopische Ligatur erfolgen ³⁵. Bei akuten Blutungen kommen die Gummibandligatur, Vasokonstriktoren (zum Beispiel Terlipressin oder Octreotid), Ösophagustamponaden oder die Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts mit Stent (TIPSS) zum Einsatz.

Als weitere Folge des portalen Hypertonus kann Aszites entstehen. Dieser birgt vor allem die Gefahr einer spontan bakteriellen Peritonitis und wird in erster Linie mit Diuretika symptomatisch behandelt oder, bei Peritonitis, mit Antibiotika therapiert. Eine Parazentese zur Entlastung und die intravenöse Gabe von Albumin kommen zum Einsatz. Beim Versagen dieser Therapiemaßnahmen besteht ebenfalls die Möglichkeit einer TIPSS-Anlage ^{36,37}.

1.2.5. Diagnostik der Leberzirrhose und der portalen Hypertension

1.2.5.1. Diagnostik der Leberzirrhose

Es gibt mehrere Möglichkeiten, eine Leberzirrhose zu diagnostizieren, wobei zwischen invasiven und nicht-invasiven Methoden zu unterscheiden ist.

Das direkte und zuverlässigste Verfahren zur Diagnose ist eine Leberbiopsie mittels perkutaner Leberpunktion; sie stellt den momentanen Goldstandard zur definitiven Diagnose dar. Zur Feststellung einer Leberzirrhose kann das gewonnene Gewebe histologisch und immunhistochemisch untersucht werden. Dieses Verfahren ist allerdings invasiv und geht mit einigen Risiken einher. Die Morbiditätsrate liegt bei 3% und die Mortalitätsrate bei 0,03%^{38,39}. Außerdem kann dieses Verfahren bei Gerinnungsstörungen, die mit einer Leberzirrhose oft einhergehen, nur eingeschränkt angewandt werden. Allerdings weist auch diese Methode Fehlerquellen auf, denn nicht richtig gewählte oder nicht repräsentative Biopsiestellen können eventuell zu einer falschen Diagnose führen⁴⁰⁻⁴². Eine alternative Möglichkeit besteht in der transjugulären Leberpunktion, die weniger Blutungsrisiken mit sich bringt⁴³.

Die am häufigsten praktizierte indirekte und nicht-invasive Methode zur Zirrhosedagnostik ist die B-Bild-Lebersonographie. Mit einem Konvexschallkopf und niedrigen Ultraschallfrequenzen, in der Regel mit einer mittleren Frequenz des ausgesandten Schallwellenspektrums von 3,5 MHz (=Centerfrequenz), kann die Leber komplett durchmustert und untersucht werden. Verschiedene Kriterien, wie die Leberechogenität, eine wellige Organkontur, das Fehlen der Kapsellinie, das Vorhandensein von Regeneratknoten und die periphere Gefäßrarefizierung geben Hinweise auf eine Leberzirrhose. Eine erweiterte Pfortader mit Kalibersprüngen und vermehrter Uferbefestigung deutet auf eine portale Hypertension hin. Aszites sowie eine Splenomegalie lassen sich in der Abdomensonografie ebenso nachweisen⁴⁴. In diesem fortgeschrittenen Stadium der Leberzirrhose

gewinnt die Abdomensonographie an diagnostischer Genauigkeit, die dann bis zu 95% reicht ⁴⁵.

Eine neue Methode, Leberzirrhose zu diagnostizieren, ist die Elastographie (Fibro-Scan®; EchoSens, Paris, France). Sie bietet eine Möglichkeit zur nicht-invasiven Diagnostik, in vielen Studien wurde ihre Genauigkeit und Reproduzierbarkeit bewiesen ^{6,7}. In der Stiftsonde des Fibro-Scan®-Gerätes befinden sich einerseits eine Ultraschallsonde und andererseits ein Impulsgenerator, der eine definierte Impulswelle (Frequenz: 50Hz und Amplitude: 2mm) aussendet. Die longitudinale Ausbreitungsgeschwindigkeit der erzeugten niedrig-frequenten Impulswelle im Lebergewebe wird durch die Verformung des Leberparenchyms mit der integrierten Ultraschallsonde erfasst ⁴⁶. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Impulswelle nimmt mit zunehmender Festigkeit der Leber zu und kann als numerischer Wert in Kilopascal (kPa) ausgedrückt werden. Der Fibro-Scan® ergibt Werte zwischen 2,5 und maximal 75 kPa und korreliert mit dem Fibrose-/Zirrhose-Grad des Leberparenchyms. In einer großen Meta-Analyse aus dem Jahr 2008 konnten Werte zwischen 4,5 und 11,8 kPa bei signifikanter Leberfibrose (histologischer METAVIR Fibrose-Score $F \geq 2$) und Werte zwischen 10,0 bis 19,0 bei Vorliegen einer Zirrhose (METAVIR-Score = 4) erhoben werden ⁶. Auch der Schweregrad der Fibrose zeigt eine signifikante Korrelation mit der Höhe des Elastographiewertes ⁴⁶. Standardmäßig werden bei einer Fibro-Scan®-Untersuchung 10 Messungen durchgeführt. Bei jeder Untersuchung werden der Interquartilsabstand (IQR), der die Streuung der einzelnen Messwerte beschreibt, und die Erfolgsrate (*success rate*, Quotient aus der Anzahl der validen Messungen durch die Anzahl der Messversuche) angezeigt. Ersterer sollte nicht 20-30% des Medianwertes überschreiten und letztere sollte mindestens 60% betragen ⁵. Der Fibro-Scan® hat aber auch seine Begrenzungen. Bei Aszites können durch die Flüssigkeit keine validen Messungen erzielt werden und Adipositas und schmale Interkostalräume wurden als Störfaktoren identifiziert ⁴⁷.

1.2.5.2. Diagnostik der portalen Hypertension

Die portale Hypertension kann mit verschiedenen Methoden nachgewiesen werden.

Die genaueste, jedoch invasive Methode ist die Messung des *hepatic venous pressure gradient* (HVPG) ⁴⁸. Bei dieser Technik wird ein Ballonkatheter in eine Lebervene vorgeschoben. Wird nun der Ballon dilatiert, ergibt sich durch den aufgebauten Druckgradienten der *wedged hepatic venous pressure* (WHVP), welcher den Druck in den Lebersinusoiden repräsentiert. Ohne den dilatierten Ballon wird der freie Leberdruck (*free hepatic venous pressure*, FHVP) gemessen. Die Differenz der beiden Werte ergibt den HVPG, der im Normalfall nicht über 5 mmHg liegen sollte ^{49,50}. Diese Methode gibt ein genaues Bild der Umstände im portalen Flussgebiet, aber wird wegen ihrer Invasivität nur in wenigen Zentren zur Diagnostik genutzt ⁵¹.

Der Pfortaderhochdruck lässt sich aber auch nicht-invasiv mit unterschiedlichen Methoden diagnostizieren und evaluieren. Man kann den Hochdruck anhand verschiedener Parameter (z.B. Transiente Elastographie des Leberparenchyms, Dopplersonographie der Pfortader, Messung der kardialen Pumpfunktion) und anhand von häufigen Komplikationen dieser Erkrankung erkennen (z.B. Nachweis von Aszites, Evaluation von Ösophagusvarizen und der Splenomegalie) ⁵².

Mithilfe des Ultraschalls kann eine Flussveränderung in der Vena portae diagnostiziert werden. Eine Verlangsamung der Flussgeschwindigkeit oder sogar eine Flussumkehr von hepatopetal zu hepatofugal sind Folgen der portalen Hypertension ⁴. Die Flussrichtung wird mithilfe der farbkodierten Duplexsonographie dargestellt und analysiert. Mit einer Ultraschallsonde kann die Pfortader von intercostal und von ventral eingestellt werden. Bei der Einstellung von intercostal läuft die Vena portae auf den Schallkopf zu, meist in einem günstigen Messwinkel, den man von ventral in der Regel nicht erreichen kann. Es ist allerdings oft schwierig von intercostal tatsächlich das Hauptgefäß zu visualisieren. Hat man das Gefäß eingestellt, kann mithilfe des

pulsed wave Doppler (PW-Doppler) das Flussprofil des Gefäßes gemessen werden. Anhand dieses Flussprofils wird die maximale, die minimale und die mittlere Flussgeschwindigkeit durch das Ultraschallgerät ermittelt ⁵³. Die Flussgeschwindigkeit in der Portalvene korreliert mit dem HVPG. So hat eine französische Studie von 2001 signifikante Korrelationen zwischen der per Duplexsonographie gemessenen Flussgeschwindigkeit und dem HVPG gefunden ($p=0,044$, $r=-0,40$) ⁵⁴. Außerdem wurde schon 1999 von Schneider et al. eine Korrelation zwischen portaler Flussgeschwindigkeit und HVPG ($r=-0.48$; $p<0.01$) ermittelt. Letztere Studie zeigte auch, dass ein Cutoff-Wert der maximalen Blutflussgeschwindigkeit bei 13 cm/s eine Sensitivität von 74% und eine Spezifität von 75% für die Diagnose einer Leberzirrhose aufweist. Für die Diagnose einer schweren portalen Hypertension (HVPG > 12 mmHg) wurden mit einem Cutoff-Wert von 12 cm/s eine Sensitivität von 64% und eine Spezifität von 75% gefunden ⁵⁵.

1986 wurde von Moriyasu et al. der *Congestion Index* (CI, Stauungsindex) mit einer Studie an 85 Patienten eingeführt. Dieser Index errechnet sich aus dem Quotienten zwischen der Querschnittsfläche der V. portae und der mittleren Flussgeschwindigkeit. Da die Querschnittsfläche mit zunehmender portaler Hypertension steigt und die Flussgeschwindigkeit abnimmt, ermittelt der Quotient besonders gut die Auswirkungen des Hochdruckes. Der Index konnte mit einer Sensitivität von 67%, in späteren Studien bis zu 95%, eine portale Hypertension detektieren. Dies war beim Flussvolumen, dem Produkt aus Flussgeschwindigkeit und Durchmesser der Portalvene, nicht der Fall ^{56,57}.

1.3. Fragestellung der Dissertation

Der zirrhotische Umbau des Leberparenchyms bei Leberzirrhose bedingt eine Erhöhung des Blutdrucks in den Sinusoiden der Leberazini. Da neben den Ästen der Arteria hepatica propria, die Endkapillaren der Vena portae in die Sinusoide münden, kommt es zu einem Aufstau des Blutflusses in der Portalvene. Dem Ohm'schen Gesetz ($U=R \cdot I$) zufolge führt ein erhöhter Widerstand (R) in den Lebersinusoiden, bei konstantem Druckunterschied (U) zwischen der Portalvene und dem Leberflussbett, zu einem proportional verringerten Fluss (I) in der Vena portae. Wenn aber das Flussvolumen in der Vena portae konstant bleibt, nimmt in Folge der Widerstandserhöhung die Druckdifferenz, d.h. der Druck in der Portalvene zu. Darüber hinaus wird der portalvenöse Blutfluss durch weitere Faktoren moduliert, wie zum Beispiel durch die Ausbildung portocavaler Anastomosen oder der Wiedereröffnung der Vena umbilicalis.

Das Ausmaß des zirrhotischen Umbaus kann mit dem Fibro-Scan®, der Blutfluss in der Vena portae mithilfe der Duplexsonographie abgeschätzt werden. Der Blutdruck in der Portalvene kann allerdings nur invasiv, mittels intravenösen Katheters gemessen werden. Ob es eine direkte Korrelation zwischen den Elastographiewerten und den duplexsonographischen Messungen des Portalvenenflusses gibt wurde noch nicht dokumentiert und soll in dieser Arbeit untersucht werden. Wie sich die drei Größen des Ohm'schen Gesetzes, U, R und I, während verschiedener Krankheitsstadien verändern, ist eine weitere Fragestellung dieser Arbeit.

2. Material und Methoden

2.1. Material

Alle in diese Studie einbezogenen Patienten wurden von demselben Untersucher mit jeweils denselben Geräten untersucht. Im Einsatz waren zwei Ultraschallgeräte mit duplexsonographischer Funktion für die Flussvolumenmessung an der Vena portae und ein Gerät zur Messung der Leberfestigkeit mithilfe der transienten Elastographie.

2.1.1. Ultraschallgeräte

Für die duplexsonographische Untersuchung wurden das Aplio XG und das Aplio 80, beide von der Firma Toshiba (Otawa, Japan) benutzt. Alle Patienten wurden mit einem der beiden Geräte untersucht. Als Schallkopf diente jeweils ein Breitband Konvexschallkopf mit einer Centerfrequenz (mittlere Frequenz des ausgesandten Schallwellenspektrums) von 3,5 MHz. Die Geräte wurden vor Beginn jeder Untersuchung mit dem *Preset* "Abdomen" eingestellt.

2.1.2. Fibro-Scan® Gerät

Es wurde ausschließlich das FibroScan®502-Gerät von EchoSens international (Paris, Frankreich) verwendet. Eine Stiftsonde, bestehend aus einem 5 MHz Ultraschall-emittierenden Element und einem niederfrequentem (50 Hz) Vibrationselement, ist mit einem Computer verbunden. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der niederfrequenten Stoßwelle wird innerhalb des Lebergewebes zwischen 2,5 bis 4,5 cm unterhalb der Körperoberfläche gemessen (*Region of interest* (ROI)). Die Ausbreitungsgeschwindigkeit (V) nimmt proportional mit steigender Festigkeit (*stiffness* E) des Lebergewebes zu. Der Messwert lässt sich mit Hilfe der Formel $E = 3pV^2$ in einen Elastizitätswert (Einheit kPa) umrechnen, wobei p eine Konstante der Gewebedichte ist. Es werden mindestens 10 Einzelmessungen durchgeführt. Daraus ermittelt das Gerät den Medianwert in kPa und zeigt diesen als Messergebnis an.

Des Weiteren werden die Erfolgsrate (*success rate*), definiert als der Quotient zwischen der Anzahl der validen Messungen und der Anzahl an Messversuchen und der Interquartilsabstand (*IQR*), d.h. der Abstand innerhalb dessen sich 50% der Messwerte befinden, angezeigt.

2.2. Methoden

2.2.1. Studienpopulation

Im Zeitraum zwischen September 2008 und Oktober 2009 wurden 60 Patienten in der Sonographie-Ambulanz der MNR Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf untersucht. Diese Patienten wurden entweder stationär oder ambulant in der Klinik behandelt. Die ambulanten Patienten wurden aus der Hepatitisambulanz oder Gastroenterologischen Ambulanz zur Ultraschallkontrolle überwiesen und konsekutiv von mir untersucht. Zusätzlich wurden zwanzig gesunde Probanden an einem Tag von mir und einem weiteren Schaller zur Beurteilung der Untersucherabhängigkeit der Ultraschallmethode (*interobserver-variability*) untersucht.

Die Diagnosen der 60 Patienten waren wie folgt verteilt. 11 Patienten hatten eine alkoholbedingte Leberzirrhose, 17 waren Hepatitis-C-, 9 Hepatitis-B- und einer Hepatitis-B- und Hepatitis-D-positiv. Ein Patient hatte sowohl Hepatitis-B als auch Hepatitis-C. 2 Patienten hatten eine Primär biliäre Zirrhose (PBC). Außerdem gab es jeweils einen Fall der Hämochromatose, des M. Wilson und der Primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). 4 Zirrhosen waren ungeklärter Ätiologie und 12 Patienten hatten keine diagnostizierte Lebererkrankung (=60). Unter den 12 gesunden Probanden waren 6 Männer und 6 Frauen, deren mittleres Alter 55 Jahre ($\pm 15,5$) betrug. Von den 48 Patienten mit Leberzirrhose waren 26 Männer und 22 Frauen, das mittlere Alter betrug 56 Jahre ($\pm 14,2$).

Studienpopulation			
Anzahl der Patienten	60		
Mittleres Alter	55		
Männlich / Weiblich	32 / 28		
Ursachen der Zirrhose			
HCV	17	PBC	2
Alkohol	11	PSC	1
HBV	9	HBV/HDV	1
Kryptogen	4	HBV/HCV	1
Hämochromatose	1	M. Wilson	1
Keine Zirrhose	12		

Tabelle 3:
Relevante Daten
der
Studienpopulation

2.2.2. Ethikvotum

Das Studiendesign wurde zunächst der Ethikkommission der Universitätsklinik Düsseldorf vorgestellt, die Arbeit wurde unter der Nummer 3154 genehmigt.

Jeder Patient wurde vor Aufnahme in die Studie ausführlich über die Untersuchungen und über das Ziel der Studie aufgeklärt und erhielt einen Aufklärungsbogen. Nachdem das schriftliche Einverständnis (siehe Anhang) des Patienten vorlag, konnte die Untersuchung beginnen.

2.2.3. Datenerhebung

Von jedem Patienten wurde zunächst ein Fragebogen (siehe Anhang) beantwortet und eine Einverständniserklärung unterschrieben. Während der Untersuchung eines Patienten wurde die Vena portae sonographisch und duplexsonographisch untersucht. Des Weiteren wurde die Milzgröße sonographisch ausgemessen und dokumentiert. Ein Fibro-Scan®-Wert in kPa wurde erhoben.

2.2.3.1. Sonographie - Bedingungen und Ablauf der Untersuchungen

Die Patienten wurden mit dem Aplio XG oder dem Aplio 80 der Marke Toshiba und dem Konvexschallkopf untersucht. Es wurde in Inspiration der Oberbauch-Schrägschnitt rechts eingestellt und mit dem kleinstmöglichen Dopplerwinkel die Portalvene langstreckig längs beschallt. Das *sample volume* des „pulsed-wave“-Doppler (PW-Doppler) wurde mittig in dem am schrägsten verlaufenden Anteil der Vena portae platziert. Die Flussgeschwindigkeitskurve wurde eingestellt, die Doppler-Verstärkung (*Doppler-Gain*) und die Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) wurden der Kurve angepasst. Nach einer Messung der Flussgeschwindigkeiten wurde der Schallkopf um etwa 90° um die Längsachse gedreht, bis ein genauer Querschnitt der V. portae sichtbar war. Im Haltemodus wurde eine Querschnitts-Flächenmessung durchgeführt. Bei dieser „Area“-Messung werden der breiteste Durchmesser und der rechtwinkelig dazu liegende Durchmesser in einer Ellipse verbunden. Aus der *Area* und der Blutflussgeschwindigkeit wurde das Flussvolumen nach der Formel

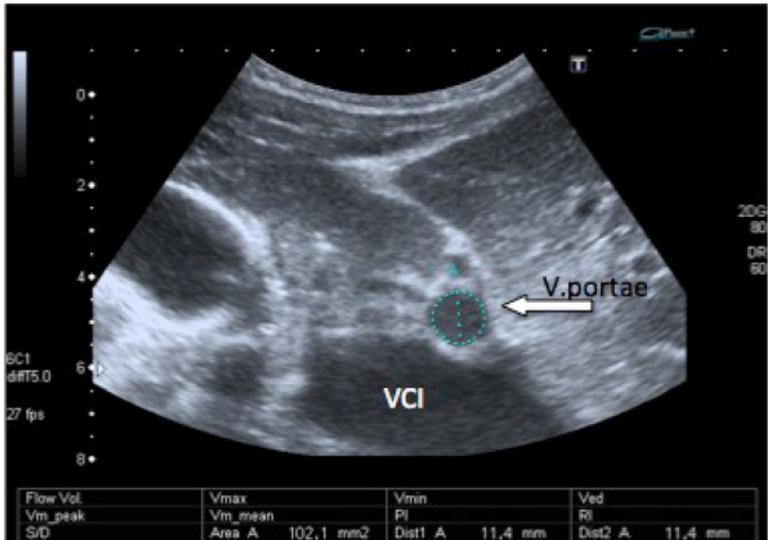
$$\text{Flussvolumen (L/min)} = 60 \times \text{mittlere Flussgeschwindigkeit (cm/s)} \times \text{Area (mm}^2\text{)} \times 10^{-5}$$

berechnet⁵⁸. Des Weiteren wurden, wie von Ignee et al. empfohlen, die maximale systolische Geschwindigkeit (PSV), die enddiastolische Geschwindigkeit (EDV), die mittlere Flussgeschwindigkeit (*Vmean*), der Widerstandsindex (RI), der Pulsatilitätsindex (PI) und schließlich der Dopplerwinkel erhoben⁵⁹. Das zur Messung gehörige B-Bild und die Ergebnisse der Messung wurden ausgedruckt. Dieser Ablauf wurde bei jedem Patienten dreimal in Folge wiederholt. Anschließend wurde die Portalvene von intercostal aufgesucht, eingestellt und, nach sicherer Identifizierung des Portalvenenstamms eine Flussgeschwindigkeitsmessung wie oben beschrieben durchgeführt. Auch hier wurde wiederum eine Querschnittsfläche gemessen und ein Flussvolumen berechnet. Wie zuvor, wurden diese Messungen bei jedem Patienten dreimal durchgeführt, sodass letztendlich 6 getrennte Messergebnisse pro Patient notiert werden konnten.

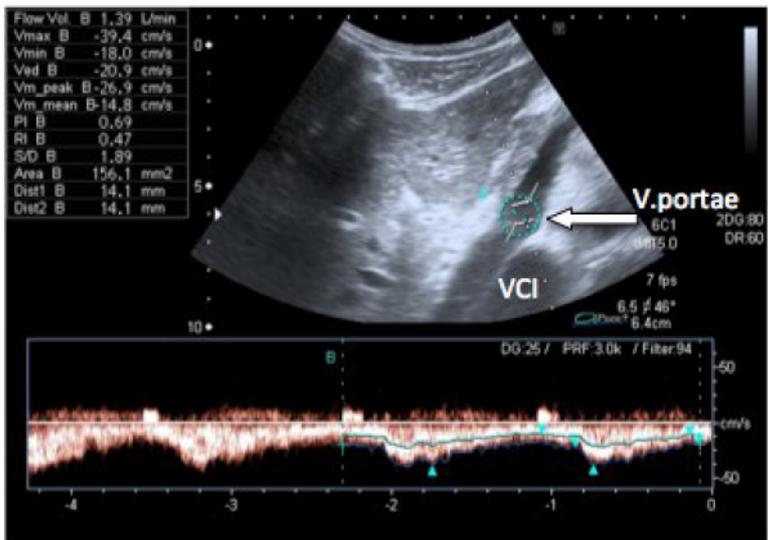
Schließlich wurde die Milz im hohen Flankenschnitt links eingestellt und deren Dicke nach anerkannter Methode ausgemessen ⁶⁰. Abschließend wurden die Daten vom Ausdruck in eine standardisierte Excel Tabelle übertragen.

