

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

Bestimmung der Leberfibrose mittels Shear Wave Elastographie im
Vergleich zur Transienten Elastographie und Histologie

DISSERTATION

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

vorgelegt von

Estefania Nicolle Samayoa Muy

2026

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ralf Kubitz

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Lorenz Sellin

ZUSAMMENFASSUNG

Chronische Lebererkrankungen können zu einer Fibrose und schließlich zur Zirrhose führen. Das Ausmaß der Leberschädigung spielt eine entscheidende Rolle bei der Festlegung des weiteren therapeutischen und diagnostischen Vorgehens.

Die transiente Elastographie (FibroScan®) ist eine valide Messmethode und dient durch Verwendung von Vibrationen zur nicht invasiven Messung der Lebersteifigkeit. Eine neuere Ultraschalltechnik ist die Shear Wave Elastographie (SWE), welche Ultraschall-basiert Scherwellen in der Leber erzeugt, um somit die Lebersteifigkeit zu messen.

In der vorliegenden Arbeit sind bei 214 Probanden beide Messmethoden zur Lebersteifigkeitsmessung verglichen worden. Bei 33 Patienten wurde ebenfalls eine Leberbiopsie durchgeführt.

Ziel dieser Arbeit war es, die Wertigkeit der SWE im Vergleich zur transienten Elastographie zu prüfen; die Festlegung von Grenzwerten in der SWE zur Ermittlung der unterschiedlichen Fibrorestadien sowie die Herstellung einer Korrelation zwischen der Histologie der Leberprobe und den Shear Wave Elastographie-Messergebnissen.

Die Ergebnisse zeigten eine hohe Korrelation zwischen den Messwerten von FibroScan und SWE ($r = 0,925$, $p < 0,01$). Für SWE wurde ein Cut-Off-Wert von 8,42 kPa für das Vorliegen einer signifikanten Fibrose und von 12,7 kPa für das Vorliegen einer Zirrhose ermittelt.

In dieser Subgruppenanalyse konnte ebenfalls beobachtet werden, dass sowohl die gesamten histologischen Messergebnisse ($n = 25$, $\rho = 0,909$, $p < 0,01$) als auch die Messwerte für eine hochgradige Fibrose und Zirrhose ($n = 8$, $\rho = 0,866$, $p = 0,05$) positiv mit den SWE-Messwerten korrelieren.

Die vorliegende Arbeit illustriert, dass die SWE als eine gute Methode zur Ermittlung der Lebersteifigkeit zu werten ist. Ein Vorteil dieser neuen Methode ist, dass sie in moderne Ultraschallgeräte integriert ist. Die SWE kann während der Durchführung einer standardmäßigen Ultraschalluntersuchung der Leber angewendet werden.

Die Interpretation der SWE-Ergebnisse und die Festlegung von Grenzwerten zum Nachweis oder Ausschluss einer signifikanten Fibrose oder Zirrhose sollte jedoch unter Berücksichtigung der Ätiologie der Lebererkrankung und laborchemischen Parametern geprüft werden.

SUMMARY

Chronic liver diseases can progress to fibrosis and eventually cirrhosis. The extent of liver damage plays a crucial role in determining further therapeutic and diagnostic approaches.

Transient elastography (FibroScan®) is a validated method that uses vibrations to non-invasively measure liver stiffness. A newer ultrasound-based technique is Shear Wave Elastography (SWE), which generates shear waves within the liver tissue to assess its stiffness.

In the present study, both methods of liver stiffness measurement were compared in 214 subjects. Additionally, liver biopsies were performed in 33 patients.

The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of SWE compared to transient elastography, to define cut-off values in SWE for identifying different stages of liver fibrosis, and to establish a correlation between liver histology findings and SWE measurements.

The result demonstrated a strong correlation between the measurements obtained from transient elastography and SWE ($r = 0,925$, $p < 0.001$). For SWE, a cut-off value of 8,42 kPa was determined for the presence of significant fibrosis, and 12,7 kPa for the presence of cirrhosis.

In the subgroup analysis, it was also observed that both the overall histological findings ($n = 25$, $\rho = 0,909$, $p = 0,01$) and the measurements specific for advanced fibrosis and cirrhosis ($n = 8$, $\rho = 0,866$, $p = 0.05$) correlated positively with the SWE results.

This study illustrates that SWE can be regarded as an effective method for assessing liver stiffness. One significant advantage of this newer technique is its integration into modern ultrasound devices, allowing SWE to be performed concurrently during a routine ultrasound examination of the liver.

However, the interpretation of SWE results and the determination of threshold values for the detection or exclusion of significant fibrosis or cirrhosis should always consider the underlying etiology of the liver disease as well as laboratory parameters.

ABKÜRZUNGEN

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AIC	Autoimmuncholangitis
AIH	Autoimmunhepatitis
AP	Alkalische Phosphatase
APRI	Aspartataminotransferase to Platelet Ratio Index
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
AUROC	Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve
BMI	Body-Mass-Index
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
CT	Computertomographie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EASL	European Association for the Study of the Liver
FS	FibroScan®
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GOT	Glutamat-Oxacelat-Transaminase
H0	Nullhypothese
H1	Alternativhypothese
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C Virus
HDV	Hepatitis D Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
IFG	Impaired fasting glucose
INR	International normalized ratio
IQR	Interquartilbereich
IQR/med	Interquartilbereich / Median
KI	Konfidenzintervall
MAFLD	Metabolismus-assoziierte Fettlebererkrankung
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
M-Mode	Time-Motion-Mode

MW	Mittelwert
n	Anzahl
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Nicht-alkoholische Fettleberhepatitis
OPTN	Organ Procurement und Transplantation Network
p	p-Wert
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PSC	Primär sclerosierende Cholangitis
r	Korrelationskoeffizient
ρ	Spearman's Rangkorrelationskoeffizient
ROI	Region of Interest
ROC	Receiver Operating Characteristic Curve
SD	Standardabweichung
Sn	Sensitivität
Sp	Spezifität
SWE	Shear Wave Elastographie
TE	Transiente Elastographie
TIPSS	Transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunt
UNOS	United Network for Organ Sharing
WHO	Weltgesundheitsorganisation
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	9
1.1	Epidemiologie von Lebererkrankungen in Deutschland	9
1.2	Leberfibrose und Leberzirrhose	10
1.2.1	Definition.....	10
1.2.2	Ätiologie.....	10
1.2.3	Stadieneinteilung und Prognose.....	11
1.2.4	Komplikationen.....	16
1.3	Diagnostik der Leberfibrose und Leberzirrhose.....	17
1.3.1	Nicht-invasive Verfahren.....	17
1.3.1.1	Klinische Untersuchung	17
1.3.1.2	Sonographie	17
1.3.1.3	Serumfibrosemarker und Scores	19
1.3.1.4	Transiente Elastographie (FibroScan®) - Prinzip	21
1.3.1.5	Shear Wave Elastographie - Prinzip.....	25
1.3.2	Invasive Verfahren	29
1.3.2.1	Leberbiopsie.....	29
1.4	Zielsetzung und Fragestellung	31
2	MATERIAL UND METHODEN.....	32
2.1	Studienpopulation	32
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	32
2.3	Ethikvotum	32
2.4	Einverständnis- und Datenerhebung.....	33
2.5	Lebersteifigkeitsmessungen.....	35
2.5.1	Transiente Elastographie (FibroScan®)	35
2.5.1.1	Ablauf der Untersuchungen	35
2.5.1.2	Qualitätskriterien.....	37
2.5.2	Shear Wave Elastographie (Toshiba/Canon).....	37
2.5.2.1	Ablauf der Untersuchungen	37
2.6	Histologie.....	40
2.6.1	Indikationen und Durchführung.....	40
2.7	Datenauswertung	41
3	ERGEBNISSE	42
3.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	42
3.1.1	Geschlecht, Alter und BMI.....	42
3.1.2	Verteilung der Diagnosen	43
3.1.3	Laborwerte.....	46

3.2	Korrelation der Messwerte der Shear Wave Elastographie und FibroScans®	48
3.3	Korrelation der Shear Wave Elastographie-Werte in Abhängigkeit vom histologischen Staging	53
3.4	Schwellenwerte der Shear Wave Elastographie zur Diagnostik der Leberfibrose und -zirrhose..	57
3.4.1	Laborwerte entsprechend den ermittelten Grenzwerten für die Shear Wave Elastographie.....	59
4	DISKUSSION	60
4.1	Korrelation zwischen FibroScan® und Shear Wave Elastographie	60
4.2	Ermittlung von Grenzwerten.....	62
4.3	Histologie von Leberbiopsien versus Shear Wave Elastographie	64
4.4	Korrelation zwischen Laborwerten und elastographischen Messergebnissen	66
4.5	Kritischen Betrachtung der vorliegenden Arbeit.....	68
5	ANHANG	69
6	LITERATURVERZEICHNIS	70

1 EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie von Lebererkrankungen in Deutschland

Lebererkrankungen sind in Deutschland stark verbreitet und von großer medizinischer und sozioökonomischer Bedeutung. Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher Ursachen, die der Entwicklung einer Lebererkrankung zugrunde liegen, in Deutschland ist die Mehrheit der Lebererkrankungen durch übermäßigen Alkoholkonsum bedingt (1, 2). Der zweithäufigste Grund sind chronische Virusinfektionen, insbesondere bedingt durch das Hepatitis C Virus (1, 2). Zu den selteneren Ursachen zählen die Autoimmunhepatitis, biliäre Erkrankungen wie die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und primär biliäre Cholangitis (PBC) bzw. hereditäre Stoffwechselerkrankungen wie der Morbus Wilson, der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel und die Hämochromatose.

Alkoholinduzierte, virale, autoimmune, cholestatische und metabolische Erkrankungen führen im Langzeitverlauf zu anhaltenden Wundheilungsreaktionen in der Leber (3). Diese Mechanismen bewirken eine Bindegewebsneubildung (Fibrose), was bei fortgeschrittener Schädigung zur Entwicklung einer Leberzirrhose führt.

Durch das Auftreten von Komplikationen wie Ösophagusvarizenblutungen, Aszites, hepatischer Enzephalopathie, hepatorenalem Syndrom und hepatozellulärem Karzinom (HCC) haben Patienten mit Leberzirrhose im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung eine kürzere Lebenserwartung (4).

Die Mortalität infolge Leberzirrhose hat in Deutschland kontinuierlich zugenommen (5).

Im Jahr 2020 starben knapp 8.500 Menschen in Deutschland in unmittelbarer Folge einer Lebererkrankung (6).

