

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

Der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Leberperfusion und die
Lebersteifigkeit – Messung mittels Ultraschall und transienter
Elastographie

DISSERTATION

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

vorgelegt von

Mirja Seißer

2019

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

gez.:

Dekan: Herr Prof. Klöcker

Erstgutachter: Herr Prof. Erhardt

Zweitgutachter: Herr Prof. Graf

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der Nahrungsaufnahme, der Leberperfusion und der Lebersteifigkeitstestung mittels transienter Elastographie (FibroScan®) untersucht. Die transiente Elastographie wird als nicht-invasive, schmerzlose und kostengünstige Untersuchungsmethode zur Diagnose einer Leberfibrose, bzw. -zirrhose und deren Progredienz immer mehr zur Routinediagnostik. Mit der Entwicklung und Verbesserung der transienten Elastographie können Therapieindikationen besser abgeschätzt und geplant werden und Leberbiopsien vermieden werden. Es ist daher von großer Bedeutung mögliche andere Einflussfaktoren auf die Lebersteifigkeitstestung neben dem Grad der Leberfibrose zu minimieren und die FibroScan®-Untersuchung zu standardisieren.

Bei 38 freiwilligen und gesunden Probanden zwischen 16 und 63 Jahren wurde in nüchternem Zustand nach einer Fastenperiode von mindestens 12h Dauer ein FibroScan® und eine sonographische Untersuchung der Lebergefäße durchgeführt. Im Anschluss bekamen die Probanden eine standardisierte Mahlzeit (1556 kcal, 89,3 g Fett, 145,1 g Kohlenhydrate, 42,2 g Eiweiß) und die Messungen wurden im Abstand von 30, 60 und 120 Minuten nach Beginn der Nahrungsaufnahme wiederholt. Die sonographische Untersuchung umfasste die Messung des Gefäßquerschnitts, der maximalen, minimalen und durchschnittlichen Flussgeschwindigkeiten, des Resistance-Index, des Pulsatilitätsindex und die Berechnung des Flussvolumens. Gemessen wurden die Flussparameter an der V. portae von ventral sowie von lateral, der A. hepatica kurz nach dem Abgang aus dem Truncus coeliacus und dem mittleren Ast der V. hepatica intrahepatisch. Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS. Aus den gemessenen FibroScan®-Werten und Flussparametern wurden die Mittelwerte gebildet. Die nach 30, 60 und 120 Minuten gemessenen Werte wurden mithilfe des T-Tests mit dem Nüchternwert verglichen. Anschließend wurden Korrelationen zwischen den Flussparametern und den FibroScan®-Werten berechnet. Die Differenz zwischen den zum Zeitpunkt 30, 60 und 120 Minuten gemessenen FibroScan®-Werten und dem Nüchternwert wurde berechnet und ebenfalls mit den Flussparametern bzw. dem Anstieg der Flussparameter korreliert.

In der gesamten Stichprobe zeigte sich ein signifikanter Anstieg der FibroScan®-Werte 30 Minuten nach der Nahrungsaufnahme, der mittlere Anstieg lag bei 0,74 kPa bzw. 15,6% ($p < 0,002$). Nach 120 Minuten waren die FibroScan®-Werte wieder auf den Ausgangswert abgesunken. Flussvolumen und Flussgeschwindigkeit stiegen in der V. portae postprandial an und nahmen in der A. hepatica ab. Die sonographisch ermittelten Flussparameter korrelierten zu keinem Zeitpunkt mit der Lebersteifigkeit weder prä- noch postprandial. Auch die Differenz zwischen den prä- und postprandial erhobenen FibroScan®-Werten korrelierte weder mit den absoluten Flussparametern noch mit der Differenz zwischen prä- und postprandial gemessenen Flussparametern.

Die Ursache für die postprandiale Steifigkeitserhöhung bleibt weiterhin offen. Wir empfehlen für eine bessere Standardisierbarkeit einen Abstand von mindestens 2h Dauer zur letzten Nahrungsaufnahme vor Messung der Lebersteifigkeit.

Abstract

The purpose of this study was to evaluate the relationship between meal intake, hepatic perfusion and liver stiffness testing using transient elastography (FibroScan®). Transient elastography is increasingly used as a non-invasive and cost-effective standard examination method for the diagnosis of liver fibrosis, or cirrhosis, and their progression. Development and improvement of transient elastography can allow better estimation of therapy indications and help avoid liver biopsies. It is therefore of great importance to minimize other influencing factors on liver stiffness testing and standardise the FibroScan® examination.

38 healthy volunteers between 16 and 63 years were recruited for the study. After a fasting period of at least 12 hours a FibroScan® and a sonographic examination of the liver was performed. Subsequently the subjects were given a standardised meal (1556 kcal, 89.3 g fat, 145.1 g carbohydrates, 42.2 g protein) and the measurements were performed at intervals of 30, 60 and 120 minutes after the food intake. The sonographic examination included the measurement of the vessel cross-section, the maximum, minimum and average flow rates, the resistance index, the pulsatility index and the calculation of the flow volume. The flow parameters were measured at the portal vein from ventral as well as from lateral, at the hepatic artery shortly after the discharge of the coeliac trunk and intrahepatic at the middle branch of the hepatic vein. The statistical analysis was performed with SPSS. Mean values were calculated from the measured FibroScan® values and flow parameters. The values measured after 30, 60 and 120 minutes were compared with the fasting baseline using the T-test. Subsequently, correlations were calculated between the flow parameters and the FibroScan® values. The difference was calculated between the measurements at time 30, 60 and 120 minutes and the baseline value and likewise correlated with the flow parameters as well as the delta in the flow parameters.

A significant increase in the FibroScan® values 30 minutes after food intake was found in the entire sample. The mean increase was 0.74 kPa or 15.6% ($P < 0.002$). After 120 minutes, the FibroScan® values returned to the baseline value. Postprandial flow volume and flow rates rose in the portal vein and decreased in the hepatic artery. The sonographically determined flow parameters did neither correlate in the portal and hepatic veins nor in the hepatic artery in any instance with the liver stiffness measurements. Neither did the difference between the pre- and postprandial FibroScan® values correlate with the absolute flow parameters nor with the difference between pre- and postprandial flow measurements. The cause for the postprandial increase in liver stiffness remains open. For better standardisation we recommend a time lag of at least 2 hours after the last food intake before FibroScan® measurements.

Mirja Seißer

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ASH	alkoholische Steatohepatitis
AUROC	<i>Area under the Receiver Operating Characteristic Curve</i>
BMI	Body-Mass-Index
cm	Zentimeter
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HVPG	<i>High venous pressure gradient</i>
IQR	Interquartilintervall
kcal	Kilokalorie
kg	Kilogramm
kPa	Kilopascal
MHz	Megahertz
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRE	Magnetresonanzelastographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
PI	Pulsatilitätsindex
RI	Resistance-Index
s	Sekunde
V.	Vena

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Leberzirrhose	1
1.2	Ätiologie	1
1.3	Epidemiologie	2
1.4	Klinischer Verlauf	2
1.5	Therapie	5
1.6	Diagnoseverfahren	5
1.6.1	Invasive Diagnostik: Leberbiopsie	5
1.6.2	Nicht-invasive Diagnostik	7
1.6.2.1	Transiente Elastographie	7
1.6.2.2	Serummarker	11
1.6.2.3	Sonographie	12
1.6.2.4	Farbkodierte Dopplersonographie	13
1.6.2.5	Neue bildgebende Verfahren	18
1.7	Zielsetzung und Fragestellung	19
2	MATERIAL / METHODEN	20
2.1	Probanden und Versuchsaufbau	20
2.2	Transiente Elastographie	21
2.3	Dopplersonographie	22
2.4	Statistische Auswertung	23
3	ERGEBNISSE	25
3.1	Transiente Elastographie	25
3.2	Dopplersonographie	27
3.2.1	V. portae im Oberbauchschrägschnitt gemessen	27
3.2.2	V. portae von intercostal gemessen	32
3.2.3	A. hepatica	37

3.2.4	V. hepatica	42
3.3	Korrelationen zwischen Lebersteifigkeit und Leberperfusion	47
3.4	Beantwortung der Fragestellung	51
4	DISKUSSION	52
4.1	Genauigkeit der transienten Elastographie	52
4.2	Genauigkeit der Dopplersonographie	53
4.3	Ergebnisse der transienten Elastographie	55
4.4	Ergebnisse der Dopplersonographie.....	62
4.5	Anregungen für die zukünftige Forschung / Fazit	65
5	LITERATURVERZEICHNIS.....	67
6	DANKSAGUNG	

1 Einleitung

1.1 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose ist das Endstadium aller chronischen Lebererkrankungen, das geprägt ist durch einen fibrotischen Umbau der Leber mit konsekutivem Funktionsverlust, portaler Hypertension und der begünstigten Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms. Weltweit gehört sie zu einer der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität (Globocan 2012).

Bei der Leberzirrhose laufen fibrosierende und regenerierende Umbauprozesse sowie nekrotischer Zelluntergang nebeneinander ab, sodass es zu einer gestörten Leberarchitektur mit narbigem und knotigem Lebergewebe kommt. Je nach Größe der Regeneratknoten unterscheidet man zwischen der mikronodulären (< 3 mm), der makronodulären (> 3 mm) und der gemischt-knotigen Leberzirrhose. Die Entwicklung der Leberzirrhose ist ein chronischer Prozess, der sich je nach Ätiologie, Umweltfaktoren und Einfluss individueller Faktoren (host factors) über Jahre hinziehen kann. Die Progression und der Grad der Fibrose entscheiden maßgeblich über die Prognose des Patienten, therapeutische Entscheidungen und die Beurteilung des Erfolgs bereits eingeleiteter Therapien. Daher ist ein diagnostisches Mittel zur Bestimmung des Fibrosierungsgrades von existenzieller Bedeutung.

1.2 Ätiologie

Zu den Ursachen einer Leberzirrhose gehören chronische Infektionen mit dem Hepatitis B, C, und D Virus, Alkoholabusus, alkohol- und nicht-alkoholische Steatohepatitis (ASH, NASH), Cholangitiden (PBC und PSC), Stoffwechselkrankheiten wie die Hämochromatose, Wilson-Krankheit, alpha-1-Antitrypsinmangel, Glykogenspeicherkrankheit Typ I und IV, Galaktosämie, hereditäre Fruktoseintoleranz, hereditäre Tyrosinämie, Porphyria cutanea tarda, A-betalipoproteinämie, zystische Fibrose (Mukoviszidose-Hepatopathie) oder Byler-Krankheit, des Weiteren zirkulatorische Störungen und venöse Abflussbehinderung (Budd-Chiari-Syndrom), Gifte und Medikamente (z.B. Vinylchlorid, Methotrexat, Amiodaron, Vitamin-A-Überdosierung) und Autoimmunhepatitiden (Mahtab 2009).

Zu den häufigsten Ursachen der Leberzirrhose in Europa und den USA zählen die alkoholische Steatohepatitis, die nicht-alkoholbedingte Steatohepatitis sowie eine chronische Infektion mit dem Hepatitis C Virus, im asiatischen und afrikanischen Raum eine chronische Infektion mit dem Hepatitis B Virus (Moreno-Sanchez 2006).

1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz für die Leberzirrhose in Europa und den USA liegt bei ca. 250 pro 100.000 Einwohnern und Jahr (Herold 2008). Männer sind ungefähr doppelt so oft betroffen. Die exakte Prävalenz ist aufgrund des oft langen asymptomatischen Stadiums nicht genau bekannt. Schätzungen gehen jedoch davon aus, dass die wahre Prävalenz einer histologischen Leberzirrhose bei bis zu 1% weltweit liegen könnte (Schuppan and Afdhal 2008).

In Großbritannien kam es zwischen 1992 und 2001 zu einem Anstieg der Inzidenz um 45% (von 12,05/100.000 Einwohnern im Jahr 1992 auf 16,99/100.000 Einwohnern im Jahr 2001) in Bezug auf die alkoholische sowie nicht-alkoholische Leberzirrhose (Fleming, Aithal et al. 2008).

Eine chronische HCV-Infektion ist eine der häufigsten Ursachen für Leberzirrhose. In Europa sind geschätzte 7,3-8,8 Millionen Menschen (1,1-1,3%) infiziert. Die weltweite Prävalenz liegt ungefähr bei 2,2–3,0% (130–170 Million Menschen). Schätzungen zufolge starben im Jahr 2002 86.000 Menschen in Europa aufgrund einer HCV-Infektion. Sie war 2004 Indikation für ein Viertel aller Lebertransplantationen in Europa (Muhlberger, Schwarzer et al. 2009; Lavanchy 2009).

Leberkarzinome sind weltweit bei Männern das 5. häufigste Malignom und bei Frauen das 9. häufigste. Die 5-Jahres-Prävalenz weltweit lag 2012 bei 2%, die Inzidenzrate bei 5,6% und die Mortalität bei 9,1% (Globocan 2012).

1.4 Klinischer Verlauf

Man unterscheidet die kompensierte Leberzirrhose, die lange klinisch inapparent und unentdeckt verlaufen kann, von der dekompenzierten Leberzirrhose.

Je nach Ätiologie und Schweregrad der Leberzirrhose können sich eine Vielzahl klinischer Symptome manifestieren, wie ein Palmar- oder Plantarerythem, Spider naevi, Weißnägel, Prurigo simplex, Hautatrophie mit Teleangiektasien, glatte rote Lackzunge

oder Lacklippen, Ikterus mit Juckreiz der Haut, Splenomegalie, harte knotige Leberoberfläche, Caput medusae, Cruveilhier-von-Baumgartensyndrom, hypertrophische Osteoarthropathie, Dupuytrensche Kontraktur, Gynäkomastie, Hypogonadismus, Flapping tremor, Foetor hepaticus, Anorexie, Gewichtsverlust, Müdigkeit und Muskelschwäche (Herold 2008).

Die Leberzirrhose führt im fortgeschrittenen Stadium zu portaler Hypertension und hepatischer Insuffizienz. Hieraus ergeben sich Komplikationen, die den Übergang zur dekompensierten Leberzirrhose definieren, wie die Ösophagusvarizenblutung, die Aszitesbildung, die hepatische Enzephalopathie und die Ausbildung eines Ikterus. Weitere Komplikationen sind das hepatorenale Syndrom, das hepatopulmonale Syndrom und die spontan bakterielle Peritonitis (Saunders, Walters et al. 1981; D'Amico, Garcia-Tsao et al. 2006).

Durchschnittlich gehen jährlich ungefähr 5 - 7% aller kompensierten Leberzirrhosen in das dekompensierte Stadium über (D'Amico, Garcia-Tsao et al. 2006). Die Dekompensationsrate aller HCV-assoziierten Leberzirrhosen liegt bei ca. 4%, die der HBV-assoziierten bei ca. 10% jährlich (Schuppan and Afdhal 2008). Mit Beginn der Dekompensation verschlechtert sich die Prognose erheblich. Die mittlere Überlebenszeit sinkt von 12 Jahren bei Patienten mit kompensierter Leberzirrhose auf 2 Jahre bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (D'Amico, Garcia-Tsao et al. 2006).

Zur Abschätzung einer Prognose über das kurz- bis mittelfristige Überleben bei dekompensierter Zirrhose hat sich in der klinischen Praxis sowohl der Child-Pugh-Score als auch der MELD Score (*Model for End-stage Liver Disease*) bewährt. Der Child-Pugh-Score wird anhand der Aszitesmenge, dem Quickwert, dem Enzephalopathiegrad und dem Bilirubin- und Albuminwert im Serum berechnet (Pugh, Murray-Lyon et al. 1973). Die 1-Jahres-Überlebensrate bei Grad A liegt bei 100%, bei Grad B bei 80% und sinkt auf 45% bei Grad C. Der MELD Score wird mit Hilfe des Kreatinin- und Bilirubinwerts im Serum und der INR (International Normalized Ratio) berechnet (Infante-Rivard, Esnaola et al. 1987; Botta, Giannini et al. 2003). Diese Scores eignen sich gut für eine Prognose in Bezug auf das Mortalitätsrisiko und werden daher auch zur Erstellung einer Transplantationslistung benutzt. Sie sind nicht geeignet für eine direkte Diagnose der Zirrhose und die Beurteilung des Fibrosegrads.

Je nach Ätiologie, Umweltfaktoren und individuellen Faktoren (*host factors*) entwickelt sich eine Leberzirrhose unterschiedlich schnell. Bei ungefähr 10 – 15% der chronisch HCV-Infizierten manifestiert sich innerhalb von 20 Jahren im Durchschnitt eine Leberzirrhose (Chen and Morgan 2006).

Zu den wichtigsten Faktoren, die die Entwicklung einer Leberzirrhose bei chronisch HCV-infizierten Patienten begünstigen zählen täglicher Alkoholkonsum von 40 - 50 g oder mehr, Alter zum Zeitpunkt der Infektion über 40, männliches Geschlecht und eine HIV-HBV-Koinfektion (Poynard, Bedossa et al. 1997; Chen and Morgan 2006). Bei der NASH sind fortgeschrittene Stadien der Leberzirrhose v.a. mit höherem Alter, Adipositas, Insulinresistenz oder Typ 2 Diabetes, Hypertension und Hyperlipidämie assoziiert (Clark 2006; Moreno-Sanchez 2006).

Die Leberzirrhose stellt den wichtigsten Risikofaktor für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) dar, das sich bei bis zu 4% aller Zirrhosepatienten pro Jahr entwickelt. Die Mehrzahl aller HCCs entsteht auf dem Boden einer Leberzirrhose. Circa 50% aller HCC-Patienten leiden an einer chronischen Hepatitis B Infektion, 25% an einer chronischen Hepatitis C Infektion. Das HCC ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit Leberzirrhose (Llovet and Bruix 2008; Jemal, Bray et al. 2011). Die Mortalitätsrate aufgrund eines HCCs ist in den letzten Jahren in den Industrieländern gestiegen, wohingegen die Mortalitätsrate aufgrund anderer Zirrhose-Komplikationen eher gesunken ist (Fattovich, Stroffolini et al. 2004).

1.5 Therapie

Die Art und der Beginn der Therapie der Leberzirrhose richten sich nach der Grundkrankheit, dem Fibroestadium und den vorherrschenden Komplikationen. Bei der Indikationsstellung sollten daneben auch mögliche Nebenwirkungen der Therapie berücksichtigt werden. Das Fibroestadium kann ein wichtiges Kriterium zur Therapieindikation sein, z.B. sollten HCV-Patienten ab einem Metavir Score von F2 behandelt werden (Stimac and Milic 2005).

Im kompensierten Stadium steht die Therapie der Grundkrankheit und die frühe Diagnose und Prävention einer Dekompensation im Vordergrund. Hierzu zählen unter anderem das Weglassen lebertoxischer Noxen, insbesondere Alkohol bei alkoholtoxischer Leberzirrhose, oder eine antivirale Therapie bei Hepatitis C und bei Hepatitis B. Als Screeninguntersuchungen kommen das Screening auf Varizen mittels Endoskopie, bzw. auf ein HCC mittels Sonographiekontrollen im Abstand von 6 Monaten zum Einsatz.

Bei der dekompensierten Leberzirrhose richtet sich die Therapie nach den Komplikationen. Als letzte Therapieoption ist die orthotope Lebertransplantation zu nennen. Nach dem United Network for Organ Sharing (UNOS) lag die 1- und 5-Jahres-Überlebensrate nach Lebertransplantation zwischen 1990 und 1996 bei 85 bzw. 75%. Die erste Lebertransplantation erfolgte in Deutschland im Jahr 1969. Im Jahr 2015 wurden in Deutschland in 23 Transplantationszentren insgesamt 846 Lebertransplantationen nach postmortalen Organspende durchgeführt (Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO 2017)).

1.6 Diagnoseverfahren

1.6.1 Invasive Diagnostik: Leberbiopsie

Die Leberbiopsie stellt nach wie vor den Goldstandard in der Diagnostik der Leberzirrhose dar. Histologisch sieht man die Ausbildung fibrotischer Septen, die die Portalvenenfelder miteinander und mit Zentralvenen verbinden. Als Folge dessen entstehen Hepatozyten-Inseln, die keine Verbindung zum Gefäßsystem mehr haben. Der METAVIR-Score ist die gebräuchlichste histologische Einteilung der Leberzirrhose in fünf Stadien (F0 keine Fibrose, F1 Portale Fibrose ohne Septen, F2 Portale Fibrose mit

wenigen Septen, F3 Septale Fibrose ohne Zirrhose, F4 Zirrhose). Genauso wie der Metavir Score gehören auch der Ishak's Score und der Scheuer Score zu den semiquantitativen, histologischen Einteilungen um den Fibrosegrad zu bestimmen (Garcia-Tsao, Friedman et al. 2010). Diagnostisch von Vorteil ist, dass man auch Informationen über Inflammation, Nekrose, Steatose und Eisengehalt der Leber erhält. Allerdings stellt die Leberbiopsie eine invasive Methode dar, die zu Komplikationen führen kann, wie Schmerzen, Blutungen, arterieller Hypotension, Bakteriämie, Entstehung eines Hämato- oder Pneumothorax oder die Bildung eines subphrenischen Abszesses. 2-3% der Patienten brauchen eine stationäre Betreuung, meist wegen Schmerzen oder Hypotension. 60% der Komplikationen treten in den ersten 2 Stunden auf, 96% innerhalb der ersten 24h Stunden. Die Mortalitätsrate liegt bei 1 von 10.000-12.000 Patienten und tritt hauptsächlich bei Zirrhosepatienten auf (Bravo, Sheth et al. 2001). Nicht zuletzt wegen der daher erforderlichen stationären Durchführung ist die Leberbiopsie im Vergleich zu den nicht-invasiven Untersuchungsmethoden deutlich kostenintensiver (Wong and Koff 2000).

Außerdem ist die Leberbiopsie anfällig für Stichprobenfehler und abhängig von Probengröße und der Erfahrung des Pathologen. Intra- und Inter-Beobachter-Variabilität tragen zu einer eingeschränkten diagnostischen Genauigkeit bei (Myers, Fong et al. 2008). Die Probe sollte möglichst 20 mm lang sein und 11 komplette Portalfelder enthalten (Colloredo, Guido et al. 2003). Umso größer die Probe, desto besser (Scheuer 2003), da bei kleineren Proben die Gefahr für ein falsch negatives Ergebnis höher ist und der Fibrosegrad leichter unterschätzt wird. Insgesamt wird in ca. 10-30% der Fälle eine Zirrhose übersehen. Die Leberbiopsie eignet sich wegen des invasiven Charakters nicht so gut, um Progression und Regression der Fibrosierung darzustellen.