2.2.3.2. Fibro-Scan® - Bedingungen und Ablauf der Untersuchungen

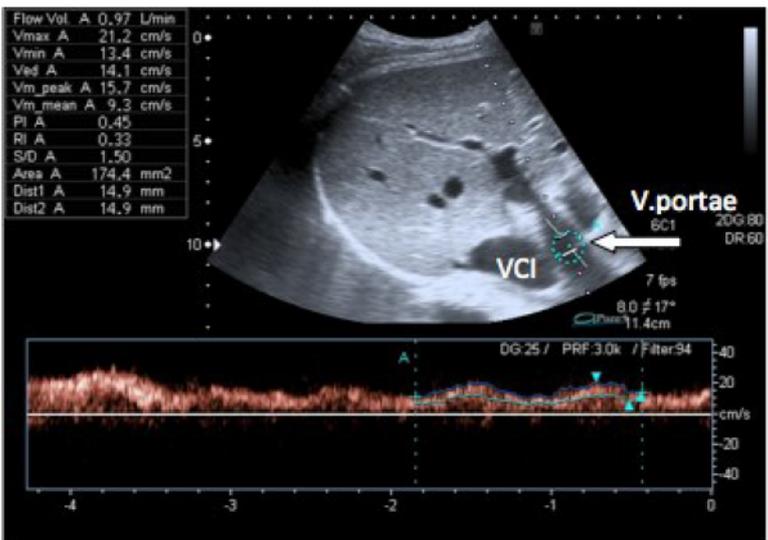
In den gleichen Räumlichkeiten wie die der Ultraschalluntersuchung wurden die Patienten mit dem Fibro-Scan®-Gerät 502 der Marke EchoSens untersucht. Bei zwei Patienten waren wegen großer Mengen Aszites die Elastographie-Messungen nicht erfolgreich durchführbar. Mit der konventionellen B-Bild-Sonographie wurde zunächst eine geeignete Stelle für die Messungen, wenn möglich von intercostal bei überstrecktem rechten Arm, ausgesucht. Anschließend wurde die Untersuchung, so wie von Sandrin et al. empfohlen, ausgeführt ⁴⁶. Auf die markierte Stelle wurde anschließend die Elastographie-Sonde im 90°-Winkel mit Schallgel aufgesetzt, sodass die Impulswelle sich in den rechten Leberlappen propagiert. Die Messungen wurden jeweils in einer Atempause durchgeführt. In dem integrierten M-Mode-Ultraschallbild des Gerätes wurde auf ein homogenes Bild ohne große Gefäßstrukturen geachtet und zehn valide Messungen hintereinander erhoben. Das Fibro-Scan®-Gerät zeigt den ermittelten Medianwert an und dieser wurde in die Excel-Tabelle übertragen. Außerdem wurden noch die Erfolgsrate und der Interquartilsabstand (IQR, s.o.) zum Zwecke der Qualitätskontrolle dokumentiert.



a. Messung der Querschnittsfläche der V. portae auf Höhe des Pankreaskopfes



b. Messung der Flussgeschwindigkeit von ventral



c. Messung von intercostal

Abbildung 1: Beispiel einer duplexsonographischen Datenerhebung (VCI=Vena cava inferior)

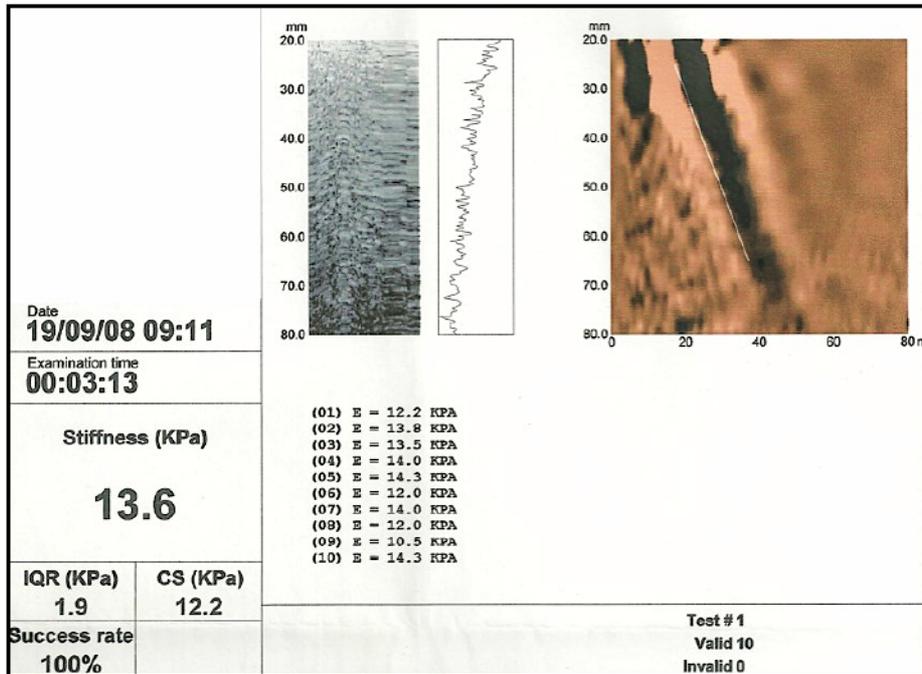


Abbildung 2: Beispielhaftes Ergebnis einer Fibro-Scan®-Untersuchung

2.2.3.3. Fragebogen

Vor der Untersuchung wurde systematisch ein Fragebogen (siehe Anhang) mit dem Patienten zusammen ausgefüllt. In diesem Fragebogen wurde nach dem Gewicht, der Körpergröße, dem Nüchternheitszustand, der Zirrhoseursache und nach Zirrhosekomplikationen (Ikterus, Varizen, Aszites) gefragt. Zusätzlich wurde eine Medikamentenanamnese durchgeführt. Diese auf den Aussagen der Patienten basierenden Daten wurden anschließend mit einer Recherche im medizinischen Dokumentationssystem der Universitätsklinik Düsseldorf („Medico“, Fa. Siemens) nachgeprüft bzw. vervollständigt (siehe unten).

2.2.3.4. Recherche im „Medico System“ der Universitätsklinik

Im Datenbanksystem „Medico“ der Universitätsklinik Düsseldorf wurden folgende Daten recherchiert und in die Excel-Datenblätter übertragen: Aus Ultraschallbefunden des Abdomens, die maximal zwei Wochen vor oder nach der Untersuchung für diese Studie erhoben wurden, wurden die Milzgröße und das

Vorhandensein von Aszites übernommen. Ergebnisse bezüglich Varizen von Ösophagogastroskopien wurden notiert und eventuelle Flimmerfrequenzanalysen miteinbezogen. Zusätzlich wurden aktuelle Laborergebnisse und verschriebene Medikamente recherchiert.

2.2.2.5. Methoden der Untersuchung zur *interobserver-variability*

Es wurden 20 gesunde Probanden in den Räumlichkeiten der Sonographie-Ambulanz von zwei Untersuchern in einem eigenen Untersuchungsraum nacheinander untersucht. Es wurden das Aplio XG und das Aplio 80 der Marke Toshiba mit einem 3,5 MHz-breitband-Konvexschallkopf und das Fibro-Scan®-Gerät 502 der Marke EchoSens® für die Messungen genutzt. Beide Schaller werden im Folgendem als Untersucher 1 und 2 bezeichnet, wobei ich Untersucher 1 bin.

Bei allen 20 Probanden wurden ein Fibro-Scan®-Wert, das ventrale und das intercostale Flussvolumen sowie die Milzdicke ermittelt.

Bei der Fibro-Scan®-Messung wurden, nach dem gleichen Schema wie bei der Hauptstudie, zehn valide Messungen erhoben und der Medianwert notiert. Diese Untersuchung wurde von Untersucher 1 durchgeführt. Für die duplexsonographische Untersuchung folgten beide Schaller der gleichen *standard operating procedure* wie weiter oben beschrieben. Die beiden Ultraschalluntersuchungen an einem Probanden wurden direkt hintereinander in getrennten Räumen durchgeführt. Die Untersucher hatten keine Möglichkeit miteinander zu kommunizieren und die Ergebnisse wurden dem anderen Untersucher nicht übermittelt. Untersucher 2 hat bei jedem Probanden im hohen Flankenschnitt links die Milzdicke ausgemessen.

Probandendaten	
Anzahl	20
Mittleres Alter (Jahre)	24 ± 1
Männlich / Weiblich	8 / 12
Mittleres Gewicht (kg)	63,4 ± 9,5
Mittlere Größe (cm)	173,1 ± 7,3

Tabelle 4: Probandendaten der Vergleichsuntersuchung auf *interobserver-variability*

2.2.4. Datenaufbereitung

2.2.4.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Das Einschlusskriterium in die Studie war, wie oben erwähnt, die Einverständniserklärung von volljährigen und mündigen Patienten der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie.

Die Ausschlusskriterien waren das Vorliegen eines TIPSS oder der Nachweis einer rekanalisierten Umbilikalvene (Cruveilhier-Von-Baumgarten-Syndrom). Nicht mit in die Auswertung aufgenommen wurden Patienten mit unzureichenden Schallbedingungen, d.h. beim Erzielen zu weniger valider Messwerte (<2), beim Vorliegen eines schlechten Dopplerwinkels (>65°) und zu große Standardabweichungen (>0,30 L/min) bei der Flussvolumenmessung.

Insgesamt fielen 26 Patienten für die Messungen von intercostal aus der Studie (TIPSS: 1, Cr.-v.-Baumgarten-S.: 1, zu wenige Messwerte: 15, schlechter Dopplerwinkel: 1, zu große Standardabweichung: 7, fehlender Fibroscan: 1)

40 Patienten fielen für die Messung von ventral aus der Studie (TIPSS: 1, Cr.-v.-Baumgarten-S.: 1, zu wenige Messwerte: 18, schlechter Dopplerwinkel: 14, zu große Standardabweichung: 5, fehlender Fibroscan: 1). Der schlechte Dopplerwinkel und die Schwierigkeit gut reproduzierbare Messungen zu erzielen waren bei dieser ventralen Messmethode wegen anatomischer Gegebenheiten und schlechter Schallbedingungen, zum Beispiel bedingt durch Darmgase, ausschlaggebend.

Es blieben 34 Patienten für die Messung von intercostal und 20 Patienten für die ventrale Messung in der Studie (zusammen 37 verschiedene Personen).

Wie weiter oben schon erwähnt, konnte bei 2 Patienten wegen großer Mengen Aszites, kein korrekter Elastographie-Wert ermittelt werden.

2.2.4.2. Microsoft Excel-Tabelle

Für graphische Darstellungen und für statistische Analysen wurden die Daten und Untersuchungsergebnisse aller Patienten in einer Microsoft Excel-Tabelle notiert. Hier wurden nicht nur die Flussvolumen- und Elastographie-Werte dokumentiert, sondern auch die bei jeder Messung ermittelte mittlere Flussgeschwindigkeit und die Querschnittsfläche (*Area*), sowie die Ergebnisse des Fragebogens und die Laborwerte.

2.2.5. Datenauswertung

Alle Ergebnisse wurden mit Hilfe von Microsoft Excel dokumentiert und mit SPSS-Statistics (Version 20.0.0) von IBM berechnet. Mittel- und Medianwerte, sowie Standardabweichungen und Student's-t-Tests bei Normalverteilung wurden in statistischen Funktionen von Microsoft Excel ermittelt. Die Korrelation zwischen dem Flussvolumen und der Elastographie wurde mittels Whitney-Mann-U-Test ausgewertet. Auch der Chi-Quadrat-Test kam zur Einschätzung des Zusammenhangs mit Ösophagusvarizen zum Einsatz. Cut-off-Werte und diagnostische Genauigkeiten wurden anhand von *Receiver Operating Characteristic* (ROC) -Kurven ermittelt.

3. Ergebnisse

3.1. Fibro-Scan® und Flussvolumen

Es wurden 60 Patienten untersucht. Bei 37 Patienten waren der Fibro-Scan® und mindestens eine duplexsonographische Messung (intercostal oder ventral) möglich.

Patient	Fibro-Scan® (KPa)	Flussvolumen Intercostal (L/min)	Flussvolumen Ventral (L/min)	Patient	Fibro-Scan® (KPa)	Flussvolumen Intercostal (L/min)	Flussvolumen Ventral (L/min)
1	4,6			31		1,07	1,32
2	4,3			32	58,5	0,49	
3	75			33	5,9	0,83	1,08
4	4,6			34			
5	10,1			35	19,4	0,33	
6	10,9			36	15,1	0,92	
7	5,1			37	4,8		
8	59,3			38	21,1		
9	3,4			39	23,1	0,32	
10	13,6			40	13,9	0,48	0,57
11	2,7	1,37		41	48,8		
12	3,5	0,98		42	49,6	0,67	
13	12,4		0,69	43	7,6	0,44	
14	9,5	0,58	0,75	44	13,5	0,59	0,87
15	5,6			45	8,4	0,54	0,82
16	4,9			46	45	0,74	
17	18		0,99	47	7,2	0,75	1,03
18	3,3	0,71		48	19,8		
19	75			49	10,1	2,18	1,95
20	6,8	0,61	0,57	50	18		1,13
21	59,3	0,69	0,94	51	6,3	0,75	0,62
22	4,1	0,60		52	4,8	0,38	0,69
23	21,1	0,31		53	26,3	0,44	0,49
24	5,5	0,74		54	9,8	0,84	1,05
25	75	0,53		55	9,6	0,57	
26	62,8	0,72		56	75	0,72	0,85
27	11,1			57	10,1	0,96	
28	5,2			58	5,7	1,74	1,17
29	20,2			59	21,3	0,46	0,53
30	9,9			60	75	0,57	0,58

Tabelle 5: Messergebnisse der Studienpopulation

Der Fibro-Scan®-Wert und das ermittelte Flussvolumen der 37 Patienten wurden miteinander verglichen. Tabelle 5 *Messergebnisse der Studienpopulation* zeigt alle Patienten mit den jeweiligen Messergebnissen. Bei 23 Patienten waren keine validen Messergebnisse möglich. Zum Beispiel konnte bei den Patienten 1 bis 10 keine ausreichende Anzahl valider Flussvolumen-Messungen erzielt werden und bei den Patienten 16 und 17 in der intercostalen Serie eine Standardabweichung von größer 0,30 L/min ermittelt werden, sodass die Messergebnisse nicht mit in die Studie einbezogen werden konnten. Beim Patienten Nr. 18 beispielsweise waren sowohl die intercostale als auch die ventrale Messung zunächst erfolgreich, der Dopplerwinkel der ventralen Messung lag mit 67° allerdings über der Toleranzgrenze, sodass diese Messung nicht berücksichtigt werden konnte.

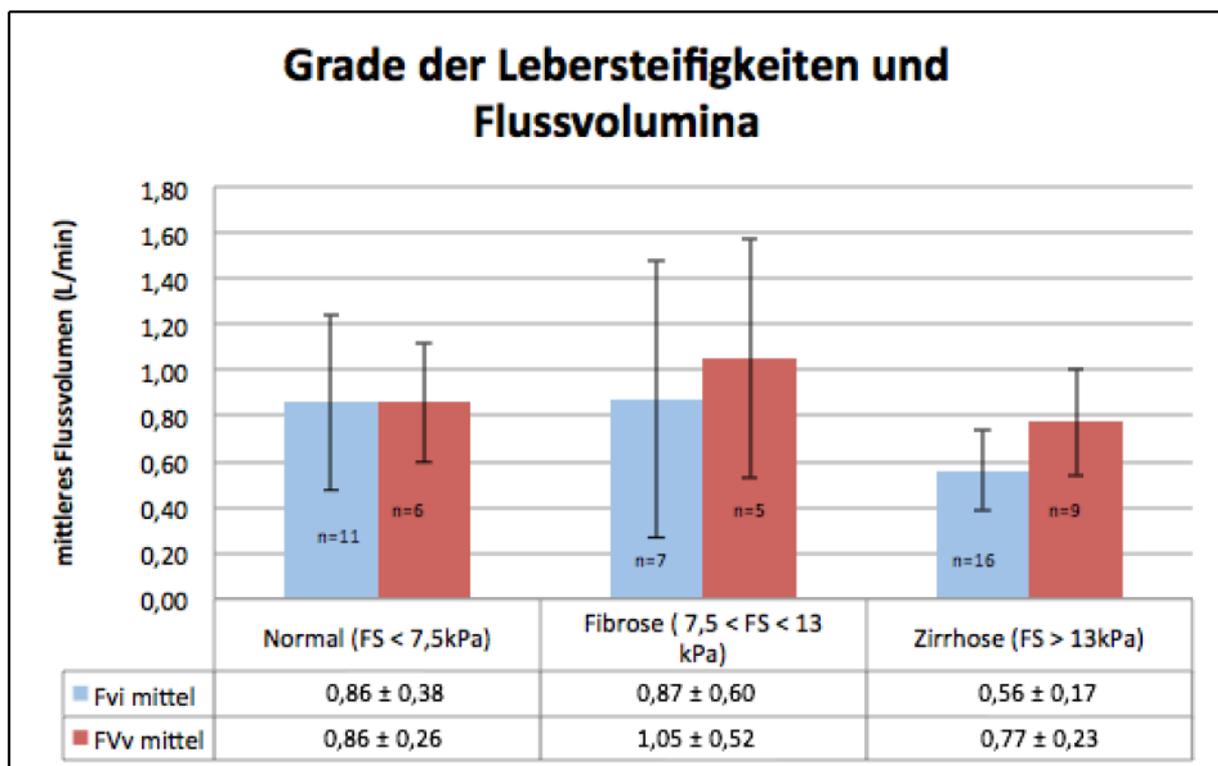


Abbildung 3: Es wurden drei Patientengruppen anhand der Lebersteifigkeiten gebildet und deren mittlere Flussvolumina berechnet. Die Grade der Lebersteifigkeiten und das jeweilige mittlere Flussvolumen der Patientengruppen zeigen geringere Flussvolumina bei Leberzirrhose (FVi: Flussvolumen von intercostal, FVv: Flussvolumen von ventral, FS: Fibro-Scan®)

Die Abbildung 3 *Grade der Lebersteifigkeiten und Flussvolumina* zeigt eine Darstellung der Untersuchungsergebnisse nach Grad der gemessenen Leberfestigkeit. Die Patienten mit einem Elastographiewert über 13 kPa, dementsprechend höchstwahrscheinlich an einer Leberzirrhose erkrankt, haben im Durchschnitt ein Flussvolumen von 0,56 L/min (in der intercostalen Messserie). Im Vergleich dazu haben die Patienten in den beiden anderen Gruppen Flussvolumina von im Mittel 0,87 L/min und 0,86 L/min. Patienten mit fortgeschrittenem Lebergerüstumbau zeigen in dieser Studienpopulation also im Mittel einen um 0,3 L/min geringeren Portalvenenfluss als Gesunde. Bei der ventralen Messserie ergibt sich ein geringerer Unterschied (0,77 L/min und 0,86 L/min) zwischen zirrhotischer und gesunder Leber. Die Korrelation zwischen Elastographiewerten und Flussvolumenergebnissen ist nicht linear (siehe Abbildung 4 *Fibro-Scan® und Flussvolumen*).

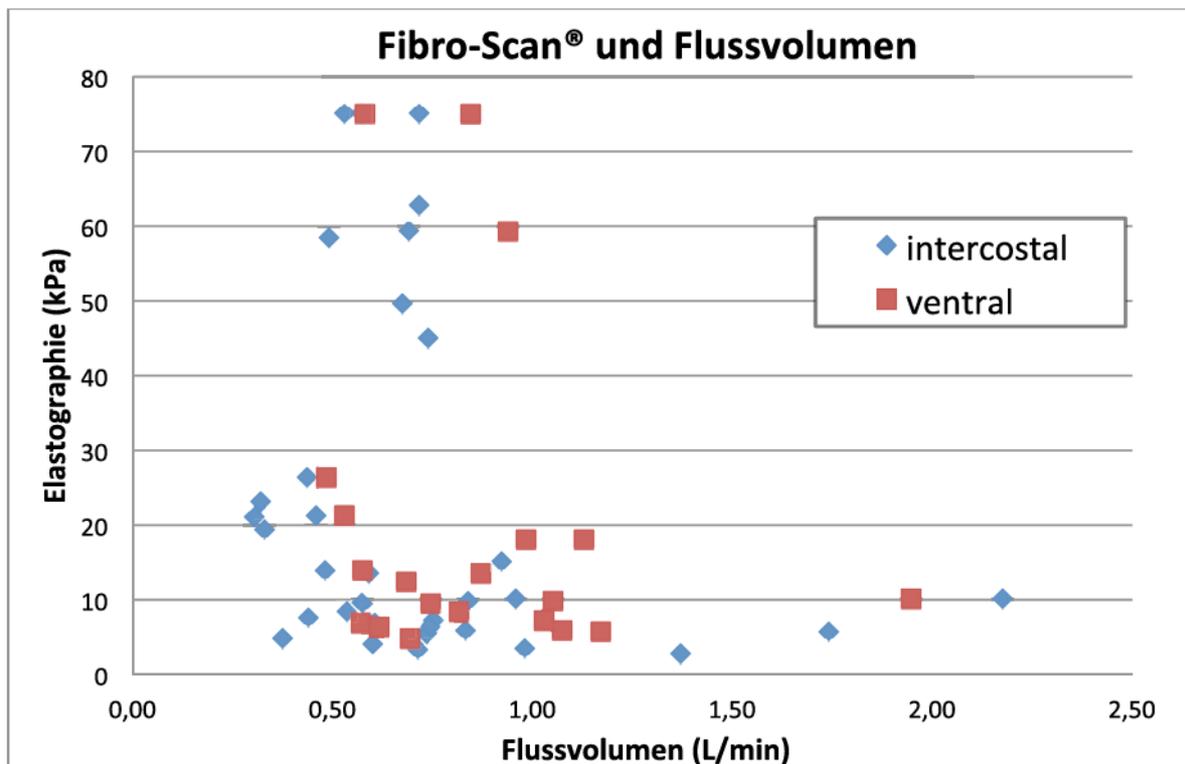


Abbildung 4: Der Fibro-Scan® und das Flussvolumen der zwei Messreihen (blau: von intercostal gemessen, rot: von ventral gemessen) linear im Graphen aufgetragen, zeigen keine wesentliche Korrelation zueinander.