1.2 Leberfibrose und Leberzirrhose

1.2.1 Definition

Die Fibrose und Zirrhose sind Leberschäden in Folge einer anhaltenden Wundheilungsreaktion der Leber auf einwirkende Noxen (3). So führen chronische virale, alkohol- oder medikamententoxische, metabolische oder autoimmune Mechanismen zur Aktivierung hepatischer Sternzellen, was über mehrere Schritte zur Bindegewebsvermehrung (Fibrogenese) führt. Es kommt zu einer Ansammlung von extrazellulären Matrixkomponenten, wie Kollagen I und III, Proteoglykanen und Glykoproteinen in der Leber (3).

Die Leberzirrhose stellt das Endstadium einer fortgeschrittenen Leberfibrose dar, bei der es zur Ausbildung sogenannter Regeneratknoten mit Verlust der normalen Läppchenarchitektur, verbunden mit einer eingeschränkten Leberfunktion kommt (3).

1.2.2 Ätiologie

Die alkoholische Fettleber ist in Deutschland die häufigste Ursache einer Leberfibrose und -zirrhose (1). Im Jahr 2022 lag die Fallzahl der Menschen mit einer alkoholischen Leberzirrhose in Deutschland bei 34 Tausend (7). Die kritische Dosis von Alkohol ist variabel, je nach Alter und Geschlecht gilt ein täglicher Konsum von über 40-60g bei Männern und über 20g bei Frauen als schädlich für die Leber (8, 9).

Die virale Virushepatitiden (Hepatitis B, C, D) sind von hoher Bedeutung bei der Entstehung einer chronischen Leberkrankheit. Laut Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind im Jahr 2024 etwa 50 Millionen Menschen weltweit von einem Hepatitis C Virus (HCV) chronisch infiziert (10). Ein Teil (~25%) dieser Personen entwickeln eine signifikante Fibrose oder Zirrhose (3, 10). Bei einer chronischen Hepatitis C Virus Infektion beträgt das Risiko innerhalb von 20 Jahren eine Leberzirrhose zu entwickeln 16% (11). In diesem Stadium der Erkrankung sind die Morbidität und Mortalität stark erhöht, da das Risiko bei HCV-bedingter Zirrhose ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln 2-6% pro Jahr beträgt (12, 13).

Die Anzahl der Todesfälle durch HCV-bedingte Spätfolgen wie Zirrhose und Hepatozelluläres Karzinom lag im Jahr 2022 bei 242.000 weltweit (10).

Die Erkrankungen und Noxen, die eine Leberzirrhose verursachen können, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

<i>Tabelle 1: Ätiologie der Leberzirrhose</i>	
Virale Infektionen	Virushepatitis B, C, D (HBV, HCV, HDV)
Autoimmunerkrankungen	Autoimmunhepatitis Typ 1-3 Autoimmuncholangitis (IgG4-assoziiert)
Stoffwechsel- und genetische Erkrankungen	Hämochromatose Morbus Wilson Alpha-1-Antitrypsin-Mangel Galaktosämie Progressive Familiäre intrahepatische Cholestase
Fremdstoffe	Alkohol Methotrexat Amiodaron u.a.
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Budd-Chiari-Syndrom Chronische Rechtsherzinsuffizienz Pericarditis constrictiva
Gallenwegserkrankungen	Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) Sekundäre sklerosierende Cholangitis Gallengangsatresie und -stenose Primäre biliäre Cholangitis (PBC)

1.2.3 Stadieneinteilung und Prognose

Die Stadien der Leberfibrose und der Leberzirrhose haben prognostische und therapeutische Konsequenzen, die wichtig zur Risikostratifizierung sind. Liegt eine Leberzirrhose vor, kann diese in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden. Zu den gängigen Schweregradeinteilungen gehört der Child-Turcotte-Pugh Score (14) und der MELD Score (*Model for End-Stage Liver Disease*) (14).

Der Child-Turcotte-Pugh Score ist ein Klassifikationssystem, um den Grad der Funktionseinschränkung der Leber bei Leberzirrhose abzuschätzen. Er wurde erstmals 1964 von den zwei Chirurgen Child und Turcotte vorgestellt, um eine Voraussage der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit einer portokavalen-Shunt-Operation bei

Varizenblutung machen zu können. Sie klassifizierten Patienten mit einer Leberzirrhose in drei Gruppen A, B und C, die den Schweregrad der Leberschädigung von leicht bis schwer entsprach. Beim Child-Turcotte Score werden Aszites, hepatische Enzephalopathie, Ernährungszustand, Gesamtbilirubin und Albumin berücksichtigt (14-16).

Diese Klassifikation wurde von Pugh et al. (1973) durch Hinzufügen des Gerinnungsstatus (Prothrombinzeit oder international normalized ratio /INR) und Entfernen des Ernährungsstatus modifiziert (14, 17).

Der MELD Score ist von Mahlinchoc et al. entwickelt worden, um die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunt (TIPSS) vorherzusagen (14).

Der MELD Score umfasst Serum- Kreatinin, Bilirubin, INR und die zugrundliegende Diagnose der Leberzirrhose (15, 18). Das *United Network for Organ Sharing* (UNOS)/ *Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN) entschied die zugrundliegende Diagnose als Parameter für den Score zu entfernen und die modifizierte Version des MELD Scores als Prognoseindikator für die Zuweisung von Spenderorganen bei Zirrhosepatienten zu verwenden (19).

Der Child-Turcotte-Pugh Score wird anhand der Gesamtpunktzahl von 5 Parametern (Serum-Bilirubin, Serum-Albumin, INR, Aszites im Ultraschall und hepatische Enzephalopathie) erstellt. Es werden jeweils 1-3 Punkte je nach Ausprägungsgrad der 5 Parameter vergeben, sodass ein Score zwischen 5 und 15 Punkte resultiert. (Siehe Tabelle 2)

Tabelle 2: Child-Turcotte-Pugh Klassifikation für die Stadieneinteilung der Leberzirrhose nach (14, 16, 17)

Punkte	1	2	3
Enzephalopathie	keine	Stadium 1-2	Stadium 3-4
Aszites im Ultraschall	kein	leicht	mittelgradig
Serum-Bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Serum-Albumin (g/dL)	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7 – 2,2	>2,2

Stadium A entspricht einem errechneten Punktwert von 5-6, Stadium B 7-9 Punkte und Stadium C 10-15 Punkte. Diese Stadieneinteilung ermöglicht die Prognoseabschätzung für die Patienten (17, 20). (Siehe Tabelle 3)

Tabelle 3: Prognose der Leberzirrhose anhand der Child-Pugh-Stadieneinteilung

	Child-A	Child-B	Child-C
1-Jahres-Überlebensrate	100%	81%	45%
2- Jahres-Überlebensrate	85%	57%	35%

Der MELD Score ist eine statistisch hergeleitete Gleichung, mit der die 3 Monats-Mortalität bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung im Endstadium geschätzt werden kann (20, 21).

Es wird aus drei Variablen, die sich auf die Nieren- und Leberfunktion beziehen (Serum-Kreatinin, Serum-Bilirubin und INR), berechnet. Die zugrunde liegende Formel ist in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4: MELD Score Formel nach (21)

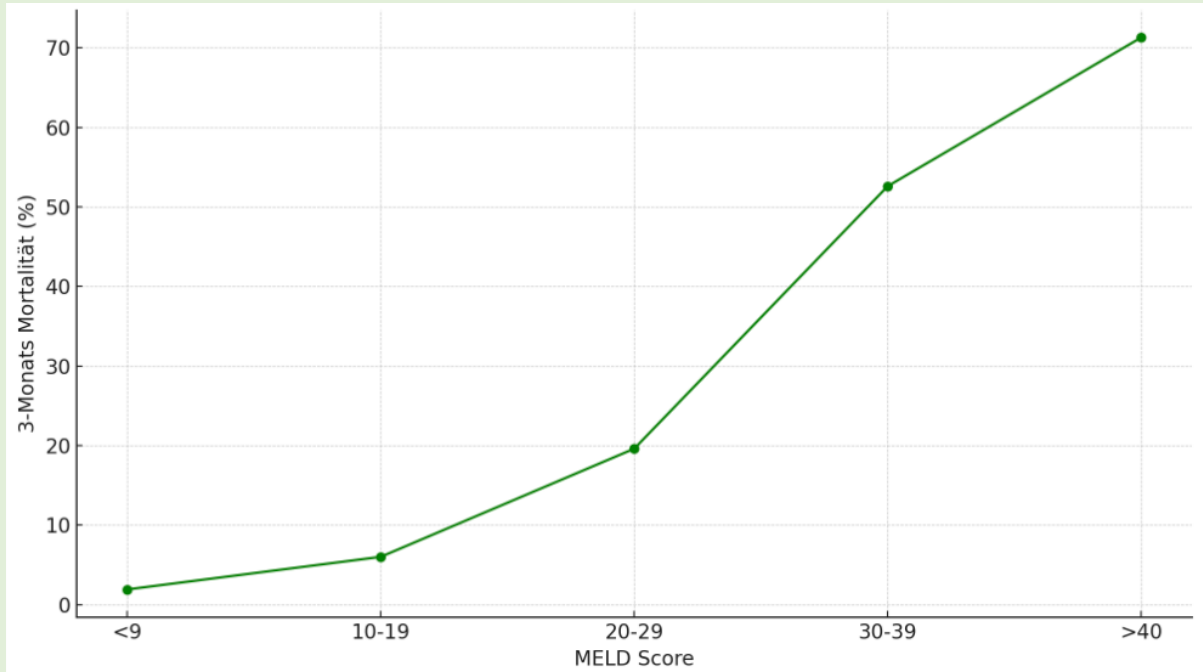
MELD Score	$= 10 * (0,957 * \ln(Kreatinin) \left(\frac{mg}{dL}\right) + 0,378 * \ln(Bilirubin\ gesamt) \left(\frac{mg}{dL}\right) + 1,12 + \ln(INR) + 0,643)$
------------	--

Die Werte reichen von 6 bis 40 Punkten. Je niedriger der Wert, desto höher die Wahrscheinlichkeit in den nächsten 3 Monaten zu überleben. Je größer das Wert, desto höher die Wahrscheinlichkeit in den nächsten 3 Monaten zu versterben (22). (Siehe Tabelle 5 und Abbildung 1)

Tabelle 5: MELD Score und Mortalität nach (21)

MELD Score	3-Monats Mortalität
<9	1,9 %
10-19	6,0 %
20-29	19,6 %
30-39	52,6 %
40	71,3 %

Abbildung 1: Grafik mit Anpassungslinie zur Visualisierung des MELD Scores mit der 3 Monats-Mortalität



Anhand einer Leberbiopsie mit anschließender histologischer Begutachtung kann die Leberfibrose oder -zirrhose festgestellt werden. Hierzu werden typische Kollagenfärbungen, wie z.B. Sirius-Rot-Färbung, die Ladewig-Färbung oder immunhistochemische Färbungen des Kollagens angewandt.