1.6.2 Nicht-invasive Diagnostik

1.6.2.1 Transiente Elastographie

Die transiente Elastographie (FibroScan®) ist eine der ersten nicht-invasiven, seit circa 1994 genutzten Untersuchungsmethoden, mit der sich die Lebersteifigkeit ermitteln lässt. In vielen Studien wurde diese schmerzlose und schnell durchzuführende Untersuchungsmethode bereits evaluiert und ein Zusammenhang zwischen den ermittelten Lebersteifigkeitswerten und einer Fibrose bzw. Zirrhose nachgewiesen. Der FibroScan® kann schnell am Patientenbett oder ambulant durchgeführt werden, liefert sofortige Ergebnisse und zeigt eine gute Reproduzierbarkeit (Sandrin, Fourquet et al. 2003; Fraquelli, Rigamonti et al. 2007).

Technisch wird beim Patienten durch einen Vibrationsimpuls, kleiner Amplitude und niedriger Frequenz (50 Hz), eine elastische Scherwelle appliziert und die Ausbreitungsgeschwindigkeit (V) in der Leber mit Hilfe eines kleinen 3,5 MHz-Ultraschallkopfes, der sich auf der Achse des Vibrators befindet, gemessen. Zusammen mit der Dichte der Leber (p) kann man die Lebersteifigkeit (E) in kPa nach der Formel $E = 3pV^2$ berechnen. Das untersuchte Lebervolumen besteht aus einem 1 cm mal 4 cm großen Zylinder, ist somit ca. 100 mal größer als bei einer Leberbiopsie und liegt 25 bis 65 mm unter der Hautoberfläche. Die gemessene Ausbreitungsgeschwindigkeit korreliert direkt mit der Lebersteifigkeit. Die Ergebnisse liegen auf einer Skala zwischen 2,5 und 75 kPa.

Für eine gute Validitätsbeurteilung sind der IQR-Wert (Interquartilintervall) und die Success-Rate (Trefferquote in Prozent) entscheidend. Der IQR-Wert gibt die Variabilität der einzelnen Messungen wieder und sollte nicht über 20-30% liegen. Die Anzahl der erfolgreichen Messungen pro Gesamtzahl aller durchgeführten Messungen ergibt die Success-Rate, die für eine gute Validität mindestens bei 60% liegen sollte. Normale FibroScan®-Werte bei Gesunden liegen bei 5,5 +/- 1,6 kPa und sind unabhängig vom Alter (de Ledinghen and Vergniol 2008). Männer zeigen im Durchschnitt etwas höhere Werte als Frauen (5.8 + 1.5 vs. 5.2 + 1.6 kPa). Bei Patienten mit metabolischem Syndrom wurden ebenfalls höhere Werte als im Durchschnitt gemessen (6.51 ± 1.64 vs. 5.33 ± 1.51 kPa, p < 0.0001) (Roulot, Czernichow et al. 2008).

Mithilfe von AUROC-Werten (*area under the receiver operating characteristic curve*) kann man die diagnostische Genauigkeit einer Untersuchungsmethode wie dem FibroScan® einschätzen. Sie gibt für alle möglichen Cut-off-Werte eines Verfahrens die Sensitivität gegenüber 1-Spezifität an. Umso näher dieser Wert bei 1 liegt, umso genauer ist die diagnostische Methode.

In vielen Studien wurde die transiente Elastographie bereits auf ihre Genauigkeit untersucht und ihr ein hoher Nutzen in der klinischen Praxis bescheinigt (Talwalkar, Kurtz et al. 2007). In einer Metaanalyse von Friedrich-Rust et al. zeigten sich mittlere AUROC Werte für die Diagnose einer signifikanten Fibrose ($F > 2$) von 0,84, für eine schwere Fibrose (F3) von 0,89 und für eine Zirrhose (F4) von 0,94 (Friedrich-Rust, Ong et al. 2008). Der diagnostische Wert des FibroScan® liegt vor allem darin, eine Leberzirrhose zu diagnostizieren bzw. auszuschließen.

Für die Differenzierung der einzelnen Fibrosestadien und insbesondere die klinisch relevante Diagnose einer signifikanten Fibrose (Metavir F2) liegen in den verschiedenen Studien bisher keine einheitlichen Daten vor. Auch konnte bisher kein einheitlicher Cut-off-Wert für die Diagnose einer Leberzirrhose bzw. der einzelnen Fibrosestadien festgelegt werden, da sich die Bereiche der gemessenen Lebersteifigkeitswerte in Bezug auf die Fibrosestadien überlappen und diese von der Ätiologie und der Prävalenz in der jeweils untersuchten Stichprobe abhängen. In einer Studie von Foucher et al. wurde beispielsweise bei einem Cut-off-Wert von 17,6 kPa eine Leberzirrhose mit einem positivem sowie negativem prädiktivem Wert von über 90% erkannt (Foucher, Chanteloup et al. 2006).

Aufgrund der Überschneidungen und den verschiedenen Cut-off-Werten aus unterschiedlichen Studien sind Wertebereiche anstatt einzelner Cut-off-Werte geeigneter, um gemessene FibroScan®-Werte zu interpretieren. FibroScan®-Werte zwischen 2,5 und 7 kPa sprechen für keine oder leichte Fibrose (F0 oder F1), wohingegen bei Werten über 12,5 kPa eine Zirrhose wahrscheinlich ist (Castera, Forns et al. 2008).

Darüber hinaus korreliert der FibroScan®-Wert mit der Schwere der Leberzirrhose und könnte nützlich sein für eine Prognose und um Komplikationen hervorzusagen. So konnten beispielsweise Ösophagusvarizen Grad 2/3, Zirrhose Child B/C, Aszites in der

Vergangenheit, hepatozelluläres Karzinom, und Ösophagusvarizenblutung bei Cut-off-Werten von 27,5, 37,5, 49,1, 53,7 und 62,7 kPa ebenfalls mit negativem prädiktivem Wert von 90% vorhergesagt werden (Foucher, Chanteloup et al. 2006).

Des Weiteren korreliert die Lebersteifigkeit mit dem hepatovenösen Druckgradienten (*High venous pressure gradient* HVPG). Die Messung des hepatovenösen Druckgradienten ist der Goldstandard für Diagnose und Staging der portalen Hypertension und am besten geeignet um Ösophagusvarizen und eine Dekompensation der Leberzirrhose vorherzusagen (Garcia-Tsao, Friedman et al. 2010; Castera, Forns et al. 2008). Die Korrelation ist exzellent für Werte unter 10 oder 12 mmHg ($r = 0.81$, $P < 0.0003$ bzw. $r = 0.91$, $P < 0.0001$). Bei Werten über 10 mmHg (dem Grenzwert für Varizen) oder über 12 mmHg (dem Grenzwert für andere Komplikationen wie Varizenblutung und Aszites) konnte jedoch kein eindeutiger Zusammenhang nachgewiesen werden ($r^2 = 0,35$, $P < 0,0001$, bzw. $r^2 = 0,17$, $P < 0,02$) (Vizzutti, Arena et al. 2007). Man geht davon aus, dass der FibroScan® zwar Veränderungen im Portalvenenfluss widerspiegelt, die komplexen hämodynamischen Veränderungen der fortgeschrittenen portalen Hypertension wie Vasodilatation im Splanchnicusgebiet nicht erfasst (Lim and Groszmann 2007). Die Lebersteifigkeitsmessung könnte sich somit als Screening eignen, um Patienten für weitere Untersuchungen wie Endoskopien zu selektieren, einer bestimmten Risikogruppe zuzuordnen und das Auftreten von Komplikationen abzuschätzen (Robic, Procopet et al. 2011).

Die transiente Elastographie kann als nicht-invasive Untersuchungsmethode darüber hinaus nützlich sein für Beurteilung und Monitoring der individuellen Fibroseprogression eines Patienten oder das Ansprechen auf eine antivirale Therapie bei Hepatitis B- und C-Patienten. Neuere Studien weisen auf einen Abfall der FibroScan®-Werte bei virologischem Ansprechen auf die Therapie hin (Enomoto, Mori et al. 2010; Kim, Park et al. 2010). Auch um Wirkung und Effekt neuer antiviraler und antifibrotischer Medikamente in Studien zu vergleichen, ist eine diagnostische nicht-invasive Untersuchungsmethode sehr nützlich. Frühe und wiederholte Messung der Lebersteifigkeit bei Hepatitis C Rezidiv nach Lebertransplantation helfe zwischen langsamer und schneller Fibroseentwicklung zu unterscheiden (Carrion, Torres et al. 2010).

Nichtsdestotrotz gibt es auch Nachteile und Einschränkungen beim FibroScan®. Die Lebersteifigkeitsmessung ist erschwert oder sogar häufig nicht möglich bei adipösen Patienten mit vermehrtem thorakalem Fettgewebe, sehr engen Interkostalräumen und Aszites. Studien an Patienten mit NASH (nichtalkoholische Steatohepatitis) oder NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) mit der XL-Schallsonde zeigen hingegen ähnlich gute diagnostische Genauigkeit auch bei adipösen Patienten (Friedrich-Rust, Hadji-Hosseini et al. 2010).

Andere Faktoren neben dem Fibrosierungsgrad haben Einfluss auf die ermittelten Lebersteifigkeitswerte und können zu einer falschen Interpretation des Fibrosegrads und somit falschen Therapieentscheidungen führen. Da die Leber von einer nicht elastischen Kapsel (Glisson Kapsel) umgeben ist, können andere Raum einnehmende Prozesse, wie Ödem und Inflammation, Cholestase und Kongestion die Lebersteifigkeit beeinflussen (Millonig, Reimann et al. 2008). Während akuter viraler Hepatitiden mit erhöht gemessenen ALT-Werten und akutem Leberschaden konnten unabhängig vom Fibrosegrad erhöhte FibroScan®-Werte gemessen werden (Sagir, Erhardt et al. 2008; Coco, Oliveri et al. 2007; Arena, Vizzutti et al. 2008). Auch wird die Lebersteifigkeit direkt vom zentralen Venendruck beeinflusst, sodass bei dekompensierter kongestiver Herzkrankheit erhöhte Werte gemessen werden können (Millonig, Friedrich et al. 2010).

Je nach Studie kommt es in ca. 5% der Fälle zu fehlerhaften Ergebnissen (Castera, Forns et al. 2008). In der Studie von Castera et al. waren die Ergebnisse jeder 5. Messung nicht aussagekräftig was auf Adipositas, einen erhöhten Bauchumfang und nicht genügende Untersuchererfahrung als Hauptursachen zurückgeführt wurde (Castera, Foucher et al. 2010).

In einer Studie von Foucher et al. an 2.114 chronisch leberkranken Patienten konnten bei 4,5% der Patienten keine FibroScan®-Werte ermittelt werden. Bei dieser Studie konnte jedoch als einziger mit erfolgloser Messung assoziierte Faktor ein BMI > 28 kg/m² ausgemacht werden. Die Fehlerrate war unabhängig von Geschlecht, Untersucher und Transaminasenerhöhung (Foucher, Castera et al. 2006).

1.6.2.2 Serummarker

Der Prozess der Leberfibrosierung ist geprägt von fibrotischen, regenerativen und nekrotischen Umbauvorgängen und einer Akkumulation extrazellulärer Matrixproteine im Lebergewebe. Direkte Serummarker spiegeln diesen Auf- und Abbau extrazellulärer Matrix direkt wieder. Zu ihnen gehören unter anderem Glycoproteine wie Hyaluronsäure, Laminin und YKL-40 im Serum, die Kollagenfamilie mit Prokollagen III, Typ IV Kollagen und Typ IV 7s domain, die Kollagenasen und ihre Inhibitoren (Metalloproteinase MMP-2 und Tissue inhibitors of metalloproteinase TIMP-1) und eine Reihe an Zytokinen (TGF- β 1, TNF- β). Einer der Hauptnachteile dieser direkten Serummarker ist, dass sie routinemäßig nicht in allen Krankenhäusern zur Verfügung stehen (Sebastiani and Alberti 2006; Castera 2009).

Indirekte Serummarker hingegen setzen sich aus Parametern eines Standard-Bluttests, wie dem Prothrombinwert, dem Thrombozytenwert oder der AST/ALT Ratio zusammen. Sie spiegeln die Leberfunktion und den Metabolismus extrazellulärer Matrixproteine indirekt wieder und haben den Vorteil, dass sie einfach und kostengünstig zu bestimmen und schnell verfügbar sind. Zu den zahlreichen indirekten Serummarkern gehören unter anderen der APRI Score (AST/Thrombozyten-Ratio Index), der FibroTest (γ GT, Bilirubin, Haptoglobin, Apolipoprotein A1, α 2-Makroglobulin, Geschlecht und Alter), der Forns'-Index (Cholesterinspiegel, Thrombozytenzahl, GGT, Patientenalter), der FIB-4-Test, der Fibrometer-Test, der Hepascore sowie der Pohl Score. In zahlreichen Studien wurden diese Tests evaluiert und eine positive Korrelation zum hepatischen Fibrosegrad nachgewiesen. Der FibroTest ist hierbei der bisher am meisten untersuchte dieser Tests und zeigte in einer Metaanalyse einen standardisierten AUROC-Wert von 0,84 für die Diagnose einer signifikanten Fibrose (Poynard, Morra et al. 2007). In einer Studie von Ngo et al. zeigte sich, dass der FibroTest dem prognostischen Wert der Leberbiopsie gleichkommt (Ngo, Munteanu et al. 2006).

Des Weiteren wurden verschiedene Algorithmen wie z.B. die SAFE Biopsie entwickelt, die die verschiedenen Tests kombinieren, um deren diagnostische Genauigkeit zu verbessern. Hiermit konnte eine Zirrhose mit 95% diagnostischer Genauigkeit bestimmt werden und eine Leberbiopsie in 50-80% verhindert werden (Sebastiani, Halfon et al. 2009).

Nachteil der Serummarker sind Laborabhängigkeit, fehlende Reproduzierbarkeit, Fehldiagnosen bis zu 20% und schlechte Klassifikation der mittleren Fibrosestadien. Außerdem sind sie häufig nicht leberspezifisch und viele Parameter durch andere Faktoren wie Clearance, Exkretion und andere Krankheiten wie Hämolyse, rheumatoide Arthritis oder Gilbert-Syndrom beeinflussbar (Sebastiani and Alberti 2006; Castera 2009). Neuere Empfehlungen gehen dahin, FibroScan® und Bluttests (z.B. FibroTest) zu kombinieren, um möglichst viele Leberbiopsien verhindern zu können (Castera, Sebastiani et al. 2010).

1.6.2.3 Sonographie

Die Sonographie ist ein nicht-invasives, schmerzloses und kostengünstiges bildgebendes Verfahren, das aufgrund fehlender Strahlenbelastung und schneller Verfügbarkeit häufig wiederholt werden kann. Sie findet in zahlreichen medizinischen Fragestellungen Anwendung und bildet einen wichtigen Pfeiler in der Diagnostik leberkranker Patienten.

Zu den direkten Leberzirrhosezeichen zählen eine Vergrößerung oder Verplumpung des Lobus caudatus, eine inhomogene Struktur des Lebergewebes mit Regeneratknoten und eventueller Gefäßverlagerung, unregelmäßige bis bucklige Organkontur und Fehlen der dünnen echoreichen Kapsellinie, verplumpte, abgerundete Randwinkel, plötzliche Kaliberschwankungen und eventuell betonte Uferbefestigung der Portalvenen, periphere Rarefizierung der Lebervenen und aufgespreizte Winkel über 45° zwischen den Lebervenen. Des Weiteren kann man in fortgeschrittenen Stadien Zeichen der portalen Hypertension als indirekte Leberzirrhosezeichen erkennen. Hierzu zählen eine aufgeweitete V. portae (über 15mm am Leberhilus) bzw. V. lienalis (über 12mm), Splenomegalie, eine rekanalisierte Umbilikalvene (v. Baumgarten-Syndrom), der Nachweis portokavaler Anastomosen am Leberhilus, Ösophagusvarizen und Aszites. Mithilfe der Dopplersonographie kann zusätzlich ein verlangsamter oder sogar retrograder Fluss in der Portalvene detektiert werden (Hofer 2005).

Bei allen Leberzirrhosepatienten wird im Abstand von sechs Monaten eine sonographische Kontrolluntersuchung durchgeführt. Diese dient vor allem dazu, ein Leberkarzinom möglichst früh zu erkennen und Komplikationen der portalen Hypertension oder Aszites zu beurteilen. Gegebenenfalls kommen für eine höhere

diagnostische Genauigkeit und zur Differenzierung eines Tumors Kontrastverstärker zum Einsatz.

1.6.2.4 Farbkodierte Dopplersonographie

Mit der farbkodierten Dopplersonographie kann die Blutflussgeschwindigkeit und das Flussvolumen sonographisch dargestellt und gemessen werden. Sie spielt beispielsweise in der postinterventionellen Verlaufskontrolle nach TIPS-Anlage (transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt) oder nach Lebertransplantation eine wichtige Rolle.

Es handelt sich um eine Kombination aus dem B-Bild (normales Schwarz-Weiß-Bild) und dem PW-Doppler (pulsed wave Doppler). Blutfluss in Richtung des Schallkopfs wird normalerweise rot kodiert, vom Schallkopf weg blau. Das Verfahren beruht auf dem Dopplereffekt, der erstmals von dem Physiker Johann Doppler im Jahr 1842 beschrieben wurde. Hiernach führt eine Bewegung einer Schallquelle auf einen Empfänger zu einer Frequenzerhöhung, bzw. ein Wegbewegen der Schallquelle vom Empfänger zu einer Frequenzverminderung. Wenn Ultraschallwellen auf sich bewegende Erythrozyten treffen, werden diese mit einer Frequenzverschiebung Δf_1 reflektiert, die vom Gerät gemessen werden kann. Mit der Formel $\Delta f_1 = 2f_c \frac{v}{c} \cos \theta$ kann nun die Flussgeschwindigkeit v berechnet werden. Neben der Frequenzverschiebung fließt die Schallausbreitungsgeschwindigkeit im menschlichen Gewebe ($c = 1540 \text{ m/s}$) und der Beschallungswinkel (θ) mit in die Formel ein. Um einen Messfehler zu minimieren, muss der Beschallungswinkel (Winkel zwischen Schallausbreitungsrichtung und Richtung des Blutflusses, also Gefäßlängsachse) möglichst gering sein, optimalerweise unter 45° , und eine Winkelkorrektur durchgeführt werden. Bei einem Winkel von 90° ist eine Messung der Flussgeschwindigkeit nicht möglich.

Bei Ableitung eines Dopplerspektrums werden die gemessenen maximalen Flussgeschwindigkeiten über die Zeit aufgetragen und man kann anhand der Peaks die systolische (V peak) und enddiastolische (V diast) Maximalgeschwindigkeit ermitteln. Mittels der „Trace“-Methode wird vom Gerät automatisch eine Hüllkurve erstellt und aus dem darunter liegenden Integral der zeitliche Mittelwert der Maximalgeschwindigkeiten (V mean) berechnet.

Da gerade bei kleineren Gefäßen die Winkelabhängigkeit zu ungenauen Messergebnissen führt, können zusätzlich die winkelunabhängigen Dopplerindizes berechnet werden. Hierzu zählen der Pulsatilitätsindex (PI) nach Gosling und der Resistance-Index (RI) nach Pourcelot. Bei beiden Indizes wird aus der Hüllkurve die Differenz aus systolischer und enddiastolischer Maximalgeschwindigkeit berechnet. Beim Resistance-Index oder Widerstandsindex wird diese Differenz ins Verhältnis zur systolischen Maximalgeschwindigkeit gesetzt, beim Pulsatilitätsindex zum Mittelwert der über die Zeit gemessenen Maximalgeschwindigkeiten (V_{mean}). Die Widerstandsindizes geben Auskunft über den Gefäßwiderstand distal der Messstelle (Hofer 2005).

Wenn man die mittlere Flussgeschwindigkeit mit der Querschnittsfläche eines Gefäßes multipliziert, kann man das Flussvolumen pro Zeit berechnen. Die Querschnittsfläche A wird mit Hilfe des Durchmessers d nach der Formel $A = d^2 \times \pi / 4$ berechnet. Eine sonographisch exakte Bestimmung des Durchmessers ist jedoch aufgrund messtechnischer Ungenauigkeiten und Artefakten schwierig. Da der Durchmesser in der Formel zur Berechnung der Querschnittsfläche und damit auch des Flussvolumens ins Quadrat eingeht, macht sich ein Messfehler hierbei besonders bemerkbar.

Die Blutversorgung der Leber erfolgt über die *V. portae* und die *A. hepatica propria*. Die Pfortader entsteht am Confluens *V. portae* einige Zentimeter vor dem Leberhilus aus dem Zusammenfluss von *V. mesenterica superior* und *V. lienalis*, in welche zuvor noch die *V. mesenterica inferior* mündet. Die *A. hepatica propria* entsteht aus der *A. hepatica communis*, die neben der *A. gastrica sinistra* und der *A. lienalis* einen der drei Äste aus dem *Truncus coeliacus* bildet. In der Leberpforte verläuft die *A. hepatica communis* in geschlängeltem Verlauf ventral der *V. portae* und mündet zusammen mit dieser und dem *Ductus choledochus* am Leberhilus in die Leber.

Insgesamt erhält die Leber circa 25% des Herzzeitvolumens, was ungefähr 1300 ± 300 ml/min ausmacht. Ungefähr 30% des Lebervolumens besteht aus Blut (12% des gesamten Blutvolumens). Die Leber wird zu ca. 70% über die *V. portae* und zu ca. 30% über die *A. hepatica propria* versorgt. Die Hälfte des O_2 -Bedarfs wird durch Blut aus der Arterie bereitgestellt, die durch Dilatation und Konstriktion einer Autoregulation

unterworfen ist und einen verminderten portalen Blutfluss kompensieren kann (Lautt and Greenway 1987).

Das physiologische Flussprofil der A. hepatica ist durch einen steilen systolischen Anstieg (Zeit bis zum Maximum unter 100 ms) und einen kontinuierlichen diastolischen Fluss gekennzeichnet. Typische Resistance-Werte liegen zwischen 0,55 und 0,8 (Vgl. Abb.1).

Für die V. portae ist beim gesunden Probanden ein kontinuierlicher hepatopetaler Fluss mit monophasischem, bandförmigem Dopplerspektrum charakteristisch. Die maximalen Flussgeschwindigkeiten liegen zwischen 16 und 31 cm/s und können respiratorisch und/oder kardial leicht moduliert sein. Gelegentlich kann man inspiratorisch einen leichten Anstieg der Flussgeschwindigkeit erkennen. Der Unterschied zwischen maximaler und minimaler Flussgeschwindigkeit überschreitet normalerweise jedoch nicht 15 cm/s (Vgl. Abb.2).