Es konnte ein signifikanter Unterschied der Flussvolumina in der Vena portae (intercostale Messserie) zwischen Patienten mit einem Elastographiewert unter 13 kPa und über 13 kPa ermittelt werden (P-Wert = 0,003 im zweiseitigen Test, siehe Tabelle 6, *Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests*).

Die Ergebnisse zeigen allerdings keinen signifikanten Unterschied (P-Wert = 0,489) in den Messergebnissen des Flussvolumens der Gruppe von gesunden Patienten (FS <7,5 kPa) und der Gruppe von Patienten mit einer Leberfibrose (7,5 kPa < FS < 13 kPa).

Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests						
	n	R	U	U min	U krit	P-Wert
FS < 13 kPa	18	390	69	69	86	0,003
FS > 13 kPa	16	205	219			

Tabelle 6: Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zeigen einen signifikanten P-Wert unter 0,01 (R: Rangsummen, U krit: kritischer U-Wert)

Die *Receiver Operating Characteristic*- (ROC-) Kurve des intercostal gemessenen portalen Flussvolumens wurde zur Diagnostik einer Leberzirrhose (FS > 13 kPa) errechnet und zeigt mit einer *Area Under the Curve* (AUC) von 0,78 und einem P-Wert von 0,004 ein ausreichend gutes Ergebnis. Ein Cut-off-Wert bei 0,595 L/min mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 62,5% konnte ermittelt werden. Die ROC-Kurve in Bezug auf die Diagnose einer Leberfibrose (Elastographie-Werte zwischen 7,5 kPa und 13 kPa) zeigt mit einer AUC von 0,585 keine Signifikanz (siehe Abbildung 5, *ROC-Kurven des Flussvolumens*). Eine Zirrhose ist somit zuverlässiger durch das Flussvolumen des Patienten voraussagbar, als eine Fibrose des Lebergewebes.

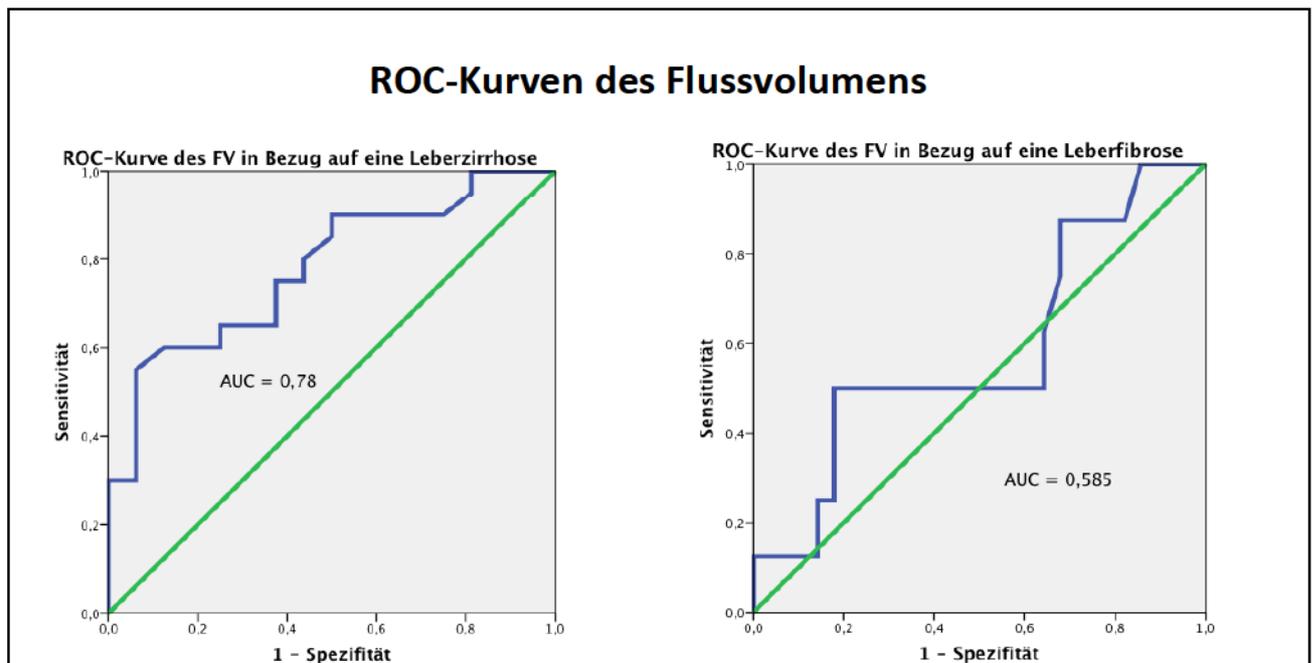


Abbildung 5: Die ROC-Kurven des Flussvolumens (FV) für die Diagnose einer Leberzirrhose im Vergleich zu einer Leberfibrose zeigen, dass eine Zirrhose zuverlässiger durch das Flussvolumen diagnostiziert werden kann, als eine Leberfibrose.

In der Abbildung 3, *Grade der Lebersteifigkeiten und Flussvolumina* wurden auch die beiden Messserien miteinander verglichen. Ein größerer Unterschied der Flussvolumina konnte bei den intercostalen Messungen festgestellt werden. Die intercostale Messserie weist allerdings, wie die ventrale Messserie, keinen signifikanten Korrelationsfaktor auf (intercostale Messserie: $r^2=0,047$ bei $n=34$, ventrale Messserie: $r^2=0,030$ bei $n=20$) (siehe Abbildung 6, *Vergleich der intercostalen und ventralen Messserien*).

Vergleich der intercostalen und ventralen Messserien

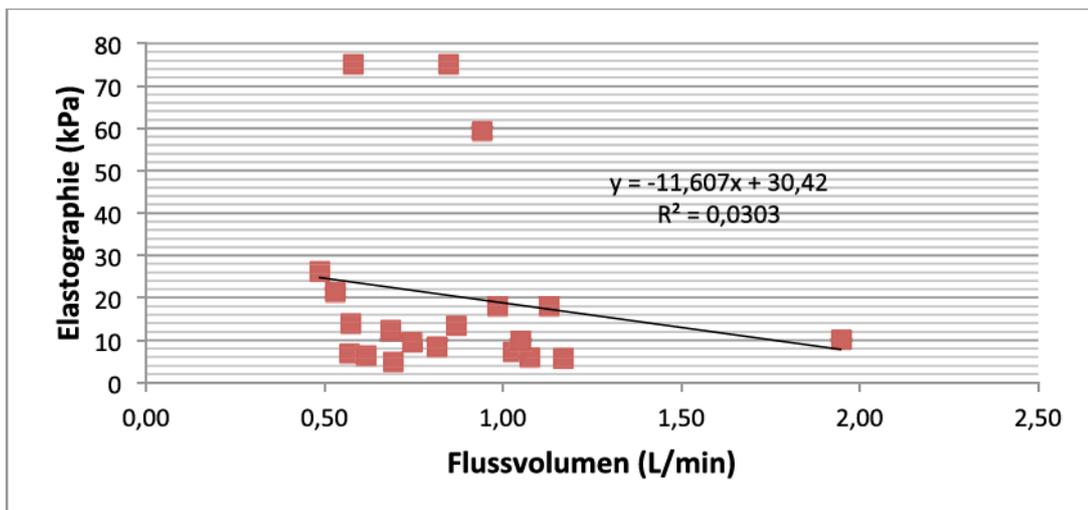
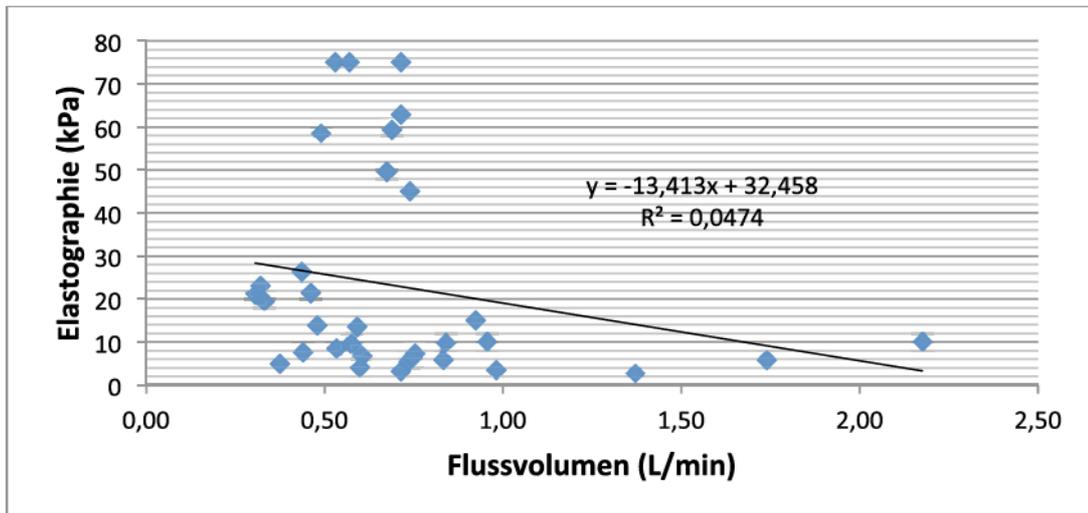


Abbildung 6: Der Vergleich zwischen der intercostalen (blau) und der ventralen (rot) Messserie zeigt bei beiden keinen signifikanten Korrelationsfaktor r^2 mit den Elastographie-Werten.

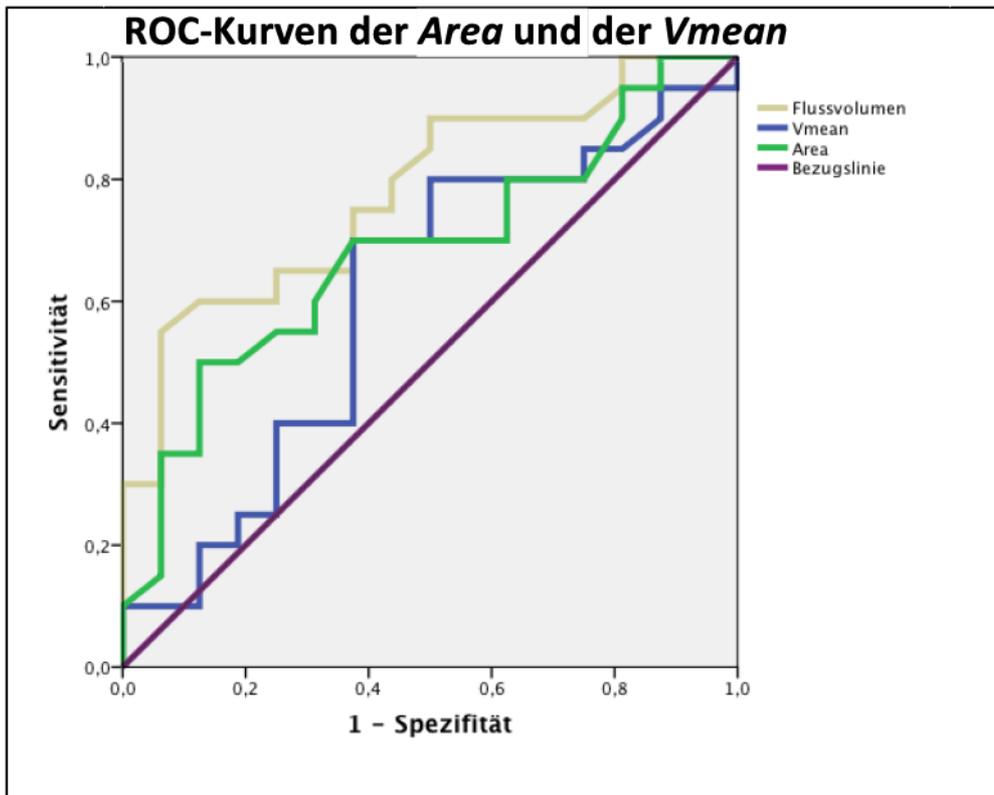


Abbildung 7: Die ROC-Kurve des Flussvolumens zeigt eine größere AUC (=0,78, s. Abb.5) als die ROC-Kurven der *Vmean* (AUC=0,60) und der *Area* (AUC=0,68)

Die Flussvolumenmessung wird, wie im Methodenteil beschrieben, aus der mittleren Flussgeschwindigkeit (*Vmean*) und der Querschnittsfläche (*Area*) des Hauptstammes der Portalvene berechnet. Diese beiden Datensätze wurden getrennt mit den Fibro-Scan®-Ergebnissen korreliert. Die mittlere Flussgeschwindigkeit *Vmean* und die Querschnittsfläche *Area* unterscheiden sich nicht signifikant bei Patienten mit hohen und niedrigen Elastographie-Werten (siehe Tabelle 7, *Mittlere Flussgeschwindigkeit und Portalvenenquerschnitt*). Auch die ROC-Kurven dieser zwei Parameter in Bezug auf eine elastographisch bestimmte Leberzirrhose ($FS > 13$ kPa) zeigen mit AUCs von 0,60 für die *Vmean* und 0,68 für die *Area*, deren Unterlegenheit dem Flussvolumen gegenüber (siehe Abbildung 7, *ROC-Kurve der Vmean und der Area*). Auch deren Sensitivität und Spezifität jeweils von 70% und 62,5% sind denen des Flussvolumens unterlegen.

Mittlere Flussgeschwindigkeit und Portalvenenquerschnitt		
	<i>Vmean</i> (cm/s)	<i>Area</i> (mm ²)
FS < 13 kPa	12,8 ± 4,8	102,04 ± 37,7
FS > 13 kPa	10,95 ± 3,6	96,77 ± 36,8

Tabelle 7: Mittlere Flussgeschwindigkeit (*Vmean*) und Portalvenenquerschnitt (*Area*) im Vergleich bei Patienten mit elastographischen Ergebnissen (FS) über und unter 13 kPa.

Auch der schon erwähnte *Congestion Index* (CI), 1986 von Moriyasu et al. eingeführt, wurde nach den Vorgaben errechnet und konnte keine Korrelation zu dem Fibro-Scan® aufweisen (siehe Abbildung 8, *CI und Elastographie*)⁵⁶.

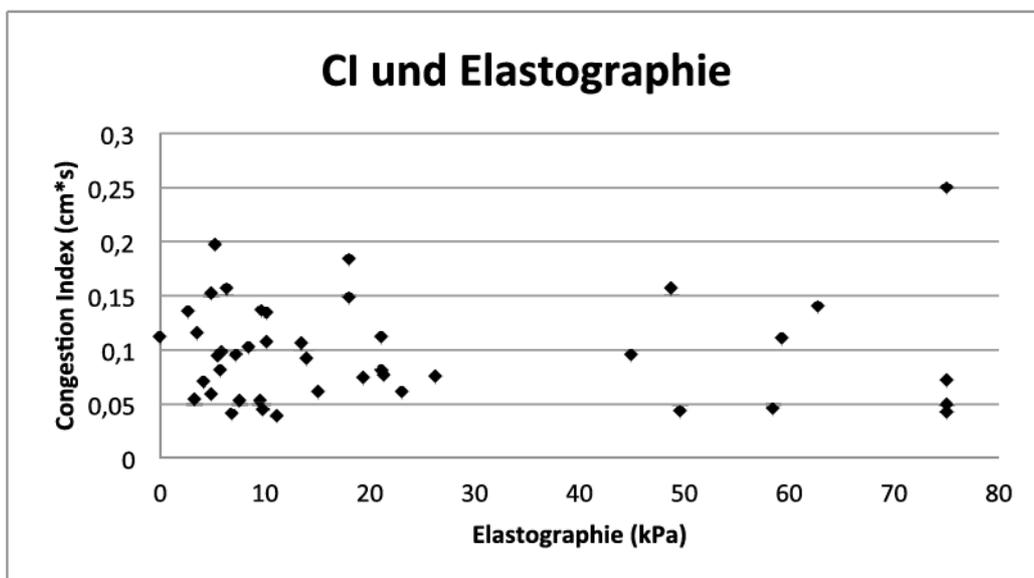


Abbildung 8: Der *Congestion Index* (CI) und die Elastographie im Vergleich zeigen in dieser Abbildung keine signifikante Korrelation.

Der Fibro-Scan® ist als reproduzierbare und objektive Methode der Leberzirrhose-Diagnostik gut untersucht^{46,61}. Die Messung des Flussvolumens allerdings wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. Zum Beispiel können die Tageszeit, der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme, die Einnahme bestimmter Medikamente und der *Body-Mass-Index* (BMI) des Patienten das Flussvolumen in der Portalvene beeinflussen^{4,62–64}.

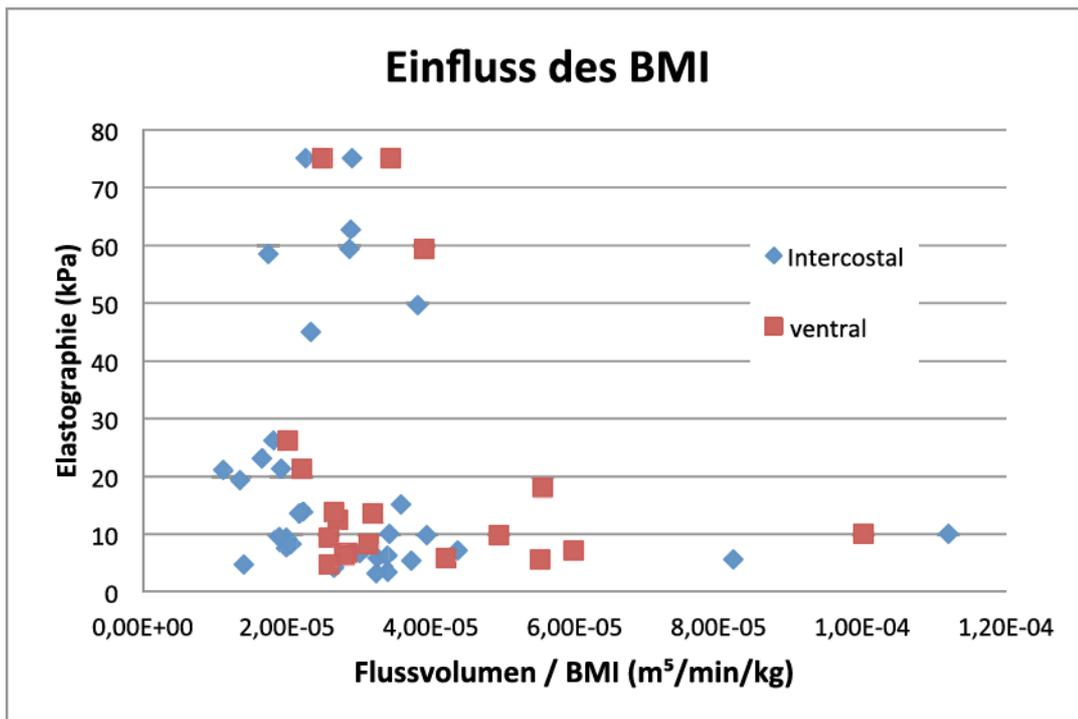


Abbildung 9: Die Berücksichtigung des BMI (das Flussvolumen jedes Patienten wurde durch den jeweiligen BMI geteilt) lässt keine Veränderung der Korrelation zwischen Elastographie und Flussvolumen feststellen.

Normiert man das Flussvolumen mit dem jeweiligen BMI, zeigt Abbildung 9, *Einfluss des BMI* keinen nennenswerten Unterschied zu der Abbildung 4, *Fibro-Scan® und Flussvolumen* (s.S.28). Die Berücksichtigung des BMI führt in dieser Studienpopulation also nicht zu einer verbesserten Korrelation von Elastographie und Flussvolumen.

Des Weiteren wird angenommen, dass das portale Flussvolumen über eine Durchblutungssteigerung im Splanchnicusgebiet postprandial zunimmt. In den duplexsonographischen Untersuchungen konnte dies allerdings nicht bestätigt werden. Präprandiale, das heisst über mindestens 10 Stunden nüchterne Patienten, weisen kein signifikant unterschiedliches mittleres Flussvolumen im Vergleich zu postprandialen Patienten auf (siehe Abbildung 10, *Präprandiale Patienten*).