Die Beurteilung und Unterteilung durch einen Pathologen erfolgt in Deutschland nach dem Schema von Desmet und Scheuer (23). Hierbei werden 5 Stadien, F0 bis F4 unterschieden. (Siehe Tabelle 6)

Des Weiteren existieren unterschiedliche Scoring-Systeme, die das Vorhandensein oder Fehlen von Fibrose vorhersagen helfen, wie z.B. METAVIR, Hepatitis Activity Score und Ishak Score.

Tabelle 6: Fibrorestaging nach der Klassifikation von Desmet und Scheuer (23)

Score	Beschreibung	Histologie
F0	Keine Fibrose	Keine Faservermehrung
F1	Milde/geringgradige Fibrose	Portale Faservermehrung, keine Septen
F2	Mäßige/mittelgradige Fibrose	Inkomplette oder komplette portoportale Fasersepten Architektur erhalten
F3	Hochgradige Fibrose	Bindegewebige Septen mit Architekturstörung, kein Anhalt für kompletten zirrhotischen Umbau
F4	Zirrhose	Wahrscheinlicher oder definitiver zirrhotischer Umbau

Die Prognose der Leberzirrhose wird maßgeblich durch Komplikationen von Seiten der Leber und der extrahepatischen Organe bestimmt.

Aszites ist die häufigste Komplikation der Leberzirrhose. Ca. 15% der Patienten mit Aszites sterben innerhalb eines Jahres und 44% in fünf Jahren (24).

Gastroösophageale Varizen sind bei etwa der Hälfte der Patienten mit Leberzirrhose vorhanden. Das Vorhandensein von Varizen korreliert mit dem Schweregrad der Zirrhose. Eine Varizenblutung gehört zu den Zirrhose-Komplikationen mit der höchsten Mortalität (25). Innerhalb von sechs Wochen nach einer Varizenblutung liegt die kumulative Sterblichkeitsrate bei mindestens 20% (24, 25).

Zu den Haupttodesursachen einer Leberzirrhose gehören gastrointestinale Blutungen, chronisches Leberversagen, infektiöse Komplikationen und das hepatozelluläre Karzinom/HCC (17, 21, 24). Meistens tritt das HCC bei Patienten mit einer Leberzirrhose auf; doch im Gegensatz zur chronischen Hepatitis C, kann sich bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B Infektion auch im nicht-zirrhotischen Stadium ein HCC entwickeln. Bei Patienten mit Leberzirrhose jeglicher Ätiologie und bei Patienten mit chronischer Hepatitis B mit und ohne Zirrhose, soll entsprechend der Richtlinien der *European Association for the study of the Liver* (EASL) und der Richtlinien der *American Society for the Study of Liver Disease* (AASLD) ein regelmäßiges Screening zur Früherkennung eines hepatozellulären Karzinoms durchgeführt werden (26, 27). Als

Screeningverfahren sollte eine abdominelle Sonografie regelmäßig in einem Abstand von 6 Monaten erfolgen (27) .

Die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) empfiehlt in den aktuellen Leitlinien die Teilnahme an einem Früherkennungsprogramm auch bei Patienten mit einer nicht-alkoholischen Fettleberhepatitis (NASH) bzw. einer Metabolismus-assoziierte Fettlebererkrankung (MAFLD) gemäß neuer Nomenklatur (28), da diese Patientengruppe ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCCs hat (29).

1.2.4 Komplikationen

Aufgrund der zentralen Stellung der Leber im Stoffwechsel und Kreislaufsystem kommt es bei einer Leberzirrhose zu einer Vielzahl von Störungen.

Die Zirrhose kann viele Jahre kompensiert bleiben, bevor Zeichen einer Dekompensation wie Ikterus, Aszites, Ösophagusvarizenblutung oder hepatischer Enzephalopathie auftreten (24). Ebenfalls kommt es zu einer eingeschränkten Funktion des Leberparenchyms, was zu einer eingeschränkten Synthese- und Stoffwechselfunktion der Leber, wie z.B. Koagulationsstörungen, Sekretionsstörung und hepatische Enzephalopathie führt (12, 24).

Angesichts des fortschreitenden Verlusts des Lebergewebes (Leberfibrosierung) erhöht sich der vaskuläre Widerstand der Leber und damit der Pfortaderdruck, was als Folge eine portale Hypertension mit Bildung von portokavalen Umgehungsanastomosen (z.B. Ösophagusvarizen) hat.

Bei alkoholischer Zirrhose mit fortgesetztem Alkoholkonsum liegt die 5-Jahres-Mortalität, sobald eine Dekompensation eingetreten ist, ohne Transplantation bei 85% (12). Das mediane Überleben von Patienten mit kompensierter Zirrhose ist ungefähr 9 Jahre länger als bei Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose (24).

1.3 Diagnostik der Leberfibrose und Leberzirrhose

1.3.1 Nicht-invasive Verfahren

1.3.1.1 *Klinische Untersuchung*

Für die Diagnostik einer Leberkrankheit kann die körperliche Untersuchung richtungsweisend sein. Dabei können klinische Zirrhosezeichen wie z.B. Sklerenikterus und sogenannte Leberhautzeichen wie Spider naevi am Oberkörper und Gesicht, Palmar- und Plantarerythem, Lackzunge (glatte rote Zunge), Mundwinkelrhagaden, Dupuytren-Kontraktur, Weißnägel (Leukonychie), Trommerschlägelfinger, Gynäkomastie, Bauchglatze, Caput medusae und Asterixis (Flapping tremor) auftreten (12, 30).

Eine wenig fortgeschrittene Fibrose geht in der Regel ohne klinische erkennbare Zeichen einher. Es besteht keine gute Korrelation zwischen klinisch erkennbaren Zeichen und dem Schweregrad einer Leberzirrhose.

1.3.1.2 *Sonographie*

Die Verdachtsdiagnose einer Leberzirrhose kann sonographisch anhand deutlicher Hinweise gestellt werden (12, 31, 32).

Zu den sonographischen Charakteristika einer Zirrhose gehören Veränderungen der Lebermorphologie wie höckerige Oberfläche; eine echoarme, inhomogene Binnenstruktur; Rarefizierung der Lebervenen, Größenänderungen wie Hypertrophie des Lobus caudatus, Hepatomegalie und Aszites. Beim Vorliegen von Aszites kann die Gallenblasenwand verdickt darstellbar sein (31).

Eine Zirrhose kann zur Portalvenenerweiterung auf einen Durchmesser $>13\text{mm}$ führen, sowie zur kongestiven Splenomegalie. Duplexsonographisch kann eine Verminderung der Flussgeschwindigkeit auf unter 15 cm/s im Pfortaderstamm messbar sein (32). (Siehe Abbildungen 2 und 3)

Die Verwendung dieser sonographischen Kriterien einer Zirrhose weisen eine hohe Spezifität (100%) auf (32) und können somit für die Diagnose einer Zirrhose genutzt werden (31). Eine knotige, unregelmäßige Oberfläche und stumpfe Ränder der Leber sind die spezifischsten Anzeichen einer Leberzirrhose in der Ultraschalluntersuchung (31).

Andererseits ist die Sensitivität niedrig (84%), d.h. beim Fehlen sonographischer Zeichen einer Leberzirrhose bei kompensierter chronischer Lebererkrankung kann eine Zirrhose dennoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden (31).

Trotz der genannten sonographischen Kriterien einer Leberzirrhose und portalen Hypertension ist der Stellenwert bei der Diagnostik der Leberzirrhose begrenzt, da diese Charakteristika erst in den Spätstadien sicher nachgewiesen werden können und eine Schweregradeinteilung der Fibrose anhand der sonographischen Kriterien nicht möglich ist (32).

<i>Abbildung 2: Ultraschallbild von einem Patienten ohne Leberzirrhose</i>	<i>Abbildung 3: Ultraschallbild von einem Patienten mit Zirrhose</i>
	
Sonographische Darstellung einer gesunden Leber. Das Lebergewebe zeigt eine homogene, echonormale Struktur. Die Leberkapsel ist glatt und gut abgrenzbar.	Sonographische Darstellung einer Leber mit Zirrhose. Erkennbar ist eine höckerige Oberfläche der Leber, eine verstärkte Inhomogenität. Die Leberkapsel ist uneben.

1.3.1.3 Serumfibrosemarker und Scores

Durch Laborparameter ist es möglich, den Grad der Leberfibrose abzuschätzen. Diese Marker reduzieren zwar die Notwendigkeit, ersetzen aber nicht eine Leberbiopsie. In der klinischen Diagnosestellung sollten sie daher im Zusammenhang mit den klinischen Daten betrachtet werden (26). Es gibt viele Laborparameter, die den Grad der Leberfibrosierung beschreiben, dabei unterscheidet man zwischen direkten und indirekten Fibrosemarkern (33).

Die indirekten Marker spiegeln Veränderungen der Leberfunktion wider. Beispiele hierfür sind der *Aspartataminotransferase to Platelet Ratio Index* (APRI) und der Fibro Test®. Der APRI Test wird anhand des GOT-Wertes und der Thrombozytenzahl berechnet. Der Fibro Test® basiert auf den Werten von Bilirubin, gamma-GT, Apolipoprotein A1 (ApoA1), Alpha-2-Makroglobulin und Haptoglobin. Die Studien, die sich auf den APRI Test konzentrierten, untersuchten hauptsächlich Patienten mit HCV-Infektion oder HCV/Humanes Immundefizienzvirus (HIV) Co-Infektion (33).

Bei Patienten mit einer nicht-alkoholischen Fettleber ist der *NAFLD fibrosis score* derzeit der am Häufigsten benutzte Score. Der *NAFLD fibrosis score* setzt sich zusammen aus den Kenngrößen Alter, Body Mass Index (BMI), Hyperglykämie, Thrombozytenzahl, Albumin-Serumkonzentration sowie die GOT/GPT-Ratio (26).

Die indirekten Marker werden von Prozessen beeinflusst, die unabhängig von einer Leberfibrose bestehen. Der APRI Test wird beispielweise durch Thrombozytopenien anderer Ursachen oder durch einer Transaminasenerhöhung bei akuten entzündlichen Lebererkrankungen beeinflusst. Die direkten Serumfibrosemarker (Biomarker) geben Auskunft über den Metabolismus der extrazellulären Matrixproteine, welche bei fibrotischen Prozessen vermehrt abgelagert werden. Dazu zählen Produkte, die bei Kollagensynthese oder -abbau, an der Matrixsynthese oder dem Abbau beteiligt sind, sowie Glykoproteine, Hyaluronsäure und Proteoglykane (33).