In einer normalen V. hepatica findet man durch die Nähe zum Herzen ein pulsatile, deutlich kardial moduliertes Flussprofil. Während der Systole führt die Verschiebung der Ventilebene und der dadurch entstehende Sog im rechten Vorhof zu einem schnellen kardiopetalen Fluss (linker untere kurze Pfeil in Abb.3). Am Ende der Systole kann es durch weiteren Zufluss gegen die geschlossene Trikuspidalklappe in den bereits gefüllten rechten Vorhof kurzfristig zu einem retrograden Rückstrom kommen (linker obere lange Pfeil in Abb.3). Wenn sich in der Diastole die AV-Klappen dann öffnen, sieht man in den Lebervenen erneut einen kardiopetalen Fluss Richtung Herzen (rechter untere gestrichelte Pfeil in Abb.3). Durch die Vorhofkontraktion am Ende der Füllungsphase tritt gelegentlich wieder ein kurzfristiger kardiofugaler Rückfluss auf (rechter obere gestrichelte Pfeil in Abb.3) (Wood, Romine et al. 2010; Taylor, Burns et al. 1985).

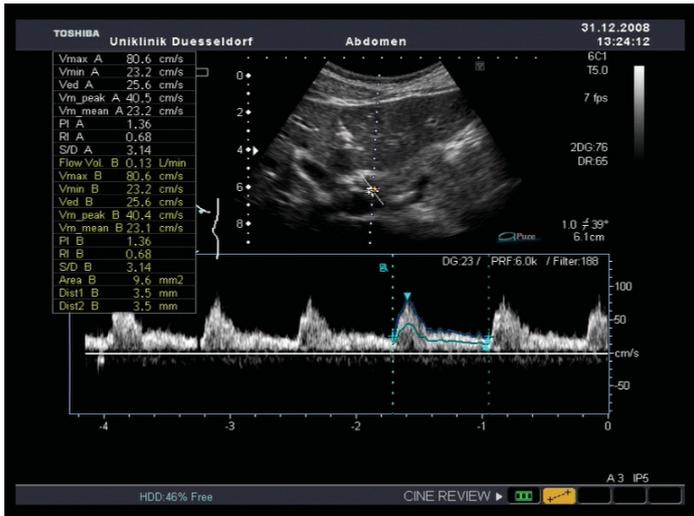


Abb.1: Flussprofil A. hepatica

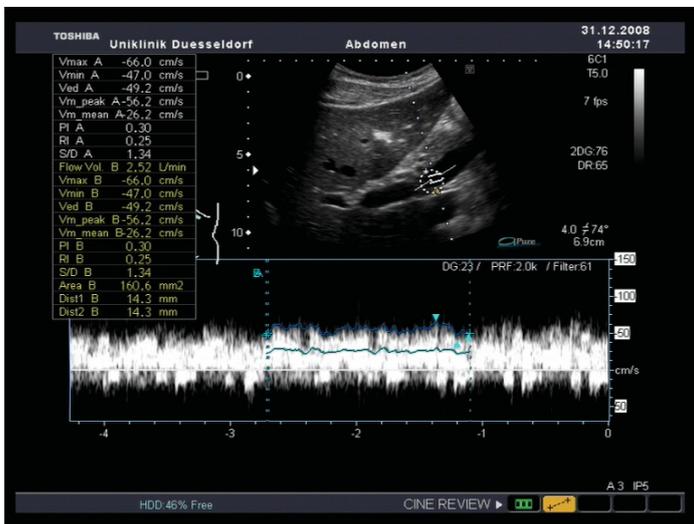


Abb.2: Flussprofil V. portae

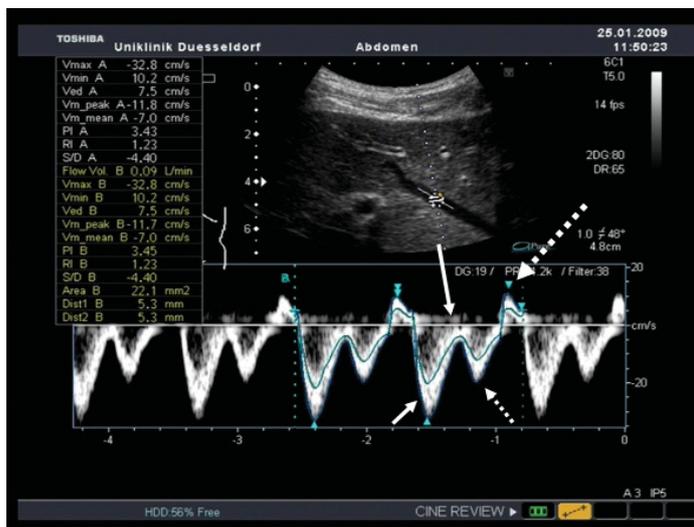


Abb.3: Flussprofil V. hepatica

Die farbkodierte Dopplersonographie hat sich als eine gute Methode bewährt, um den hepatischen Blutfluss zu beurteilen und Flussgeschwindigkeiten und Flussvolumen in den Lebergefäßen zu messen. Des Weiteren zeigt sich eine Korrelation zwischen der mit der Dopplersonographie gemessenen Flussgeschwindigkeit in der Portalvene und der HVPG-Messung, dem Goldstandard zur Messung hämodynamischer Veränderungen in der Portalvene (Ozdogan, Atalay et al. 2008).

Diverse Faktoren beeinflussen den Blutfluss zur Leber und die mit der Dopplersonographie gemessenen Flussprofile. In Linksseitenlage des Patienten nimmt beispielsweise der portale Blutfluss ab und wird durch einen arteriellen Blutflussanstieg kompensiert (Yamashita, Hachisuka et al. 2004).

In zahlreichen Studien wurde ein postprandialer Anstieg des portalen Blutfluss nachgewiesen (Castleman, Brandt et al. 1958; O'Brien, Keogan et al. 1992) und die Dopplersonographie als eine gut geeignete Methode eingestuft, um diesen postprandialen Flussanstieg zu messen (Alvarez, Mastai et al. 1991). Der Anstieg ist sowohl nach proteinhaltiger Mahlzeit als auch nach nicht-proteinhaltiger Mahlzeit nachweisbar (McCormick, Dick et al. 1990).

Bei Leberzirrhosepatienten sind die hämodynamischen Veränderungen nach einer Mahlzeit noch komplexer. In einer Studie von Lee et al. zeigten Zirrhosepatienten einen schnelleren Anstieg des portalen Blutfluss als Lebergesunde (Peak nach 30 min vs. 60 min) (Lee, Hadengue et al. 1988). Das Ausmaß des postprandialen Druckanstiegs in der Portalvene bei Zirrhosepatienten hängt jedoch auch von dem Stadium der Kollateralgefäße ab. Bei Leberzirrhosepatienten mit großen portovenösen Kollateralen steigt der HVPG in der V. portae postprandial weniger an, jedoch auf Kosten erhöhter Flüsse in den Kollateralgefäßen und damit erhöhtem Risiko einer Varizenblutung (Albillos, Banares et al. 2007; Siringo, Piscaglia et al. 2001).

Der Pulsatilitätsindex der A. hepatica korreliert mit dem Druck in der Portalvene und ist bei Zirrhosepatienten (Schneider, Kalk et al. 1999) sowie nach der Nahrungsaufnahme (Lafortune, Dauzat et al. 1993) erhöht. Genauso scheint ein Zusammenhang zwischen einer Leberfibrose und einem Anstieg des Resistance-Index zu bestehen (Piscaglia, Gaiani et al. 2001).

1.6.2.5 Neue bildgebende Verfahren

Zu den neuen bildgebenden Verfahren gehört die Magnetresonanzelastographie (MRE), bei der man ein Standard-MRT mit einer zusätzlichen Hardware kombiniert. Von Vorteil ist, dass man die gesamte Leber untersuchen kann und nicht nur einen kleinen Teil wie bei der Leberbiopsie oder beim FibroScan®. Außerdem ist die Untersuchung auch bei Patienten mit Adipositas oder Aszites möglich und in einer Studie von Huwart et al. zeigte sich eine höhere diagnostische Genauigkeit verglichen mit der transienten Elastographie (Huwart, Sempoux et al. 2008). In der klinischen Praxis haben sich diese diagnostischen Methoden jedoch aufgrund des hohen Zeitaufwands und der Kostengründe bisher nicht durchsetzen können.

Die Sonographie-basierte-Echtzeit-Elastographie (acoustic radiation force impulse ARFI) wurde in einer Pilotstudie von Friedrich-Rust et al. mit der transienten Elastographie verglichen und zeigte vergleichbare diagnostische Genauigkeit. Der Hauptvorteil liegt darin, dass man ARFI mit einem Standardultraschallgerät kombinieren kann (Friedrich-Rust, Wunder et al. 2009).

1.7 Zielsetzung und Fragestellung

Die transiente Elastographie wird als nicht-invasive, schmerzlose und kostengünstige Untersuchungsmethode zur Diagnose einer Leberfibrose, bzw. -zirrhose und deren Progredienz immer mehr zur Routinediagnostik. Mit der Entwicklung und Verbesserung der transienten Elastographie können Therapieindikationen besser abgeschätzt und geplant werden und Leberbiopsien vermieden werden. Es ist daher von großer Bedeutung mögliche andere Einflussfaktoren auf die Lebersteifigkeitstestung neben dem Grad der Leberfibrose zu minimieren und die FibroScan®-Untersuchung zu standardisieren.

In dieser Arbeit soll der Zusammenhang zwischen der Nahrungsaufnahme, der Lebersteifigkeitstestung mittels transientser Elastographie und sonographisch ermittelten Flussparametern untersucht werden. Es besteht die Vermutung, dass ein postprandial erhöhter Blutfluss zu einer höheren Lebersteifigkeit und somit erhöhten FibroScan®-Werten führen könnte. Eine Standardisierung könnte in diesem Fall die Genauigkeit der FibroScan®-Messungen und deren Vergleichbarkeit verbessern. Der Zusammenhang zwischen sonographisch ermittelten Flussparametern und der Lebersteifigkeitstestung wurde bisher nicht untersucht. Konkret sollen die folgenden Fragen beantwortet werden:

1. Hat die Nahrungsaufnahme Einfluss auf die Lebersteifigkeitstestung?
2. Korrelieren sonographisch ermittelte prä- und postprandiale Flussparameter in den Lebergefäßen mit der Lebersteifigkeitstestung?

2 Material / Methoden

2.1 Probanden und Versuchsaufbau

Im Zeitraum zwischen November 2008 und Mai 2010 wurden prospektiv 38 freiwillige und gesunde Probanden zwischen 16 und 63 Jahren (27 ± 11 Jahre) untersucht, davon 25 Männer und 13 Frauen. Der mittlere BMI lag bei $22,7 \pm 2,6$ kg/m².

Bei allen Probanden wurde in nüchternem Zustand nach einer Fastenperiode von mindestens 12 Stunden Dauer ein FibroScan® durchgeführt. Im Anschluss bekamen die Probanden eine standardisierte Mahlzeit (Vgl. Tabelle 1).

	Energie (kCal)	Fett (g)	Kohlenhydrate (g)	Eiweiß (g)
Burger	609,5	34,9	44,7	28,6
Käse	41,3	3,3	0,4	2,4
Pommes	306,2	14,6	40,3	3,5
Mayonaise	57	5,2	2,5	0,1
Brownie	456	30,9	39,2	5,6
Orangensaft	86	0,4	18	2
gesamt	1556	89,3	145,1	42,2

Tabelle 1: Zusammensetzung der Mahlzeit

Alle Probanden stimmten ihrem Einschluss in die Studie und der über 12 Stunden dauernden Fastenperiode zu. Ausschlusskriterien waren jegliche bekannte Lebererkrankungen sowie ein BMI > 30 kg/m². Die FibroScan®-Messungen wurden vor der Nahrungsaufnahme und dann im Abstand von 30, 60 und 120 Minuten nach Beginn der Nahrungsaufnahme wiederholt.

Zur Vorbereitung der Studie wurde bei einem einzelnen Probanden zunächst dieser Versuchsaufbau mit ausschließlicher FibroScan®-Messung getestet.

Im nächsten Schritt wurden bei drei Probanden zusätzlich die sonographischen Flussparameter vor und 30 Minuten nach der Nahrungsaufnahme gemessen. Bei zwei weiteren Probanden wurden die sonographischen Flussparameter vor und im Abstand von 30 und 60 Minuten nach der Nahrungsaufnahme gemessen. Bei den folgenden 32

der insgesamt 38 Probanden wurden neben den FibroScan®-Messungen auch die sonographischen Messungen im Verlauf nach der Nahrungsaufnahme im Abstand von 30, 60 und 120 Minuten nach der Nahrungsaufnahme bestimmt.

2.2 Transiente Elastographie

Die transiente Elastographie (FibroScan®) besteht aus einem Monitor, einer Tastatur und der Sonde mit eingebautem Vibrator, Ultraschallkopf und blauer Leuchtdiode. Auf dem Bildschirm findet man Angaben zum aktuell gemessenen Lebersteifigkeitswert („Stiffness in kPa“), Median der bisher ermittelten Lebersteifigkeitswerte, IQR-Wert (Interquartilintervall), Trefferquote in Prozent (Success-Rate) und die Anzahl der gültigen und ungültigen bisher durchgeführten Messungen.

Im rechten Bereich des Monitorbilds sind nebeneinander der TM- und der A-Modus zu sehen sowie ein Balken zur Darstellung des ausgeübten Drucks und ein Elastogramm zur Darstellung des Deformationsgrads. TM- und A-Modus dienen dazu einen passenden Leberbereich auszuwählen und das Lebergewebe von anderem Gewebe, v.a. Darm und Lunge zu differenzieren. Sie zeigen z.B. Gefäße oder inhomogene Strukturen an. Der TM-Modus (Time Motion Modus) zeigt das Lebergewebe in verschiedenen Graustufen in einem Bereich 20 – 80 mm unter der Haut über die Zeit an. Es sollte ein möglichst homogenes Bild ergeben, hellere weiße Linien sind zu vermeiden. Der A-Modus gibt das gesendete Ultraschallsignal als Linie wieder. Es ist ein möglichst gerader Verlauf dieser Linie anzustreben, Ausschläge oder ein bogiger Verlauf deuten ebenfalls auf inhomogenes Lebergewebe hin. In diesem Fall sollte eine andere Sondenkopfposition gewählt werden.

Die Probanden wurden gebeten während der Messungen eine möglichst flache Liegeposition einzunehmen und den rechten Arm in maximaler Abduktion zu halten, sodass die Interkostalräume etwas aufgespreizt werden. Zunächst wurde eine orientierende sonographische Durchmusterung der Leber und Lebergefäße durchgeführt, um eine Übersicht über die gegebenen anatomischen Strukturen und die Leberbeschaffenheit zu erhalten und einen optimalen Leberbereich ohne größere vaskuläre Gefäße und den geeigneten Interkostalraum auszuwählen. Es wurde das Gerät Toshiba Aplio XG benutzt.

Als nächstes wurde der Sondenkopf im 90° Winkel zur Haut in der mittleren Axillarlinie interkostal mit ein wenig Gel aufgesetzt. Ein Balken rechts neben dem A-Modus im Monitorbild hilft dem Untersucher den richtigen Sondendruck auszuüben. Ein optimaler Druck wird durch einen grünen Balken angezeigt. Bei zu starkem Druck wird dem Untersucher dies durch einen roten Balken signalisiert. Die Probanden wurden gebeten kurz die Luft anzuhalten und durch Betätigen des Knopfes am Sondenkopf wurde eine Messung ausgelöst. Auf dem Monitorbild wird rechts oben im Elastogramm die Ausbreitung der elastischen Welle im Lebergewebe bildlich dargestellt. Es zeigt die Eindringtiefe in Abhängigkeit der Zeit. Umso fester das Lebergewebe ist, desto schneller breitet sich die Welle aus und desto steiler verläuft sie. Eine Messung dauert ca. 10 - 15 Sekunden. Insgesamt wurden mindestens 10 valide Messungen pro Proband durchgeführt und der Median gebildet, sodass eine Untersuchung ca. zehn Minuten dauert. Die Position des Sondenkopfes wurde auf der Haut des Probanden markiert, sodass alle weiteren Messungen an der gleichen Stelle durchgeführt werden konnten.

2.3 Dopplersonographie

Die sonographische Untersuchung umfasste die Messung des Gefäßquerschnitts, der maximalen und minimalen Flussgeschwindigkeiten, der Durchschnittsgeschwindigkeit, des Resistance-Index, des Pulsatilitätsindex und die Berechnung des Flussvolumens. Gemessen wurden die Flussparameter an der V. portae von ventral sowie von lateral, der A. hepatica kurz nach dem Abgang aus dem Truncus coeliacus, und dem mittleren Ast der V. hepatica intrahepatisch.

Zunächst wurde der 3,5 MHz-Schallkopf im Oberbauchsschrägschnitt aufgesetzt, die Orientierung des Schallkopfs überprüft und die Leberpforte im B-Bild Modus durchmustert. Im Anschluss wurde die V. portae möglichst langstreckig dargestellt und der Durchmesser im rechten Winkel zur Gefäßlängsachse ausgemessen. Es wurde eine Stelle ca. 2-3 cm vor dem Leberhilus und hinter dem Confluens V.portae, dem Zusammenfluss aus V. lienalis und V. mesenterica superior gewählt. Diese Messung wurde dreimal wiederholt und der Mittelwert gebildet. Für die Flusswertbestimmungen wurde zunächst auch wieder die Pfortader langstreckig und mit möglichst schrägem Verlauf (Winkel < 60°) im Schwarz-Weiß-Bild dargestellt und der Gain (Verstärkung)

möglichst niedrig eingestellt. Nach Zuschalten des Farbbildes wurden die PRF (Pulsrepetitionsfrequenz) und der Farbgain richtig eingestellt, das Sample Volume in der Mitte des Gefäßes platziert und ein Dopplerspektrum abgeleitet. Die Nulllinie wurde so eingestellt, dass die Kurve nicht abgeschnitten ist und der PW-Gain (pulsed wave) optimiert. Die Winkelkorrektur wurde am eingefrorenen Bild korrigiert, der Gefäßdurchmesser, bzw. die Querschnittsfläche erneut bestimmt und ein Messbereich der Kurve ausgewählt. Die Software umfährt automatisch die Hüllkurve und errechnet die Maximalgeschwindigkeit (V_{max} in cm/s), die Minimalgeschwindigkeit (V_{min} in cm/s), die Durchschnittsgeschwindigkeit (V_{mean} in cm/s), den Resistance-Index und den Pulsatilitätsindex. Wenn man anschließend die Querschnittsfläche festlegt, berechnet das Gerät außerdem das Blutflussvolumen (Flow in l/min). Da die abgeleiteten Flussprofile auch respiratorisch moduliert sein können, wurden alle Messungen in leichter Inspirationslage mit angehaltener Luft durchgeführt.

Die genannten Messungen wurden an der A. hepatica communis ca. 1 cm nach Abgang aus dem Truncus coeliacus wiederholt. Hierfür wurde der Schallkopf im Oberbauchtransversalschnitt aufgesetzt und die Geräteeinstellungen an das arterielle Gefäß angepasst. Typisch ist ein pulsatile Flussprofil. Da die A. hepatica geschlängelt und häufig parallel zur Bauchdecke verläuft, ist eine optimale Winkeleinstellung schwierig.

Für die Messungen an der V. hepatica media ca. 2-3 cm vor der Mündung in die V. cava wurde der Schallkopf im Subcostalschnitt rechts parallel zum rechten Rippenbogen aufgesetzt. Auch hier wurde der Mittelwert aus jeweils drei Messungen gebildet.

Zuletzt wurden alle Messungen an der V. portae von lateral wiederholt. Der Schallkopf wurde in der vorderen Axillarlinie im Interkostalraum aufgesetzt. Die V. portae fließt hier direkt auf den Schallkopf zu, sodass der winkelabhängige Messfehler relativ gering gehalten wird.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde auf einem PC mit Windows, Excel und SPSS Statistics 17.0 durchgeführt. Aus den gemessenen Lebersteifigkeitswerten und Flussparametern wurden die Mittelwerte gebildet. Die nach 30, 60 und 120 Minuten gemessenen Werte wurden mithilfe des T-Tests für gepaarte Stichproben mit dem Nüchternwert

verglichen. Anschließend wurden Korrelationen zwischen den Flussparametern und den Lebersteifigkeitswerten berechnet. Die Differenz zwischen der zum Zeitpunkt 30, 60 und 120 Minuten gemessenen Lebersteifigkeitswerte und dem Nüchternwert wurden berechnet und ebenfalls mit den Flussparametern bzw. dem Anstieg der Flussparameter korreliert.

3 Ergebnisse

3.1 Transiente Elastographie

In der gesamten Stichprobe zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Lebersteifigkeitswerte 30 Minuten nach der Nahrungsaufnahme im Vergleich zum Nüchternwert (Lebersteifigkeit gemessen vor der Nahrungsaufnahme). Der mittlere Anstieg lag bei $0,73 \pm 1,37$ kPa bzw. 15,6% ($p < 0,002$). Der zum Zeitpunkt -30 Minuten vor Nahrungsaufnahme bestimmte Lebersteifigkeitswert (Nüchternwert) lag bei $4,67 \pm 1,18$ kPa (Range 2,4 - 8,2 kPa). 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme konnte bei 28 von 38 Probanden (74%) ein Anstieg der Lebersteifigkeit gemessen werden, bei acht Probanden sank der Lebersteifigkeitswert und bei zwei Probanden konnte keine Veränderung beobachtet werden. Der Mittelwert aller nach 30 Minuten bestimmten Lebersteifigkeitswerte lag bei $5,41 \pm 1,68$ kPa (Range 2,5 – 12,2 kPa). Nach 60 Minuten sank der Mittelwert wieder auf $5,30 \pm 1,27$ kPa (Range 2,6 – 8,3 kPa), war in Bezug auf den Nüchternwert immer noch signifikant erhöht ($p < 0,001$). Nach 120 Minuten war der mittlere Lebersteifigkeitswert wieder auf $4,95 \pm 1,51$ kPa (Range 2,3 – 9,4 kPa) abgesunken und somit nicht mehr in Bezug auf den Nüchternwert erhöht.

Bei einer Probandin konnte nach 60 Minuten kein Lebersteifigkeitswert bestimmt werden.

Bei den männlichen Probanden lag der mittlere Nüchternwert bei $4,77 \pm 1,27$ kPa, bei Frauen bei $4,49 \pm 1,01$ kPa.