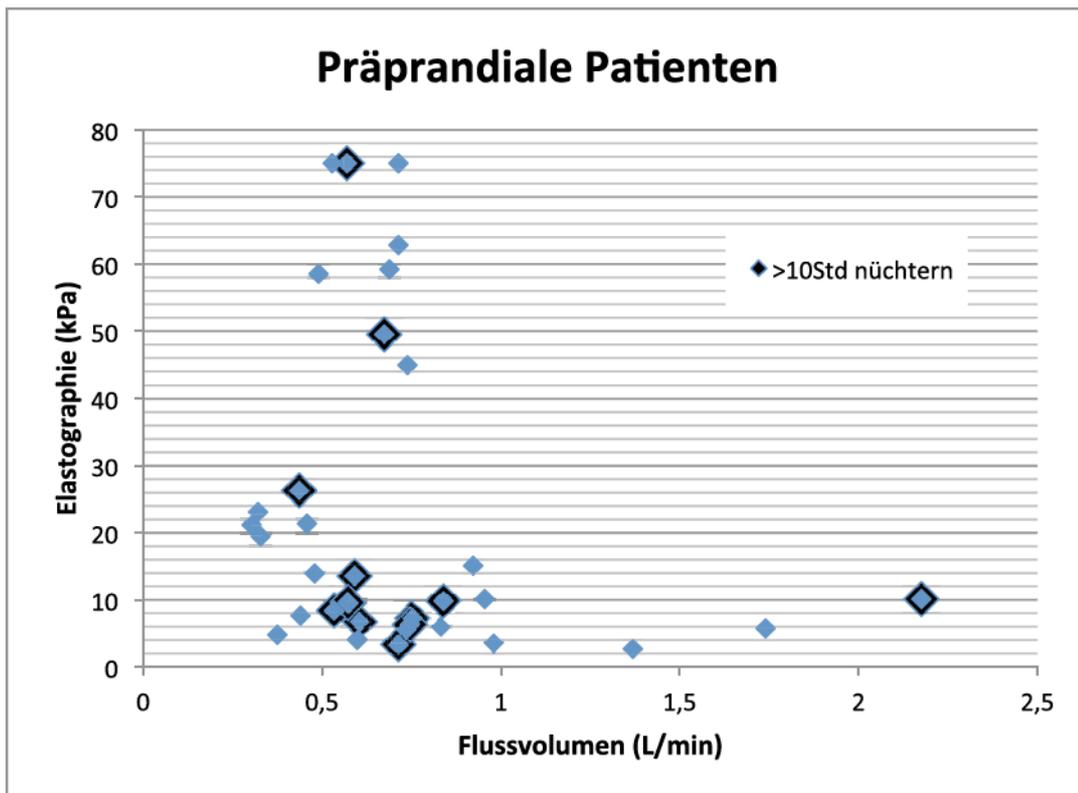


Abbildung 10: Präprandiale Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung über mind. 10 Stunden nüchtern waren (schwarz umrandete Messwerte), weisen kein signifikant vermindertes Flussvolumen auf.

Auch die Tageszeit der Untersuchung wurde als Einflussfaktor für den portalen Blutfluss beschrieben (70-72) und Mitternacht als Flussmaximum festgestellt. Hier scheint nur die mittlere Flussgeschwindigkeit zu steigen, ohne dass sich der gemessene Querschnitt der Vene verändert ⁶⁴. Auch in dieser Arbeit konnte ein Unterschied im Flussvolumen je nach Tageszeit festgestellt werden. Und zwar war dieser, wie auch in vorangegangenen Studien beschrieben, bei gesunden Individuen größer als bei Leberzirrhotikern (siehe Tabelle 8, *Einfluss der Tageszeit*). Vormittags werden im Schnitt höhere Flussvolumina erreicht als nach zwölf Uhr.

Einfluss der Tageszeit						
Mittleres Flussvolumen (L/min)						
	Gesamt	n	Gesunde	n	Leberzirrhose	n
Vormittag (inkl.12h00)	0,828 ± 0,47	19	0,952 ± 0,52	13	0,561 ± 0,17	6
Nachmittag	0,587 ± 0,17	15	0,638 ± 0,14	5	0,561 ± 0,19	10

Tabelle 8: Die Tageszeit der Untersuchung beeinflusst bei gesunden Probanden das mittlere Flussvolumen in der V. portae. Nicht jedoch bei zirrhotisch umgebautem Lebergewebe.

3.2. Vergleichsuntersuchung mit zwei Untersuchern und zwanzig gesunden Probanden

An den vorangegangenen Daten ist zu erkennen, dass die duplexsonographische Flussvolumenmessung erheblichen Schwankungen unterliegt. Ein weiterer Einflussfaktor auf die sonographische Untersuchung ist der Untersucher, da diese Untersuchungsmethode nicht gänzlich standardisierbar ist.

Um die Auswirkungen dieses Tatbestandes im Zusammenhang mit der angewandten Messtechnik zu untersuchen, wurden bei zwanzig freiwilligen Probanden deren Flussvolumina von zwei getrennten Untersuchern bestimmt und die Werte anschließend miteinander verglichen. Die Methoden sind im entsprechenden Abschnitt der Arbeit genannt.

Sowohl die intercostale als auch die ventrale Messung des Flussvolumens von zwei getrennten Untersuchern bestätigte, dass diese Untersuchungsmethode einer starken *interobserver-variability* unterliegt. Es konnte ein Korrelationsfaktor von 0,715 ermittelt werden (siehe Abbildung 11, *Korrelation der Flussvolumenmessung zweier Untersucher*). Weiterhin ist auffallend, dass der Messwert von ventral im Durchschnitt bei beiden Untersuchern um 0,43 L/min höher lag als die intercostale Messung bei den gleichen Probanden (bei Untersucher 1 im Mittel um 0,37 L/min höher und bei Untersucher 2 im Mittel um 0,47 L/min höher).

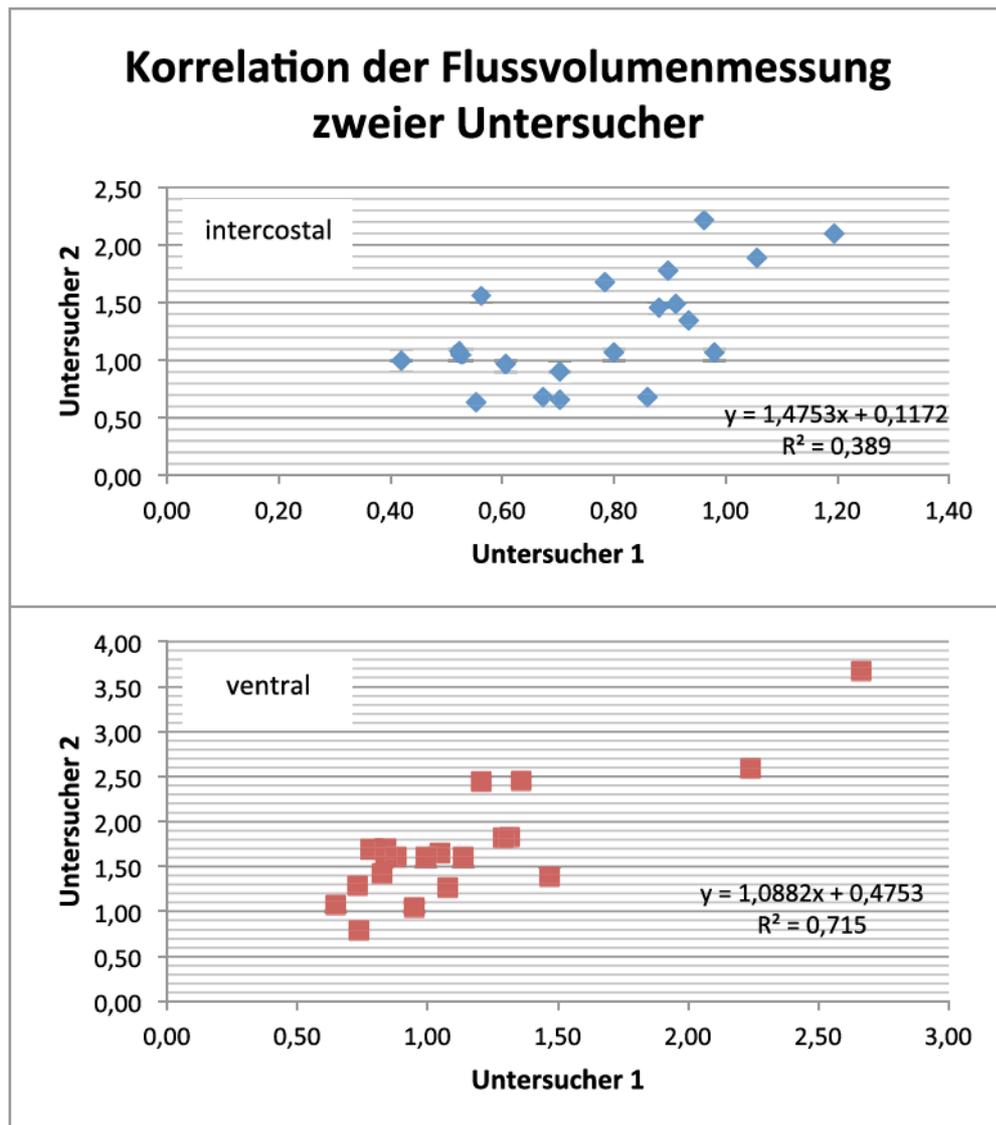


Abbildung 11: Die Korrelation der Flussvolumenmessung (in L/min) zweier Untersucher zeigt einen Korrelationsfaktor von 0,715 bei der ventralen Messserie, während er bei der intercostalen Messung nur bei 0,389 liegt.

Abbildung 12, *Einzelne Flussvolumina von ventral* macht deutlich, dass Untersucher 2 bei nahezu jedem Probanden höhere Flussvolumina als Untersucher 1 gemessen hat. Dies lässt einen systematischen Fehler in der Werteerhebung vermuten, es konnte dennoch keine definitive Ursache gefunden werden. Auch ist die Differenz zwischen den Ergebnissen nicht konstant und folgt keinem bestimmten Multiplikationsfaktor.

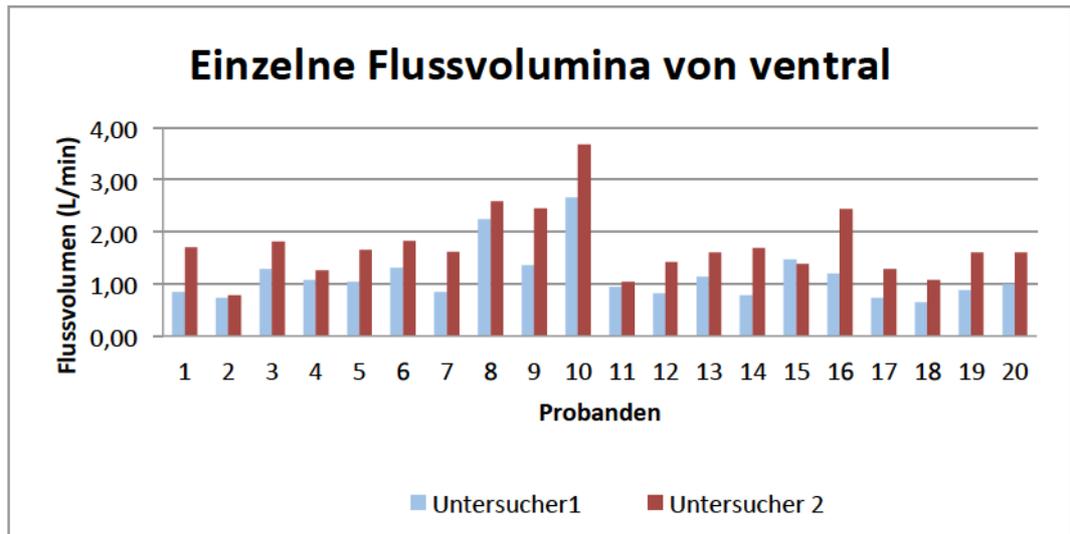


Abbildung 12: Die einzelnen Flussvolumina von ventral lassen einen systematischen Fehler in der Messung vermuten, da Untersucher 2 meist höhere Werte erheben konnte.

Das Flussvolumen wird, wie im Methodenteil beschrieben, aus der mittleren Flussgeschwindigkeit (V_{mean} in cm/s) im Gefäß und dem Gefäßquerschnitt ($Area$ in mm^2) errechnet. Diese beiden Parameter wurden getrennt bei beiden Untersuchern erfasst. Die $Area$ haben beide Untersucher einstimmiger erfasst ($r^2 = 0,53$) als die V_{mean} (ventral: $r^2 = 0,077$, intercostal: $r^2 = 0,15$). Dies lässt vermuten, dass nicht die Messung der $Area$ der Vena portae, sondern die Geschwindigkeitsmessung der ausschlaggebende Faktor der *interobserver-variability* bei der duplexsonographischen Untersuchung ist.

Auch bei den gesunden Probanden wurde geprüft, ob das Flussvolumen mit dem Fibro-Scan®-Wert korreliert. Abbildung 13, *Elastographie und Flussvolumen bei gesunden Probanden* zeigt, dass bei dieser Stichprobe im Bereich niedriger Elastographiewerte keinerlei Korrelation zu dem Flussvolumen in der Vena portae hergestellt werden kann.

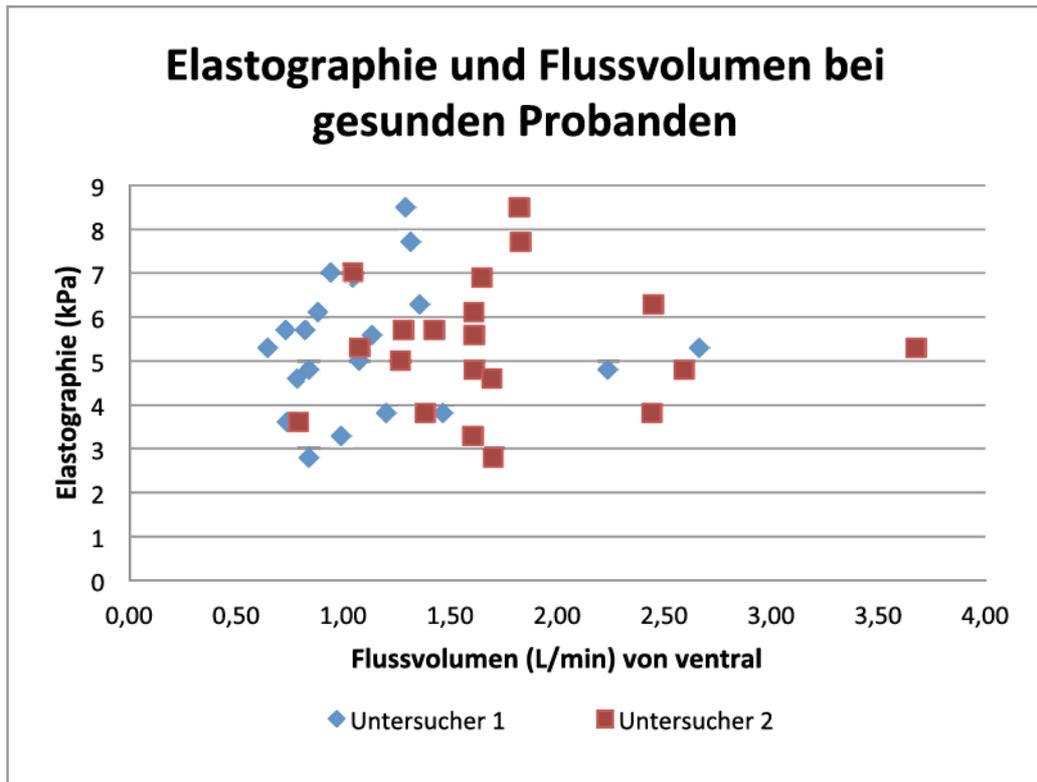


Abbildung 13: Elastographie und Flussvolumen bei gesunden Probanden weisen keine Korrelation auf. Bis auf zwei (8,5kPa und 7,7kPa) lagen alle Fibro-Scan®-Werte im Normbereich.

3.3. Laborwerte und Studienergebnisse

Zu allen Patienten wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung aktuelle Laborergebnisse dokumentiert. Darunter waren das Gesamtbilirubin im Serum, Gerinnungsparameter, Thrombozytenzahl, Transaminasen, Gesamteiweiß und Eiweißelektrophorese, sowie Kreatinin und Harnstoff.

3.3.1. Thrombozytopenie als Ausdruck einer chronischen Lebererkrankung

Eine Thrombozytopenie ist bei Patienten mit Leberzirrhose sehr häufig. Die Pathogenese dieser Blutbildveränderung ist noch nicht komplett verstanden, aber man geht von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Der Hypersplenismus als Folge der portalen Hypertension spielt eine wichtige Rolle und erhöht den

Thrombozytenabbau⁶⁵. Aber auch eine verringerte Thrombozytenproduktion durch z.B. Mangel an Thrombopoetin trägt zur Thrombozytopenie bei⁶⁶. Der Normwert für Thrombozyten im Blutbild liegt zwischen 150.000 und 400.000 pro l.

Fibro-Scan® und Flussvolumen im Vergleich zur Thrombozytenzahl				
	FS min	FS max	FS mittel	FS med
Thrombozytenzahl normal	2,7	75	15,19	8,95
Thrombozytenzahl erniedrigt	5,9	75	32,81	21,1
	FVi min	FVi max	FVi mittel	FVi med
Thrombozytenzahl normal	0,33	2,18	0,798	0,714
Thrombozytenzahl erniedrigt	0,31	0,92	0,60	0,57

Tabelle 9: Die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung und Thrombozytenzahl (FS: Fibroscan in kPa ; FVi: von intercostal gemessenes Flussvolumen in L/min)

Die Patienten, bei denen eine normale Thrombozytenzahl festgestellt wurde, haben im Mittel einen Fibro-Scan®-Wert von 15,19 kPa. Im Vergleich dazu haben die Patienten, deren Thrombozytenzahl erniedrigt war, höhere Fibro-Scan®-Werte von im Durchschnitt 32,81 kPa (siehe Tabelle 9, *Fibro-Scan® und Flussvolumen im Vergleich zur Thrombozytenzahl*).

Das maximal erreichte Flussvolumen in der Studiengruppe mit normalen Thrombozytenwerten ist, intercostal gemessen, deutlich höher (2,18 L/min) als das der Gruppe mit erniedrigter Thrombozytenzahl (0,92 L/min). Hier zeigen die Mittelwerte allerdings, dass es sich um Ausreißer handelt (0,60 L/min und 0,798 L/min).

Von der anderen Seite betrachtet, scheinen Patienten mit einer Lebersteifigkeit unter 13kPa höhere Thrombozytenzahlen aufzuweisen als Patienten mit erhöhter Lebersteifigkeit. Dies wurde mittels des einseitigen Student's t-Test und einem P-

Wert von 0,006 bestätigt. Die Flussvolumina hingegen weisen keine signifikante Korrelation mit den Thrombozytenzahlen auf.

3.3.2. Transaminasen

Es wurden die aktuellen Serumwerte der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT oder Aspartat-Aminotransferase: AST) und der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT oder Alanin-Aminotransferase: ALAT) jedes Patienten dokumentiert. Auch die Leberenzyme Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) und die alkalische Phosphatase (AP) wurden notiert. Bei Lebererkrankungen kann es durch vermehrte Zellmembranpermeabilität zu einer Erhöhung dieser Laborparameter im Serum kommen. Die GOT kommt nicht nur in der Leber, sondern auch in Muskeln (Skelettmuskulatur, Herzmuskulatur) vor, und die GPT ist weitgehend leberspezifisch¹¹. In einer japanischen Studie wurden Korrelationen zwischen den Transaminasewerten und dem Fibro-Scan®-Wert bei 29 Leberfibrosepatienten gefunden (GOT: $r = -0,481$, $P = 0,0082$ und GPT: $r = -0,631$, $P = 0,0002$)⁶⁷.

Folgende Tabellen geben die Fibro-Scan® und Flussvolumenwerte der Patienten im Vergleich zu deren Transaminasewerten wieder.

Glutamat-Pyruvat-Transaminase und Ultraschallergebnisse								
	FS min	FS max	FS mittel	FS med	Fvi min	Fvi max	Fvi mittel	Fvi med
GPT normal	2,7	75	18,48	9,7	0,38	1,37	0,68	0,60
GPT hoch	3,4	75	26,16	18	0,31	2,18	0,78	0,69

(GPT Normwerte: $w < 35$ U/l, $m < 45$ U/l)

Tabelle 10: Eine normwertige GPT scheint im Mittel mit niedrigeren Fibro-Scan®-Werten (FS) einherzugehen (FS in kPa und Flussvolumen (Fv) in L/min).

Bei erhöhten GPT-Werten scheint das Fibro-Scan®-Ergebnis im Mittel etwas höher zu liegen als bei Patienten mit normalen GPT-Serum-Werten. Auch hier zeigt das mittlere Flussvolumen keinen signifikanten Unterschied je nach GPT-Level.

Die GOT weist eine bessere Korrelation mit den Fibro-Scan®-Werten auf als die GPT. Patienten mit erhöhten GOT-Werten haben im Mittel einen Fibro-Scan®-Wert von 27,98 kPa. Im Vergleich dazu haben die Patienten mit normalen GOT-Serumwerten einen mittleren Fibro-Scan®-Wert von 8,6 kPa. Ähnliches gilt für den Medianwert (16,6 kPa und 7,2 kPa). Auch der maximale Elastographiewert in der Gruppe mit normalen GOT-Werten ist mit 21,1 kPa deutlich niedriger als bei den Patienten mit erhöhter GOT (75 kPa). Die Unterschiede in den Flussvolumenwerten sind nicht nennenswert.

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und Ultraschallergebnisse								
	FS min	FS max	FS mittel	FS med	Fvi min	Fvi max	Fvi mittel	Fvi med
GOT normal	2,7	21,1	8,6	7,2	0,38	1,37	0,76	0,71
GOT hoch	3,4	75	27,9	16,6	0,31	2,18	0,72	0,64
(GOT Normwerte: w < 31 U/l, m < 35 U/l)								

Tabelle 11: Die GOT zeigt im Vergleich zu den Ultraschallergebnissen eine Korrelation (P=0,0041) zum Fibroscan (FS in kPa), jedoch nicht zum intercostal gemessenen Flussvolumen (Fvi in L/min)

Anders als in der oben erwähnten japanischen Studie zeigt hier die GOT und nicht die GPT eine signifikante Korrelation (P-Wert von 0,0041 für die GOT und von 0,078 für die GPT).