Tabelle 7: Indirekte Serumfibrosemarker zur Bestimmung des Leberfibrosestadiums

Name	Formel	Auswertung
APRI (26, 34)	$= \frac{GOT \text{ gemessen } \left(\frac{U}{L}\right) / GOT \text{ oberer Normwert } \left(\frac{U}{L}\right)}{Thrombozyten \left(\frac{10^9}{L}\right)} \times 100$	Score: > 1,5 → signifikante Fibrose < 0,5 → Fibrose unwahrscheinlich
Fibro Test [®] (34)	$ \begin{aligned} &= 4,467 \times \log \left(\alpha 2 \text{ Makroglobulin } \left(\frac{g}{L} \right) \right) \\ &\quad - 1,357 \times \log (Haptoglobin \left(\frac{g}{L} \right)) \\ &\quad + 1,017 \times \log (\gamma GT \left(\frac{U}{L} \right) + 0,281 \times (Alter \text{ (Jahre)}) \\ &\quad + 1,737 \times \log (Bilirubin \left(\frac{\mu mol}{L} \right)) \\ &\quad - 1,184 \left(Apolipoprotein A1 \left(\frac{g}{L} \right) \right) \\ &\quad + 0,301 \times \text{Geschlecht (0 für weibl., 1 für männl.)} \\ &\quad - 5540 \end{aligned} $	Score: 0,60 – 1 → fortgeschrittene Fibrose nach Metavir (F2, F3, F4) 0 – 0,1 → Fibrose unwahrscheinlich
NAFLD fibrosis Score (26, 35)	$ \begin{aligned} &= -1,675 + 0,037 \times Alter (Jahre) + 0,094 \times BMI \left(\frac{kg}{m^2} \right) \\ &\quad + 1,13 \times IFG / diabetes (ja = 1, nein = 0) \\ &\quad + 0,99 \times \frac{GOT}{GPT} - 0,013 \times Thrombozyten \left(\frac{10^9}{L} \right) \\ &\quad - 0,66 \times Albumin (g/dL) \end{aligned} $	Score: > 0,676 → signifikante Fibrose < - 1,455 → keine signifikante Fibrose
APRI , Aspartataminotransferase to Platelet Ratio Index, NAFLD , Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, GOT , Glutamat-Oxacelat-Transaminase, γ-GT , Gamma-Glutamyl-Transferase, GPT , Glutamat-Pyruvat-Transaminase, IFG , impaired fasting glucose, BMI , Body Mass Index		

Ein möglicher Nachteil mit Verfälschung der Messwerte ist die Beeinflussung durch extrahepatische Faktoren, wie eine Niereninsuffizienz oder eine systemische Entzündung.

Die praktischen Vorteile der Analyse von Serum-Biomarkern sind ihre einfache Anwendbarkeit, ihre gute Reproduzierbarkeit im Labor und ihre weit verbreitete Verfügbarkeit. Jedoch sind die Biomarker nicht Leber-spezifisch und ihre Ergebnisse können durch Veränderung der Clearance und Ausscheidung jedes einzelnen Parameters beeinflusst werden (26). Es treten zum Beispiel hohe Hyaluronsäure-Spiegel bei älteren Patienten mit chronisch entzündlichen Prozessen oder im postprandialen Zustand auf (26).

1.3.1.4 Transiente Elastographie (FibroScan®) - Prinzip

Die Transiente Elastographie (FibroScan® Echosens, Paris) dient zur nicht-invasiven Messung der Lebersteifigkeit bzw. Leberelastizität als Maß für die Leberfibrose und -zirrhose (36).

Das Gerät besteht aus einer Sonde, einem Monitor und einer Steuereinheit. Die Sonde enthält einen niederfrequenten mechanischen Impulsgeber (Frequenz 50 Hz), der mit einer 5-MHz-Ultraschallsonde (= Transducer) kombiniert ist (36). (Siehe Abbildungen 4 und 5)

Abbildung 4: Monitor vom FibroScan ®



Abbildung 5: Sonde des FibroScans ®



Aus dem Transducer wird ein Einzelimpuls mit einer Frequenz von 50Hz gesendet, das heißt, dass der Impuls eine Dauer von 0,025 Sekunden hat. Dieser Impuls wird mechanisch als langsame elastische Welle im Lebergewebe weitergeleitet. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Impulswelle wird durch die im Transducer integrierte Ultraschallsonde gemessen und nach der Formel $E = 3p V^2$ (siehe unten) in einen Elastizitätswert umgerechnet, der in der Einheit kPa angegeben wird (36, 37). Dieses Messprinzip beruht darauf, dass die Ausbreitungsgeschwindigkeit der elastischen Welle mit steigender Lebersteifigkeit zunimmt. Je härter das Gewebe, desto schneller die Ausbreitung des Impulses, was in höheren Messwerten resultiert (36).

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit wird umgerechnet in die Elastizität, deren Einheit Pascal (Pa) ist. Dies wird im mathematischen Zusammenhang zwischen dem Elastizitätsmodul (E), der Ausbreitungsgeschwindigkeit der elastischen Welle (V) und der Dichte des Gewebes (p), ersichtlich.

Formel zur Berechnung der Lebersteifigkeit (36):

$$E = 3p V^2$$

E= Steifigkeit in Kilo Pascal (kPa)

p = Leberdichte (kg/L)

V= Ausbreitungsgeschwindigkeit

In vielen Studien zeigte sich die Elastographie im direkten Vergleich mit der Leberbiopsie als gute Methode zur Diagnose der Leberfibrosierung (37, 38). Die Lebersteifigkeitsmessungen, welche Werte zwischen 1,5 kPa und 75 kPa annehmen können, korrelierten mit den histologischen Fibrose-Scores. Doch abhängig von der unterschiedlichen Ätiologie der chronischen Lebererkrankung, der Sensitivität und der Spezifität jeder Studie, variieren die Grenzwerte (Cut-off-Werte). (Siehe Tabelle 8)

Tabelle 8: Verschiedene Grenzwerte der transienten Elastographie für das Vorliegen einer signifikanten Fibrose und Zirrhose

Autor und publiziertes Jahr	Grenzwert für		Ätiologie der Lebererkrankungen
	Signifikante Fibrose (kPa)	Zirrhose (kPa)	
Fraquelli et al. 2007 (39)	7.9	11.9	HCV, HBV, NASH, Alkoholbedingt, andere
Ganne-Carrie et al. 2006 (40)		14.6	Alkoholbedingt, HCV, HBV, Hämochromatose, NASH, andere
De Ledingham et al. 2006 (41)	4.5	11.8	HCV mit HIV-Koinfektion
Gomez-Dominguez et al. 2006 (42)	4	16	HCV, PBC, Autoimmunhepatitis, alkoholbedingt, idiopathisch
Carrion et al. 2006 (43)	8.5	12.5	HCV nach Lebertransplantation
Corpechot et al. 2006 (44)	7.3	17.3	PBC, PSC
Foucher et al. 2006 (45)	7.2	17.6	HCV, HBV, Alkoholbedingt, NASH, Hämochromatose, andere
Castera et al. 2005 (46)	7.1	12.5	HCV
Ziol et al. 2005 (47)	8.7	14.5	HCV
HCV , Hepatitis C Virus; HBV , Hepatitis B Virus; NASH , Nicht-alkoholische Steatohepatitis; HIV , Humanes Immundefizienz Virus; PBC , Primär biliäre Cholangitis; PSC , Primär sklerosierende Cholangitis.			

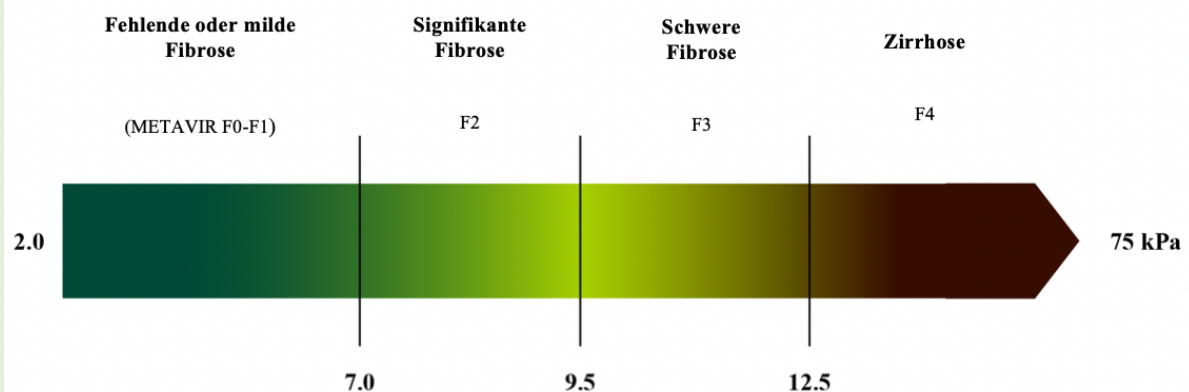
Die Ergebnisse der meisten Studien beziehen sich auf Patienten mit einer chronischen Hepatitis C-Infektion, bei denen die Messergebnisse mit einer Biopsie und Serummarkern verglichen wurden. Die Kombination von Elastographie mit Serummarkern erhöht so die diagnostische Genauigkeit und kann dazu benutzt werden, bei den meisten Patienten mit chronischer Hepatitis C eine Leberbiopsie zu vermeiden (48).

In der Studie von *Corpechot et al.* beziehen sich die Schwellenwerte auf Patienten mit Primär sklerosierender Cholangitis (PSC) und Primär biliärer Cholangitis (Zirrhose) (PBC) (48).

In der Metaanalyse von *Friedrich-Rust et al.*, wurde ein optimaler Cut-off-Wert von $> 7,65$ kPa für das Vorliegen einer signifikanten Fibrose und von $> 13,01$ kPa für das Vorliegen einer Zirrhose ermittelt (37).

Castera et al. (48) empfiehlt zur Interpretation der transienten Elastographie im klinischen Alltag die in Abbildung 6 aufgeführten Grenzwerte.