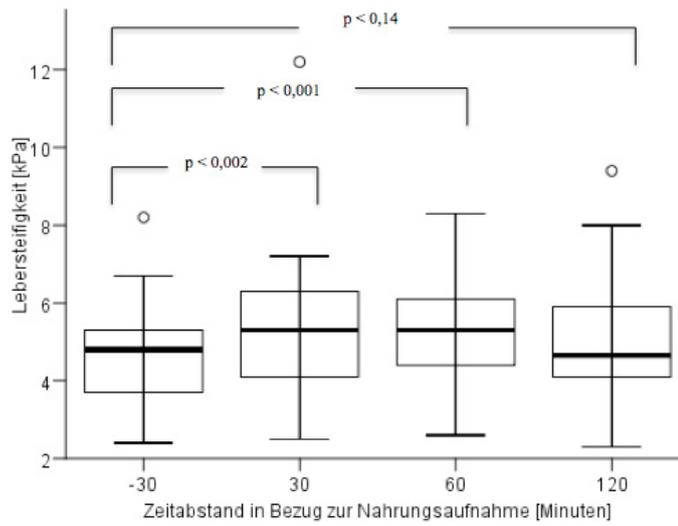


Abb. 4: Lebersteifigkeit in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
Lebersteifigkeit [kPa]	4,67 ± 1,18	5,41 ± 1,68	5,30 ± 1,27	4,95 ± 1,51
p-Value		< 0,002	< 0,001	0,14

Tabelle 2: Lebersteifigkeit in Bezug zur Nahrungsaufnahme

3.2 Dopplersonographie

3.2.1 V. portae im Oberbauchschrägschnitt gemessen

Der mittlere sonographisch gemessene Durchmesser der V. portae zum Zeitpunkt -30 Minuten lag bei $10,26 \pm 1,62$ mm. 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme zeigte sich ein signifikanter Anstieg auf einen Mittelwert von $12,06 \pm 1,18$ mm ($p < 0,002$). Nach 60 bzw. 120 Minuten sank der Mittelwert wieder auf $11,47 \pm 1,42$ mm bzw. $11,75 \pm 1,45$ mm, war jedoch in Bezug auf den Nüchternwert nach wie vor signifikant erhöht.

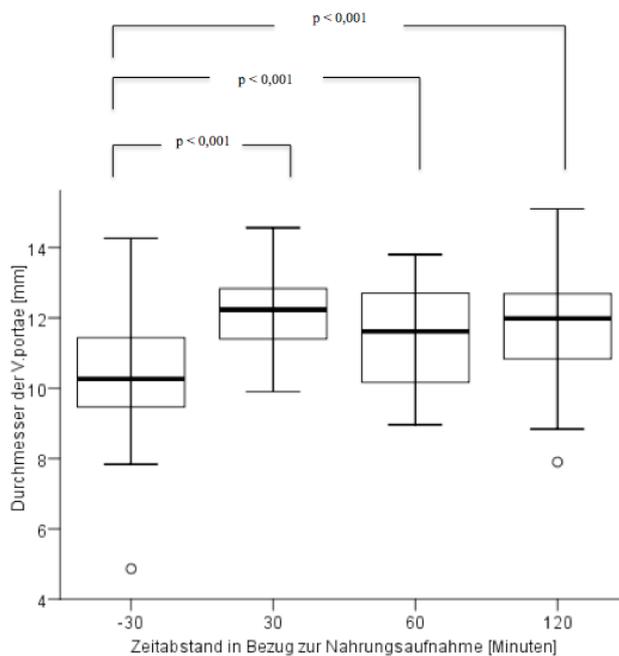


Abb. 5: Durchmesser der V. portae in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
Durchmesser der V. portae [mm]	$10,26 \pm 1,62$	$12,06 \pm 1,18$	$11,47 \pm 1,42$	$11,75 \pm 1,45$
p-Value		< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tabelle 3: Durchmesser der V. portae in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Die mittlere Durchschnittsflussgeschwindigkeit V mean zum Zeitpunkt -30 Minuten betrug $21,36 \pm 7,07$ cm/s und stieg nach der Nahrungsaufnahme auf $32,03 \pm 8,78$ cm/s signifikant an ($p < 0,001$). Nach 60 Minuten sank der Mittelwert wieder auf $28,1 \pm 7,44$ cm/s, war in Bezug auf den Nüchternwert jedoch immer noch signifikant erhöht ($p < 0,001$). Nach 120 Minuten war die mittlere Durchschnittsflussgeschwindigkeit auf $26,15 \pm 9,47$ cm/s abgesunken.

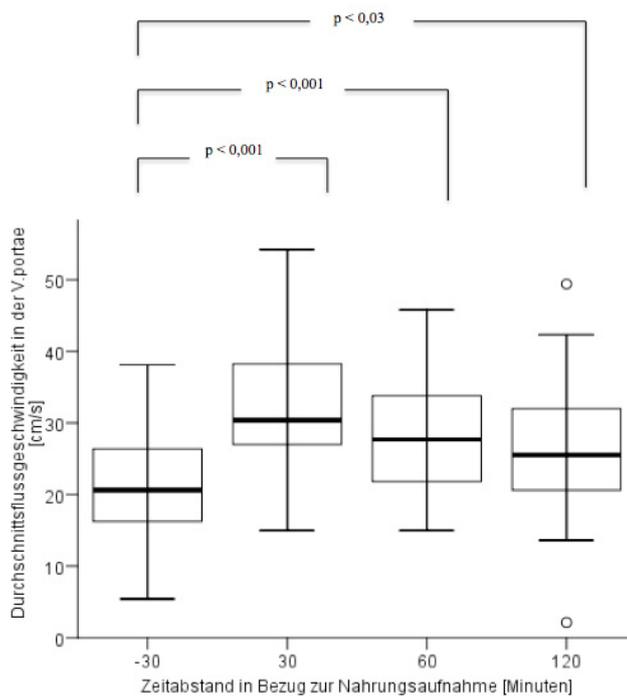


Abb. 6: Durchschnittsflussgeschwindigkeit der *V. portae* in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
Durchschnittsflussgeschwindigkeit der <i>V. portae</i> [cm/s]	$21,36 \pm 7,07$	$32,03 \pm 8,78$	$28,1 \pm 7,44$	$26,15 \pm 9,47$
p-Value		< 0,001	< 0,001	< 0,03

Tabelle 4: Durchschnittsflussgeschwindigkeit der *V. portae* in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Der Pulsatilitätsindex lag im Mittel bei $0,38 \pm 0,21$ in nüchternem Zustand, bzw. bei $0,32 \pm 0,14$ nach 30 Minuten, bei $0,31 \pm 0,12$ nach 60 Minuten und bei $0,34 \pm 0,15$ nach 120 Minuten.

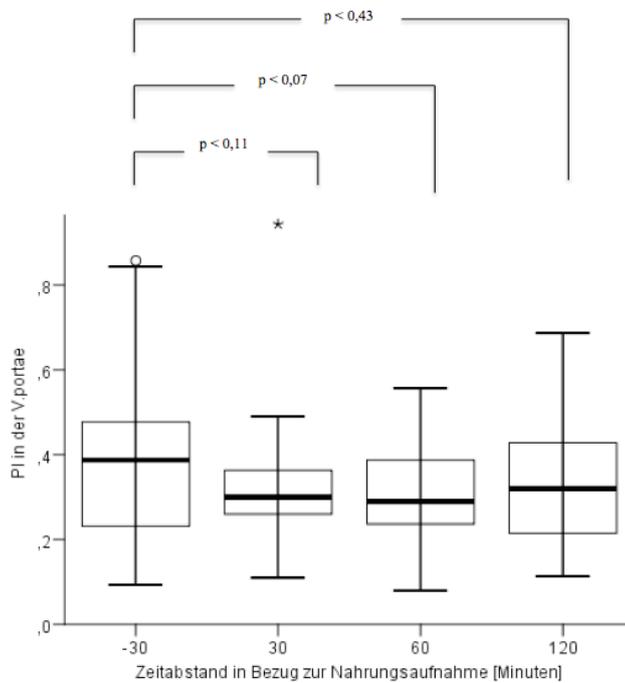


Abb. 7: PI der V. portae in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
PI der V. portae	$0,38 \pm 0,21$	$0,32 \pm 0,14$	$0,31 \pm 0,12$	$0,34 \pm 0,15$
p-Value		< 0,11	< 0,07	< 0,43

Tabelle 5: PI der V. portae in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Der Resistance-Index lag im Mittel bei $0,28 \pm 0,13$ in nüchternem Zustand, bzw. bei $0,24 \pm 0,08$ nach 30 Minuten, bei $0,24 \pm 0,08$ nach 60 Minuten und bei $0,25 \pm 0,1$ nach 120 Minuten.

Insgesamt waren die Änderungen der Widerstandsindizes in der V. portae (Resistance-Index und Pulsatilitätsindex) nach der Nahrungsaufnahme nicht signifikant.

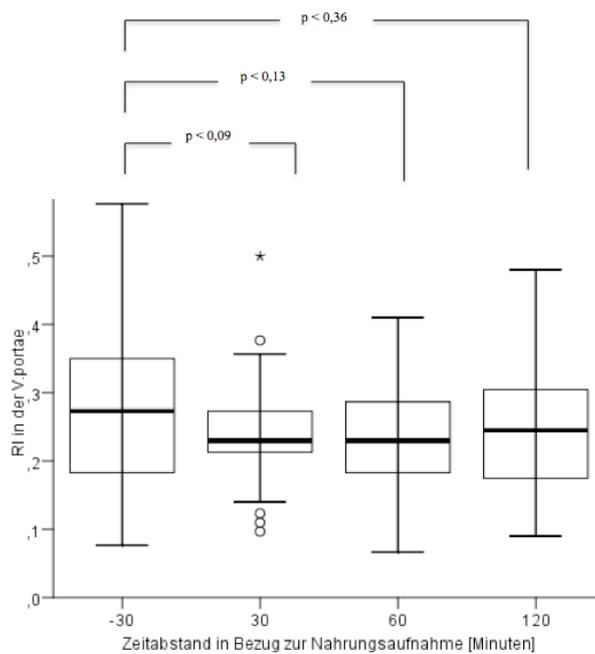


Abb. 8: RI der V. portae in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
RI der V. portae	$0,28 \pm 0,13$	$0,24 \pm 0,08$	$0,24 \pm 0,08$	$0,25 \pm 0,1$
p-Value		< 0,09	< 0,13	< 0,36

Tabelle 6: RI der V. portae in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Das Flussvolumen in der V. portae lag im Mittel bei $1 \pm 0,42$ l/min in nüchternem Zustand und stieg 30 Minuten nach der Nahrungsaufnahme signifikant an auf einen Mittelwert von $2,13 \pm 0,78$ l/min. Auch nach 60 bzw. 120 Minuten war das Flussvolumen nach wie vor signifikant erhöht auf $1,77 \pm 0,72$ l/min bzw. $1,64 \pm 0,8$ l/min.

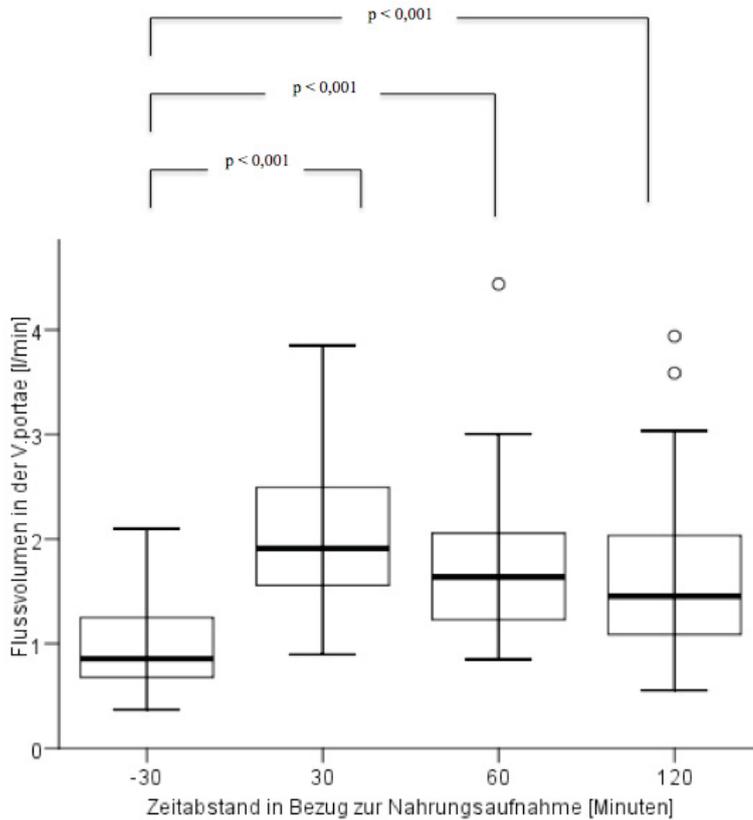


Abb. 9: Flussvolumen der V. portae in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
Flussvolumen der V. portae [l/min]	$1 \pm 0,42$	$2,13 \pm 0,78$	$1,77 \pm 0,72$	$1,64 \pm 0,8$
p-Value		< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tabelle 7: Flussvolumen der V. portae in Bezug zur Nahrungsaufnahme

3.2.2 V. portae von intercostal gemessen

Der mittlere sonographisch von intercostal gemessene Durchmesser der V. portae zum Zeitpunkt -30 Minuten lag bei $10,29 \pm 1,87$ mm. 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme zeigte sich ein signifikanter Anstieg auf einen Mittelwert von $10,84 \pm 1,61$ mm ($p < 0,02$). Nach 60 bzw. 120 Minuten sank der Mittelwert wieder auf $10,58 \pm 1,34$ mm bzw. $10,48 \pm 1,48$ mm und war in Bezug auf den Nüchternwert nicht mehr signifikant erhöht.

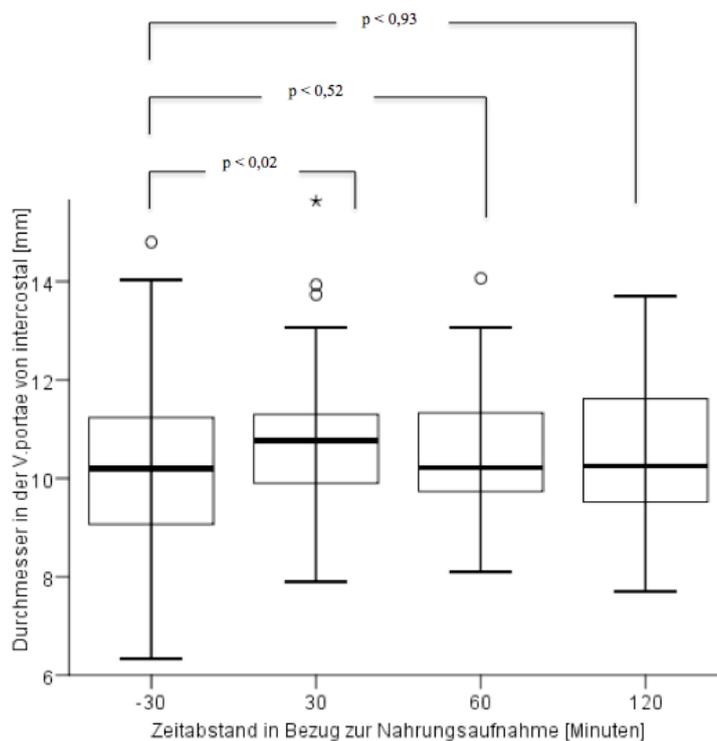


Abb. 10: Durchmesser der V. portae von intercostal in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
Durchmesser der V. portae [mm]	$10,29 \pm 1,87$	$10,84 \pm 1,61$	$10,58 \pm 1,34$	$10,48 \pm 1,48$
p-Value		$< 0,02$	$< 0,52$	$< 0,93$

Tabelle 8: Durchmesser der V. portae von intercostal in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Die mittlere Durchschnittsflussgeschwindigkeit V mean zum Zeitpunkt -30 Minuten betrug $9,48 \pm 2,21 \text{ cm/s}$ und stieg nach der Nahrungsaufnahme auf $15,90 \pm 3,48 \text{ cm/s}$ signifikant an ($p < 0,001$). Nach 60 und 120 Minuten sank der Mittelwert nur minimal auf $14,81 \pm 3,26 \text{ cm/s}$ bzw. $14,59 \pm 2,87 \text{ cm/s}$, war in Bezug auf den Nüchternwert jedoch immer noch signifikant erhöht ($p < 0,001$).

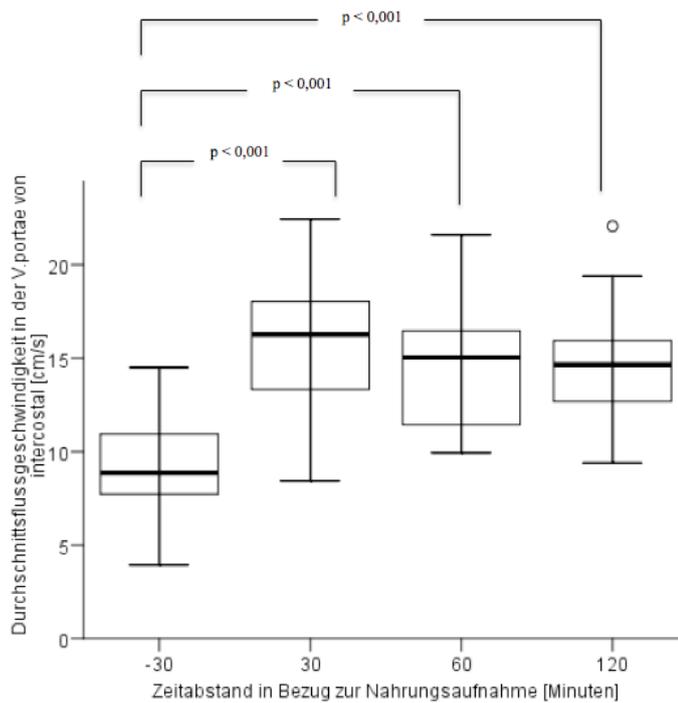


Abb. 11: Durchschnittsflussgeschwindigkeit der V. portae von intercostal in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
Durchschnittsflussgeschwindigkeit der V. portae [cm/s]	$9,48 \pm 2,21$	$15,90 \pm 3,48$	$14,81 \pm 3,26$	$14,59 \pm 2,87$
p-Value		< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tabelle 9: Durchschnittsflussgeschwindigkeit der V. portae von intercostal in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Der Pulsatilitätsindex in der V. portae von intercostal gemessen lag im Mittel bei $0,42 \pm 0,24$ in nüchternem Zustand und sank nach Nahrungsaufnahme signifikant auf $0,31 \pm 0,13$ nach 30 Minuten, $0,31 \pm 0,17$ nach 60 Minuten und $0,29 \pm 0,12$ nach 120 Minuten.

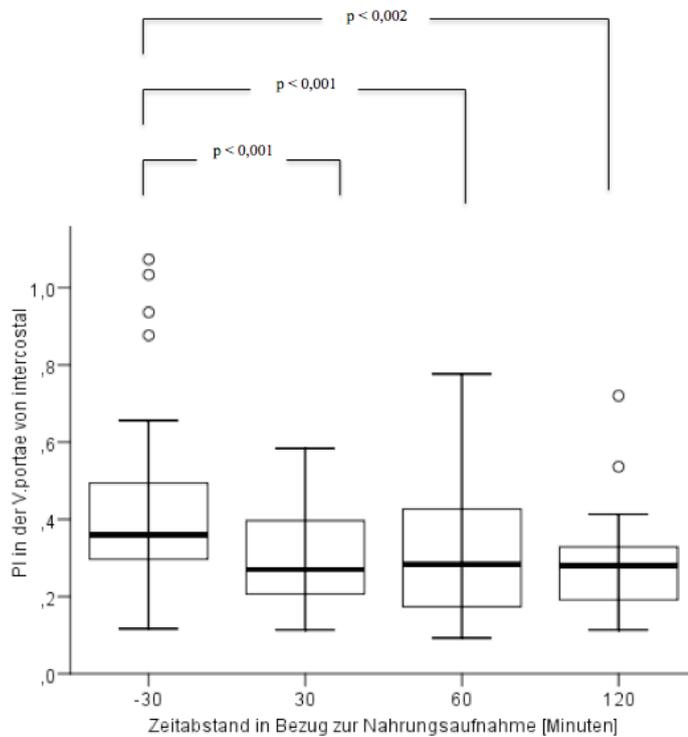


Abb. 12: PI der V. portae von intercostal in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
PI der V. portae	$0,42 \pm 0,24$	$0,31 \pm 0,13$	$0,31 \pm 0,17$	$0,29 \pm 0,12$
p-Value		< 0,001	< 0,001	< 0,002

Tabelle 10: PI der V. portae von intercostal in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Der Resistance-Index lag im Mittel bei $0,31 \pm 0,14$ in nüchternem Zustand und sank nach Nahrungsaufnahme auf $0,24 \pm 0,09$ nach 30 Minuten, $0,24 \pm 0,12$ nach 60 Minuten und $0,23 \pm 0,09$ nach 120 Minuten signifikant ab.

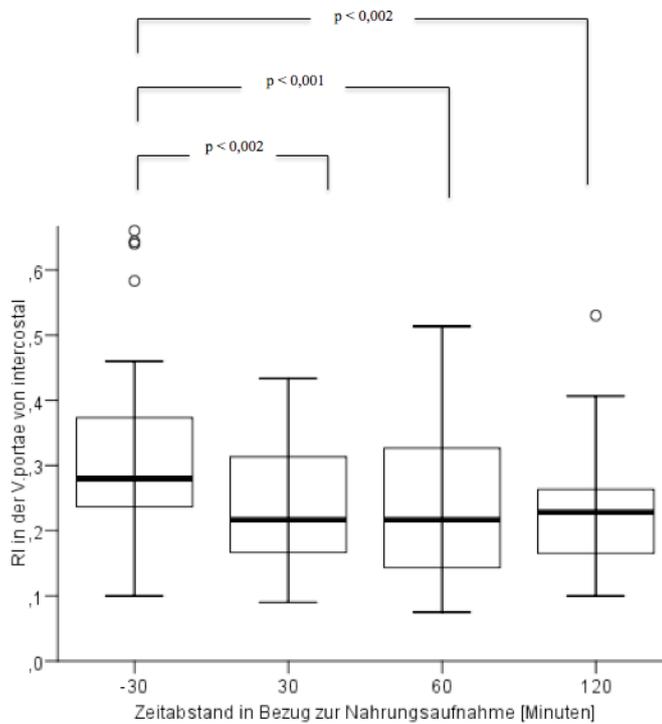


Abb. 13: RI der V. portae von intercostal in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
RI der V. portae	$0,31 \pm 0,14$	$0,24 \pm 0,09$	$0,24 \pm 0,12$	$0,23 \pm 0,09$
p-Value		< 0,002	< 0,001	< 0,002

Tabelle 11: RI der V. portae von intercostal in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Das Flussvolumen in der V. portae lag im Mittel bei $0,5 \pm 0,2$ l/min in nüchternem Zustand und stieg 30 Minuten nach der Nahrungsaufnahme signifikant an auf einen Mittelwert von $0,91 \pm 0,30$ l/min. Auch nach 60 bzw. 120 Minuten war das Flussvolumen nach wie vor signifikant erhöht auf $0,83 \pm 0,34$ l/min bzw. $0,78 \pm 0,29$ l/min.