Auch der *AST(GOT)-Platelet Ratio Index* (APRI) wurde errechnet⁶⁸ und mit den Ultraschall-Ergebnissen korreliert. Es konnte festgestellt werden, dass der APRI bei Patienten mit Fibro-Scan®-Werten über 13 kPa im Mittel bei 1,56 liegt, während bei Elastographie-Werten unter 13 kPa der Wert 0,49 beträgt. Eine lineare Korrelation konnte weder mit dem Fibro-Scan® noch mit der Flussvolumenbestimmung ermittelt werden. Der APRI gibt mit einer Sensitivität von 38-57% und einer Spezifität von 87-93% ab einem Schwellenwert von 2 eine Leberzirrhose an. Ein Wert von >1,5 wird als Leberfibrosemarker eingesetzt. Auch die *AST/ALT-Ratio* (auch De Ritis Quotient oder GOT/GPT-Quotient genannt) wurde mit den Elastographie-Werten ausgewertet und

zeigt einen deutlich geringeren Zusammenhang als der APRI (siehe Tabelle 12, AAR und APRI)

AAR und APRI		
	FS < 13 kPa	FS > 13 kPa
APRI	0,49	1,56
AAR (De Ritis Quotient)	1,22	1,57

Tabelle 12: AST-Platelet Ratio Index (APRI) und AST/ALT-Ratio (AAR oder De Ritis Quotient) im Vergleich zum Fibro-Scan® (FS)

3.3.3. Gesamtbilirubin

Die Bilirubinkonzentration im Serum ist bei vielen Lebererkrankungen erhöht. Es wurden bei allen Patienten die aktuellen Werte des Gesamtbilirubins (sowie des indirekten und direkten Bilirubins) notiert. Werte über 1,00 mg/dl wurden als erhöht angesehen. Auch für das Bilirubin hat die oben genannte japanische Studie gezeigt, dass eine Korrelation zum Fibro-Scan® besteht ($r = 0,726$, $P < 0,0001$)¹¹.

Gesamtbilirubin im Serum und Untersuchungsergebnisse								
	FS min	FS max	FS mittel	FS med	FVi min	FVi max	FVi mittel	FVi med
Bili normal	2,7	49,6	11,90	9,9	0,31	2,18	0,78	0,69
Bili hoch	2,7	75	38,96	46,9	0,44	1,07	0,64	0,61

Tabelle 13: Die Gesamtbilirubin-Konzentration im Serum und die Untersuchungsergebnisse lassen einen Zusammenhang zum Fibro-Scan® (FS in kPa) erkennen. (Intercostal gemessenes Flussvolumen (Fvi) in L/min)

In Tabelle 13, *Gesamtbilirubin im Serum und Untersuchungsergebnisse*, wird deutlich, dass auch diese Patientengruppe einen Zusammenhang zwischen den Fibro-Scan®-Werten (FS) und dem Gesamtbilirubin zeigt. Der Fibro-Scan®-Mittelwert ist in der Gruppe mit normalen Bilirubin (11,9 kPa) sehr viel geringer als bei den Patienten mit erhöhtem Bilirubin (38,96 kPa). Der Medianwert von 9,9 kPa in der einen und 46,9 kPa in der anderen Gruppe unterstreicht diesen Unterschied.

Die Flussvolumenmessung von intercostal zeigt auch hier geringere Unterschiede als der Fibro-Scan®. Lediglich das maximale Flussvolumen in der Gruppe mit normalen Bilirubinwerten (2,18 L/min) ist deutlich größer als in der anderen Patientengruppe (1,07 L/min).

Mit Hilfe des einseitigen Student's t-Test konnte hier ein signifikanter Unterschied der Bilirubinwerte zwischen Patienten mit einem Fibro-Scan®-Wert über und unter 13 kPa festgestellt werden (P-Wert < 0,01).

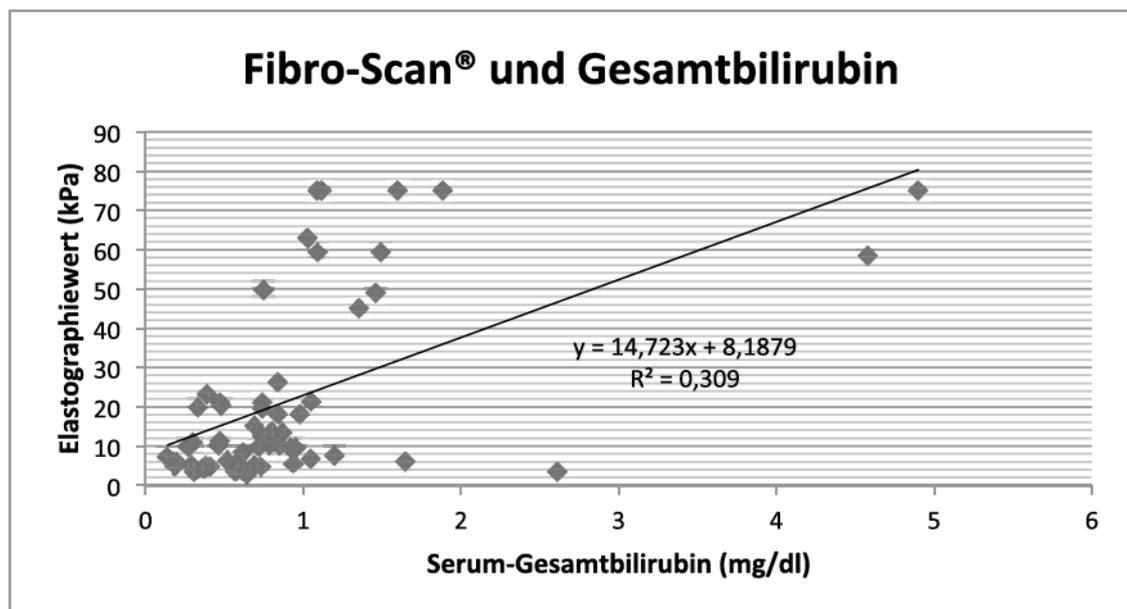


Abbildung 14: Die lineare Auftragung von Fibro-Scan® und Gesamtbilirubin der untersuchten Patienten zeigt einen schwachen Korrelationsfaktor von $r^2=0,309$

Der Zusammenhang zwischen den Fibro-Scan®-Werten und den Gesamtbilirubinwerten ist mit einem Korrelationskoeffizienten von $r^2=0,309$ nur moderat (siehe Abbildung 14, *Fibro-Scan® und Gesamtbilirubin*).

3.3.4. Gerinnungsparameter

Die Leber ist der Produktionsort mehrerer Gerinnungsfaktoren. Der Quick-Wert (Thromboplastinzeit) und die PTT (partielle Thromboplastinzeit) hängen von der Produktionsleistung des Lebergewebes ab. Dementsprechend wurden in dieser Studie die Fibro-Scan®- und Flussvolumenwerte mit diesen beiden Parametern verglichen.

Quickwert und Ultraschallergebnisse								
	FS	FS	FS	FS	FVi	FVi	FVi	FVi
	min	max	mittel	med	min	max	mittel	med
Quick normal	2,7	75	17,95	10,5	0,31	1,74	0,70	0,61
Quick erniedrigt	5,6	75	39,23	35,45	0,46	0,84	0,62	0,62

Tabelle 14: Patienten mit einem niedrigen Quickwert haben im Mittel erhöhte Elastographie- und erniedrigte Flussvolumenwerte (Quick-Normwerte: 70 - 130 %).

PTT und Ultraschallergebnisse								
	FS	FS	FS	FS	FVi	Fvi	Fvi	Fvi
	min	max	mittel	med	min	max	mittel	med
PTT normal	2,7	75	17,89	10,1	0,31	1,74	0,74	0,72
PTT verlängert	6,8	75	34,36	20,75	0,44	0,91	0,62	0,57

Tabelle 15: Eine verlängerte PTT (PTT Normwerte: 26 - 36 Sekunden) geht mit erhöhten Fibro-Scan®-Ergebnissen und niedrigen Flussvolumina einher

Die Gerinnungsparameter bei Patienten mit Festigkeitswerten von über 13 kPa unterscheiden sich signifikant von denen bei Patienten mit Werten von unter 13 kPa (Quick: P-Wert von 0,0016, PTT: P-Wert von 0,0073, siehe Tabellen 14 und 15).

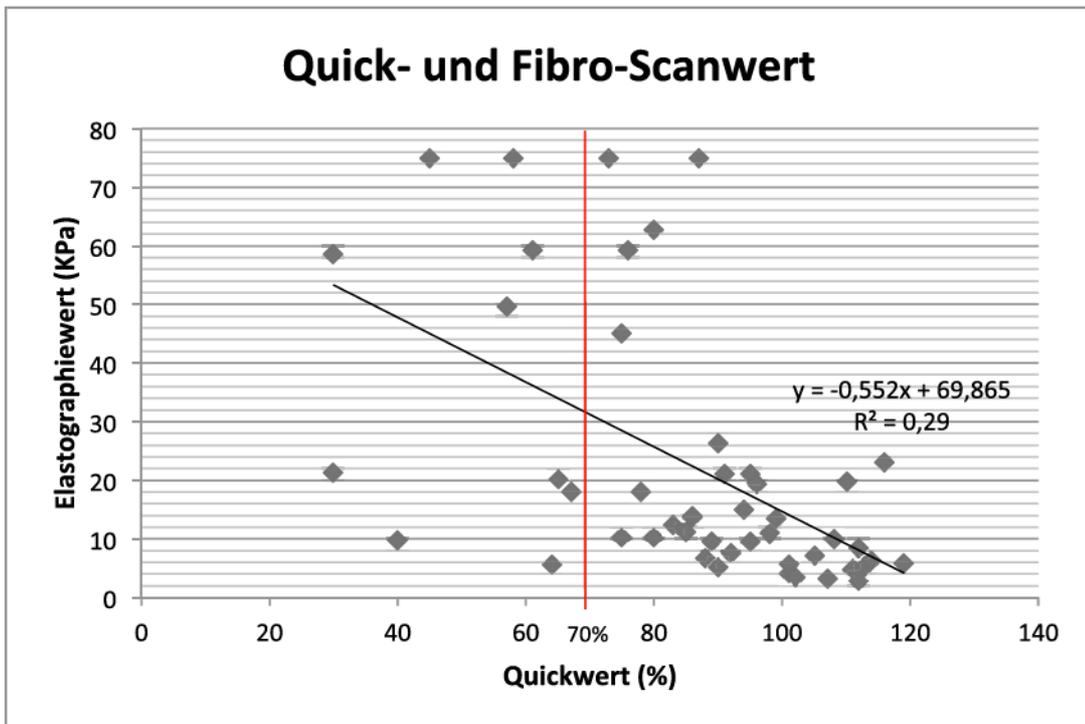


Abbildung 15: Bei niedrigen Elastographie-Werten scheinen die meisten Quick-Werte im Normbereich (>70%) zu liegen

3.3.5. Serumkreatinin und Harnstoff

Fortgeschrittene Leberbeschädigungen können zu einer Nierenfunktionsstörung mit Erhöhung des Serumkreatinins führen. Folgende Tabelle zeigt allerdings keine Korrelation zwischen den Ultraschallergebnissen und dem Serumkreatinin in dieser Studienpopulation. Auch die Harnstoffkonzentration weist keinen Zusammenhang auf.

Serumkreatinin und Ultraschallergebnisse								
	FS min	FS max	FS mittel	FS med	FVi min	Fvi max	Fvi mittel	Fvi med
Krea normal	2,7	75	22,93	10,1	0,31	2,18	0,74	0,64
Krea erhöht	4,8	75	19,71	13,5	0,32	0,92	0,68	0,74

Tabelle 16: Das Serumkreatinin und die Ultraschallergebnisse (Kreatinin Normwerte: w < 0,9 mg/dl, m < 1,1 mg/dl) scheinen nicht miteinander zu korrelieren

3.3.6. Eiweißproduktion der Leber

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Gesamteiweißmenge und den Ultraschalluntersuchungen der Leber. Eine Korrelation konnte jedoch zwischen der Elastographie und der absoluten und relativen Albuminmenge sowie der Cholinesterase als weiterem Syntheseprodukt im Serum festgestellt werden. Vergleicht man die absoluten und relativen Albuminwerte der Patienten mit Fibro-Scan®-Werten unter 7,5 kPa und über 13 kPa, zeigen sich kleinere Albuminwerte in der Gruppe mit erhöhten Elastographiewerten (im Student's-t-Test jeweils P-Werte von <0,05). So kann angenommen werden, dass mit steigendem Fibro-Scan®-Wert die Albumin-Synthese der Leber sinkt. Auch die gemessene Cholinesterase im Serum steht in negativer Korrelation mit der Elastographie ($r^2 = 0,34$).

3.4. Korrelation zu der Ausbildung von Ösophagusvarizen

Ösophagusvarizen gehören mit einer hohen Prävalenz bei Patienten mit Leberzirrhose zu den wichtigsten Komplikationen dieser Erkrankung. Sie sind zusätzlich eine entscheidende Ursache für die Sterblichkeit bei Leberzirrhose, denn ein Drittel dieser Patienten sterben an Ösophagusvarizenblutungen und deren Folgen^{33,69}. Deshalb wurde der Zusammenhang zwischen Fibro-Scan®, portalem Flussvolumen und der Ösophagusvarizenprävalenz in der Studienpopulation untersucht. Ösophagusvarizen werden üblicherweise mittels Ösophagogastroskopie als Goldstandard diagnostiziert. In diversen Studien zeigte sich die Elastographie als

möglicher nicht-invasiver Vorhersagewert für das Vorkommen von Varizen bei Patienten mit portaler Hypertension ⁷⁰. In diesem Abschnitt soll nun untersucht werden, ob die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Ösophagusvarizen noch genauer durch die Messung des Flussvolumen-Wertes vorhergesagt werden kann.

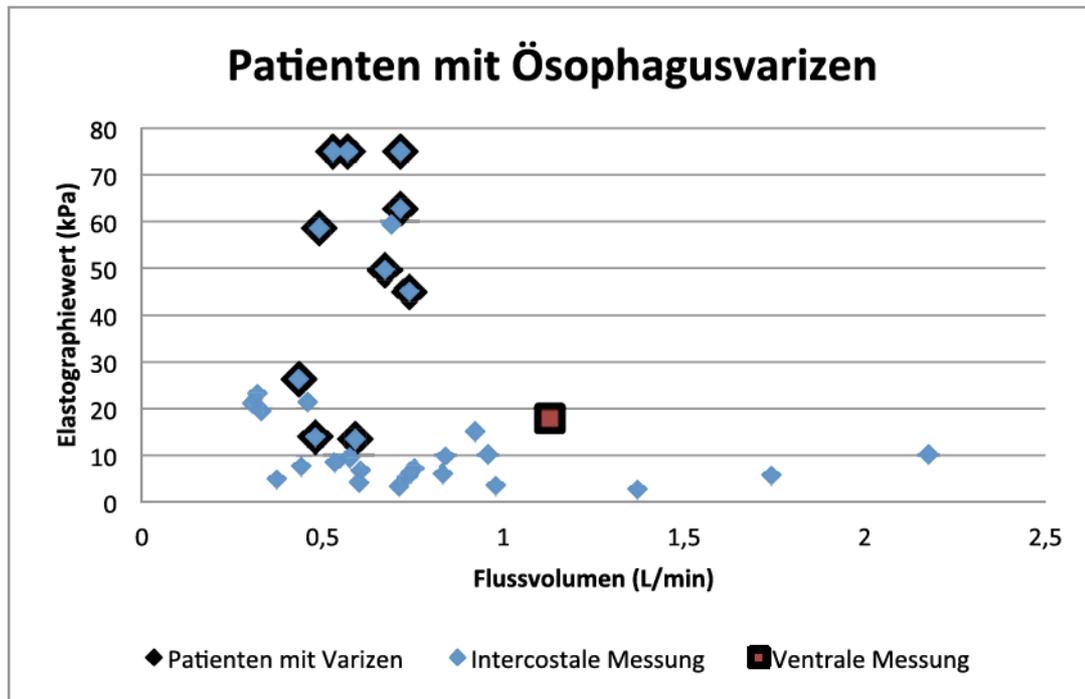


Abbildung 16: 8 von 9 Patienten mit Elastographie-Werten über 25 kPa wiesen Ösophagusvarizen auf (Bei einem Patienten mit Varizen lag nur eine Flussvolumenmessung von ventral (rot) und kein Ergebnis von intercostal vor)

Zwanzig der sechzig Patienten hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung Ösophagusvarizen. Ein Proband hatte endoskopisch diagnostizierte Varizen III. Grades, zwölf hatten Varizen II. Grades und sieben Varizen I. Grades. Alle Varizen waren durch eine Ösophagogastroskopie diagnostiziert worden. Die Ultraschallergebnisse von neun dieser zwanzig Probanden, waren aufgrund der Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 2.2.4.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien, S.24) nicht verwertbar, sodass bei elf Patienten mit Ösophagusvarizen Fibro-Scan®- und Flussvolumenmessungen vorlagen (sechs Varizen II. Grades und fünf Varizen I. Grades, siehe Abb. 16). Die Fibro-Scan®-Werte von den Patienten mit Varizen sind im Mittel höher (FS mittel: 46,6 kPa) als bei den Patienten ohne diese Komplikation

(FS mittel: 11,68 kPa). Genauso ist das Flussvolumen bei den Patienten mit Varizen im Schnitt niedriger als bei den anderen Patienten (0,644 L/min und 0,775 L/min) (siehe Tabelle 17, *Ösophagusvarizen und Ultraschallergebnisse*).

Ösophagusvarizen und Ultraschallergebnisse									
		FS min	FS max	FS mittel	FS med	FV min	FV max	FV mittel	FV med
mit	Varizen	13,5	75,0	46,6	49,6	0,44	1,13	0,644	0,59
	(n=11)								
ohne	Varizen	2,7	59,3	11,68	8,0	0,31	2,18	0,775	0,7
	(n=24)								

Tabelle 17: Patienten mit Ösophagusvarizen zeigten erhöhte Fibro-Scan®-Ergebnisse (FS) und niedrigere Flussvolumina (FV) als Patienten ohne Varizennachweis (FS in kPa, FV in L/min, med=Medianwert, mittel=Mittelwert)

Vor allem die Patienten mit Ösophagusvarizen II. Grades haben im Vergleich zu den restlichen Patienten die höchsten Elastographiewerte, mit einem hohen Mittel- und Medianwert (FS mittel: 59,13 kPa und FS median: 67 kPa). Auch hier kann man sehen, dass diese Patienten niedrigere Flussvolumina aufweisen (siehe Tabelle 18, *Ultraschallergebnisse je nach Grad von Ösophagusvarizen*).

Ultraschallergebnisse je nach Grad von Ösophagusvarizen								
	FS min	FS max	FS mittel	FS med	FV min	FV max	FV mittel	FV med
II. Grades	26,3	75	59,13	67	0,44	0,74	0,582	0,55
I. Grades	13,5	62,8	31,56	18	0,48	1,13	0,718	0,67

Tabelle 18: Ösophagusvarizen II. Grades gehen mit höheren Fibro-Scan®-Werten (FS) und vermindertem Flussvolumen (FV) einher (FS in kPa und FV in L/min)

Die *Receiver-Operating-Characteristics-* (ROC-) Kurven der Elastographie und des Flussvolumens für das Vorhandensein von Ösophagusvarizen zeigen, mit einer AUC von 0,904 im Vergleich zu einer AUC von 0,656, dass der Fibro-Scan® um ein

Vielfaches genauer das Vorhandensein von Ösophagusvarizen bei den Patienten vorhersagen kann als das Flussvolumen (siehe Abbildung 17, *ROC-Kurven der Elastographie und des Flussvolumens für das Vorhandensein von Ösophagusvarizen*).

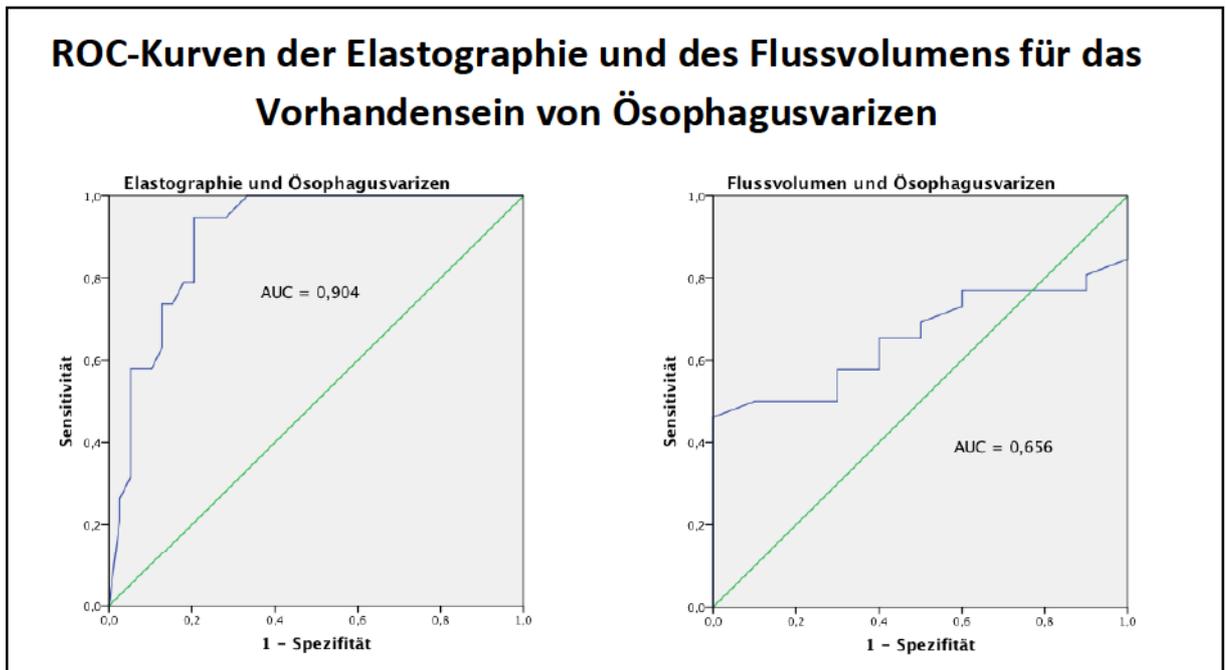


Abbildung 17: Die ROC-Kurven der Elastographie und des Flussvolumens für das Vorhandensein von Ösophagusvarizen zeigen eine Überlegenheit des Fibro-Scans® Ösophagusvarizen vorherzusehen

Anhand dieser ROC-Kurve konnte der optimale Cut-off-Wert für die Vorhersage von Ösophagusvarizen bei 12,95 kPa mit einer Sensitivität von 94,7% und einer Spezifität von 79,5% bestimmt werden (P-Wert < 0,001). Nimmt man allerdings einen höheren Cut-off-Wert, wie in diversen Studien gezeigt⁵², von zum Beispiel 18 kPa, sinkt die Sensitivität auf 73,7% und die Spezifität steigt auf 84,6%.