Abbildung 6 in Anlehnung nach (48): Lebersteifigkeitsgrenzen bei chronischen Lebererkrankungen



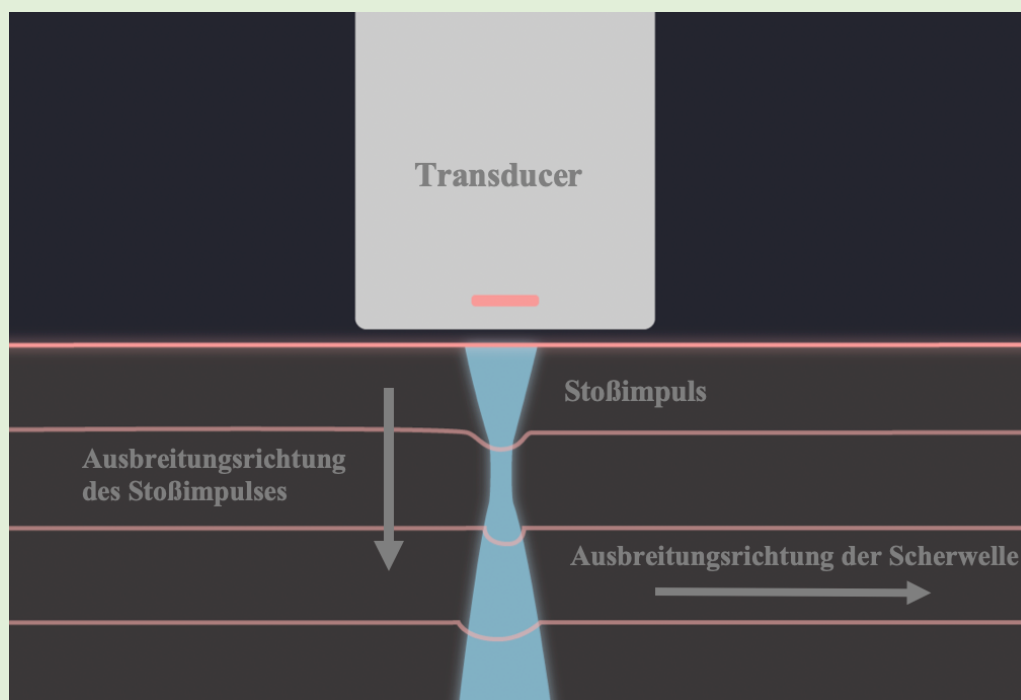
Werte im Bereich zwischen 2,5 kPa und 7 kPa sprechen demnach für eine fehlende oder allenfalls milde Fibrose, während bei Werten über 12,5 kPa eine Zirrhose wahrscheinlich vorliegt (48).

1.3.1.5 Shear Wave Elastographie - Prinzip

Die Shear Wave Elastographie (SWE) ist ein relativ neues Verfahren von Toshiba Medical Systems Corporation Canon für die Beurteilung der elastischen Eigenschaft der Leber, welches erstmals im Ultraschallsystem Aplio 500 implementiert ist. Das Prinzip beruht auf der Messung der Geschwindigkeit mit der sich Scherwellen in der Leber ausbreiten (49).

SWE basiert auf eine durch den Ultraschall induzierte Kraft, die einen Stoßimpuls erzeugt, welcher das Gewebe minimal komprimiert. Dadurch entstehen auf beiden Seiten des Brennpunkts eine Scherwellenfront, die sich senkrecht zum Stoßimpuls und somit parallel zur Hautoberfläche des Patienten im Gewebe ausbreitet (49, 50). (Siehe Abbildung 7)

Abbildung 7 in Anlehnung nach (49): Ein Teil des Lebergewebes wird durch den Stoßimpuls verformt. Die Kompression des Gewebes induziert die Scherwellen



Die Scherwellengeschwindigkeit ist abhängig von der Steifigkeit des Gewebes und liegt zwischen 1 bis 10 m/s. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit (c_t) hängt mathematisch vom Elastizitätsmodul/Young-Modul (E) ab (50):

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

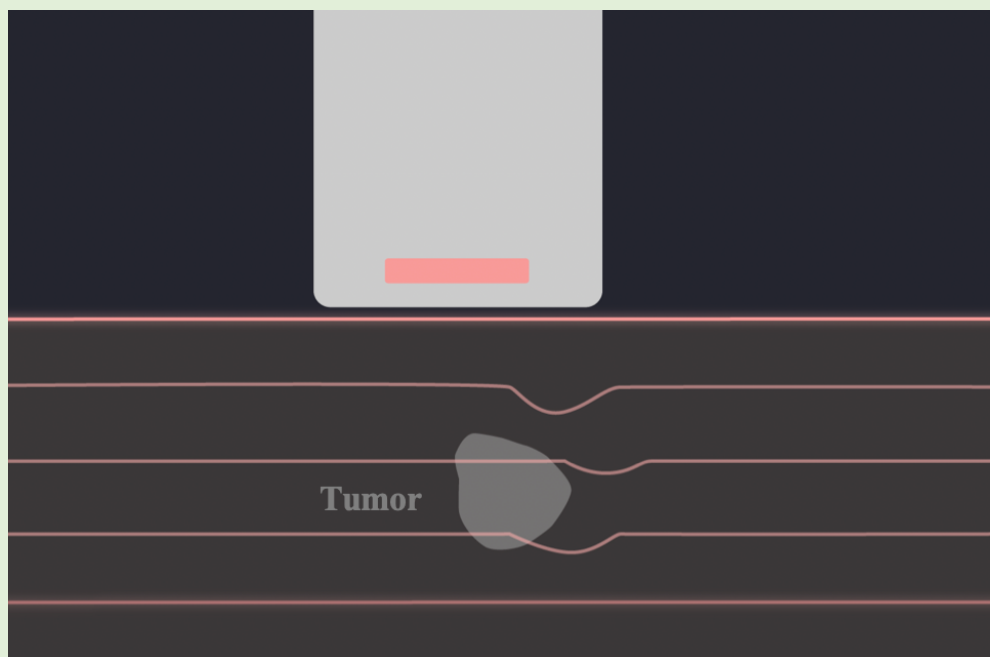
E = Elastizitätsmodul in Pascal (Pa)

ρ = Leberdichte (kg/L)

c_t = Scherwellengeschwindigkeit

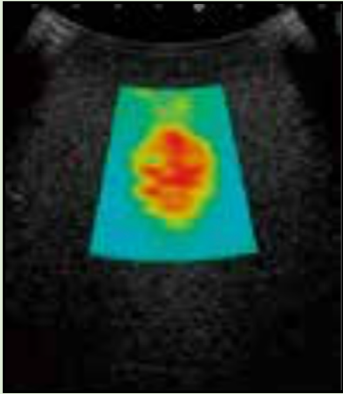
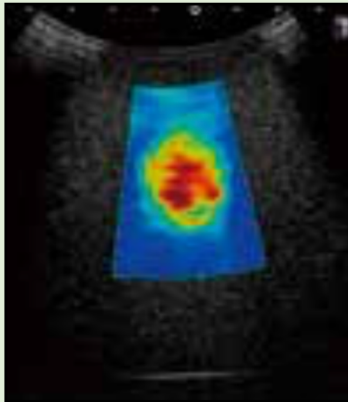
Durch die Verwendung des Ultraschallsystems lässt sich die Gewebsteifigkeit basierend auf der Geschwindigkeit, mit der sich die Welle ausbreitet, erfassen. Je härter das Gewebe, desto schneller breiten sich die Scherwellen aus und desto höher ist das Elastizitätsmodul bzw. die Steifigkeit (49, 50). (Siehe Abbildung 8)

Abbildung 8 in Anlehnung nach (49): Die Ausbreitungsgeschwindigkeit ist bei einem Hindernis, wie z.B. bei einem Tumor, höher



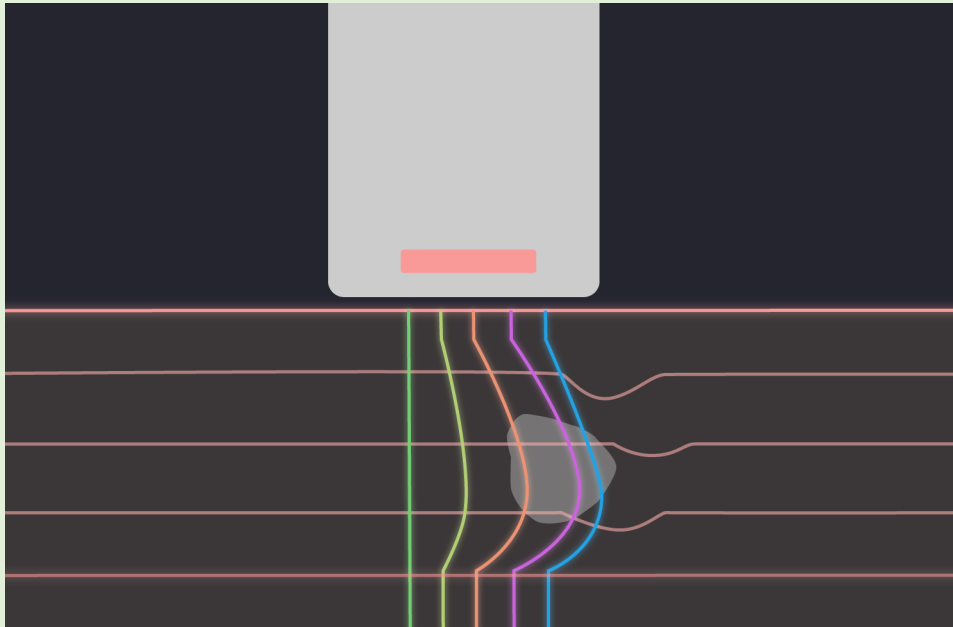
Im Ultraschallgerät Toshiba Aplio 500 kann zwischen drei Modi umgeschaltet werden: (1) in den Geschwindigkeits-Modus, in dem die ortsbezogene Ausbreitungsgeschwindigkeit (m/s) farbkodiert dargestellt wird, (2) in den Elastizitäts-Modus, in dem der ortsgebundene Elastizitätswert (kPa) wiedergegeben wird und (3) in den Propagations-Modus (Ankunftszeit Kontourlinien) (49). (Siehe Abbildung 9)

Abbildung 9 aus (49). Abgedruckt mit freundlicher Genehmigung von Canon Medical Systems GmbH