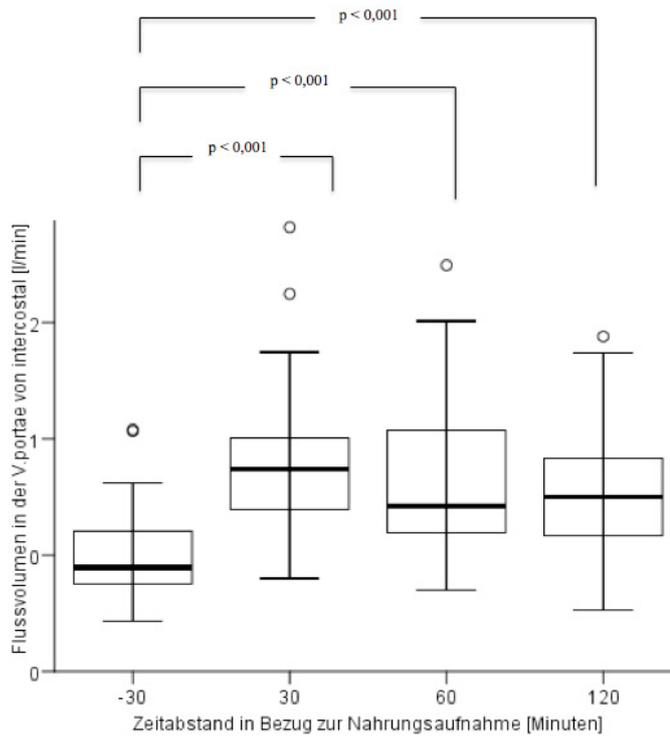


Abb. 14: Flussvolumen der V. portae von intercostal in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
Flussvolumen der V. portae [l/min]	$0,5 \pm 0,2$	$0,91 \pm 0,3$	$0,83 \pm 0,34$	$0,78 \pm 0,29$
p-Value		< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tabelle 12: Flussvolumen der V. portae von intercostal in Bezug zur Nahrungsaufnahme

3.2.3 A. hepatica

Der mittlere sonographisch gemessene Durchmesser der A. hepatica zum Zeitpunkt -30 Minuten lag bei $4,43 \pm 0,77$ mm. 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme sank der Mittelwert auf $4,22 \pm 0,57$ mm, nach 60 Minuten auf $4,2 \pm 0,52$ bzw. nach 120 Minuten weiter auf $4,02 \pm 0,44$ mm, sodass er sich nach 120 Minuten signifikant von dem Nüchternwert unterschied.

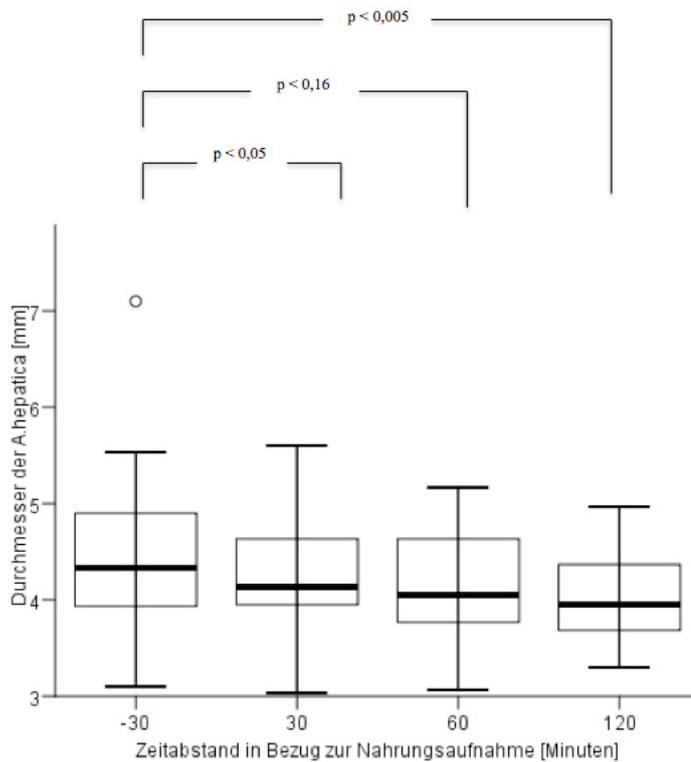


Abb. 15: Durchmesser der A. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
Durchmesser der A. hepatica [mm]	$4,43 \pm 0,77$	$4,22 \pm 0,57$	$4,2 \pm 0,52$	$4,02 \pm 0,44$
p-Value		< 0,05	< 0,16	< 0,005

Tabelle 13: Durchmesser der A. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Die mittlere Durchschnittsflussgeschwindigkeit V_{mean} in der A. hepatica zum Zeitpunkt -30 Minuten betrug $34,49 \pm 1,62 \text{ cm/s}$ und fiel nach der Nahrungsaufnahme in allen Messungen signifikant ab (nach 30, 60 bzw. 120 Minuten auf $25,11 \pm 9,4 \text{ cm/s}$, $26,12 \pm 1,31 \text{ cm/s}$, bzw. $25,01 \pm 1,29 \text{ cm/s}$).

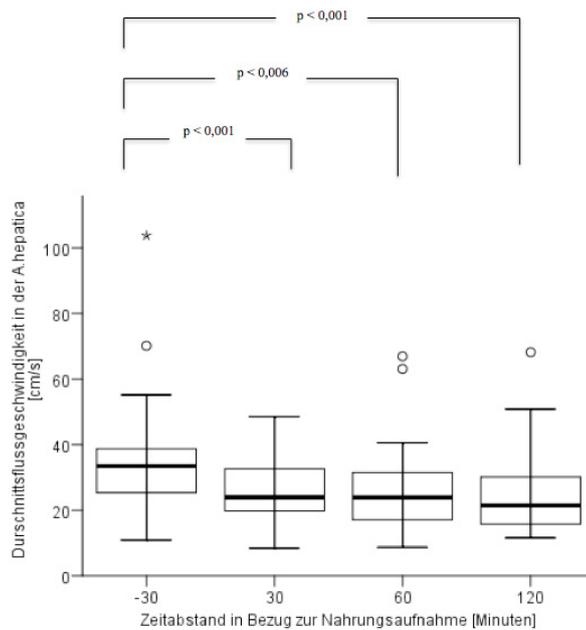


Abb. 16: Durchschnittsflussgeschwindigkeit der A. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
Durchschnittsflussgeschwindigkeit der A. hepatica [cm/s]	$34,49 \pm 1,62$	$25,11 \pm 9,4$	$26,12 \pm 1,31$	$25,01 \pm 1,29$
p-Value		< 0,001	< 0,006	< 0,001

Tabelle 14: Durchschnittsflussgeschwindigkeit der A. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Der Pulsatilitätsindex lag im Mittel bei $2,03 \pm 0,59$ in nüchternem Zustand und stieg signifikant nach der Nahrungsaufnahme an (auf $2,38 \pm 0,55$ nach 30 Minuten, $2,52 \pm 0,58$ nach 60 Minuten und $2,61 \pm 0,76$ nach 120 Minuten).

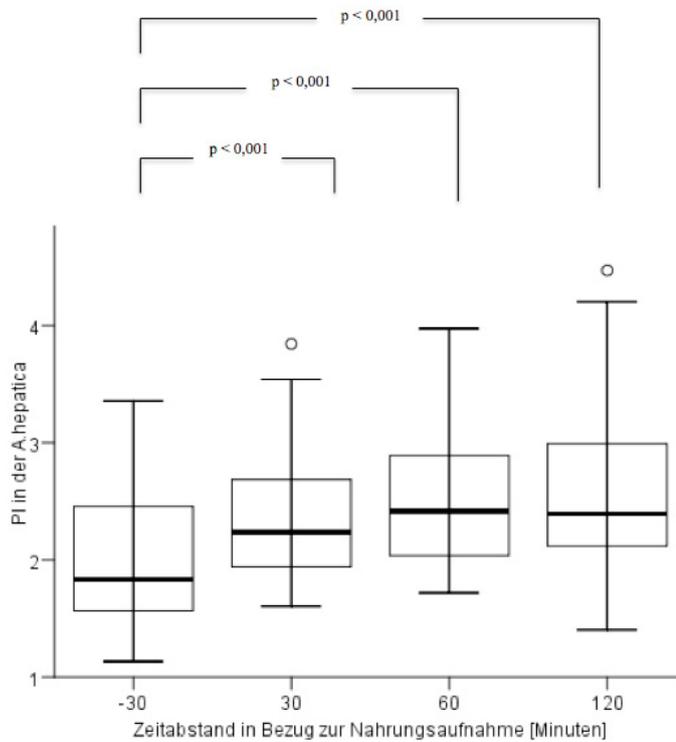


Abb. 17: PI der A. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
PI der A. hepatica	$2,03 \pm 0,59$	$2,38 \pm 0,55$	$2,52 \pm 0,58$	$2,61 \pm 0,76$
p-Value		< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tabelle 15: PI der A. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Der Resistance-Index betrug im Mittel $0,78 \pm 0,07$ zum Zeitpunkt -30 Minuten und stieg 30, 60 und 120 Minuten nach der Nahrungsaufnahme signifikant auf Mittelwerte von $0,82 \pm 0,05$, $0,84 \pm 0,06$ und $0,84 \pm 0,07$.

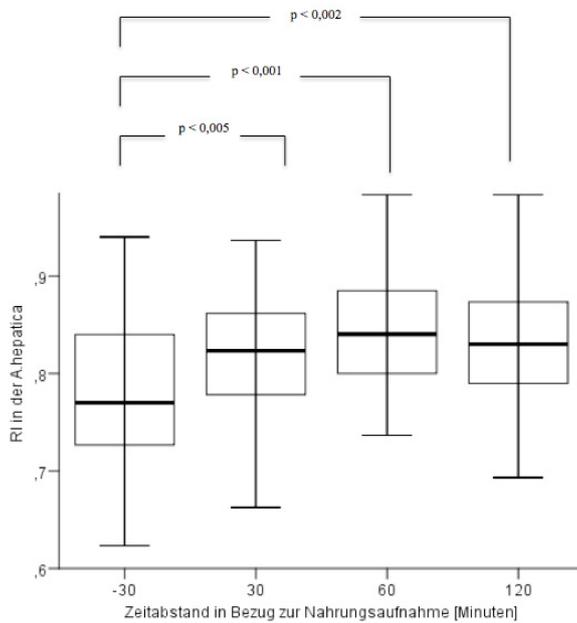


Abb. 18: RI der A. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
RI der A. hepatica	$0,78 \pm 0,07$	$0,82 \pm 0,05$	$0,84 \pm 0,06$	$0,84 \pm 0,07$
p-Value		< 0,005	< 0,001	< 0,002

Tabelle 16: RI der A. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Somit war in allen postprandialen Messungen der Widerstandsindizes in der A. hepatica ein signifikanter Anstieg im Vergleich zum Nüchternwert nachweisbar.

Das Flussvolumen in der A. hepatica fiel signifikant von $0,32 \pm 0,18$ l/min präprandial auf Mittelwerte von $0,22 \pm 0,09$ l/min zum Zeitpunkt 30 Minuten und $0,22 \pm 0,11$ l/min zum Zeitpunkt 60 Minuten nach Nahrungsaufnahme und weiter auf $0,2 \pm 0,12$ l/min zum Zeitpunkt 120 Minuten nach Nahrungsaufnahme.

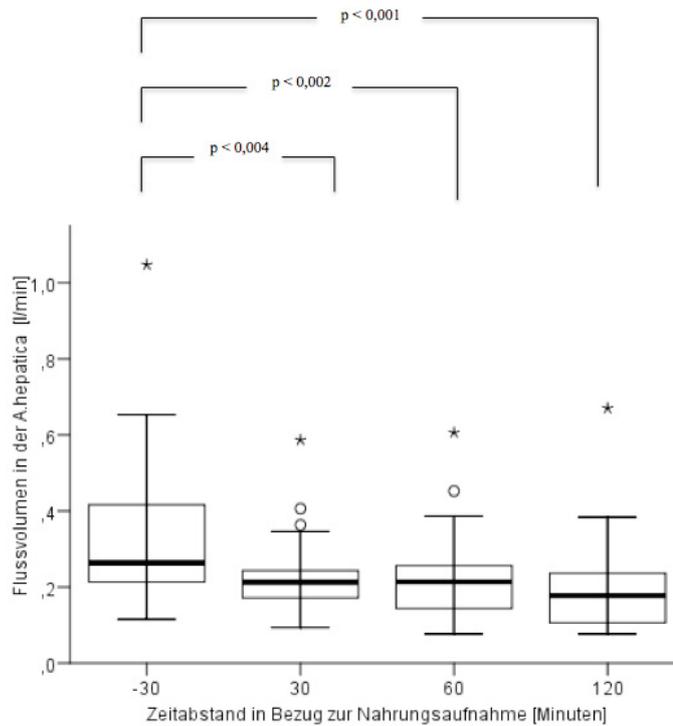


Abb. 19: Flussvolumen der A. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
Flussvolumen der A. hepatica [l/min]	$0,32 \pm 0,18$	$0,22 \pm 0,09$	$0,22 \pm 0,11$	$0,2 \pm 0,12$
p-Value		< 0,004	< 0,002	< 0,001

Tabelle 17: Flussvolumen der A. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Bei einem Probanden konnten bei den postprandialen Messungen nicht alle Parameter aufgrund von Luftüberlagerungen gemessen werden.

3.2.4 V. hepatica

Der mittlere sonographisch gemessene Durchmesser der mittleren V. hepatica zum Zeitpunkt -30 Minuten lag bei $6,98 \pm 1,39$ mm. In allen postprandialen Messungen zeigte sich ein signifikant verminderter Gefäßdurchmesser ($6,55 \pm 1,46$ mm, $6,65 \pm 1,27$ mm, $6,46 \pm 1,35$ mm zum Zeitpunkt 30, 60 bzw. 120 Minuten nach Nahrungsaufnahme).

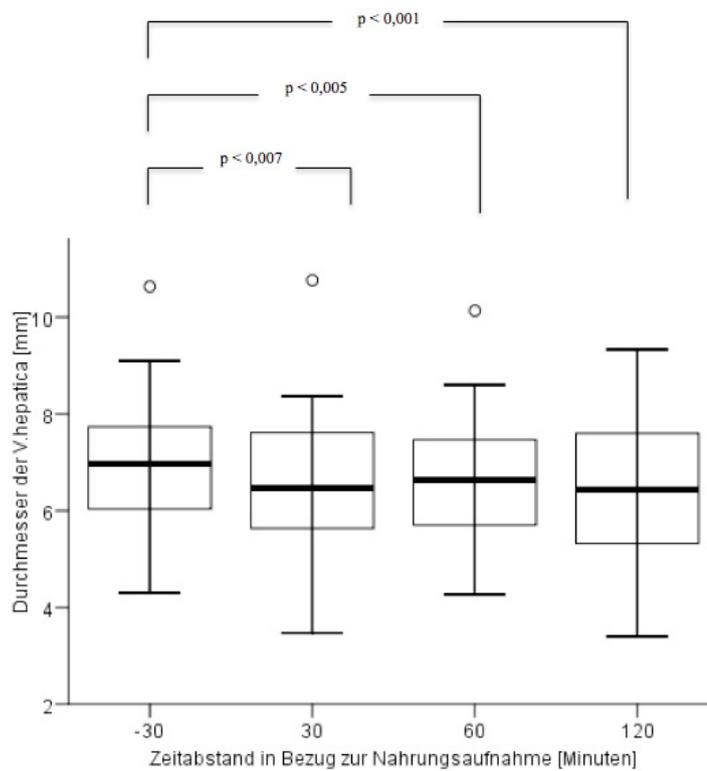


Abb. 20: Durchmesser der V. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
Durchmesser der V. hepatica [mm]	$6,98 \pm 1,39$	$6,55 \pm 1,46$	$6,65 \pm 1,27$	$6,46 \pm 1,35$
p-Value		< 0,007	< 0,005	< 0,001

Tabelle 18: Durchmesser der V. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Die mittlere Durchschnittsflussgeschwindigkeit V_{mean} in der V. hepatica zum Zeitpunkt -30 Minuten betrug $5,3 \pm 3,12 \text{ cm/s}$ und stieg signifikant nach 30, 60 und 120 Minuten auf $7,94 \pm 7,66 \text{ cm/s}$, $9,06 \pm 6,13 \text{ cm/s}$ und $8,25 \pm 7,12 \text{ cm/s}$.

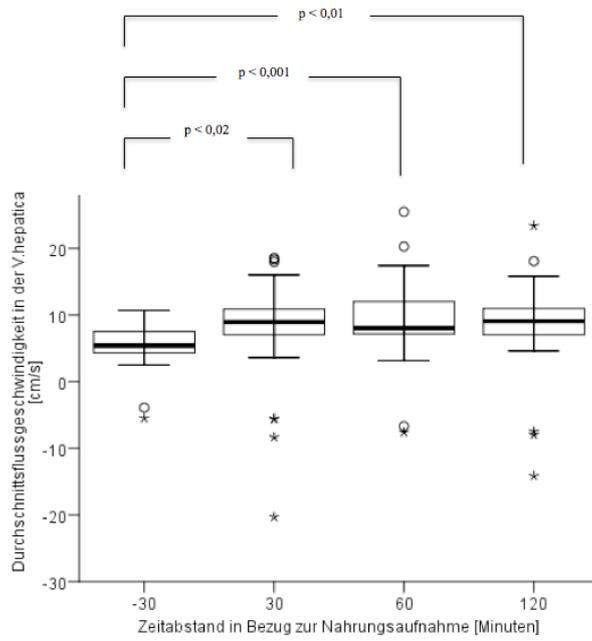


Abb. 21: Durchschnittsflussgeschwindigkeit der V. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
Durchschnittsflussgeschwindigkeit der V. hepatica [cm/s]	$5,3 \pm 3,12$	$7,94 \pm 7,66$	$9,06 \pm 6,13$	$8,25 \pm 7,12$
p-Value		< 0,02	< 0,001	< 0,01

Tabelle 19: Durchschnittsflussgeschwindigkeit der V. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Der Pulsatilitätsindex lag im Mittel bei $2,95 \pm 1,84$ in nüchternem Zustand, bzw. sank postprandial signifikant auf $1,85 \pm 1,02$ nach 30 Minuten, $2,0 \pm 1,39$ nach 60 Minuten und $1,75 \pm 1,12$ nach 120 Minuten.

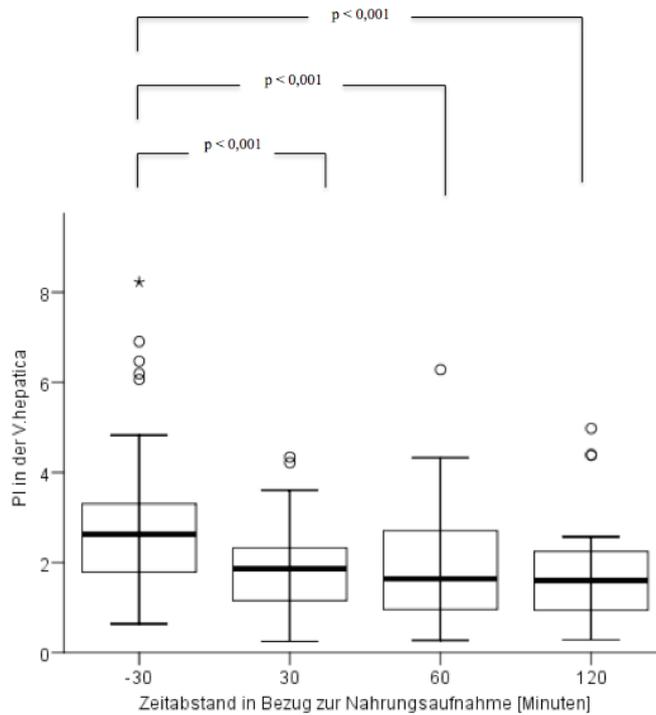


Abb. 22: PI der V. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
PI der V. hepatica	$2,95 \pm 1,84$	$1,85 \pm 1,02$	$2,0 \pm 1,39$	$1,75 \pm 1,12$
p-Value		< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tabelle 20: PI der V. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Der Resistance-Index betrug im Mittel $0,96 \pm 0,27$ zum Zeitpunkt -30 Minuten und fiel signifikant auf einen Mittelwert von $0,83 \pm 0,27$ nach 30 Minuten, sowie $0,84 \pm 0,33$ nach 60 Minuten und $0,83 \pm 0,28$ nach 120 Minuten in den postprandialen Messungen.

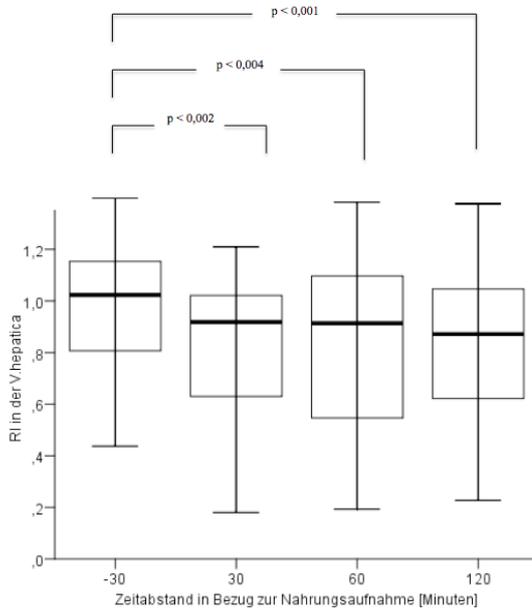


Abb. 23: RI der V. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
RI der V. hepatica	$0,96 \pm 0,27$	$0,83 \pm 0,27$	$0,84 \pm 0,33$	$0,83 \pm 0,28$
p-Value		< 0,002	< 0,004	< 0,001

Tabelle 21: RI der V. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Das Flussvolumen in der V. hepatica stieg von $0,15 \pm 0,07$ l/min präprandial signifikant auf Mittelwerte von $0,22 \pm 0,09$ l/min, $0,22 \pm 0,11$ l/min und $0,21 \pm 0,10$ l/min zum Zeitpunkt 30, 60 und 120 Minuten nach Nahrungsaufnahme.