65% der Patienten mit einem hohen Fibro-Scan®-Wert (> 13 kPa) wiesen Ösophagusvarizen auf. Dagegen wies in dieser Untersuchung kein Patient ohne Fibro-Scan®-Erhöhung Varizen auf. Im Chi-Quadrat-Test zeigte der Elastographie-

Wert eine gute Korrelation mit dem Auftreten von Ösophagusvarizen bei Patienten mit Leberzirrhose (Chi-Quadrat von 16,985 und ein signifikanter P-Wert von <0,001, siehe Tabelle 19, *Chi-Quadrat-Tafel zwischen Fibro-Scan® und Ösophagusvarizen*).

Chi-Quadrat-Tafel zwischen Fibro-Scan® und Ösophagusvarizen			
	FS > 13 kPa (Zirrhose)	FS < 13 kPa	gesamt
Varizen	11	0	11
keine Varizen	6	18	24
gesamt	17	18	35

Tabelle 19: Die Chi-Quadrat-Tafel zwischen Fibro-Scan® und Ösophagusvarizen zeigt eine signifikante Korrelation der Werte mit dem Auftreten von Varizen

Auch mit dem Whitney-Mann-U-Test konnte für den Fibro-Scan® ein hoch signifikanter Unterschied der Werte bei Patienten mit Varizen und ohne Varizen errechnet werden (siehe Tabelle 20, *Whitney-Mann-U-Test für den Fibro-Scan®*). Dieser Umstand gilt jedoch nicht für das duplexsonographisch gemessene Flussvolumen.

Whitney-Mann-U-Test für den Fibro-Scan®						
	n	R	U	min(U)	Ukrit	P-Wert
keine Varizen	24	321	243	21	76	< 0,001
Varizen	11	309	21			

Tabelle 20: Whitney-Mann-U-Test für den Fibro-Scan® mit signifikantem P-Wert

Um den Einfluss des Flussvolumens auf das Auftreten von Varizen zu berücksichtigen, wurden der Fibro-Scan®-Wert und das Flussvolumen eines Patienten in einem Quotienten zusammengefasst (FS/FV-Quotient), um somit einen Wert zu schaffen, der beide Parameter beinhaltet. Der Elastographie-Wert als Zähler des Quotienten steigt mit zunehmender Zirrhose und wird durch die

Abnahme des Nenners (Flussvolumen) verstärkt, sodass der gebildete Quotient (FS/FV) eine Leberzirrhose und dessen Komplikationen sensibler voraussagen könnte.

FS/FV-Quotient und Vorhersage von Ösophagusvarizen				
	FS/FV min	FS/FV max	FS/FV mittel	FS/FV med
mit Varizen	15,93	141,51	76,93	74,03
ohne Varizen	1,97	85,94	21,60	11,41
II. Grades	59,77	141,51	102,87	111,78
I. Grades	15,93	87,22	45,80	28,96

Tabelle 21: FS/FV-Quotient ist bei Ösophagusvarizen II. Grades erhöht

Der FS/FV-Quotient zeigt in Bezug auf das Auftreten von Ösophagusvarizen, bei einem relativ niedrig gewählten Cut-off-Wert von 20 kPa*min/L, eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 79,2%. Bei einem höheren Cut-off-Wert von 59,6 kPa*min/L sinkt die Sensitivität auf 80% und die Spezifität verbessert sich jedoch auf 87,5%. Der Quotient kann also bei nahezu gleicher Spezifität mit einer besseren Sensitivität als der Fibro-Scan® allein das Vorhandensein von Ösophagusvarizen bei Patienten mit Leberzirrhose vorhersagen. Auch die AUC von 0,929 mit einem P-Wert < 0,001 demonstriert die, wenn auch nur leichte, Überlegenheit des FS/FV-Quotienten im Vergleich zu der Elastographie (siehe Abbildung 18, *ROC-Kurve des FS/FV-Quotienten in Bezug auf Ösophagusvarizen*).

ROC-Kurve des FS/FV-Quotienten in Bezug auf Ösophagusvarizen

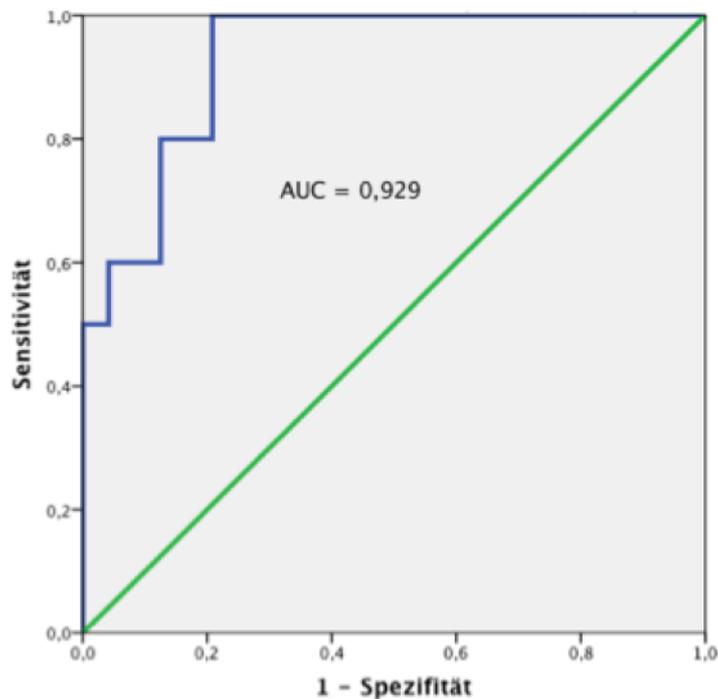


Abbildung 18: Die ROC-Kurve des FS/FV-Quotienten in Bezug auf Ösophagusvarizen zeigt eine AUC von 0,929 mit einem signifikantem P-Wert von unter 0,001

3.5. Leberzirrhose und Veränderungen der Milz

Bei einigen Patienten war eine valide Messung der Milzdicke (*spleen depth*) nach den Vorgaben von Lamb et al. durchführbar⁷¹. Die Studienergebnisse zeigten keine direkte Korrelation zwischen den Flussvolumen- und Elastographiemessungen und der ermittelten Milzdicke. Alle Patienten (n=5) mit einer Milzdicke größer als 5,00 cm zeigten allerdings einen Fibro-Scan®-Wert höher als 13 kPa. Die Werte des Flussvolumens variieren dagegen ohne nennenswerten Zusammenhang mit der Milzdicke. Dieses Ergebnis ist im Einklang mit der bekannten Verbindung zwischen Leberzirrhose und Splenomegalie und unterstreicht die Validität der Elastographie.

4. Diskussion

4.1. Unterschiede zwischen Leberzirrhose und -fibrose in Verbindung mit dem portalen Flussvolumen

Mit Hilfe von 34 validen Datensätzen konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass das portale Flussvolumen bei Patienten mit erhöhten Elastographie-Werten geringer ist als bei Lebergesunden (siehe Abbildung 3, *Grade der Lebersteifigkeiten und Flussvolumina*, S.27).

Diejenigen Patienten, die einen Wert von 13 kPa oder mehr aufweisen, also mit hoher Wahrscheinlichkeit eine manifeste Leberzirrhose haben, weisen ein vermindertes mittleres Flussvolumen in der Portalvene auf (P-Wert = 0,003, siehe Tabelle 6, *Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests*, S.29). Dies wird besonders klar, wenn man diese Gruppe im Vergleich zu den Patienten mit einer gesunden Leber, d.h. Fibro-Scan®-Werten unter 7,5 kPa betrachtet. Dazwischen liegende Elastographie-Werte (zwischen 7,5 kPa und 13 kPa) zeigen hier noch keinen Einfluss auf das duplexsonographisch gemessene Flussvolumen der Vena portae (P-Wert = 0,489, siehe S. 29). Für die Diagnose einer Leberzirrhose konnte mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 62,5%, ein Cut-off-Wert des Flussvolumens bei 0,595 L/min ermittelt werden. Für die Diagnose einer Fibrose konnten keine Korrelation und kein optimaler Cut-off-Wert bestimmt werden. Auch in einer Studie von Ljubicic et al. 1990 wurden anhand von 37 Patienten signifikant niedrigere Flussvolumina bei höherem Grad an Leberversagen, definiert anhand eines modifizierten Child-Pugh-Scores (ohne den Grad der hepatischen Enzephalopathie), ermittelt (P-Wert < 0,001). Auch konnten damals signifikante Unterschiede in der Querschnittsfläche des Pfortaderstammes (*Area*) und in der mittleren Flussgeschwindigkeit (*Vmean*) der Portalvene ermittelt werden, ohne jedoch genaue Cut-off-Werte festzulegen⁷². In der vorliegenden Arbeit wiesen die *Area* und die *Vmean* allerdings keine Korrelation mit dem Grad der Lebererkrankung auf. Dies könnte einerseits an den jeweils sehr kleinen Patientenkollektiven und andererseits an der mit diesen Parametern korrelierten Größe liegen: in der älteren Studie wurde ein klinischer Score und in vorliegender Arbeit die Elastographie korreliert.

In der durchgeführten Zusatzstudie mit zwanzig gesunden Probanden (siehe S. 23) konnte keine Korrelation zwischen dem Fibro-Scan®-Wert und dem Flussvolumen festgestellt werden. Dies unterstreicht den Punkt, dass sich Flussvolumina nur zwischen Patienten mit gesunder Leber und zirrhotischer Leber signifikant unterscheiden. In einer rein gesunden Probandengruppe mit Elastographiewerten von im Durchschnitt unter 7,5 kPa streuen die Flussvolumenmessungen ohne Korrelation mit der Höhe des Fibro-Scan®-Wertes und lassen somit keine Aussage über den Zustand des Lebergewebes zu.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine Leberfibrose, in der gängigen Literatur mit Elastographie-Werten ab 7,5 kPa bewertet ⁶, im Gegensatz zu einer Leberzirrhose noch keine messbare Veränderung des Blutflusses in der leberzuführenden Pfortader zeigt. Da die Elastographie in vielen Studien als valide und gut reproduzierbare Methode anerkannt wird, kann sie als Referenzmethode eingesetzt werden ^{61,73,74}. Hier weist der Fibro-Scan® eine hohe Genauigkeit in der Leberzirrhose- und Fibrose-Diagnostik auf (*Area under the receiver operating characteristics* (AUROC) von respektive 0,99 und 0,88) ⁴⁶. Des Weiteren zeigte eine Meta-Analyse 2008 eine AUROC von 0,84 für eine signifikante Leberfibrose, von 0,89 für eine schwerwiegende Fibrose und von 0,94 für eine Leberzirrhose ⁶.

Mehrere Erklärungsansätze ergeben sich für die fehlende Korrelation zwischen Fibro-Scan® und Duplexsonographie der Pfortader bei einer Fibrose der Leber. Erstens ist es möglich, dass eine Leberfibrose die Gefäßstruktur im Leberparenchym noch nicht beeinträchtigt und zu keiner Widerstandserhöhung und dadurch bedingter Flussvolumenverminderung führt. Der Zusammenhang zwischen Ausmaß der Leberfibrose und portalem Blutfluss wurde schon öfter kontrovers diskutiert. So zeigte eine Studie von Walsh et al. 1998, allerdings auch an einer relativ kleinen Stichprobe (n=89), dass es keine signifikante Korrelation zwischen dem portalen Flussvolumen und dem Grad der Leberfibrose gibt ⁷⁵. De Vries et al. postulierten 1994, dass sich das Flussvolumen erst in Spätstadien der Leberzirrhose signifikant verändert, da bei 59 Patienten mit kompensierter Lebererkrankung kein Unterschied der portalen Blutversorgung zu finden war ⁷⁶. Diese Ergebnisse stimmen mit den hier erhobenen Daten überein. Andere Studien wiederum sind zu entgegengesetzten Ergebnissen gekommen, allerdings wurde meistens die Flussgeschwindigkeit und nicht das Flussvolumen untersucht. Cioni et al. konnten 1993 eine signifikante Korrelation

zwischen der maximalen Flussgeschwindigkeit der Vena portae und dem histologischen Grad der Leberzirrhose ermitteln ($P = 0,0007$). In der Arbeit wurden auch die Milzdicke und die Thrombozytenzahl untersucht. Aus diesen Messgrößen ließen sich in Kombination mit der portalen Flussgeschwindigkeit Vorhersagewerte ableiten, mit denen mit 98% Sicherheit eine Leberzirrhose vorausgesagt werden konnte⁷⁷. Auch Koda et al. zeigten 1996 eine hochsignifikante Korrelation zwischen Grad der histologischen Leberfibrose und der portalen Flussgeschwindigkeit ($P < 0,0001$). Eine Korrelation zwischen Flussvolumen und Leberfibrose konnten die Ergebnisse allerdings nicht belegen⁷⁸. In der vorliegenden Arbeit wurden demgegenüber gegenteilige Ergebnisse ermittelt, da bei der Diagnose einer Leberzirrhose das Flussvolumen ein genauerer Parameter als die Flussgeschwindigkeit zu sein scheint (siehe Abbildung 7, *ROC-Kurve des Flussvolumens im Vergleich zur mittleren Geschwindigkeit (V_{mean}) und zur Querschnittsfläche (Area)*, S.32). Ein Unterschied besteht allerdings darin, dass diese älteren Studien die Leberhistologie und nicht die Leberfestigkeit als Goldstandard nahmen. Letztendlich kann man sagen, dass es wahrscheinlich im Einklang mit De Vries et al. erst bei fortgeschrittener Zirrhose zu einer Veränderung des portalen Flussvolumens kommt⁷⁶.

Ein zweiter Erklärungsansatz ist, dass viele Kompensationsmechanismen des menschlichen Organismus als Antwort auf die geschädigte Leber eine Rolle spielen. Sollte es durch die Fibrose doch zu einer Widerstandserhöhung im portalen Flussbett kommen, ist es möglich, dass diese durch eine Erhöhung des portalen Blutdruckes kompensiert wird und das Flussvolumen ausgeglichen bleibt. Die dritte Variable des Ohm'schen Gesetzes, der Druck, kann invasiv mittels HVPG gemessen werden⁵¹ und müsste, sollte der Erklärungsansatz zutreffen, bei beginnender Leberfibrose steigen. 375 Patienten wurden 1999 von Haag et al. mittels Duplexsonographie und invasiver HVPG-Messung untersucht. Es konnte damals eine signifikante Korrelation zwischen der Flussgeschwindigkeit, der Gefäßquerschnittsfläche und dem portalen Druck, allerdings keine mit dem Flussvolumen ermittelt werden⁵⁷. Den Ergebnissen dieser Studie kann man aber zusätzlich entnehmen, dass der portale Druckgradient bei gesunden Probanden unter 5 cm H₂O liegt, allerdings bei einer Leberzirrhose Child-Pugh A schon auf 29±7 cm H₂O, bzw. bei Child-Pugh B und C auf respektive 31±7 bzw. 32±8 cm H₂O erhöht ist. Es scheint also im Verlauf der Erkrankung tatsächlich einen frühen Anstieg

des portalen Druckes zu geben, der sich mit fortschreitendem Child-Pugh-Score nicht weiter steigert. Dies könnte erklären, warum das portale Flussvolumen bei Leberfibrose keine Veränderungen zeigt.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ist die Ausbildung kleiner portocavaler Anastomosen am fibrotischen Leberhilus. Diese führen eventuell dazu, dass das gemessene Flussvolumen unverändert bleibt. Das Blut umgeht den erhöhten hepatischen Widerstand und die Vena portae fördert nach wie vor ein normales Flussvolumen, von dem ein Teil über die Anastomosen abfließt. Der portale Blutfluss wurde 2011 von Wiechowska-Kozłowska et al. im Zusammenhang mit endosonographisch diagnostizierten Varizen untersucht und zeigte eine erhöhte maximale Flussgeschwindigkeit der V. portae bei Patienten mit Ösophagusvarizen im Vergleich zu Patienten mit unkomplizierter Leberzirrhose. Eine signifikante Korrelation konnte allerdings nur zwischen dem Vorhandensein von gastralen Varizen und der maximalen portalen Flussgeschwindigkeit ermittelt werden ($P < 0,01$)⁷⁹. Da eine erhöhte Flussgeschwindigkeit das Flussvolumen anhebt, könnte das Ergebnis dieser Studie, entgegen der angenommenen Theorie einer Flussvolumenabnahme bei Zirrhose somit zeigen, dass portocavale Anastomosen das Flussvolumen in entgegengesetzte Richtung modulieren.

Die Untersuchung von Haag et al. 1999 belegt außerdem, wie weiter oben schon durch andere Studien beschrieben, dass die Flussgeschwindigkeit und der Venendurchmesser mit dem Child-Pugh-Score signifikant korrelieren⁵⁷. Die Flussgeschwindigkeit sinkt und der Durchmesser steigt mit fortschreitendem Child-Pugh-Score. Das Flussvolumen scheint diese Korrelation in den Anfangsstadien der Zirrhose nicht aufzuweisen, was sich daraus erklären lässt, dass das Flussvolumen das Produkt aus den beiden sich entgegengesetzt verhaltenden Parametern ist. Der 1986 von Moriyasu et al. eingeführte *Congestion Index* (CI) sollte die Aussage eben dieser Parameter verstärken, indem der Quotient aus steigendem Querschnitt und sinkendem Flussvolumen gebildet wird⁵⁶. Der CI korreliert in vorliegender Arbeit allerdings nicht mit den erhobenen Fibro-Scan®-Ergebnissen (siehe Abbildung 8, *CI und Elastographie*, S. 33). Die unterschiedlichen Studienergebnisse könnten daraus resultieren, dass der Child-Pugh-Score, als klinische Stadieneinteilung der Leberzirrhose, sich nicht linear zur transienten Elastographie verhält. Weitere Studien müssen folgen, damit nicht-invasive Untersuchungsmethoden

die direkte portale Druckmessung unter Umständen ergänzen oder sogar ersetzen können.

4.2. Laborchemisch gemessene Leberfunktionsstörungen

Der Zusammenhang zwischen Laborparametern, hieraus berechneten Indices und der Leberzirrhose wurde mannigfaltig untersucht. Zu den am häufigsten untersuchten Parametern zählen zum Beispiel die Transaminasen, der Bilirubin-Wert, Gerinnungsparameter und die Thrombozytenzahl. In den letzten Jahren wurden zahlreiche Indices in Studien und Meta-Analysen auf ihre klinische Anwendbarkeit geprüft, wobei sich hauptsächlich der Fibro-Test, der FIB4 und der *AST-Platelet Ratio Index* (APRI) durchsetzen konnten^{80,81}. Auch die Thrombozytenzahl und die *AST/ALT-Ratio* (De-Ritis-Quotient) zeigten in einer italienischen Studie 2006 von Giannini et al. eine gute Korrelation mit dem Vorhandensein einer Leberfibrose⁸². Für den Fibro-Test und den APRI konnten allerdings auch wesentlich schlechtere Ergebnisse erhoben werden. Durch den Fibro-Test, in den das Haptoglobin, das Apolipoprotein A1, die Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), sowie das alpha2-Mikroglobulin und das Gesamtbilirubin eingehen, war es 2003 in einer großen australischen Studie (n=125) von Rossi et al. nicht möglich, eine Leberfibrose valide vorherzusagen⁸³. Die Aussage des APRI wurde 2012, in einer Meta-Analyse von Jin et al. deutlich limitiert⁸⁴. Die *AST/ALT-Ratio* zeigte in einer österreichischen Studie 2005 von Lackner et al. eine schlechtere Treffsicherheit in der Diagnose einer signifikanten Fibrose als der APRI und die Thrombozytenzahl ($P < 0,05$)⁸⁵. Um eine direkte Korrelation zwischen diesen Laborparametern und den sonographischen Ergebnissen zu erforschen, wurden zusätzlich zu den sonographischen Messungen einige Laborparameter der Patienten dokumentiert. Die Leberfestigkeit zeigte in diesem Zusammenhang mit fast allen erhobenen Laborparametern (vor allem mit der Thrombozytenzahl, der GOT, dem Bilirubin und den Gerinnungsparametern) eine signifikante Korrelation (siehe S. 39-45). Es konnte hier keine lineare Korrelation der Werte festgestellt werden, dennoch unterscheiden sich die Gruppen, was diese Laborparameter angeht, mit Fibro-Scan®-Werten über und unter 13 kPa signifikant voneinander (alle P-Werte mindestens $< 0,01$).