A) Geschwindigkeits-Modus	B) Elastizität-Modus	C) Propagations-Modus
		

Der Propagations-Modus gibt die Ankunftszeit der Scherwellen als Linien wieder. Mit diesem Modus ist es möglich, die Qualität der Messung zu erfassen, sowie zu beobachten, ob sich die Scherwellen Artefakt-frei durch das Gewebe ausbreiten (49, 50). In homogenem Gewebe ändert sich die Scherwellengeschwindigkeit nicht, woraus im Propagationsmodus gerade Linien resultieren und die Abstände zwischen den Konturlinien konstant sind. In Bereichen, in denen die Linien konstant und parallel verlaufen, ist die Zuverlässigkeit der erhaltenen Werte hoch. Sind die Linien verzerrt und nicht parallel zueinander, ist die Zuverlässigkeit der Messung gering (49, 50). Befindet sich in der Leber eine Raumforderung mit erhöhter Steifigkeit (Festigkeit) im Bereich des Messfeldes, breiten sich in diesem Bereich die Scherwellen schneller aus und die Abstände zwischen den Konturlinien verbreitern sich (49, 50). (Siehe Abbildung 10)

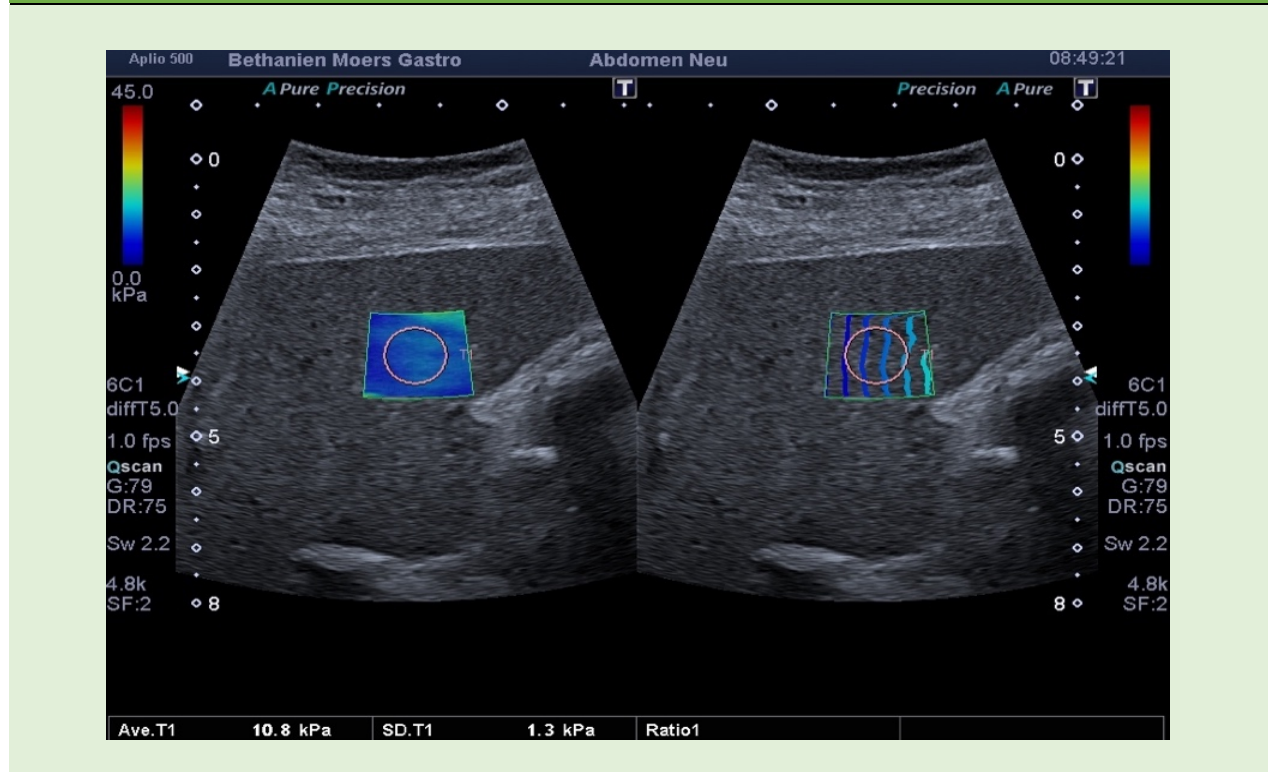
Abbildung 10 in Anlehnung nach (49): Die Ausbreitungslinien sind „Momentanaufnahmen“ der Scherwellenbewegung, die sich über die Zeit durch das Gewebe ausbreiten



Im Zwei-Fenster-Modus des Ultraschallgeräts Aplio 500 bzw. Aplio i800, kann der Propagations-Modus als visuelle Hilfe verwendet werden, um die Qualität der Datenerfassung zu beurteilen (Siehe Abbildung 11). Um die Messwerte zu bestimmen, wird ein Messbereich (ROI/Region of Interest) innerhalb des Messfenster platziert. In der ROI wird der Mittelwert aller Bildpixel für die Ausbreitungsgeschwindigkeit (m/s) gemessen und daraus die Elastizität in der Einheit Pascal (Pa) ermittelt. Die ROI ist kreisrund und hat einen definierten Durchmesser von 10 mm (unter Berücksichtigung des Zoomfaktors).

Die Ultraschallgeräte Aplio 500 bis Aplio i900 bieten mit dem SWE-Modul die Option, im "Continous"- Modus (One Shot Off) oder im "One-Shot"-Modus (One Shot On) zu arbeiten. Im One-Shot-Modus ist die SWE-Bildqualität höher (49). Im Continous-Mode können hingegen Bereiche besser bewertet werden, die durch Herzenkontraktionen zusätzlichen Bewegungsartefakten unterliegen (49), was insbesondere den linken Leberlappen betrifft.

Abbildung 11: Zwei-Fenster-Modus mit Elastizität- und Propagationsmodus. Die nahezu parallel verlaufenden Propagationswellen zeigen an, dass die Messung eine hohe Qualität aufweist und ein Areal mit homogener Lebertextur vorliegt.



1.3.2 Invasive Verfahren

1.3.2.1 Leberbiopsie

Da die Leberfibrose und -zirrhose durch Veränderungen der extrazellulären Matrix und Ablagerung von Kollagen, Proteoglykanen und Glykoproteinen definiert ist, kann die Diagnose anhand einer morphologisch-histologischen Untersuchung des Lebergewebes erstellt werden. Die Leberbiopsie mit histologischer Beurteilung gilt als diagnostischer Goldstandard zum Nachweis der Fibrose sowie zur Beurteilung des Ausmaßes der Leberzirrhose (48, 51). Es dient der Diagnosestellung, dem Staging, der Abschätzung der Prognose oder der Therapieentscheidung bei einer Lebererkrankung (51, 52). Die Leberbiopsie bestätigt oder widerlegt den Verdacht auf eine Leberzirrhose, der sich auf die klinischen und laborchemischen Befunde sowie die sonographischen Ergebnisse gründet. Zudem liefert die Histologie wertvolle Informationen bezüglich Prognose, der

Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen und liefert eine Grundlage für therapeutische Entscheidungen (51).

Eine Gewebsgewinnung ist besonders hilfreich bei Patienten mit unklaren Leberwerterhöhungen. Es kann zum Beispiel helfen, zwischen einer Autoimmunhepatitis oder einer nicht alkoholischen Fettlebererkrankung bei einem adipösen Patienten mit erhöhten Spiegel von GPT und erhöhter Immunglobulin G-Konzentration zu unterscheiden (52). Bei Patienten, bei denen die serologischen Tests auf eine bestimmte Erkrankung hinweisen oder bei Patienten mit systemischen Erkrankungen, an denen die Leber beteiligt sein könnte, kann die Histologie diagnostisch hilfreich sein. Beispiele umfassen Erbkrankheiten wie die Wilson-Krankheit oder den alpha-1-Antitrypsin-Mangel (52).

Bei der Wilson-Krankheit, die sich häufig mit neurologischen Symptomen manifestiert, kann durch die Leberbiopsie das Ausmaß der Kupferablagerung in der Leber festgestellt und es kann der Grad der Leberschädigung beurteilt werden.

Beim alpha-1-Antitrypsinmangel wird die Biopsie genutzt, das Ausmaß der Ablagerungen des Proteins alpha-1-Antitrypsin in der Leber zu bestimmen. (Siehe Tabelle 9)

Unter den Methoden zur Gewinnung einer Gewebprobe finden sich die sonographisch gestützte transkutane Punktion (Menghini-Punktion), eine durch Computertomographie (CT) gesteuerte Punktion, eine (mini)laparoskopisch gewonnene Biopsie oder eine im Rahmen einer Operation gewonnene Biopsie (51).

Tabelle 9: Allgemeine Indikationen zur Leberbiopsie nach (51, 52)

Diagnose und Staging von alkoholbedingten Lebererkrankungen, nicht-alkoholischer Steatohepatitis oder Autoimmunhepatitis
Grading und Staging von chronischer Hepatitis C oder chronischer Hepatitis B
Diagnose von Morbus Wilson mit quantitativer Bestimmung des Kupferspiegels
Diagnose von Hämochromatose mit quantitativer Eisen-Bestimmung
Beurteilung cholestatischer Lebererkrankungen (PBC und PSC)
Beurteilung einer Raumforderung der Leber (z.B bei Verdacht auf HCC, CCC, Metastase)
Beurteilung des Leberstatus nach Lebertransplantation
Beurteilung des Leberstatus des Donors vor Lebertransplantation
Diagnostik eines Leberversagens unklarer Ätiologie
Diagnostik bei unklarer Lebererkrankungen
Fieber unbekannter Herkunft
HCC , Hepatozelluläres Karzinom; CCC , Cholangiozelluläres Karzinom, PBC , Primär biliäre Cholangitis; PSC , Primär sklerosierende Cholangitis

1.4 Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel dieser experimentellen, klinischen Studie ist die Ermittlung der Wertigkeit der Scherwellenelastographie zur Beurteilung des Stadiums der Fibrose / Zirrhose. Folgende Kernpunkte sind zu erarbeiten:

- a) Herstellung einer Korrelation zwischen Histologie von Leberproben und Shear Wave Elastographie
- b) Ermittlung von Schwellenwerten der Shear Wave Elastographie zur Diskriminierung der Fibrosegrade
- c) Überprüfung der Wertigkeit der Shear Wave Elastographie im Vergleich zur transienten Elastographie (FibroScan®)

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienpopulation

Die Patientenauswahl erfolgte prospektiv im Zeitraum von März 2016 bis Juni 2018. In den Zeitraum sind 214 Patienten untersucht worden. Die Patienten befanden sich ambulant oder stationär in der Medizinischen Klinik I des Krankenhaus Bethanien Moers. Die Indikation sowohl zur Elastographie und Shear-Wave-Untersuchung wurde von den behandelnden Ärzten gestellt. Diese Patienten wurden zusätzlich mit Sonographie sowie laborchemisch untersucht. Es wurden auch 34 Patienten mit der Indikation zur Leberbiopsie herangezogen, sowie Patienten ohne Lebererkrankung.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie waren wie folgt festgelegt:

In der Studie wurden leberkranke und anamnestisch lebergesunde Probanden miteinbezogen.