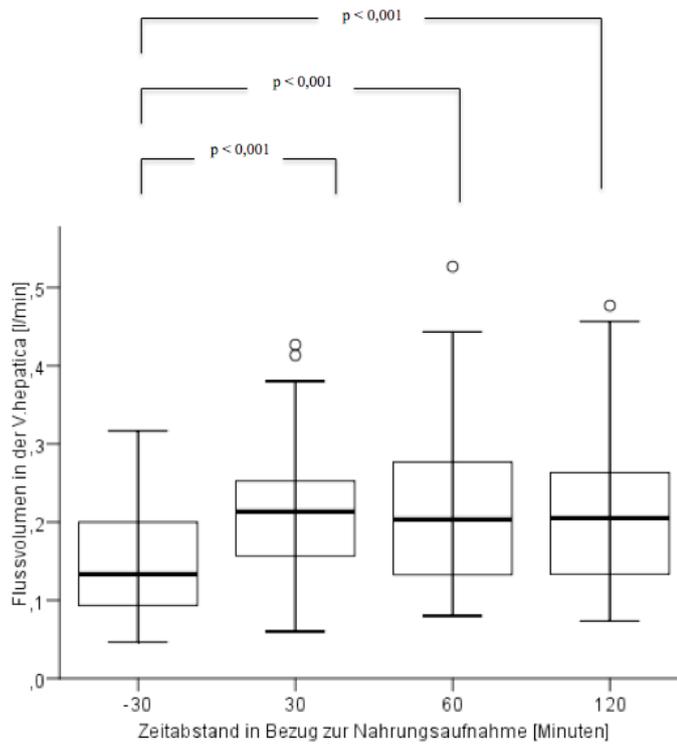


Abb. 24: Flussvolumen der V. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Zeitabstand in Bezug zur Nahrungsaufnahme [Minuten]	-30	30	60	120
Flussvolumen der V. hepatica [l/min]	$0,15 \pm 0,07$	$0,22 \pm 0,09$	$0,22 \pm 0,11$	$0,21 \pm 0,10$
p-Value		< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tabelle 22: Flussvolumen der V. hepatica in Bezug zur Nahrungsaufnahme

Bei einem Probanden konnten bei den postprandialen Messungen nicht alle Parameter aufgrund von Luftüberlagerungen gemessen werden.

3.3 Korrelationen zwischen Lebersteifigkeit und Leberperfusion

Die sonographisch gemessenen Flussparameter korrelieren zu keinem Zeitpunkt, weder prä- noch postprandial mit den Lebersteifigkeitswerten. Auch die Differenz zwischen den prä- und postprandial erhobenen Lebersteifigkeitswerten korreliert weder mit den absoluten Flussparametern noch mit der Differenz zwischen prä- und postprandial gemessenen Flussparametern.

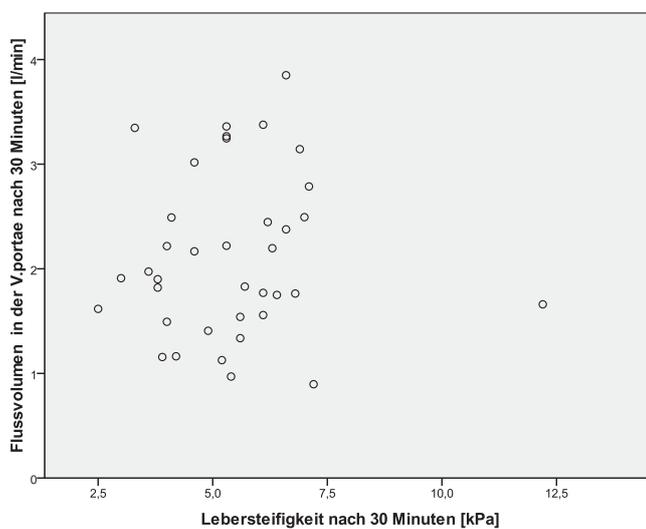


Abb. 25: Das Flussvolumen in der V. portae im Oberbauchsschrägschnitt gemessen in Korrelation zur Lebersteifigkeit 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme (Korrelationskoeffizient: 0,051)

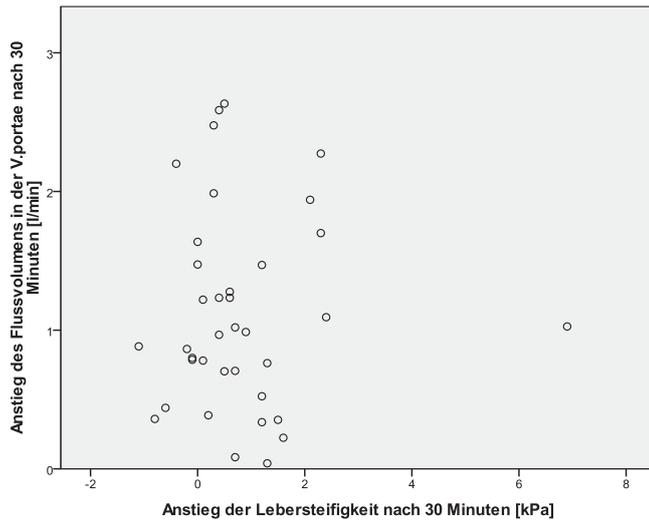


Abb. 26: Der Anstieg des Flussvolumens in der V. portae im Oberbauchsschrägschnitt gemessen 30 Minuten nach der Nahrungsaufnahme in Korrelation zum Anstieg der Lebersteifigkeit 30 Minuten nach der Nahrungsaufnahme (Korrelationskoeffizient: 0,024)

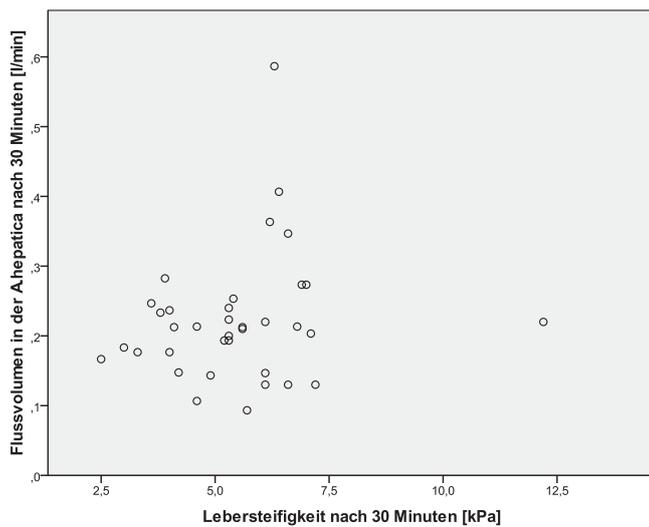


Abb. 27: Das Flussvolumen in der A. hepatica in Korrelation zur Lebersteifigkeit 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme (Korrelationskoeffizient: 0,169)

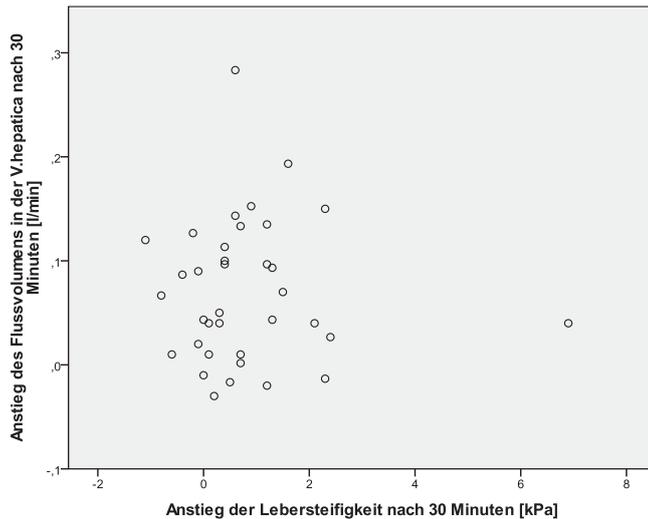


Abb. 30: Der Anstieg des Flussvolumens in der V. hepatica 30 Minuten nach der Nahrungsaufnahme in Korrelation zum Anstieg der Lebersteifigkeit 30 Minuten nach der Nahrungsaufnahme (Korrelationskoeffizient: -0,024)

Anschließend wurde der gesamte Blutfluss zur Leber berechnet, indem die Flussvolumen aus A. hepatica und V. portae addiert wurden. Auch das gesamte Flussvolumen und der postprandiale Anstieg des gesamten Flussvolumens korrelieren nicht mit den Lebersteifigkeitswerten oder dem postprandialen Anstieg der Lebersteifigkeit.

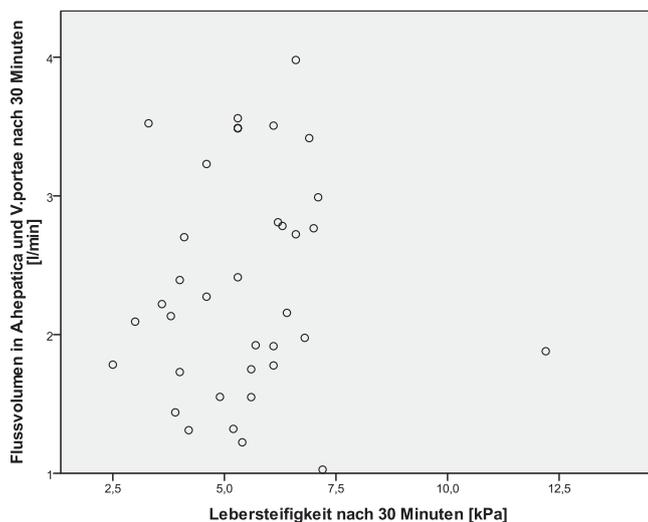


Abb. 31: Gesamtes Flussvolumen in A. hepatica und V. portae zusammen 30 Minuten nach der Nahrungsaufnahme in Korrelation zur Lebersteifigkeit 30 Minuten nach der Nahrungsaufnahme (Korrelationskoeffizient: 0,06)

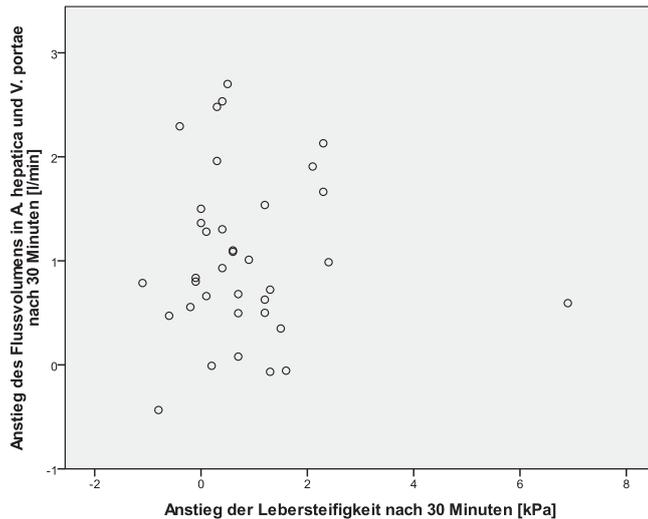


Abb. 32: Der Anstieg des gesamten Flussvolumens in der A. hepatica und V. portae zusammen 30 Minuten nach der Nahrungsaufnahme in Korrelation zum Anstieg der Lebersteifigkeit 30 Minuten nach der Nahrungsaufnahme (Korrelationskoeffizient: -0,011)

3.4 Beantwortung der Fragestellung

Hat die Nahrungsaufnahme Einfluss auf die Lebersteifigkeitstestung?

Die Lebersteifigkeitstestung mittels transienter Elastographie zeigte bei gesunden Probanden postprandial signifikant erhöhte Werte, die sich 120 Minuten nach der Nahrungsaufnahme wieder normalisierten.

Korrelieren bei gesunden Probanden sonographisch ermittelte prä- und postprandiale Flussparameter in den Lebergefäßen mit der Lebersteifigkeitstestung?

Die sonographisch ermittelten Flussparameter in den Lebergefäßen korrelierten zu keinem Zeitpunkt mit der Lebersteifigkeit.

4 Diskussion

Die transiente Elastographie ist zur Diagnose einer Leberfibrose und -zirrhose sowie deren Progredienz als einfach durchführbare, nicht-invasive und kostengünstige Untersuchungsmethode wichtiger Bestandteil der Routinediagnostik. Mit der Entwicklung und Verbesserung der transienten Elastographie können Therapieindikationen besser abgeschätzt und geplant werden und Leberbiopsien vermieden werden. Es ist daher von großer Bedeutung mögliche andere Einflussfaktoren auf die Lebersteifigkeitstestung neben dem Grad der Leberfibrose zu minimieren und die FibroScan®-Untersuchung zu standardisieren.

In dieser Arbeit soll der Zusammenhang zwischen der Nahrungsaufnahme, der Lebersteifigkeitstestung mittels transienter Elastographie und der Leberperfusion untersucht werden.

4.1 Genauigkeit der transienten Elastographie

Die transiente Elastographie erwies sich in dieser Studie als eine schnell durchführbare, nicht-invasive Untersuchungsmethode der Lebersteifigkeit bei gesunden Probanden. In zahlreichen Studien wurde diese schmerzlose Untersuchungsmethode getestet und ein Zusammenhang zwischen den ermittelten Lebersteifigkeitswerten und einer Fibrose bzw. Zirrhose nachgewiesen. Die transiente Elastographie zeigte hierbei eine gute Reproduzierbarkeit (Sandrin, Fourquet et al. 2003; Fraquelli, Rigamonti et al. 2007). Der IQR-Wert und die Success-Rate sind für die Beurteilung der Validität entscheidend. Der IQR-Wert sollte nicht über 20-30% liegen, die Success-Rate bei mindestens 60%. Je nach Studie kommt es in ca. 5% der Fälle zu fehlerhaften Ergebnissen (Castera, Forns et al. 2008). In der Studie von Castera et al. waren die Ergebnisse jeder 5. Messung nicht aussagekräftig (Castera, Foucher et al. 2010) was auf Adipositas, einen erhöhten Bauchumfang und nicht genügende Untersuchererfahrung als Hauptursachen zurückgeführt wurde. In einer Studie von Foucher et al. an 2114 chronisch leberkranken Patienten konnten bei 4,5% der Patienten keine FibroScan®-Werte ermittelt werden. Bei dieser Studie konnte jedoch als einziger mit erfolgloser Messung assoziierte Faktor ein BMI > 28 kg/m² ausgemacht werden. Die Fehlerrate war unabhängig von

Geschlecht, Untersucher und Transaminasenerhöhung (Foucher, Castera et al. 2006). Auch in der hier vorliegenden Arbeit konnte bei einer Probandin bei der 60-Minuten-Messung kein FibroScan®-Wert ermittelt werden und bei 7 weiteren Probanden konnte nicht in jeder der 4 Messungen eine Success-Rate von 60% erreicht werden. Da der IQR-Wert jedoch besser als 30% war und bei jedem dieser Probanden 10 valide Messungen durchgeführt werden konnten, wurden diese Probanden dennoch in die Studie mit eingeschlossen. Mögliche Gründe für nichtvalide Messungen könnten ein erhöhter BMI (bei 2 der Probanden $> 25 \text{ kg/m}^2$) und enge Interkostalräume gewesen sein.

4.2 Genauigkeit der Dopplersonographie

Die farbkodierte Dopplersonographie ist eine in der klinischen Routinediagnostik etablierte, nicht-invasive, schmerzlose und kostengünstige Untersuchungsmethode, die in vielen medizinischen Fragestellungen Verwendung findet. Beispiele sind die Beurteilung einer portalen Hypertension, einer Leberzirrhose, einer Pfortaderthrombose und anderen vaskulären Komplikationen, die postinterventionelle Verlaufskontrolle nach TIPS-Anlage oder nach Lebertransplantation.

In vielen Studien wurde ihr eine hohe Validität, Sensitivität und Reproduzierbarkeit bescheinigt (Horn, Zierler et al. 1990), ist auf der anderen Seite jedoch auch Limitationen unterworfen. Adipositas und überlagernde Darmluft können für schlechte Schallbedingungen sorgen. In dieser Studie lag der mittlere BMI bei $22,7 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$, Probanden mit einem BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ wurden von der Studie ausgeschlossen. Bei der Nüchtern-Untersuchung lagen optimale Schallbedingungen vor, allerdings war die Darstellung der Gefäße und die Erhebung der Flussparameter bei einigen Probanden postprandial erschwert. Bei 2 Probanden gelangen nicht alle postprandialen Messungen, was vor allem auf die überlagernde Darmluft zurückzuführen war. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, einen optimalen Beschallungswinkel einzustellen, der unter 60° , besser unter 45° liegen sollte. Es wurde bei allen Messungen darauf geachtet diesen Winkel so gering wie möglich zu halten und eine Winkelkorrektur durchzuführen. Dennoch war es nicht bei allen Messungen möglich einen optimalen Beschallungswinkel einzustellen, was zu einer gewissen Messungenauigkeit führt. Ein weiterer Faktor für ungenaue Ergebnisse liegt im Messen des Gefäßdurchmessers und ein dadurch quadratisch ansteigender Fehler bei der Flussvolumenbestimmung. Der

Durchmesser kann sonographisch nicht exakt bestimmt werden, da die Gefäßwand dicker dargestellt wird als sie in Wirklichkeit ist und die Berechnung mithilfe der Kreisformel durchgeführt wird, wobei in vivo vor allem die Venen ellipsenförmig und nicht kreisförmig sind. Des Weiteren führen Respiration und Herzzyklus zu natürlichen Schwankungen des Gefäßdurchmessers. Der prozentuale Fehler fällt hierbei umso mehr ins Gewicht, desto kleiner das gemessene Gefäß ist (Rasmussen 1987). Daher wurden alle Gefäßdurchmesser und Flussparameter in dieser Studie dreimal gemessen und ein Mittelwert gebildet.

Eine weitere Limitation dieser Studie liegt darin, dass alle arteriellen Strömungsparameter in der A. hepatica communis kurz nach Abgang aus dem Truncus coeliacus gemessen wurden. Dieser Ort wurde gewählt, da die Arterie an dieser Stelle gut darstellbar ist und meist ein günstiger Beschallungswinkel erreicht werden kann. Die A. hepatica communis gibt jedoch noch einige Äste ab bevor sie zur A. hepatica propria wird, die letztlich nur noch das Blut führt, das auch in die Leber gelangt. Es ist daher schwierig die A. hepatica communis zur Beurteilung der Veränderungen in der Leber zu verwenden, wenn nur ca. 50% des Blutes über die A. hepatica propria die Leber erreicht (Uzawa, Karasawa et al. 1993; Ignee, Gebel et al. 2002). Die A. hepatica propria nimmt in der Leberpforte einen geschlängelten Verlauf, weshalb es schwierig ist an dieser Stelle sonographisch valide Gefäßparameter zu bestimmen.

4.3 Ergebnisse der transienten Elastographie

Der zum Zeitpunkt -30 Minuten bestimmte FibroScan®-Wert (Nüchternwert) lag im Mittel bei $4,67 \pm 1,18$ kPa. Bei den männlichen Probanden lag der mittlere Nüchternwert bei 4,77 kPa, bei Frauen bei 4,48 kPa. In der Literatur sind ähnliche FibroScan®-Werte für Gesunde dokumentiert.

In einer Studie von de Ledinghen lagen FibroScan®-Werte bei Gesunden bei $5,5 \pm 1,6$ kPa und waren unabhängig vom Alter (de Ledinghen and Vergniol 2008). Männer zeigten im Durchschnitt etwas höhere Werte als Frauen (5.8 ± 1.5 vs. 5.2 ± 1.6 kPa). In einer Studie von Roulot et al. wurde bei 429 gesunden Probanden die Lebersteifigkeit mittels transienter Elastographie gemessen (Roulot, Czernichow et al. 2008). Die Lebersteifigkeitstestung wurde unabhängig voneinander von Geschlecht, BMI und metabolischem Syndrom beeinflusst. Die durchschnittliche Lebersteifigkeit lag bei $5,49 \pm 1,59$ kPa bei einem mittleren BMI von $25,6 \pm 4,2$ kg/m² und damit etwas höher als in der vorliegenden Arbeit ($4,67 \pm 1,18$ kPa bei einem mittleren BMI von $22,7 \pm 2,6$ kg/m²). Bei 59 dieser Probanden (13,7%) wurde zusätzlich ein metabolisches Syndrom diagnostiziert. Lebersteifigkeitswerte waren bei Männern höher als bei Frauen (5.81 ± 1.54 vs. 5.23 ± 1.59 kPa, $p = 0.0002$).

Auch bei Corpechot et al. zeigten sich bei 71 gesunden Probanden für Männer höhere FibroScan®-Werte als für Frauen (5.2 ± 0.7 vs. 4.5 ± 1.0 , $P < 0.01$) (Corpechot, El Naggar et al. 2006). In einer Studie von Colombo et al. wurden 602 gesunde Blutspender auf ihre Lebersteifigkeit getestet (mittlere Lebersteifigkeit Männer: 4.6 kPa, vs. Frauen: 4.3 kPa) (Colombo, Belloli et al. 2011). In einer Studie von Kim et al. an 69 gesunden Leber- und Nierenspendern zeigten sich von Geschlecht und Alter unabhängige Lebersteifigkeitswerte (Männer $4,6 \pm 0,6$ kPa, Frauen $4,5 \pm 0,5$ kPa) (Kim, Choi et al. 2010).

FibroScan®-Werte über 7 kPa sprechen für eine signifikante Fibrose (F2) (Castera, Forns et al. 2008). In dieser Arbeit wurde bei einem gesunden Probanden eine Lebersteifigkeit von > 7 kPa gemessen für die es klinisch keine Erklärung gibt. Bei sechs Probanden wurde postprandial eine Lebersteifigkeit > 7 kPa gemessen, die sich mit ausreichend Zeitabstand zur Nahrungsaufnahme normalisierte.

Es bestand die Vermutung, dass ein postprandial erhöhter Blutfluss zu einer höheren Lebersteifigkeit und somit erhöhten FibroScan®-Messungen führt. Eine

Standardisierung könnte in diesem Fall die Genauigkeit der FibroScan®-Messungen und deren Vergleichbarkeit verbessern.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen signifikanten Anstieg der FibroScan®-Werte nach der Nahrungsaufnahme bei gesunden Probanden.

In einer Studie von Mederacke et al. wurde bereits der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die mittels transienter Elastographie bestimmten Lebersteifigkeitswerte bei Hepatitis C-Patienten und gesunden Probanden untersucht (Mederacke, Wursthorn et al. 2009). Der Aufbau dieser Studie war ähnlich wie in der hier vorliegenden Arbeit: Bei 56 Patienten und 19 gesunden Probanden wurden FibroScan®-Werte präprandial, direkt nach der Nahrungsaufnahme und eine Stunde danach erhoben. Die Probanden erhielten ein Frühstück mit einem Energiegehalt von ungefähr 600 kcal. Bei 27 von 56 Patienten (48%) zeigte sich postprandial ein signifikanter Anstieg der FibroScan®-Werte, bei sechs Patienten jedoch auch ein Abfall der Werte. Bei acht von 19 gesunden Probanden wurde ebenfalls eine postprandial signifikant erhöhte Lebersteifigkeit gemessen. Die Patienten wurden darüber hinaus abhängig von ihrem Nüchtern-Wert drei Kategorien zugeordnet (niedrige Lebersteifigkeit < 6 kPa, mittlere Lebersteifigkeit 6 – 10 kPa und hohe Lebersteifigkeit > 10 kPa).