Unter anderem konnte das oben genannte Ergebnis von Lackner et al. bezüglich des APRI bestätigt werden. Dies lässt vermuten, dass auch mit dem Fibro-Scan® und nicht der Leberbiopsie als Goldstandard, der APRI eine validere Aussage über den Zustand der Leber zulässt als der De-Ritis-Quotient (siehe Tabelle 12, *AAR und APRI*, S.43). Allerdings muss einschränkend hinzugefügt werden, dass Patienten mit einer elastographisch bestimmten Leberzirrhose (>13 kPa) im Mittel APRI-Werte von 1,56 aufweisen, was einer Fibrose und keiner Zirrhose entspricht. Das gemessene Flussvolumen der Portalvene hat keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Laborwerten und deren Indices aufgewiesen.

Die notierten laborchemischen Parameter sind Ausdruck verschiedener Funktionsleistungen der Leber. Gerinnungsfaktoren sind Syntheseprodukte der Leber und zeigen bei Abweichungen von den Normwerten Produktionsstörungen der Leber an. Die erhöhte GOT, als Anzeichen eines Leberzellzerfalls, demonstriert den direkten Untergang an Gewebe, während Erhöhungen des Serum-Bilirubins, Zeichen einer Sekretionsfunktionsstörung sind. Im Gegensatz zu diesen Parametern spiegelt der Fibro-Scan® den anatomischen Umbau des Gewebes wider. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen eine eingeschränkte Korrelation zwischen bindegewebigen Umbau der Leber, Perfusionsstörungen und Funktionseinbußen der Leber nahe.

4.3. Der Fibro-Scan®, nicht aber das Flussvolumen korreliert mit dem Auftreten von Ösophagusvarizen

Da Ösophagusvarizen eine schwerwiegende Komplikation der portalen Hypertension darstellen, wurde in dieser Arbeit ein besonderes Augenmerk auf diese Erkrankung gelegt. Die Ergebnisse zeigen eine hoch signifikante Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Varizen (endoskopisch beurteilt) und dem Wert der transienten Elastographie (siehe S. 51). Eine sehr gute AUC von 0,904 weist darauf hin, dass der Fibro-Scan® zum Screening von Varizen eingesetzt werden kann. Hier konnten bei einem niedrig gewählten Cut-off-Wert von 12,95 kPa Ösophagusvarizen mit einer Sensitivität von 94,7% und einer Spezifität von 79,5% vorhergesagt werden. Diese Korrelation wurde 2011 von Sporea et al. in einer Studie mit 1000 Patienten untersucht^{70,86} und zeigt bei

einem höher angesetzten Cut-off-Wert von 31 kPa, eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 62%. Setzt man in vorliegender Arbeit den Cut-off-Wert so hoch, erreicht man eine deutlich bessere Spezifität von 94,9%, auf Kosten einer schlechten Sensitivität von nur 55%. Eine große Meta-Analyse 2011 zeigte Cut-off-Werte zwischen 13,9 kPa und 30,5 kPa zur Vorhersage von Varizen⁵². Die genannte rumänische Studie von Sporea et al.⁸⁶ zeigte außerdem die Möglichkeit mit der Elastographie Ösophagusvarizenblutungen vorherzusagen ($P < 0,0001$). Auch der Schweregrad der Varizen korreliert gut mit dem Fibro-Scan®, so dass man diesen in Zukunft nicht nur als sehr elegante Screening-Methode der Ösophagoskopie vorschalten, sondern auch als Verlaufsparemeter für die Verschlimmerung schon vorhandener Varizen nutzen könnte (siehe S. 49). In dieser Arbeit war es nicht möglich, die Patienten prospektiv weiter auf ihre Mortalität an Ösophagusvarizenblutungen zu untersuchen, um eine eventuelle Aussage über die Güte der Elastographie in dieser Hinsicht zu treffen.

Der neu ermittelte Quotient aus Fibro-Scan® und Flussvolumen (**FS/FV-Quotient**) (siehe S. 52) zeigt insgesamt bessere Ergebnisse als die alleinige Fibro-Scan®-Messung, wie in der erwähnten Studie von Sporea et al. beschrieben⁸⁶. Wählt man den Cut-off-Wert von 20 kPa*min/L können Varizen mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 79,2% vorausgesagt werden. Eine weitere, größer aufgestellte Studie würde zur Validierung dieser wichtigen Befunde sicherlich sehr aufschlussreich sein und müsste angeschlossen werden. Es ist aber zu konstatieren, dass der Wert von Sporea et al. mit 31 kPa zur Diagnose von Varizen zu hoch angesetzt ist.

Zwischen der alleinigen Messung des Flussvolumens der V. portae und dem Vorhandensein von Ösophagusvarizen konnte keine signifikante Korrelation gefunden werden. Auch die *Area under the curve* (AUC) zeigt mit einem Wert von 0,656 ein enttäuschendes Ergebnis (siehe Abbildung 17, *ROC-Kurven der Elastographie und des Flussvolumens für das Vorhandensein von Ösophagusvarizen*, S.50). Die nur geringgradige Verminderung des Flussvolumens bei Leberzirrhose ist möglicherweise durch Ausbildung portaler Shunts zum Venensystem mitbedingt. Auch ältere Studien haben diese fehlende Korrelation beschrieben⁸⁷. Es ergeben sich weitere Erklärungsansätze für das Ergebnis.

Die portale Gefäßversorgung unterliegt natürlichen Schwankungen und erschwert dadurch die Messung eines repräsentativen Flussvolumens erheblich. Es wurden der

Einfluss der Tageszeit⁶²⁻⁶⁴ und der Nahrungsaufnahme (wobei diese eben bei vorhandener Leberzirrhose weniger Einfluss auf das Flussvolumen zu haben scheint³) untersucht. Die Tageszeit und der individuelle Rhythmus der Patienten waren in dieser Arbeit methodisch nicht strikt zu normieren, es konnte allerdings gezeigt werden, dass das portale Flussvolumen bei erkrankten Patienten deutlich weniger tageszeitabhängigen Schwankungen unterliegt als bei gesunden Probanden (siehe Tabelle 8, *Einfluss der Tageszeit*, S.36). Laut einer 1994 publizierte argentinischen Studie von Alvarez et al. unterscheiden sich die Flussgeschwindigkeiten nur um die Zeit um Mitternacht erheblich von den Flussgeschwindigkeiten des restlichen Tages⁶⁴. Die Messungen in vorliegender Arbeit wurden allerdings ausschließlich im Laufe des Tages erhoben und entgehen hiermit dem mitternächtlichen Peak der Flussgeschwindigkeit. Die Ergebnisse zeigten sich allerdings keinesfalls durch den Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme, dem BMI oder dem Geschlecht beeinflusst, so dass weitere Untersuchungen zur Rhythmik des Flussvolumens im portalen Kreislauf nötig sind, um diese besser normieren zu können.

Zudem wurden ösophageale Varizen mit dem portalen Hochdruck in Zusammenhang gebracht²¹, der erst einmal keine Aussage über das durchströmende Flussvolumen im portalen Gefäß zulässt. Die Aussage des duplexsonographisch erhobenen Flussvolumens wird in diversen Studien kontrovers diskutiert. Einige Studien zeigen, dass eine signifikante Korrelation zwischen der duplexsonographischen Flussvolumenmessung und dem invasiv gemessenen portalen Hochdruck besteht, so zum Beispiel eine französische Studie von 2001 ($P=0,02$)⁵⁴ und schon 1999 von Schneider et al. ($r=-0,48$; $p<0,01$)⁵⁵ und 1997 von Taourel et al. ($P<0,001$, $r=-0,58$)⁸⁷. Andere Studien zeigen wiederum, dass keine Korrelation zwischen HVPG und duplexsonographisch erfasstem Flussvolumen herrscht⁸⁸. Viele hämodynamische Variablen bei Leberzirrhose spielen in den portalen Blutfluss ein und beeinflussen das gemessene Flussvolumen^{75,89}. So haben Moriyasu et al. 1986 den Congestion Index und die Compliance-Kurve der V. portae eingeführt⁵⁶. Moriyasu entnimmt seinen Ergebnissen, dass sich bei erhöhtem Blutvolumenangebot in der Portalvene, wie es bei Leberzirrhose der Fall ist, erst der Querschnitt der Vene anhand einer Compliance-Kurve vergrößert und sich schließlich eine Erhöhung des portalen Druckes ergibt. Der Quotient aus dem Venenquerschnitt und der Flussgeschwindigkeit (Congestion Index) steigt erst in fortgeschrittener Zirrhose und die

Compliance-Kurve der Vene verändert sich im Laufe des Fortschreitens der Zirrhose. Die vorliegende Arbeit zeigte im Gegensatz dazu, dass sich der Venenquerschnitt und die mittlere Flussgeschwindigkeit nicht signifikant bei Patienten mit und ohne Leberzirrhose unterscheiden (siehe S. 32). Es wäre also auch denkbar, dass bei einer beginnenden Leberversteifung erst einmal der Druck in der V. portae durch den erhöhten Gefäßbettwiderstand steigt und das Flussvolumen eventuell etwas gesenkt wird, was den Ergebnissen der vorher erwähnten Studie von Haag et al. entspräche⁵⁷.

Der dritte Erklärungsansatz für das Fehlen einer Korrelation zwischen Flussvolumen und Ösophagusvarizen bei Leberzirrhose ist sicherlich die angewandte Messmethode. Wie weiter oben schon erwähnt, kann der Zeitpunkt der Messung einen erheblichen Einfluss auf das Ergebnis haben, aber auch die Art der Messung spielt eine große Rolle. Diese Messungenauigkeiten können aber durch wiederholte Messungen und anschließend gemittelte Werte auf ein Minimum reduziert werden⁹⁰. Die Sonographie ist dennoch untersucherabhängig und bleibt damit als wissenschaftliche Methode zunächst problematisch. Diese Problemstellung wird im nächsten Abschnitt genau erläutert.

4.4. Kritische Betrachtung der Studien-Methoden

Die Untersucherabhängigkeit der Ultraschalluntersuchung ist offensichtlich und lange bekannt. Eine Studie der Yale University von Sabbá et al. 1990 zeigte, dass keine einstimmigen Ergebnisse des portalen Flussvolumens von zwei getrennten Untersuchern erhoben werden konnten⁹¹. Auch Iwao et al. konnten eine starke *Interobserver-variability* der duplexsonographischen Messung erheben und empfehlen die Untersuchung von nur einem Untersucher durchzuführen⁹². Um diesen Umstand im Zusammenhang mit dieser Arbeit besser zu berücksichtigen, wurde ein weiteres, kleines Probandenkollektiv auf die speziell angewandten Untersuchungsabläufe geprüft. Die Abbildung 12, *Einzelne Flussvolumina von ventral* (siehe S.38) lässt einen systematischen Fehler in der Datenerhebung beim Vergleich der Messung durch zwei Untersucher vermuten. Der zweite Untersucher hat fast durchgehend höhere Flussvolumina als Untersucher 1 gemessen. Die Messung der *Area*, die bei kleinsten Veränderungen der Gefäß-Querdurchmesser großen Schwankungen unterliegt, ist hierbei jedoch nicht der

ausschlaggebende Faktor. Die Ergebnisse zeigten, dass tatsächlich die Messung der Flussgeschwindigkeit die Ursache der unterschiedlichen Messergebnisse darstellt. Weitere Faktoren, wie zum Beispiel unterschiedliche Anatomien oder die eingeschränkte Compliance des Patienten, können die starke Schwankungsbreite von Flussvolumenmessungen zusätzlich erklären. Auch andere Studien zeigen, wie untersucherabhängig der Abdomenultraschall ist^{91,92}.

In dieser Arbeit wurde das Hauptaugenmerk auf die strukturelle Lebererkrankung gelegt. Analysen von Teilgruppen hinsichtlich der Ätiologie dieser Erkrankung wurden aufgrund der kleinen Stichproben jeder Krankheitsursache nicht berücksichtigt. Es ist dennoch nicht auszuschließen, dass verschiedene Zirrhoseursachen einen unterschiedlichen Einfluss auf das portale Flussvolumen haben und eventuell auch Grund für Schwankungen der duplexsonographischen Untersuchungsergebnisse sind. So zeigte eine Studie von Bolognesi et al. 2007, dass eine virale Ursache mit einer höheren hepatischen Perfusion einhergeht, als dies bei einer ätyltoxischen Genese der Fall ist ($P=0,020$)⁹³. Es ist möglich, dass diese Fluktuation der Flussvolumina die Ergebnisse dieser Arbeit beeinflusst haben. Aber auch die transiente Elastographie scheint nicht ganz unabhängig von der Genese der Leberzirrhose zu sein. Obara et al. ermittelten 2008, dass der optimale Cut-off Wert des Fibro-Scans® für eine Leberzirrhose bei chronischer Hepatitis C (METAVIR-Score F=4) bei 17,2 kPa, im Vergleich zu 21,8 kPa bei nichtviraler Zirrhoseursache liegt⁹⁴. Auch eine französische Studie von Ganne-Carrié et al. von 2006 zeigte unterschiedliche optimale Cut-off Werte der Elastographie je nach Ursache der Zirrhose. Hier lag dieser bei 20,2 kPa für die Hepatitis C, bei 16,9 kPa für die Hepatitis B und bei 21,5 kPa für eine alkoholische oder nicht-alkoholische Steatohepatitis⁹⁵. Die Ergebnisse dieser Studien lässt vermuten, dass auch die Fibro-Scan®-Werte nicht vollkommen unabhängig von der Genese der Leberzirrhose auswertbar sind.

Trotz der erwähnten Einschränkung stellt nicht der als sehr valide anerkannte Fibro-Scan®^{6,7} den kritischen Faktor der Messdaten dar, sondern die duplexsonographische Messung des Flussvolumens der V. portae. Die Sonographie als bildgebendes Verfahren bietet sehr viele Vorteile, ein sehr wichtiger ist sicherlich die dynamische, unmittelbare Bildgebung direkt am Patienten. Dieser Nutzen wird durch fehlende Untersucherunabhängigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Methode eingeschränkt. Viele große Studien belegen, dass der Doppler-Ultraschall einer hohen *Interobserver-*

Variabilität unterliegt und limitieren somit diese Messmethode ^{88,96,97}. Andere Studien zeigen jedoch eine gute Korrelation des Flussvolumens mit der portalen Hypertension und somit der Lebererkrankung ^{4,87,98,99}. Alle Patienten in der vorliegenden Arbeit wurden vom selben Untersucher unter den gleichen Bedingungen untersucht, wobei der Untersucher einem standardisierten Vorgehen folgte. Auch klare Ein- und Ausschlusskriterien der erhobenen Messwerte, wie zum Beispiel der Doppler-Winkel von minimal 65°, sollten zur Optimierung der Messergebnisse beitragen. Da diese Kriterien relativ scharf gewählt wurden, konnten lediglich 34 Patienten in die Ergebnisse einbezogen werden. Beim Untersuchungsablauf selbst beeinflussen weitere Variablen in die Datenerhebung. Schlechte Untersuchungsbedingungen, wie zum Beispiel ausgeprägte Adipositas, schmale Interkostalräume, abdominelle Luftansammlungen und weitere anatomische Gegebenheiten haben großen Einfluss auf sonographische Messungen. Besonders ausgeprägter Meteorismus und Aszites wurden schon 1988 von Parvey et al. als Störfaktoren in der Einstellung retroperitonealer Organe identifiziert ¹⁰⁰. Eine Studie im Jahr 2000 von Abu-Yousef et al. zeigte das Ausmaß dieses Problems durch eine Verbesserung der Einsehbarkeit des Pankreas in 93% der Patienten nach Gabe eines entblähenden Wirkstoffes (ein Simeticon-Wasser-Gemisch) und einer mehrfachen Umlagerung der Patienten ¹⁰¹. Es wurden in vorliegender Arbeit zwei klinisch bevorzugte Ultraschall-Schnitte für die Flussvolumenmessung ausgewählt und bei jedem Patienten durchgeführt. Einerseits die Einstellung der V. portae von ventral, möglichst langstreckig dorsal des Pankreas, andererseits die Variante der Leberhilusdarstellung von intercostal (siehe Abbildung 1, *Duplexsonographische Datenerhebung*, S.21). Der Nachteil der ventralen Methode besteht in häufig ungünstigen Dopplerwinkeln (>65°), der hohe Messfehler hervorrufen kann. Der Hauptnachteil der Messung von intercostal ist die häufig eingeschränkte Darstellbarkeit des Stammes der V. portae, so dass keine verwendbaren Flussvolumenmessungen ermittelt werden können. Da der Dopplerwinkel ein gut messbares Qualitätsmerkmal der Flussvolumenergebnisse darstellt, konnten viele invalide ventrale Messungen herausgefiltert werden. Die intercostale Serie wurde weiterhin anhand von ausgedruckten Ultraschallbildern auf den korrekten Messpunkt in der Hauptvene auf ihre Validität hin geprüft und konnte somit als Hauptserie für die Korrelationsstudien genutzt werden.

Zusammenfassend kann man also vermuten, dass die fehlende direkte Korrelation zwischen der transienten Elastographie und dem portalen Flussvolumen unter anderem auf der problembehafteten duplexsonographischen Datenerhebung beruht. Dabei spielen natürliche Schwankungen im portalen Blutfluss, sowie die Untersuchungstechnik die ausschlaggebenden Rollen. Auch kann festgestellt werden, dass das komplexe Zusammenspiel von Flussgeschwindigkeit, Venenquerschnitt, Gewebewiderstand und portalen Blutdruck nicht alleine durch elastographische und duplexsonographische Messungen zu erheben ist.

5. Zusammenfassung

Die Frage der Arbeit war, ob es eine direkte Korrelation zwischen den Elastographiewerten (FS) und dem portalen Flussvolumen (FV) bei Patienten mit Leberzirrhose gibt. Die klinische Relevanz dieses Themas ergibt sich aus den stets bestehenden Bestreben und Potential, die Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Leberzirrhose und deren Komplikationen zu verbessern.

Für die Studie wurden 60 Patienten anhand des Fibro-Scans® und der Duplexsonographie der Vena portae untersucht. Bei 26 Patienten waren die sonographischen Ergebnisse, aufgrund von strikten Ausschlusskriterien nicht verwertbar, so dass statistische Analysen an 34 validen Datensätzen durchgeführt wurden.

Die Elastographiewerte und das mittlere Flussvolumen der Portalvene wurden miteinander verglichen. Zudem wurden weitere klinisch bedeutsame Daten, wie ausgewählte Laborwerte, das Vorhandensein von Ösophagusvarizen und die Milzdicke erhoben und mit den Ultraschallergebnissen in Zusammenhang gebracht.

Es wurde in Übereinstimmung mit vorherigen Studien bestätigt, dass eine Leberzirrhose sehr zuverlässig mittels Fibro-Scan® diagnostiziert werden kann. Laborparameter und Flussvolumenbestimmung der Vena portae liefern hingegen nicht annähernd so viele Informationen über den Zustand der Leber wie die transiente Elastographie alleine. Aber auch ein Zusammenhang zwischen Fibro-Scan® und Flussvolumen konnte ermittelt werden. Dieser zeigte sich hier deutlicher als in vorangegangenen Studien. Patienten mit einem Elastographiewert über 13 kPa weisen ein um 0,30 L/Min geringeres intercostal gemessenes Flussvolumen auf als Patienten mit Werten unter 7,5 kPa (P-Wert=0,003). Dennoch konnte keine lineare Korrelation zwischen Fibro-Scan® und Flussvolumen festgestellt werden.

Auch mithilfe des duplexsonographisch erhobenen Flussvolumens kann, wenn auch unzuverlässiger als mit dem Fibro-Scan®, eine Leberzirrhose festgestellt werden. Patienten mit einem Flussvolumen unter 0,595 L/Min haben mit einer Sensitivität von 75% und einer Spezifität von 62,5% eine Leberzirrhose.

Bei den erhobenen Laborparametern konnte ermittelt werden, dass diese vor allem mit der Elastographie korrelieren. Deutlich wurde dies unter anderem bei der Thrombozytenzahl,

die bei Patienten mit pathologischen Fibro-Scan®-Ergebnissen erniedrigt war (P-Wert=0,006).

Vor allem klinisch relevant ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Ösophagusvarizen, einer schwerwiegenden Komplikation der portalen Hypertension, die in dieser Arbeit mit dem Fibro-Scan® (FS) in Korrelation gebracht werden konnte. Mit einer Sensitivität von 94,7% und einer Spezifität von 79,5% kann ab einem Elastographie-Wert von 12,95 kPa mit Ösophagusvarizen gerechnet werden. Noch bessere Ergebnisse erzielte der neu errechnete FS/FV-Quotient mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 79,2% bei einem Schwellenwert von 20 kPa*min/L. Hier kommt die Bedeutsamkeit der duplexsonographischen Flussvolumenmessung (FV) zum Ausdruck.

Insbesondere die Kombination aus transienter Elastographie und Flussvolumenmessung der Vena portae stellt somit eine vielversprechende Möglichkeit der nicht-invasiven Diagnostik der Leberzirrhose und dem Einschätzen des Risikos von Ösophagusvarizen dar, so dass dieser Ansatz in Zukunft weiter verfolgt werden sollte.