Zu den Ausschlusskriterien für die Teilnahme von Probanden an dieser Studie gehörten Adipositas (BMI über 28 kg/m²), das Vorhandensein von Aszites, technisch nicht erfolgreiche Messergebnisse in einer der beiden Untersuchungsverfahren (FibroScan® oder Shear Wave Elastographie), Schwangerschaft, die nicht eingehaltene Nüchtern-Periode von mindestens zwei Stunden, sowie eine nicht erfüllte Erfolgsrate in der Transienten Elastographie von > 60%.

Insgesamt mussten 44 Patienten wegen dieser Kriterien ausgeschlossen werden.

2.3 Ethikvotum

Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universitätsklinik Düsseldorf geprüft. Die Studie wurde unter der Nummer 5939 zugestimmt.

2.4 Einverständnis- und Datenerhebung

Vor der Datenerhebung und Ultraschalluntersuchung wurde jeder Patient über das Ziel der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt. Ebenfalls wurden systematisch Daten durch einen Fragebogen (siehe Abbildung 12) mit Angaben zur Person, Gewicht, Nüchternheitszustand, Vorerkrankungen und Medikamentenanamnese erhoben. Zudem wurde zu jedem Patienten die vorhandenen Leber- sowie Choleastaseparameter nach Recherche im medizinischen Dokumentationssystem des Bethanien Krankenhaus (ORBIS von Agfa / Dedalus Health Care) erhoben.

Die Patienten unterzeichneten die Einwilligungserklärung für die Studienteilnahme. Ebenfalls wurde Ihnen ein Handout mit Informationen zur Studienteilnahme ausgehändigt.

Für jeden Patienten bestand jederzeit die Möglichkeit, die Teilnahme an der Studie zu beenden.

Abbildung 12: Anamnesebogen der Studie

Fragebogen Leber-Studie			
Name, Vorname _____	ID: _____		
Geschlecht: Weiblich ☐ Männlich ☐			
Alter/Geburtsdatum: _____			
Gewicht: _____ kg Größe: _____ m BMI: _____			
1. Leiden Sie an einer Lebererkrankung? Ja ☐ Nein ☐			
Falls ja, welche:			
Nicht alkoholische Fettleber Alkoholische Fettleber Chronische Hepatitis C Chronische Hepatitis B Autoimmunhepatitis Primär Billiäre Cholangitis (PBC) Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC) Toxische Lebererkrankung Hämochromatose M. Wilson Leberzirrhose Metastasen Andere: _____			
2. Bestehen Begleiterkrankungen? Ja ☐ Nein ☐			
Falls ja, welche: _____			
3. Welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig ein? _____			
4. Trinken Sie Alkohol? Ja ☐ Nein ☐			
Falls ja, wie viel und wie häufig: _____			
5. Rauchen Sie? Ja ☐ Nein ☐			
Falls ja, wieviel: _____			
6. Haben Sie Allergien? Ja ☐ Nein ☐			
Falls ja, gegen was: _____			
7. Besteht eine Krebserkrankung? Ja ☐ Nein ☐			
Falls ja, welche: _____			
8. Gibt es Lebererkrankungen in ihrer Familie? Ja ☐ Nein ☐			
Falls ja, welche: _____			
9. Vor wieviel Stunden haben Sie zuletzt gegessen? _____			
10. Aktuelle Leberwerte			
GOT/ASAT: _____ U/l		GGT: _____ U/l	
GPT/ALAT: _____ U/l		AP: _____ U/l	
Bilirubin: _____ mg/dl			

2.5 Lebersteifigkeitsmessungen

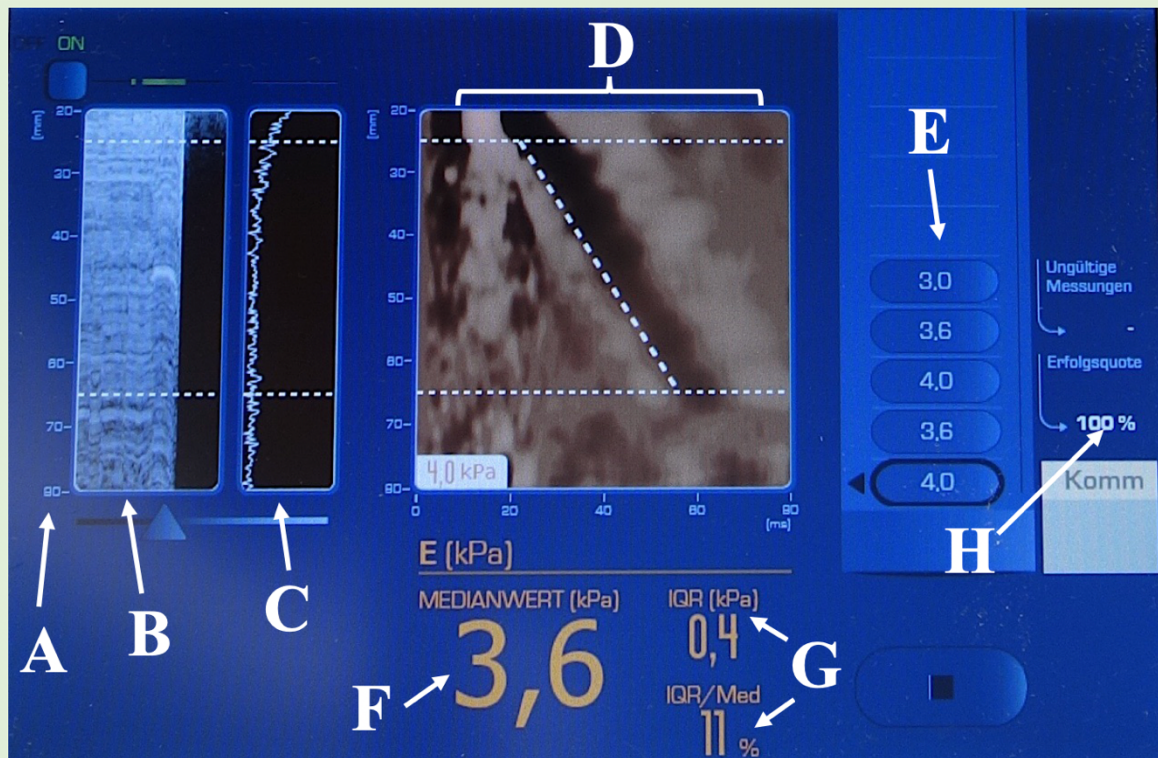
2.5.1 Transiente Elastographie (FibroScan®)

2.5.1.1 *Ablauf der Untersuchungen*

Die Patienten befanden sich während der Untersuchung mit freiem Abdomen in Rückenlage, der rechte Arm wurde hinter dem Kopf gelagert. Mittels eines Ultraschallgerätes wurde vom Untersucher im rechten Leberlappen im B-Bild-Modus ein 6 cm breites, passendes Areal, frei von großen Gefäßstrukturen, erfasst. Danach wurde der Messkopf der FibroScan – Messsonde mit Gel versehen und auf die Haut, senkrecht zur Körperoberfläche über diesem Areal aufgesetzt. Die korrekte Lage wurde mit Hilfe der M-Mode (Time-Motion-Mode) -Technik kontrolliert, damit Fehlmessungen wegen falscher Lage, z.B. über Lunge, Knochen oder großen Gefäßen der Leber erkannt und verhindert wurden. Der Patient wurde aufgefordert, die Atmung anzuhalten. In der kurzen Apnoe-Phase wurde jeweils eine Messung durchgeführt, die eine Sekunde dauerte. Es wurden insgesamt zehn valide Messungen durchgeführt, zwischen den Messungen konnte der Patient atmen. Von den 10 Messungen wurde der Median geräteseitig errechnet. (Siehe Abbildung 13)

Messungen, bei denen die mechanische Impulswelle mit dem internen Ultraschall nicht erfasst werden konnten, bei denen also keine Geschwindigkeit und somit keine Elastizität angegeben werden konnten, wurden im Median nicht mitbewertet. Sie wurden als nicht-valide Messung jedoch mitgezählt.

Abbildung 13: Darstellung einer FibroScan® Messung auf dem Monitor bei 3,6 kPa



- A) Untersuchungstiefe in mm
- B) TM-Modus im Ultraschallbild (Time-Motion-Modus)
- C) Amplitude (A)- Modus im Ultraschall
- D) Elastogramm mit Tiefenangabe (in mm in der y-Achse) und Zeitachse (in ms in der x-Achse)
- E) Liste der einzelnen Elastizitätsmodul-Messungen
- F) Ermittelter Median
- G) Qualitätsparameter IQR= Interquartilbereich, IQR/Med = IQR/ Median
- H) % -Anteil der erfolgreichen Messungen

Die Elastizität wurde in einem Gewebszylinder von 4 cm Länge und 1 cm Breite, der sich 2-6 cm unter der Hautoberfläche befindet, gemessen (48). Aus der Ausbreitungsgeschwindigkeit wurde nach der Formel $E = 3\rho V^2$ die Elastizität der Leber berechnet. War die Thoraxwand dicker als 2 cm, war eine Messung nicht möglich, was insbesondere bei adipösen Patienten die Erfolgsquote der Untersuchung verringerte.

E = Steifigkeit

ρ = Leberdichte

V = Ausbreitungsgeschwindigkeit

2.5.1.2 Qualitätskriterien

Um eine bestmögliche Qualität der Messwerte zu gewährleisten, wurden drei Validitätskriterien für die Lebersteifigkeitsmessung festgelegt (48):

- Pro Patienten sollten 10 erfolgreiche Messungen durchgeführt werden.
- Eine Erfolgsrate von über 60% musste erzielt werden. Die Erfolgsquote ("success rate") ist das Verhältnis zwischen Anzahl der erfolgreichen Messungen zu der Gesamtzahl der durchgeführten Messungen.
- Der Interquartilbereich (IQR) spiegelt die Variabilität der validen Messungen wider und sollte unter 30% des medianen Messwertes liegen. Der IQR beschreibt das Intervall, in dem 50% der Ergebnisse liegen, d.h. in dem die mittleren 50% der Ergebnisse liegen, wenn diese der Höhe nach sortiert werden. Das Verhältniss IQR/Med, das den IQR in Relation zum Median setzt, wird als Maß für die relative Streuung der Daten verwendet und gibt an, wie stark die mittleren 50% der Daten um den Median verteilt sind.