Bei den gesunden Probanden mit einem initialen FibroScan® unter 6 kPa wurde ein Mittelwert von $4 \pm 0,7$ kPa gemessen, der auf $4,8 \pm 0,9$ kPa postprandial anstieg (um 20%). In der hier vorliegenden Arbeit konnte bei 28 von 38 Probanden (74%) ein Anstieg des FibroScan®-Werts 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme gemessen werden, bei acht Probanden sank der FibroScan®-Wert und bei zwei Probanden konnte keine Veränderung beobachtet werden. In der gesamten Stichprobe zeigte sich hier ein signifikanter Anstieg der FibroScan®-Werte von $4,67 \pm 1,18$ kPa auf $5,41 \pm 1,68$ kPa, der mittlere Anstieg lag bei 0,74 kPa bzw. 15,6% ($p < 0,002$).

Die Ergebnisse stimmen somit mit den Ergebnissen der Studie Mederackes et al. in Bezug auf die gesunden Probanden überein. Mederacke betont außerdem die klinische Relevanz dieser Ergebnisse: In seiner Studie wären neun von 23 Patienten mit einer initialen Lebersteifigkeit von < 6 kPa, sechs von 20 Patienten mit einer initialen Lebersteifigkeit von 6-10 kPa und zwei von den 18 gesunden Probanden durch die postprandial erhöht gemessenen FibroScan®-Werte einem höheren Stadium zugeordnet worden. Dies könnte im schlimmsten Fall zu falschen Therapieentscheidungen führen.

In einer Studie von Yin et al. wurde bei 20 gesunden Probanden und 25 Patienten mit hepatischer Fibrose die Lebersteifigkeit mittels MRE (Magnetresonanzelastographie) vor und 30 Minuten nach Nahrungsaufnahme bestimmt (Yin, Talwalkar et al. 2011). Die Probanden bekamen eine 470-ml Flüssignahrung (Ensure Plus, 1,5 kcal/ml) mit einem Energiegehalt von 700 kcal. Bei den 20 gesunden Probanden wurde ein mittlerer Anstieg von $0,16 \pm 0,20$ kPa oder $8,08\% \pm 10,33\%$ gemessen. Der postprandiale Anstieg bei den gesunden Probanden lag somit niedriger als in der hier vorliegenden Arbeit und der Studie Mederackes. Bei den 25 Patienten in der Studie von Yin et al. zeigte sich ein signifikanter Anstieg um $0,89 \pm 0,96$ kPa oder $21,24 \pm 14,98\%$.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der Studie Mederackes et al. Auch hier waren bei Patienten häufiger und höhere postprandiale Anstiege der Lebersteifigkeit messbar. Bei Mederacke et al. war bei 22 der 43 Patienten mit einer initialen Lebersteifigkeit < 10 kPa ein signifikanter postprandialer Anstieg zu verzeichnen. Bei Patienten mit einem initialen FibroScan®-Wert > 10 kPa zeigte sich jedoch keine signifikante Änderung nach der Nahrungsaufnahme. Mederacke et al. führen dies auf die inhomogene Patientengruppe zurück, die Patienten mit fortgeschrittener Fibrose bis zur dekompensierten Leberzirrhose enthielt. Des Weiteren halten sie die reduzierten postprandialen hämodynamischen Änderungen bei Zirrhosepatienten (Ludwig, Schwarting et al. 1998) und den Abfluss in portale Kollateralgefäße bei Patienten mit Ösophagusvarizen (Iwao, Toyonaga et al. 1996) für mögliche Erklärungen. Die postprandiale Hyperaemie erhöht gleichzeitig den HVPG (*hepatic venous pressure gradient*) und den Fluss in Kollateralgefäßen. Patienten mit ausgeprägten Kollateralen zeigen einen niedrigeren Anstieg des HVPG auf Kosten eines erhöhten Flusses in den Kollateralen. Das Ausmaß der Kollateralgefäße beeinflusst daher den postprandialen Anstieg des HVPG (Albillos, Banares et al. 2007).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die mit transientser Elastographie bestimmte Lebersteifigkeit mit dem HVPG bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen korreliert. Die transiente Elastographie wird genutzt um Hinweise auf eine signifikante portale Hypertension und damit Komplikationen bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen zu erkennen (Vizzutti, Arena et al. 2007; Bureau, Metivier et al. 2008; Lemoine, Katsahian et al. 2008; Robic, Procopet et al. 2011).

Insgesamt ist es schwierig die beiden Studien von Mederacke und Yin miteinander zu vergleichen, da unterschiedliche Patientenkollektive mit unterschiedlichen Ätiologien und unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien vorliegen, bei Mederacke et al. keine Referenzbiopsien vorliegen und die Lebersteifigkeit in den jeweiligen Studien mit unterschiedlichen Methoden gemessen wurden.

Oudry et al. verglichen die beiden Methoden der Steifigkeitstestung, die ultraschallbasierte transiente Elastographie und die MRE in vitro an „Phantomen“ miteinander (Oudry, Chen et al. 2009). Es zeigte sich kein systematischer Unterschied zwischen diesen beiden Methoden in der Steifigkeitstestung. Huwart et al. wies für die MRE eine höhere technische Erfolgsrate und diagnostische Genauigkeit für die Messung des Fibrosegrads nach im Vergleich zur ultraschallbasierten transienten Elastographie und APRI (Huwart, Sempoux et al. 2008).

Mederacke et al. vermuten als Ursache für die erhöhte Lebersteifigkeit den postprandial erhöhten Blutfluss zur Leber. Allerdings wurde in ihrer Studie die Leberperfusion nicht gemessen.

Nach Yin et al. gibt es zwei Hauptkomponenten die Einfluss auf die Lebersteifigkeit nehmen: eine statische Komponente, die sich in strukturellen Veränderungen oder Fibrose widerspiegelt und eine dynamische Komponente, die durch den Druck in der V. portae beeinflusst wird und nach einer Mahlzeit steigt. Änderungen der Perfusion sollen hiernach transiente Änderungen im mechanischen Status einer Zelle mit kontraktilem Gewebe ergeben. Yin et al. postulieren, dass das postprandiale Messen der Lebersteifigkeit bzw. des postprandialen Anstiegs somit zusätzliche diagnostische Informationen liefern kann für die Vorhersage und Entwicklung einer Fibrose und die Entwicklung einer portalen Hypertension.

In einer Studie von Berzigotti et al. wurden bei 19 Patienten mit Leberzirrhose und ösophagealen Varizen die Lebersteifigkeit mittels transienter Elastographie und der Blutfluss in Pfortader und A. hepatica mittels Dopplersonographie vor der Mahlzeit und 30 Minuten nach Aufnahme einer standardisierten Flüssigmahlzeit (ca. 650 kcal) gemessen (Berzigotti, De Gottardi et al. 2013). Bei 10 Patienten wurde außerdem der HVPG prä- und postprandial gemessen. Die Lebersteifigkeit stieg postprandial signifikant an (15 von 19 Patienten) und korrelierte nicht mit den Änderungen im portalen Blutfluss und den Änderungen im HVPG, wohl aber mit den Änderungen im

Blutfluss der A. hepatica. Die Patienten, die einen Abfall des arteriellen Blutflusses zeigten (13 Patienten) hatten einen deutlich geringeren Anstieg der Lebersteifigkeit als die Patienten bei denen der Blutfluss in der A. hepatica postprandial anstieg (6 Patienten, $+12 \pm 21\%$ vs. $+62 \pm 29\%$, $p < 0.0001$).

Bei Patienten mit einer effizienten postprandialen „*hepatic arterial buffer response*“ war der postprandiale Anstieg der Lebersteifigkeit also deutlich weniger ausgeprägt. Berzigotti et al. gehen davon aus, dass bei Patienten, bei denen dieser physiologische Mechanismus nicht mehr richtig funktioniert, ein stärkerer Anstieg der Lebersteifigkeit zu messen ist und dieser den erhöhten Anteil des arteriellen Blutflusses am gesamten Blutfluss zur Leber widerspiegelt.

Die Ergebnisse der Studie von Berzigotti et al. zeigen im Gegensatz zu den Ergebnissen der Studie von Mederacke et al. auch bei Zirrhosepatienten mit einer initialen Lebersteifigkeit > 10 kPa einen signifikanten postprandialen Anstieg der Lebersteifigkeit. Bei Mederacke et al. zeigte sich in dieser Patientengruppe kein signifikanter Anstieg. Bei Berzigotti et al. wurde jedoch schon nach 30 Minuten postprandial die Lebersteifigkeit gemessen, bei Mederacke et al. direkt nach der Nahrungsaufnahme und dann erst wieder nach 60 Minuten, sodass der Peak in dieser Studie möglicherweise verpasst wurde.

In der hier vorliegenden Arbeit zeigte sich keine Korrelation zwischen den Änderungen der Lebersteifigkeit und den Änderungen im arteriellen Blutfluss. Es wurden allerdings nur gesunde Probanden untersucht im Gegensatz zu der Studie von Berzigotti et al., in der ausschließlich Zirrhosepatienten untersucht wurden. Möglicherweise funktioniert die „*hepatic arterial buffer response*“ bei Gesunden so effizient, dass sich keine signifikanten Unterschiede messen lassen und damit auch keine Korrelation zu den Änderungen der Lebersteifigkeit.

In einer Studie von Alvarez et al. wurde bei 24 Patienten mit Leberzirrhose unterschiedlicher Stadien ($F \leq 1$, $n=11$ und $F > 1$, $n=13$) die Lebersteifigkeit mittels FibroScan® und der portale Blutfluss mittels Dopplersonographie vor und 30 Minuten nach Aufnahme einer Standardflüssigmahlzeit bestimmt (Alvarez, Orozco et al. 2015). Auch in dieser Studie zeigte sich unabhängig von dem Fibrosestadium ein signifikanter Anstieg des portalen Blutflusses und der Lebersteifigkeit postprandial. Die Ergebnisse bestätigen somit die Ergebnisse von Berzigotti et al. in Hinblick auf die Patienten mit fortgeschrittenen Fibrosestadien.

In einer Studie von Barone et al. wurde bei 54 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen der portale Blutfluss und die Lebersteifigkeit vor und 30 Minuten nach Aufnahme von 200 ml Wasser gemessen (Barone, Iannone, et al. 2015). 60 Minuten nach der Wasseraufnahme erhielten die Patienten eine Standardflüssigmahlzeit (300 kcal / 200 ml) und 30 Minuten nach Aufnahme der Flüssigmahlzeit wurde erneut der portale Blutfluss und die Lebersteifigkeit gemessen. Die Patienten wurden abhängig von der Nüchtern-Lebersteifigkeit in drei Gruppen eingeteilt (normal, moderat und schwer). In allen Gruppen stieg die Lebersteifigkeit und der portale Blutfluss postprandial nach Aufnahme der Flüssigmahlzeit signifikant an, nicht jedoch nach Aufnahme des Wassers. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Nüchtern-Steifigkeitswert und dem postprandialen Anstieg. Höhere Nüchtern-Steifigkeitswerte waren mit einem stärkeren postprandialen Anstieg assoziiert. In den Gruppen mit normaler und moderater Nüchtern-Steifigkeit zeigte sich außerdem eine signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg der Lebersteifigkeit und dem portalen Blutfluss. Die Ergebnisse bestätigen ebenfalls die Ergebnisse von Berzigotti et al. in Hinblick auf den postprandialen Anstieg der Lebersteifigkeit bei Patienten mit fortgeschrittenen Fibrosestadien. In beiden Studien konnte bei den Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose kein Zusammenhang zwischen Lebersteifigkeit und portalen Blutfluss nachgewiesen werden.

In einer Studie von Hines et al. an 12 gesunden Probanden wurde die Lebersteifigkeit mittels MRE und der Fluss in der V. mesenterica superior vor und 60 Minuten nach dem Essen (931 kcal) gemessen und die Untersuchungen mit einem Abstand von ca. 5 Wochen wiederholt, um so die Wiederholbarkeit der Lebersteifigkeitstestung mittels MRE zu testen. Sie konnten hierbei keinen signifikanten Unterschied zwischen prä- und postprandial gemessener Lebersteifigkeit nachweisen, wohl aber einen Anstieg des Blutflusses in der V. mesenterica superior. Auch konnte keine Korrelation zwischen der Lebersteifigkeit und dem Blutfluss in der V. mesenterica superior nachgewiesen werden. Hines et al. gehen davon aus, dass die Autoregulation der gesunden Leber eine konstante Lebersteifigkeit gewährt trotz schwankender Blutflüsse. Sie erklären sich die Ergebnisse aus den Studien von Mederacke et al. und Yin et al. an Patienten durch eine gestörte Autoregulation bei Patienten (Hines, Lindstrom et al. 2011).

Die Ergebnisse von Hines et al. stehen im Widerspruch mit den Ergebnissen von Mederacke et al., Yin et al. und den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit, da in

diesen signifikante Unterschiede zwischen der prä- und postprandialen Lebersteifigkeit bei Gesunden gemessen wurden, wenn auch bei Patienten ein weit stärkerer Anstieg zu verzeichnen war. Jedoch fand auch in der Studie von Hines et al. die erste postprandiale Messung erst nach 60 Minuten statt, sodass auch hier möglicherweise der Peak nach 30 Minuten verpasst wurde.

In einer Studie von Ratchasettakul et al. wurden bei 40 Patienten mit chronischer Lebererkrankung die Lebersteifigkeit mittels transienter Elastographie und CAP-Werte (*controlled attenuation parameter*) nüchtern sowie 15, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten nach Aufnahme einer Standardflüssigmahlzeit (400 ml, 600 kcal) bestimmt (Ratchasettakul, Rattanasiri et. al 2017). CAP ist eine neue nicht-invasive, ultraschallbasierte Methode zur Messung des Steatosegrads, die als Softwaremodul in der transienten Elastographie integriert ist. Auch in dieser Studie zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Lebersteifigkeit 15 bis 120 Minuten nach der Nahrungsaufnahme mit einem Peak nach 15 Minuten und einem durchschnittlichen Anstieg von 2,4 kPa. Die CAP-Werte fielen signifikant nach 15 bis 120 Minuten mit einem Peak nach 60 Minuten.

Bisher gab es keine Arbeit die Lebersteifigkeit und Leberperfusion zeitgleich bei Gesunden misst und miteinander vergleicht. Dies wurde erstmals in der hier vorliegenden Arbeit untersucht.

Wir konnten bei der hier vorliegenden Stichprobe gesunder Probanden keine Korrelation zwischen den postprandialen Veränderungen des Blutflusses in den Lebergefäßen und dem postprandialen Anstieg der Lebersteifigkeit zeigen. Auch korrelieren Lebersteifigkeit und alle gemessenen Leberflussparameter in V. portae, A. hepatica und V. hepatica zu keinem Zeitpunkt weder prä- noch postprandial miteinander. Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen gegen einen direkten Zusammenhang zwischen Lebersteifigkeit und Leberperfusion bei Gesunden.

Hopper et al. konnten zeigen, dass der Volumenstatus und akute Änderungen des Volumenstatus via Diurese keinen Einfluss auf die Lebersteifigkeit haben (Hopper, Kemp et al. 2012)

4.4 Ergebnisse der Dopplersonographie

Seit langem ist bekannt, dass der Blutfluss zur Leber nach der Nahrungsaufnahme sowohl bei gesunden Individuen als auch bei Patienten ansteigt (Castleman, Brandt et al. 1958; Orrego, Mena et al. 1965; Lee, Hadengue et al. 1988; Gaiani, Bolondi et al. 1989; Sabba, Ferraioli et al. 1991; O'Brien, Keogan et al. 1992; Dauzat, Lafortune et al. 1994; Szinnai, Mottet et al. 2001; Madsen, Sondergaard et al. 2006).

Parker et al. zeigten, dass der Blutflussanstieg in der A. mesenterica superior bei gesunden Probanden nach 28 +/- 8 min seinen Peak erreicht und je nach Energiegehalt der Mahlzeit zwischen 106 +/- 26% ($P < 0,05$) bei einer 800 kJ Mahlzeit bis 240 +/- 62% ($P < 0,05$) bei einer 4800 kJ Mahlzeit variiert. Der Blutflussanstieg korreliert hierbei signifikant mit dem Energiegehalt der Mahlzeit (Parker, Carlisle et al. 1995). Auch in dieser Arbeit stieg das Flussvolumen in der V. portae von 1 l/min auf 2,12 l/min nach einer Mahlzeit mit einem Energiegehalt von 1556 kcal (= 6515 kJ). Um möglichst reale Bedingungen zu schaffen, haben wir uns für eine feste Mahlzeit entschieden. Vorteile einer flüssigen Mahlzeit wären die leichtere Standardisierbarkeit und die Zeitersparnis beim Einnehmen der Mahlzeit. Allerdings fehlt der Einfluss des eingenommenen Volumens bei einer flüssigen Mahlzeit. Das Maximum der Blutflusszunahme zur Leber erfolgt 30 – 45 Minuten nach der Nahrungsaufnahme unabhängig von der Art der Mahlzeit. Es wurde eine Mahlzeit mit einem möglichst hohen Energiegehalt verwendet, um so eine möglichst starke Zunahme der Flussparameter zu erzielen und einen eventuellen Einfluss auf die Lebersteifigkeit statistisch besser erfassen zu können.

Parallel zu der Zunahme des Flussvolumens vergrößerte sich der Durchmesser der V. portae und die mittlere Flussgeschwindigkeit stieg an. Der Durchmesser der V. portae in nüchternem Zustand lag bei $10,26 \pm 1,62$ mm, nach der Nahrungsaufnahme bei $12,06 \pm 1,18$ mm ($p < 0,001$), die mittlere Durchschnittsflussgeschwindigkeit V mean betrug $21,36 \pm 7,07$ cm/s, nach der Nahrungsaufnahme $32,03 \pm 8,78$ cm/s ($p < 0,001$). Ähnliche Angaben für Gefäßdurchmesser, mittlerer Durchschnittsflussgeschwindigkeit und Flussvolumen sind in der Literatur zu finden (Moriyasu, Ban et al. 1986; Okazaki, Miyazaki et al. 1986; Gaiani, Bolondi et al. 1989).

In einer Arbeit von Lafortune et al. konnte neben dem erhöhten Blutfluss in der V. portae auch ein Anstieg des Resistance-Index in der A. hepatica verbunden mit einem Abfall des diastolischen Flusses als Zeichen des erhöhten Widerstands im nachgeschalteten Gefäßbett der Leber gemessen werden (Lafortune, Dauzat et al. 1993). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit. Der Resistance-Index stieg 60 Minuten postprandial von 0,78 auf 0,84 an. Auch der Pulsatilitätsindex lag im Mittel bei 2,03 in nüchternem Zustand und stieg auf Werte von 2,37 nach 30 Minuten, 2,52 nach 60 Minuten und 2,61 nach 120 Minuten. Die in der Literatur beschriebenen Werte für den Pulsatilitätsindex liegen etwas niedriger als die hier gemessenen (0,95 +/- 0,17, Iwao, Toyonaga et al. 1997; 0,70 bzw. 0,67 präprandial und 0,77 bzw. 0,78 postprandial, Fisher, Paulson et al. 1998).

Bereits 1911 wurde von Burton-Opitz festgestellt, dass der Blutfluss in der A. hepatica einen reduzierten portalen Blutfluss ausgleicht (Burton-Opitz et al. 1911). Der genaue Zusammenhang zwischen den beiden Gefäßen wurde 1981 von Lauth et al. mit dem Begriff „*hepatic arterial buffer response*“ beschrieben. Hiernach wird der Blutfluss in der A. hepatica vom Blutfluss in der V. portae beeinflusst, jedoch nicht umgekehrt (Lauth, Legare et al. 1990; Lauth WW 1981). Der Blutfluss in der V. portae wäscht die lokalen Konzentrationen von Adenosin aus. Bei einer Abnahme des portalen Blutflusses wird weniger Adenosin ausgewaschen, welches dann an der A. hepatica zu einer Dilatation und Zunahme des Blutflusses führt. Wenn es zum Beispiel postprandial zu einer Zunahme des portalen Blutflusses kommt, wird mehr Adenosin ausgewaschen, das dann nicht mehr zur Dilatation der A. hepatica zur Verfügung steht und in einer Abnahme des Gefäßdurchmessers und des Blutflusses in der A. hepatica resultiert. Der arterielle Blutfluss kann so 25 – 60% des portalen Blutflusses ausgleichen (Lauth 1985; Lauth, Legare et al. 1985).

Jakab et al. zeigten, dass intraoperativ der Blutfluss in der A. hepatica bei abgeklemmter V. portae deutlich zunimmt, ein Abklemmen der A. hepatica jedoch keinen Einfluss auf den portalen Blutfluss hat (Jakab, Rath et al. 1995).

Auch in dieser Arbeit sinkt der Blutfluss in der A. hepatica postprandial parallel zu einem Anstieg des Flussvolumens in der V. portae ab (von 0,31 l/min präprandial auf einen Minimalwert von 0,19 l/min 120 Minuten nach der Nahrungsaufnahme). Ebenso konnte ein verminderter Durchmesser der A. hepatica (4,43 mm nüchtern, 4,02 mm nach 120 Minuten) und ein Absinken der Durchschnittsflussgeschwindigkeit V_{mean}

(34,49 cm/s nüchtern, 25,01 cm/s nach 120 Minuten) festgestellt werden. In der Literatur sind ähnliche Flussparameter der Leberarterie zu finden, wobei nicht immer angegeben ist, ob die Flussparameter in nüchternem Zustand oder postprandial erhoben wurden. Für das Flussvolumen sind Werte zwischen 195 ± 128 ml/min beschrieben (Uzawa, Karasawa et al. 1993). In einer Studie von Nakamura et al. zeigte sich bei Männern ein höheres Flussvolumen als bei Frauen (Männer: 267 ± 154 ml/min, Frauen: 226 ± 70 ml/min) (Nakamura, Moriyasu et al. 1989).

Das Gefäßbett der Leber zeigt eine enorme Compliance und dient als beachtliches Blutreservoir. Dies zeigt sich in der Abhängigkeit des enthaltenen Blutvolumens vom Druck in der V. portae. Bei Katzen konnte eine Verdopplung des Leberblutvolumens bei einer Erhöhung des HVPG auf 9,4 mmHg gemessen werden (Lautt and Greenway 1976).

Lutz et al. verglichen in einer Studie mit 125 Patienten Leberbiopsie, Doppler Untersuchungen der Lebergefäße und transiente Elastographie. Der HVRI (Resistance-Index gemessen in der rechten V. hepatica) korrelierte hierbei signifikant mit dem Fibrorestadium. Ab dem Stadium FII und höher zeigte er eine höhere Genauigkeit als die transiente Elastographie in der Vorhersage des Fibrorestadiums und wurde weder von Steatose noch von Inflammation beeinflusst. Der HVRI lag bei Fibrorestadium 0 bei $1,45 \pm 0,02$ und nahm mit zunehmender Fibrose ab (Lutz, Gassler et al. 2012).