6. Anhang

Inhalt

Einverständniserklärung der Patienten

Fragebogen als Ergänzung zu der Ultraschalluntersuchung

Stationen:

ME02: Tel.: (0211) 81-17837
ME03: Tel.: (0211) 81-17839
MX01: Tel.: (0211) 81-17795

Sprechstunden:

**Allgemeine gastroenterologische
Ambulanz**

Tel.: (0211) 81-17849

Sprechstunden: Mo.-Do. 10.00-16.00 Uhr

**Gastroenterologisch-onkologische
Therapieambulanz (IAC)**

Tel.: (0211) 81-04166

Sprechstunden: Mo.-Fr. 8.00 – 14.00 Uhr

Tumorsprechstunde

Tel.: (0211) 81-17849

Sprechstunden: Mi. 10.00 – 14.00 Uhr

TIPSS-Ambulanz

Tel.: (0211) 81-17849

Sprechstunden: Mi. 8.00 – 12.00 Uhr

Lebertransplantambulanz

Tel.: (0211) 81-17849

Sprechstunden: nach Vereinbarung

Stoffwechsel-Ambulanz

Tel.: (0211) 81-17847/17836

Sprechstunden: Mo.-Fr. 8.00 – 12.00 Uhr

Hepatitisambulanz

Tel.: (0211) 81-16910

Sprechstunden: Mo.-Fr. 8.00-14.00 Uhr

Infektionsambulanz

Tel.: (0211) 81-16151

Sprechstunden: Mo.-Do. 8.00-14.00 Uhr

Tropenmedizinische Ambulanz

Tel.: (0211) 81-17031

Mo.-Do. 8.00-14.00 Uhr, Fr. 8.00-13.00 Uhr

Privatambulanz

Tel.: (0211) 81-17569/16330

Sprechstunden: nach Vereinbarung

Funktionsbereiche:

**Endoskopie und interventionelle
Hepatologie:**

Tel.: (0211) 81-17833

Sonografie:

Tel.: (0211) 81-17819

Gastrofunktionslabor:

Tel.: (0211) 81-18948

Ernährungsberatung:

Tel.: (0211) 81-16118

Webseite des SFB 575

(Experimentelle Hepatologie):

www.uni-duesseldorf.de/sfb575



PATIENTENINFORMATION

Duplexsonographische Untersuchung der Leber im Vergleich zur Elastographie

Sie werden am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt, möglicherweise aufgrund einer Lebererkrankung. Einige chronisch verlaufende Lebererkrankungen können zu einer Leberzirrhose führen mit Einfluss auf die Durchblutung der Leber.

Es existieren verschiedene sonographische Verfahren, mit denen das Stadium einer Lebererkrankung beurteilt werden kann. Die "Elastographie" (Elastizitätsmessung) der Leber ist ein seit einigen Jahren etabliertes Verfahren zur Bestimmung der Leberfestigkeit. Bei der Elastographie wird mit einer Stiftsonde ein kurzer, nicht schmerzhafter mechanischer Impuls zwischen zwei Rippen auf die Leber ausgeübt, der zu einer geringen Kompression des Lebergewebes führt. Die Ausbreitung der Kompressionswelle wird sonographisch gemessen, aus der Ausbreitungsgeschwindigkeit kann auf die Leberfestigkeit geschlossen werden.

Bei der **Ultraschall-Doppler-Methode** wird unter Ausnutzung des Dopplereffektes (Frequenzzu- oder -abnahme in Abhängigkeit der Bewegungsrichtung einer Schallquelle) die Blutströmung in Blutgefäßen bestimmt. Über Formeln kann neben der Strömungsgeschwindigkeit auch die Blutmenge, die pro Zeiteinheit durch ein Gefäß fließt, bestimmt werden.

Bisher ist nicht bekannt, ob ein direkter Zusammenhang zwischen Leberfestigkeit und der Durchblutung der Leber über die Pfortader besteht, die mit der Ultraschall-Doppler-Methode bestimmt werden kann.

In der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Universitätsklinik Düsseldorf werden im Rahmen einer Studie Untersuchungen, die diesen Zusammenhang aufklären sollen, durchgeführt. Um die Zuverlässigkeit der beiden Methoden bestimmen zu können, ist es erforderlich, dass bei Patienten mit verschiedenen Stadien einer chronischen Lebererkrankung diese Untersuchungen durchgeführt werden. Dazu sollen in zweitägigen Abständen von 2 Ärzten die entsprechenden Untersuchungen durchgeführt werden. Das Ziel der Untersuchungen ist, mit Hilfe dieser einfachen Verfahren die Entwicklung von Komplikationen bei Lebererkrankungen frühzeitig erkennen und behandeln zu können.

Bitte beachten Sie folgende Informationen:

- Die Untersuchungen dienen zum Teil der Beantwortung wissenschaftlicher Fragen, so dass für Sie nicht zwingend eine unmittelbare Nutzung zu erwarten ist, sicher entsteht jedoch kein Schaden für Sie.
- Ihre Daten werden anonym behandelt, sie sind keinem Dritten zugänglich. Sie persönlich können Einsicht in die Daten, die der Archivierung dienen, haben.
- Lassen Sie sich bitte von einem Arzt Ihres Vertrauens über die Ergebnisse der Untersuchung sachgerecht informieren.
- Wenn Sie die Durchführung der Untersuchungen ablehnen, entsteht für Sie in der Therapie Ihrer Erkrankung keinerlei Nachteile.

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Duplexsonographische Untersuchung im Vergleich zur Elastographie der Leber

- Ja, ich stimme den geplanten Untersuchungen zu. Den vorausgegangenen Text habe ich gelesen und verstanden.
- Ich weiß, dass ich meine Zustimmung jederzeit ohne Nennung von Gründen widerrufen kann und dass dies keine nachteiligen Folgen hat.
- Ja, ich stimme der anonymisierten Verwendung der Untersuchungsdaten für wissenschaftliche Zwecke zu. Es wird gewährleistet, dass die erhobenen personenbezogenen Daten nicht an Dritte weitergegeben werden. Bei einer Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitung wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an der Untersuchung teilgenommen hat.**

Düsseldorf, den _____

Unterschrift _____

Duplexsonographische Untersuchung der Leber im Vergleich zur Elastographie

Patientenetikett:

Gewicht: _____ Größe: _____ nüchtern seit _____ Std.

Zirrhoseursache: _____ Aszites: _____ Ikterus: _____ Varizen: _____

Milzdicke: _____ CFF: _____

Medikamentenanamnese: _____

Laborwerte

Fibroscan Werte:

Stiffness: _____

IQR: _____

Success rate: _____

7. Literaturverzeichnis

1. De Franchis, R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology* 43, 167–176 (2005).
2. El-Shabrawi, M. H. *et al.* Value of duplex Doppler ultrasonography in non-invasive assessment of children with chronic liver disease. *World J. Gastroenterol.* 16, 6139–6144 (2010).
3. Kasztelan-Szczerbińska, B. *et al.* Diagnostic value of portal blood velocity measurements in the assessment of the severity of liver cirrhosis. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med* 58, 286–290 (2003).
4. Kok, T. *et al.* The value of Doppler ultrasound in cirrhosis and portal hypertension. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 230, 82–88 (1999).
5. De Lédinghen, V. & Vergniol, J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol. Clin. Biol.* 32, 58–67 (2008).
6. Friedrich-Rust, M. *et al.* Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 134, 960–974 (2008).
7. Fraquelli, M. *et al.* Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 56, 968–973 (2007).
8. Bosetti, C. *et al.* Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. *J. Hepatol* 46, 827–839 (2007).
9. Text: Chronische Leberkrankheit und -zirrhose, Kapitel 5.22 [Gesundheitsbericht für Deutschland, 1998]. at <http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gasts&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=937::Erwerbsunf%E4higkeitsrente>
10. Corpechot, C. *et al.* Hypoxia-induced VEGF and collagen I expressions are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis. *Hepatology* 35, 1010–1021 (2002).
11. Alexander, K. *Thiemes Innere Medizin : TIM.* (Georg Thieme, 1999).
12. *Allgemeine und spezielle Pathologie.* (Thieme, 2004).
13. D'Amico, G., Garcia-Tsao, G. & Pagliaro, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology* 44, 217–231 (2006).

14. Saunders, J. B., Walters, J. R., Davies, A. P. & Paton, A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *British Medical Journal (Clinical research ed.)* 282, 263–266 (1981).
15. Child, C. G. & Turcotte, J. G. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1, 1–85 (1964).
16. Kamath, P. S. *et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33, 464–470 (2001).
17. Durand, F. & Valla, D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *Journal of Hepatology* 42, S100–S107 (2005).
18. Schlitt, H. J. *et al.* [Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres]. *Z Gastroenterol* 49, 30–38 (2011).
19. Martell, M., Coll, M., Ezkurdia, N., Raurell, I. & Genescà, J. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J Hepatol* 2, 208–220 (2010).
20. Casado, M. *et al.* Clinical events after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: correlation with hemodynamic findings. *Gastroenterology* 114, 1296–1303 (1998).
21. Garcia-Tsao, G. *et al.* Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 5, 419–424 (1985).
22. Mallat, A. Hepatic stellate cells and intrahepatic modulation of portal pressure. *Digestion* 59, 416–419 (1998).
23. Wiest, R., Shah, V., Sessa, W. C. & Groszmann, R. J. NO overproduction by eNOS precedes hyperdynamic splanchnic circulation in portal hypertensive rats. *Am. J. Physiol* 276, G1043–1051 (1999).
24. Iwakiri, Y. & Groszmann, R. J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 43, S121–131 (2006).
25. Witte, C. L., Witte, M. H., Bair, G., Mobley, W. P. & Morton, D. Experimental study of hyperdynamic vs. stagnant mesenteric blood flow in portal hypertension. *Ann. Surg.* 179, 304–310 (1974).
26. Vorobioff, J., Bredfeldt, J. E. & Groszmann, R. J. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *Am. J. Physiol.* 244, G52–57 (1983).
27. Gallix, B. P., Taourel, P., Dauzat, M., Bruel, J. M. & Lafortune, M. Flow pulsatility in the portal venous system: a study of Doppler sonography in healthy adults. *AJR Am J Roentgenol* 169, 141–144 (1997).

28. Pugliese, D., Ohnishi, K., Tsunoda, T., Sabba, C. & Albano, O. Portal hemodynamics after meal in normal subjects and in patients with chronic liver disease studied by echo-Doppler flowmeter. *Am. J. Gastroenterol.* 82, 1052–1056 (1987).
29. Tochio, H., Kudo, M., Nishiuma, S. & Okabe, Y. Intrahepatic spontaneous retrograde portal flow in patients with cirrhosis of the liver: reversal by food intake. *AJR Am J Roentgenol* 177, 1109–1112 (2001).
30. Lilly, M. P. *et al.* Duplex ultrasound measurement of changes in mesenteric flow velocity with pharmacologic and physiologic alteration of intestinal blood flow in man. *J. Vasc. Surg.* 9, 18–25 (1989).
31. Bosch, J. & García-Pagán, J. C. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J. Hepatol* 32, 141–156 (2000).
32. Sikuler, E. & Groszmann, R. J. Interaction of flow and resistance in maintenance of portal hypertension in a rat model. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 250, G205 –G212 (1986).
33. GARCEAU, A. J. & CHALMERS, T. C. The natural history of cirrhosis. I. Survival with esophageal varices. *N. Engl. J. Med* 268, 469–473 (1963).
34. Herold, G. *Innere Medizin 2008*. (Herold, 2007).
35. De Franchis, R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J. Hepatol.* 53, 762–768 (2010).
36. Rahimi, R. S. & Rockey, D. C. Complications and outcomes in chronic liver disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 27, 204–209 (2011).
37. Ginès, P. *et al.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 123, 1839–1847 (2002).
38. Piccinino, F., Sagnelli, E., Pasquale, G. & Giusti, G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J. Hepatol* 2, 165–173 (1986).
39. Montalto, G. *et al.* Percutaneous liver biopsy: a safe outpatient procedure? *Digestion* 63, 55–60 (2001).
40. Regev, A. *et al.* Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am. J. Gastroenterol* 97, 2614–2618 (2002).
41. Bedossa, P., Dargère, D. & Paradis, V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 38, 1449–1457 (2003).

42. Cadranel, J., Rufat, P. & Degos, F. Practices of Liver Biopsy in France: Results of a Prospective Nationwide Survey. *Hepatology* 32, 477–481 (2000).
43. Bravo, A. A., Sheth, S. G. & Chopra, S. Liver Biopsy. *The New England Journal of Medicine* 495–500 (2001).
44. Schmidt, G. & Görg, C. *Kursbuch Ultraschall: nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV ; 48 Tabellen.* (Georg Thieme Verlag, 2008).
45. Nuernberg, D., Ignee, A. & Dietrich, C. F. [Ultrasound in gastroenterology--liver and spleen]. *Z Gastroenterol* 44, 991–1000 (2006).
46. Sandrin, L. *et al.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 29, 1705–1713 (2003).
47. Foucher, J. *et al.* Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18, 411–412 (2006).
48. Armonis, A., Patch, D. & Burroughs, A. Hepatic venous pressure measurement: An old test as a new prognostic marker in cirrhosis? *Hepatology* 25, 245–248 (1997).
49. Groszmann, R. J. & Wongcharatrawee, S. The hepatic venous pressure gradient: Anything worth doing should be done right. *Hepatology* 39, 280–283 (2004).
50. Groszmann, R. J., Glickman, M., Blei, A. T., Storer, E. & Conn, H. O. Wedged and free hepatic venous pressure measured with a balloon catheter. *Gastroenterology* 76, 253–258 (1979).
51. Vorobioff, J. D. Hepatic venous pressure in practice: how, when, and why. *J. Clin. Gastroenterol* 41 Suppl 3, S336–343 (2007).
52. Thabut, D., Moreau, R. & Lebrec, D. Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Hepatology* 53, 683–694 (2011).
53. Merritt, C. R. Doppler US: the basics. *Radiographics* 11, 109–119 (1991).
54. Tasu, J.-P. *et al.* Hepatic Venous Pressure Gradients Measured by Duplex Ultrasound. *Clinical Radiology* 57, 746–752 (2002).
55. Schneider, A. W., Kalk, J. F. & Klein, C. P. Hepatic arterial pulsatility index in cirrhosis: correlation with portal pressure. *J. Hepatol* 30, 876–881 (1999).
56. Moriyasu, F. *et al.* 'Congestion index' of the portal vein. *AJR Am J Roentgenol* 146, 735–739 (1986).
57. Haag, K. *et al.* Correlation of duplex sonography findings and portal pressure in 375

- patients with portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 172, 631–635 (1999).
58. Schäberle, W. *Ultraschall in der Gefäßdiagnostik: Therapieorientiertes Lehrbuch und Atlas*. (Springer DE, 2009).
59. Ignee, A., Gebel, M., Caspary, W. F. & Dietrich, C. F. [Doppler imaging of hepatic vessels - review]. *Z Gastroenterol* 40, 21–32 (2002).
60. Hofer, M. *Sono-Grundkurs ein Arbeitsbuch für den Einstieg ; 49 Tabellen ; [Abdomen, Schilddrüse, Pädiatrie, Gynäkologie & Geburtshilfe (Tatjana Reihls), FAST ; detaillierte Skizzen zur Schnittbild-Anatomie]*. (Thieme, 2009).
61. Ziol, M. *et al.* Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 41, 48–54 (2005).
62. Alvarez, D. *et al.* Daily variation in portal blood flow and the effect of propranolol administration in a randomized study of patients with cirrhosis. *Hepatology* 25, 548–550 (1997).
63. Sugano, S. *et al.* Daily variation of azygos and portal blood flow and the effect of propranolol administration once an evening in cirrhotics. *Journal of Hepatology* 34, 26–31 (2001).
64. Alvarez, D. *et al.* Diurnal fluctuations of portal and systemic hemodynamic parameters in patients with cirrhosis. *Hepatology* 20, 1198–1203 (1994).
65. Toghill, P. J., Green, S. & Ferguson, F. Platelet dynamics in chronic liver disease with special reference to the role of the spleen. *J. Clin. Pathol* 30, 367–371 (1977).
66. Pradella, P. *et al.* Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *J. Hepatol* 54, 894–900 (2011).
67. Harata, M. *et al.* Liver stiffness in extrahepatic cholestasis correlates positively with bilirubin and negatively with alanine aminotransferase. *Hepatol. Res* 41, 423–429 (2011).
68. Wai, C.-T. *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 38, 518–526 (2003).
69. Rigo, G. P. *et al.* A prospective study of the ability of three endoscopic classifications to predict hemorrhage from esophageal varices. *Gastrointest. Endosc* 38, 425–429 (1992).
70. Jung, H. S. *et al.* [Usefulness of liver stiffness measurement for predicting the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis]. *Korean J Hepatol* 14, 342–350 (2008).
71. Lamb, P. M. *et al.* Spleen size: how well do linear ultrasound measurements correlate with three-dimensional CT volume assessments? *Br J Radiol* 75, 573–577 (2002).

72. Ljubicić, N., Duvnjak, M., Rotkvić, I. & Kopjar, B. Influence of the degree of liver failure on portal blood flow in patients with liver cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 25, 395–400 (1990).
73. Verveer, C. & de Knecht, R. J. Non-invasive measurement of liver fibrosis: application of the FibroScan in hepatology. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 85–88 (2006).
doi:10.1080/00365520600664359
74. Talwalkar, J. A., Kurtz, D. M., Schoenleber, S. J., West, C. P. & Montori, V. M. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 5, 1214–1220 (2007).
75. Walsh, K. M., Leen, E., MacSween, R. N. & Morris, A. J. Hepatic blood flow changes in chronic hepatitis C measured by duplex Doppler color sonography: relationship to histological features. *Dig. Dis. Sci.* 43, 2584–2590 (1998).
76. De Vries, P. J., Hoekstra, J. B., de Hooge, P. & van Hattum, J. Portal venous flow and follow-up in patients with liver disease and healthy subjects. Assessment with duplex Doppler. *Scand. J. Gastroenterol.* 29, 172–177 (1994).
77. Cioni, G. *et al.* Relevance of reduced portal flow velocity, low platelet count and enlarged spleen diameter in the non-invasive diagnosis of compensated liver cirrhosis. *Eur J Med* 2, 408–410 (1993).
78. Koda, M., Murawaki, Y., Kawasaki, H. & Ikawa, S. Portal blood velocity and portal blood flow in patients with chronic viral hepatitis: relation to histological liver fibrosis. *Hepatogastroenterology* 43, 199–202 (1996).
79. Wiechowska-Kozłowska, A., Zasada, K., Milkiewicz, M. & Milkiewicz, P. Correlation between Endosonographic and Doppler Ultrasound Features of Portal Hypertension in Patients with Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract* 2012, 395345 (2012).
80. Usluer, G. *et al.* Comparison of non-invasive fibrosis markers and classical liver biopsy in chronic hepatitis C. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology* (2012).
doi:10.1007/s10096-011-1513-6
81. Poynard, T. *et al.* Prognostic value of liver fibrosis biomarkers: a meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 7, 445–454 (2011).
82. Giannini, E. G. *et al.* A simple approach to noninvasively identifying significant fibrosis in chronic hepatitis C patients in clinical practice. *J. Clin. Gastroenterol.* 40, 521–527 (2006).
83. Rossi, E. *et al.* Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin. Chem.* 49, 450–454 (2003).

84. Jin, W. *et al.* Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis B-related fibrosis: a leading meta-analysis. *BMC Gastroenterology* 12, 14 (2012).
85. Lackner, C. *et al.* Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 41, 1376–1382 (2005).
86. Sporea, I. Value of transient elastography for the prediction of variceal bleeding. *World Journal of Gastroenterology* 17, 2206 (2011).
87. Taourel, P. *et al.* Doppler study of mesenteric, hepatic, and portal circulation in alcoholic cirrhosis: relationship between quantitative Doppler measurements and the severity of portal hypertension and hepatic failure. *Hepatology* 28, 932–936 (1998).
88. Choi, Y. J. *et al.* Comparison of Doppler ultrasonography and the hepatic venous pressure gradient in assessing portal hypertension in liver cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 18, 424–429 (2003).
89. Leen, E. *et al.* Hepatic perfusion changes in patients with liver metastases: comparison with those patients with cirrhosis. *Gut* 34, 554–557 (1993).
90. Gill, R. W. Measurement of blood flow by ultrasound: accuracy and sources of error. *Ultrasound Med Biol* 11, 625–641 (1985).
91. Sabbá, C. *et al.* Observer variability in echo-Doppler measurements of portal flow in cirrhotic patients and normal volunteers. *Gastroenterology* 98, 1603–1611 (1990).
92. Iwao, T. *et al.* Echo-Doppler measurements of portal vein and superior mesenteric artery blood flow in humans: inter- and intra-observer short-term reproducibility. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 40–46 (1996).
93. Bolognesi, M. *et al.* Different hemodynamic patterns of alcoholic and viral endstage cirrhosis: analysis of explanted liver weight, degree of fibrosis and splanchnic Doppler parameters. *Scand. J. Gastroenterol.* 42, 256–262 (2007).
94. Obara, N. *et al.* Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases. *J. Gastroenterol.* 43, 720–728 (2008).
95. Ganne-Carrié, N. *et al.* Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 44, 1511–1517 (2006).
96. O'Donohue, J., Ng, C., Catnach, S., Farrant, P. & Williams, R. Diagnostic value of Doppler assessment of the hepatic and portal vessels and ultrasound of the spleen in liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16, 147–155 (2004).

97. Jeong, P. H. *et al.* [Comparison of Doppler ultrasonography and hepatic venous pressure gradient in assessing portal hypertension in liver cirrhosis]. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 8, 264–270 (2002).
98. Iwao, T. *et al.* Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *Am. J. Gastroenterol.* 92, 1012–1017 (1997).
99. Piscaglia, F. *et al.* Value of splanchnic Doppler ultrasound in the diagnosis of portal hypertension. *Ultrasound Med Biol* 27, 893–899 (2001).
100. Parvey, H. R., Eisenberg, R. L., Giyanani, V. & Krebs, C. A. Duplex sonography of the portal venous system: pitfalls and limitations. *AJR Am J Roentgenol* 152, 765–770 (1989).
101. Abu-Yousef, M. M. & El-Zein, Y. Improved US visualization of the pancreatic tail with simethicone, water, and patient rotation. *Radiology* 217, 780–785 (2000).

8. Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

07. Dezember 2014, Anne Marlen Cha Dol Jäckel

Unterschrift