Der Resistance-Index der V. hepatica in der hier vorliegenden Arbeit betrug im Mittel 0,96 zum Zeitpunkt -30 Minuten und fiel auf einen Mittelwert von 0,83 in allen postprandialen Messungen.

4.5 Anregungen für die zukünftige Forschung / Fazit

Die in der vorliegenden Arbeit sonographisch ermittelten Flussparameter korrelierten nicht mit der Lebersteifigkeit weder prä- noch postprandial. Auch die Differenz zwischen den prä- und postprandial erhobenen FibroScan®-Werten korrelierte weder mit den absoluten Flussparametern noch mit der Differenz zwischen prä- und postprandial gemessenen Flussparametern. Die Ursache für die postprandiale Steifigkeitserhöhung der Leber bei Gesunden bleibt daher weiterhin offen. Dies legt die Vermutung nahe, dass andere Faktoren als der Blutfluss zur Leber die postprandiale Steifigkeitserhöhung beeinflussen.

Möglicherweise spielen postprandial erhöhte Konzentrationen von Insulin und Konzentrationsänderungen anderer Hormone eine Rolle, indem sie Einfluss auf den Leberzellturgor und damit auf die Lebersteifigkeit nehmen. Durch die Nahrungsaufnahme wird eine Vielzahl physiologischer Änderungen im Körper und im Stoffwechsel der Leber ausgelöst. Insulin und gastrointestinale Peptidhormone (wie z.B. Gastrin, Sekretin, GIP und GLP-1) werden vermehrt ausgeschüttet und gelangen über die Pfortader zur Leber. Der Glukosetransporter 2 (Glut2) wird in der Leber exprimiert, worüber Glukose in die Leberzellen gelangt. Durch die veränderten Stoffwechselprozesse könnte sich der Zellturgor der Leberzellen ändern und somit auch die Steifigkeit der Leber beeinflussen.

Eine andere mögliche Erklärung für den fehlenden Zusammenhang zwischen Lebersteifigkeit und Blutfluss bei Gesunden könnte auch die Autoregulation des Blutflusses zur Leber sein. Nachweis der funktionierenden Autoregulation bei Schweinen ist die Tatsache, dass es nach einer Resektion von 62% des Lebergewebes lediglich zu einem Anstieg des portalen Drucks von 6,1 auf 8,2 mmHg kommt (Mortensen, Conley et al. 2008). Bei einer Reduktion von 50% des Radius eines starren Rohres käme es jedoch nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille zu einem 16-fachen Anstieg des Druckgradienten (Lake-Bakaar, Ahmed et al. 2015). Unterschiedliche Substanzen kommen als mögliche Einflussfaktoren auf die Autoregulation in Frage: Acetylcholin, endothelium derived relaxing factor (NO), Kohlenmonoxid (CO), Schwefelwasserstoff (H₂S) und Adenosin als Vasodilatoren und die drei Isopeptide des Endothelins ET-1, ET-2 und ET-3 als Vasokonstriktoren. Diese Stoffe wirken u.a. an den Ito-Zellen und den glatten Muskelzellen, die proximal und distal der

Lebersinusoide lokalisiert sind (Lake-Bakaar, Ahmed et al. 2015). Vielleicht sind es diese Botenstoffe, deren Konzentration postprandial bei den Probanden unterschiedlich stark verändert ist und davon abhängig die Autoregulation des Druckgradienten intrahepatisch beeinflusst und davon abhängig es zu einem unterschiedlich ausgeprägten Anstieg der Lebersteifigkeit kommt.

Nachteile dieser Studie: In dieser Arbeit wurden die Leberflussparameter sonographisch gemessen, jedoch nicht der HVPG, der nur invasiv bestimmt werden kann. Eine weitere Limitation ist, dass das Lebervolumen nicht gemessen wurde. Möglicherweise beeinflusst der veränderte postprandiale Blutfluss doch die Lebersteifigkeit, jedoch abhängig von der Lebergröße und der Relation hierzu, und somit der Kapazität der Leber einen erhöhten Blutfluss „aufzunehmen“.

Wir empfehlen für eine bessere Standardisierbarkeit die Lebersteifigkeitsmessung am besten morgens nüchtern durchzuführen oder einen Abstand von mindestens zwei Stunden Dauer zur letzten Nahrungsaufnahme einzuhalten.

5 Literaturverzeichnis

- (1990). "The value of Doppler US in the study of hepatic hemodynamics. Consensus conference (Bologna, Italy, 12 September, 1989)." J Hepatol **10**(3): 353-5.
- (1994). "Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group." Hepatology **20**(1 Pt 1): 15-20.
- Albillos, A., R. Banares, et al. (2007). "The extent of the collateral circulation influences the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis." Gut **56**(2): 259-64.
- Alvarez, D., R. Mastai, et al. (1991). "Noninvasive measurement of portal venous blood flow in patients with cirrhosis: effects of physiological and pharmacological stimuli." Dig Dis Sci **36**(1): 82-6.
- Alvarez, D., F. Orozco, et al. (2015). "Meal ingestion markedly increases liver stiffness suggesting the need for liver stiffnessdetermination in fasting conditions." Gastroenterol Hepatol. **38**(7):431-5
- Arena, U., F. Vizzutti, et al. (2008). "Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography." Hepatology **47**(2): 380-4.
- Barone, M., A. Iannone, et al. (2015). "Liver stiffness and portal blood flow modifications induced by a liquid meal consumption: pathogenetic mechanisms and clinical relevance." Scand J Gastroenterol **50**(5):560-6.
- Berzigotti A., A. De Gottardi, et al. (2013). "Effect of Meal Ingestion on Liver Stiffness in Patients with Cirrhosis and Portal Hypertension." PLoS ONE **8**(3): e58742.
- Botta, F., E. Giannini, et al. (2003). "MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study." Gut **52**(1): 134-9.
- Bravo, A. A., S. G. Sheth, et al. (2001). "Liver biopsy." N Engl J Med **344**(7): 495-500.
- Bureau, C., S. Metivier, et al. (2008). "Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease." Aliment Pharmacol Ther **27**(12): 1261-8.
- Burton-Opitz R. (1911). "The vascularity of the liver: the influence of the portal blood flow upon the flow in the hepatic artery." Q J Exp Physiol (4): 93-102.

- Carrion, J. A., F. Torres, et al. (2010). "Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation." Hepatology **51**(1): 23-34.
- Castera, L. (2009). "Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis." J Viral Hepat **16**(5): 300-14.
- Castera, L., X. Forns, et al. (2008). "Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography." J Hepatol **48**(5): 835-47.
- Castera, L., J. Foucher, et al. (2010). "Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations." Hepatology **51**(3): 828-35.
- Castera, L., G. Sebastiani, et al. (2010). "Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C." Hepatology **52**: 191-198
- Castleman, L., J. L. Brandt, et al. (1958). "The effect of oral feedings of meat and glucose on hepatic vein wedge pressure in normal and cirrhotic subjects." J Lab Clin Med **51**(6): 897-903.
- Chen, S. L. and T. R. Morgan (2006). "The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection." Int J Med Sci **3**(2): 47-52.
- Clark, J. M. (2006). "The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults." J Clin Gastroenterol **40 Suppl 1**: S5-10.
- Coco, B., F. Oliveri, et al. (2007). "Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases." J Viral Hepat **14**(5): 360-9.
- Colloredo, G., M. Guido, et al. (2003). "Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease." J Hepatol **39**(2): 239-44.
- Colombo, S., L. Belloli, et al. (2011). "Normal liver stiffness and its determinants in healthy blood donors." Dig Liver Dis **43**(3): 231-6.
- Corpechot, C., A. El Naggari, et al. (2006). "Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex?" Hepatology **44**(2): 513-4.
- D'Amico, G., G. Garcia-Tsao, et al. (2006). "Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies." J Hepatol **44**(1): 217-31.
- Dauzat, M., M. Lafortune, et al. (1994). "Meal induced changes in hepatic and splanchnic circulation: a noninvasive Doppler study in normal humans." Eur J Appl Physiol Occup Physiol **68**(5): 373-80.

- De Ledinghen, V. and J. Vergniol (2008). "Transient elastography (FibroScan®)." Gastroenterol Clin Biol **32**(6 Suppl 1): 58-67.
- Enomoto, M., M. Mori, et al. (2010). "Usefulness of transient elastography for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B: Regression of liver stiffness during entecavir therapy." Hepatol Res **40**(9): 853-61.
- Fattovich, G., T. Stroffolini, et al. (2004). "Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors." Gastroenterology **127**(5 Suppl 1): S35-50.
- Fisher, A. J., E. K. Paulson, et al. (1998). "Doppler sonography of the portal vein and hepatic artery: measurement of a prandial effect in healthy subjects." Radiology **207**(3): 711-5.
- Fleming, K. M., G. P. Aithal, et al. (2008). "Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992-2001: a general population-based study." J Hepatol **49**(5): 732-8.
- Foucher, J., L. Castera, et al. (2006). "Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan® in a prospective study of 2114 examinations." Eur J Gastroenterol Hepatol **18**(4): 411-2.
- Foucher, J., E. Chanteloup, et al. (2006). "Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan®): a prospective study." Gut **55**(3): 403-8.
- Fraquelli, M., C. Rigamonti, et al. (2007). "Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease." Gut **56**(7): 968-73.
- Friedrich-Rust, M., H. Hadji-Hosseini, et al. (2010). "Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis." Eur Radiol **20**(10): 2390-6.
- Friedrich-Rust, M., M. F. Ong, et al. (2008). "Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis." Gastroenterology **134**(4): 960-74.
- Friedrich-Rust, M., K. Wunder, et al. (2009). "Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography." Radiology **252**(2): 595-604.
- Gaiani, S., L. Bolondi, et al. (1989). "Effect of meal on portal hemodynamics in healthy humans and in patients with chronic liver disease." Hepatology **9**(6): 815-9.
- Garcia-Tsao, G., S. Friedman, et al. (2010). "Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis." Hepatology **51**(4): 1445-9.
- Herold, G. et al. (2008). "Innere Medizin." Köln.

- Hines, C. D., M. J. Lindstrom, et al. (2011). "Effects of postprandial state and mesenteric blood flow on the repeatability of MR elastography in asymptomatic subjects." *J Magn Reson Imaging* 33(1): 239-44.
- Hofer, M. (2005). "FKDS-Trainer." 2. Auflage, Düsseldorf, Didamed Verlag GmbH.
- Hofer, M. (2005). "Sono-Grundkurs: Ein Arbeitsbuch für den Einstieg." 5. Auflage, Thieme Verlag.
- Hopper, I., W. Kemp, et al. (2012). "Impact of heart failure and changes to volume status on liver stiffness: non-invasive assessment using transient elastography." *Eur J Heart Fail* 14(6): 621-7.
- Horn, J. R., B. Zierler, et al. (1990). "Estimation of hepatic blood flow in branches of hepatic vessels utilizing a noninvasive, duplex Doppler method." *J Clin Pharmacol* 30(10): 922-9.
- Huwart, L., C. Sempoux, et al. (2008). "Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis." *Gastroenterology* 135(1): 32-40.
- Ignee, A., M. Gebel, et al. (2002). "[Doppler imaging of hepatic vessels - review]." *Z Gastroenterol* 40(1): 21-32.
- Infante-Rivard, C., S. Esnaola, et al. (1987). "Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics." *Hepatology* 7(4): 660-4.
- Iwao, T., A. Toyonaga, et al. (1996). "Postprandial splanchnic hemodynamic response in patients with cirrhosis of the liver: evaluation with "triple-vessel" duplex US." *Radiology* 201(3): 711-5.
- Iwao, T., A. Toyonaga, et al. (1997). "Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension." *Am J Gastroenterol* 92(6): 1012-7.
- Jakab, F., Z. Rath, et al. (1995). "The interaction between hepatic arterial and portal venous blood flows; simultaneous measurement by transit time ultrasonic volume flowmetry." *Hepatogastroenterology* 42(1): 18-21.
- Jemal, A., F. Bray, et al. (2011). "Global cancer statistics." *CA Cancer J Clin* 61(2): 69-90.
- Kim, S. U., G. H. Choi, et al. (2010). "What are 'true normal' liver stiffness values using FibroScan®?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea." *Liver Int* 30(2): 268-74.

- Kim, S. U., J. Y. Park, et al. (2010). "Non-invasive assessment of changes in liver fibrosis via liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B: impact of antiviral treatment on fibrosis regression." Hepatol Int **4**(4): 673-80.
- Lafortune, M., M. Dauzat, et al. (1993). "Hepatic artery: effect of a meal in healthy persons and transplant recipients." Radiology **187**(2): 391-4.
- Lake-Bakaar, G., M. Ahmed et al. (2015). "Hagen-Poiseuille's law: The link between cirrhosis, liver stiffness, portal hypertension and hepatic decompensation." World J Hepatol **7**(1): 28-32
- Lautt, W. W. (1985). "Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response." Am J Physiol **249**(5 Pt 1): G549-56.
- Lautt, W. W. and C. V. Greenway (1976). "Hepatic venous compliance and role of liver as a blood reservoir." Am J Physiol **231**(2): 292-5.
- Lautt, W. W. and C. V. Greenway (1987). "Conceptual review of the hepatic vascular bed." Hepatology **7**(5): 952-63.
- Lautt, W. W. (1981). "Role and control of the hepatic artery." Lautt W. W., editor. Hepatic circulation in health and disease. New York: Raven Press: 203-226
- Lautt, W. W., D. J. Legare, et al. (1985). "Adenosine as putative regulator of hepatic arterial flow (the buffer response)." Am J Physiol **248**(3 Pt 2): H331-8.
- Lautt, W. W., D. J. Legare, et al. (1990). "Quantitation of the hepatic arterial buffer response to graded changes in portal blood flow." Gastroenterology **98**(4): 1024-8.
- Lavanchy, D. (2009). "The global burden of hepatitis C." Liver Int **29 Suppl 1**: 74-81.
- Lee, S. S., A. Hadengue, et al. (1988). "Postprandial hemodynamic responses in patients with cirrhosis." Hepatology **8**(3): 647-51.
- Lemoine, M., S. Katsahian, et al. (2008). "Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis." Aliment Pharmacol Ther **28**(9): 1102-10.
- Lim, J. K. and R. J. Groszmann (2007). "Transient elastography for diagnosis of portal hypertension in liver cirrhosis: is there still a role for hepatic venous pressure gradient measurement?" Hepatology **45**(5): 1087-90.
- Llovet, J. M. and J. Bruix (2008). "Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008." J Hepatol **48 Suppl 1**: S20-37.
- Ludwig, D., K. Schwarting, et al. (1998). "The postprandial portal flow is related to the severity of portal hypertension and liver cirrhosis." J Hepatol **28**(4): 631-8.

- Lutz, H. H., N. Gassler, et al. (2012). "Doppler Ultrasound of Hepatic Blood Flow for Noninvasive Evaluation of Liver Fibrosis Compared with Liver Biopsy and Transient Elastography." Dig Dis Sci.
- Madsen, J. L., S. B. Sondergaard, et al. (2006). "Meal-induced changes in splanchnic blood flow and oxygen uptake in middle-aged healthy humans." Scand J Gastroenterol 41(1): 87-92.
- Mahtab, M., S. Rahman (2009) "Liver: A Complete Book on Hepato-Pancreato-Biliary Diseases." Elsevier
- Mortensen K.E., L.N. Conley et al. (2008). "Regenerative response in the pig liver remnant varies with the degree of resection and rise in portal pressure." Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. Mar;294(3):G819-30
- Myers, RP., A. Fong, et al. (2008). "Utilization rates, complications and costs of percutaneous liver biopsy: a population-based study including 4275 biopsies." Liver Int. 2008;28:705–12.
- McCormick, P. A., R. Dick, et al. (1990). "The effect of non-protein liquid meals on the hepatic venous pressure gradient in patients with cirrhosis." J Hepatol 11(2): 221-5.
- Mederacke, I., K. Wursthorn, et al. (2009). "Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection." Liver Int 29(10): 1500-6.
- Millonig, G., S. Friedrich, et al. (2010). "Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure." J Hepatol 52(2): 206-10.
- Millonig, G., F. M. Reimann, et al. (2008). "Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan®) irrespective of fibrosis." Hepatology 48(5): 1718-23.
- Moreno-Sanchez, D. (2006). "[Epidemiology and natural history of primary nonalcoholic fatty liver disease]." Gastroenterol Hepatol 29(4): 244-54.
- Moriyasu, F., N. Ban, et al. (1986). "Clinical application of an ultrasonic duplex system in the quantitative measurement of portal blood flow." J Clin Ultrasound 14(8): 579-88.
- Muhlberger, N., R. Schwarzer, et al. (2009). "HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality." BMC Public Health 9: 34.
- Nakamura, T., F. Moriyasu, et al. (1989). "Quantitative measurement of abdominal arterial blood flow using image-directed Doppler ultrasonography: superior mesenteric, splenic, and common hepatic arterial blood flow in normal adults." J Clin Ultrasound 17(4): 261-8.

- Ngo, Y., M. Munteanu, et al. (2006). "A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (FibroTest) in patients with chronic hepatitis C." Clin Chem **52**(10): 1887-96.
- O'Brien, S., M. Keogan, et al. (1992). "Postprandial changes in portal haemodynamics in patients with cirrhosis." Gut **33**(3): 364-7.
- Okazaki, K., M. Miyazaki, et al. (1986). "Effects of food intake and various extrinsic hormones on portal blood flow in patients with liver cirrhosis demonstrated by pulsed Doppler with the Octoson." Scand J Gastroenterol **21**(9): 1029-38.
- Orrego, H., I. Mena, et al. (1965). "Modifications in Hepatic Blood Flow and Portal Pressure Produced by Different Diets." Am J Dig Dis **10**: 239-48.
- Oudry, J., J. Chen, et al. (2009). "Cross-validation of magnetic resonance elastography and ultrasound-based transient elastography: a preliminary phantom study." J Magn Reson Imaging **30**(5): 1145-50.
- Ozdogan, O., H. Atalay, et al. (2008). "Role of echo Doppler ultrasonography in the evaluation of postprandial hyperemia in cirrhotic patients." World J Gastroenterol **14**(2): 260-4.
- Parker, D. R., K. Carlisle, et al. (1995). "Postprandial mesenteric blood flow in humans: relationship to endogenous gastrointestinal hormone secretion and energy content of food." Eur J Gastroenterol Hepatol **7**(5): 435-40.
- Piscaglia, F., S. Gaiani, et al. (2001). "Influence of liver fibrosis on hepatic artery Doppler resistance index in chronic hepatitis of viral origin." Scand J Gastroenterol **36**(6): 647-52.
- Poynard, T., P. Bedossa, et al. (1997). "Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups." Lancet **349**(9055): 825-32.
- Poynard, T., R. Morra, et al. (2007). "Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease." BMC Gastroenterol **7**: 40.
- Pugh, R. N., I. M. Murray-Lyon, et al. (1973). "Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices." Br J Surg **60**(8): 646-9.
- Rasmussen, K. (1987). "Methodological problems related to measurement of quantitative blood flow with the ultrasound Doppler technique." Scand J Clin Lab Invest **47**(4): 303-9.

Ratchataseetakul, K., S. Rattanasiri, et al. (2017). "The inverse effect of meal intake on controlled attenuation parameter and liver stiffness as assessed by transient elastography." BMC Gastroenterol 17:50.

Robic, M. A., B. Procopet, et al. (2011). "Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study." J Hepatol 55(5): 1017-24.

Roulot, D., S. Czernichow, et al. (2008). "Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome." J Hepatol 48(4): 606-13.

Sabba, C., G. Ferraioli, et al. (1991). "Evaluation of postprandial hyperemia in superior mesenteric artery and portal vein in healthy and cirrhotic humans: an operator-blind echo-Doppler study." Hepatology 13(4): 714-8.

Sagir, A., A. Erhardt, et al. (2008). "Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage." Hepatology 47(2): 592-5.

Sandrin, L., B. Fourquet, et al. (2003). "Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis." Ultrasound Med Biol 29(12): 1705-13.

Saunders, J. B., J. R. Walters, et al. (1981). "A 20-year prospective study of cirrhosis." Br Med J (Clin Res Ed) 282(6260): 263-6.

Scheuer, P. J. (2003). "Liver biopsy size matters in chronic hepatitis: bigger is better." Hepatology 38(6): 1356-8.

Schneider, A. W., J. F. Kalk, et al. (1999). "Hepatic arterial pulsatility index in cirrhosis: correlation with portal pressure." J Hepatol 30(5): 876-81.

Schuppan, D. and N. H. Afdhal (2008). "Liver cirrhosis." Lancet 371(9615): 838-51.

Sebastiani, G. and A. Alberti (2006). "Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy." World J Gastroenterol 12(23): 3682-94.

Sebastiani, G., P. Halfon, et al. (2009). "SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C." Hepatology 49(6): 1821-7.

Siringo, S., F. Piscaglia, et al. (2001). "Influence of esophageal varices and spontaneous portal-systemic shunts on postprandial splanchnic hemodynamics." Am J Gastroenterol 96(2): 550-6.

Stimac, D. and S. Milic (2005). "[Hepatitis C: who should be treated?]." Acta Med Croatica 59(5): 423-7.

Szinnai, C., C. Mottet, et al. (2001). "Role of gender upon basal and postprandial systemic and splanchnic haemodynamics in humans." Scand J Gastroenterol 36(5): 540-4.

- Talwalkar, J. A., D. M. Kurtz, et al. (2007). "Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis." Clin Gastroenterol Hepatol **5**(10): 1214-20.
- Taylor, K. J., P. N. Burns, et al. (1985). "Blood flow in deep abdominal and pelvic vessels: ultrasonic pulsed-Doppler analysis." Radiology **154**(2): 487-93.
- Uzawa, M., E. Karasawa, et al. (1993). "Doppler color flow imaging in the detection and quantitative measurement of the gastroduodenal artery blood flow." J Clin Ultrasound **21**(1): 9-17.
- Vizzutti, F., U. Arena, et al. (2007). "Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis." Hepatology **45**(5): 1290-7.
- Wong, J. B. and R. S. Koff (2000). "Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis." Ann Intern Med **133**(9): 665-75.
- Wood, M. M., L. E. Romine, et al. (2010). "Spectral Doppler signature waveforms in ultrasonography: a review of normal and abnormal waveforms." Ultrasound Q **26**(2): 83-99.
- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (2012). "Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012." <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- Yamashita, H., Y. Hachisuka, et al. (2004). "Effects of posture change on the hemodynamics of the liver." Hepatogastroenterology **51**(60): 1797-800.
- Yin, M., J. A. Talwalkar, et al. (2011). "Dynamic postprandial hepatic stiffness augmentation assessed with MR elastography in patients with chronic liver disease." AJR Am J Roentgenol **197**(1): 64-70.

6 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Häussinger als Ordinarius dieser Dissertation.

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Erhardt für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie die freundliche Betreuung dieser Arbeit.

Meiner Familie, meinen Freunden und meinen Probanden möchte ich für ihre Unterstützung danken!