2.5.2 Shear Wave Elastographie (Toshiba/Canon)

2.5.2.1 Ablauf der Untersuchungen

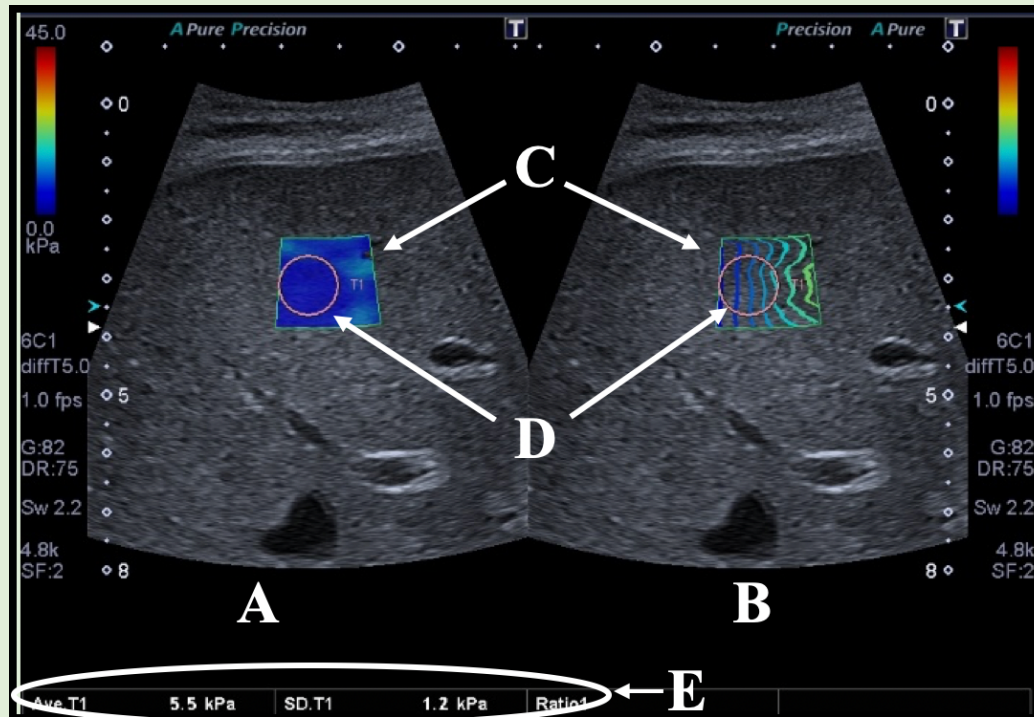
Während der Untersuchung befanden sich die Patienten mit freiem Abdomen in Rückenlage und mit dem rechten Arm hinter dem Kopf. Die Ultraschallsonde wurde unter Verwendung eines Ultraschallgels senkrecht auf einem rechten Interkostalraum parallel zu den Rippen platziert. Die Leber wurde im B-Modus eingestellt.

Anschließend wurde in dem SWE-zwei-Fenster-Modus gewechselt. Das Messfenster wurde in einem Bereich ca. 1 cm unterhalb der Leberkapsel in eine Region frei von Gefäßen und etwaiger Läsionen (Zysten, Kalzifikationen etc.) platziert, um eine ungestörte Ausbreitung der Scherwellen gewährleisten zu können (53). Das Messfenster hatte eine Größe von 1,5 x 1,5cm. (Siehe Abbildung 14, C)

Im Anschluss wurde der Continuous-Mode aktiviert und der Patient gebeten, die Atmung kurz anzuhalten, bis die Konturlinien im Propagations-Modus parallel verlaufen. Danach wurde mit der "Freeze"-Taste der Bildschirm eingefroren und die ROI innerhalb des Messfensters in dem Bereich platziert, in dem die Propagationswellen maximal parallel verlaufen. Durch die Software des Ultraschallgeräts werden die im ROI gemessenen Scherwellengeschwindigkeiten der einzelnen Pixel ermittelt und einen Elastizitätswert umgerechnet. Die Standardabweichung der Geschwindigkeiten bzw. Elastizitäten wurden ebenfalls berechnet und als Messwerte mit angegeben.

Der Messvorgang wurde standardmäßig zehnmal für eine vollständige Untersuchung durchgeführt. (Siehe Abbildung 14)

Abbildung 14: Darstellung einer Shear-Wave-Messung mit dem SWE-Modul des Ultraschallgeräts Aplio 500 von Toshiba



- A) Elastizitäts-Modus
- B) Propagations-Modus
- C) Messfenster
- D) ROI
- E) Ergebnisse der Messung

2.6 Histologie

2.6.1 Indikationen und Durchführung

Die Indikation zur Leberbiopsie wurde von den behandelten Ärzten gestellt. (siehe Tabelle 10)

Die Methode zur Gewinnung einer Gewebeprobe wurde mittels transkutaner Punktion mit einer Trucut- Biopsie mit der Verwendung einer 16G- Nadel.

Die Patienten befanden sich nüchtern, auf Rückenlage. Nach Sonographischer Kontrolle wurde die Biopsie-Stelle in einem Bereich der Leber ausgewählt, der möglichst frei von Gefäßen war.

Der Patient wurde gebeten die Atmung während der Punktion kurz anzuhalten.

Nach der Intervention lag der Patienten für 4 Stunden in Rückenlage mit einem Sandsack auf der Punktionsstelle.

Die Gewebeprobe wurde am selben Tag an das entsprechende Institut für Pathologie versandt.

Tabelle 10: Indikationen zur Leberbiopsie

Verdacht auf HCC- Rezidiv
Unklare Transaminaseerhöhung
Verdacht auf medikamentös-toxische Leberschädigung
Verdacht auf Autoimmunhepatitis
Tumorverdacht / Primärer Tumor
Leberzirrhose unklarer Ätiologie
Verdacht auf Metastase
Verdacht auf Hämochromatose
HCC, Hepatozelluläres Karzinom

2.7 Datenauswertung

Die Ergebnisse wurden in Microsoft Excel dokumentiert. Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Programm IBM SPSS Statistics (Version 26) verwendet.

In der deskriptiven Statistik dieser Arbeit wurde der Mittelwert, die Standardabweichung, das Minimum und das Maximum beschrieben.

Um die Korrelation der Elastizitätswerte zwischen des FibroScans® und der Shear Wave Elastographie zu analysieren, wurde der Pearson-Test angewendet. Der Korrelationskoeffizient kann zwischen -1 und +1 liegen. Werte nahe +1 bzw. -1 deuten auf eine starke lineare Beziehung hin.

Unterschiede wurden als statistisch signifikant angesehen, wenn der Wahrscheinlichkeitswert $p < 0,01$ betrug, wobei das Signifikanzniveau auf $\alpha = 0,01$ festgelegt wurde.

Zur Darstellung von Cut-off-Werten und diagnostischer Genauigkeit wurden zwei *Receiver Operating Characteristic* (ROC)-Kurven für die SWE-Werte ermittelt. Eine ROC-Kurve stellt die Sensitivität (S_n) gegenüber 1- Spezifität (S_p) für alle möglichen Grenzwerte dar. Zur Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit wurde die Fläche unter der Kurve/AUROC (Area under the receiver operating characteristics curve) mit 95% Konfidenzintervall (KI) betrachtet, wobei Werte nahe 1 für eine hohe Genauigkeit sprechen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

3.1.1 Geschlecht, Alter und BMI

Im Untersuchungszeitraum nahmen insgesamt 214 Patienten an der Studie teil. Es mussten 44 der Teilnehmer wegen nicht erfüllter Kriterien ausgeschlossen werden. Hierbei hatten 4 Studienteilnehmer Aszites, 8 hatten einen BMI $>28 \text{ kg/m}^2$, 12 wiesen keinen Shear Wave- und 9 wiesen keinen FibroScan®-Datensatz auf. Bei 11 Studienteilnehmern konnte die geforderte Erfolgsrate im FibroScan® von $>60 \%$ nicht erzielt werden.

Von Seiten der Patienten gab es keine Ablehnung der Studie.

Von den Teilnehmern waren 77 Frauen (45,3%) und 93 (54,7%) Männer. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug 66 Jahre und das der Männer 61 Jahre. Der BMI- Mittelwert der Frauen lag bei $23,52 \text{ kg/m}^2$, der BMI-Mittelwert der Männer bei $23,68 \text{ kg/m}^2$.

Eine Übersicht dieser Daten ist den Tabellen 11, und 12 zu entnehmen.

Tabelle 11: Geschlecht und Alter (Jahre) der in den Auswertungen aufgenommenen Patienten

	Gesamt	Frauen	Männer
Anzahl	170	77	93
Prozent (%)	100	45,3	54,7
Alter (MW $\pm$ SD)	$63,2 \pm 16,1$	$66,3 \pm 16,5$	$60,6 \pm 15,3$
MW , Mittelwert; SD , Standardabweichung			

Tabelle 12: BMI (kg/m^2) der untersuchten Patienten

	Gesamt	Frauen	Männer
Anzahl	170	77	93
BMI (MW $\pm$ SD)	$23,61 \pm 2,14$	$23,52 \pm 2,23$	$23,68 \pm 2,07$
BMI-Minimum	15,90	15,90	17,00
BMI-Maximum	27,40	27,30	27,40

3.1.2 Verteilung der Diagnosen

Von den 170 in den Auswertungen eingeschlossenen Patienten war zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 67 Patienten (39,4%) keine Lebererkrankung bekannt. 34 (20%) hatten eine Steatosis hepatis, 24 (14,1%) eine Zirrhose unterschiedlicher Ätiologie, 9 (5,3%) eine nicht-alkoholische Steatohepatitis/NASH, 3 (5,3%) eine äthyltoxische Steatohepatitis/ASH, 2 (1,2%) eine chronische Hepatitis B Virus Infektion, 1 (0,6%) hatte eine chronische Hepatitis C Virus Infektion, 3 (1,8%) hatten einen toxischen Leberschaden, 14 (8,3%) ein Malignom der Leber (Hepatozelluläres Karzinom, Cholangiozelluläres Karzinom oder Lebermetastasen). 9 (5,3%) hatten eine seltene Lebererkrankungen wie z.B. eine Hämochromatose, einen alpha-1-Antitrypsinmangel, eine primär sklerosierende Cholangitis, primär biliäre Cholangitis, eine Autoimmunhepatitis oder eine IgG4-assoziierte Autoimmunchoangiopathie. 5 (3%) Patienten hatten unterschiedliche Erkrankungen der Leber wie chronische Stauung, Narbengewebe nach einem früheren Leberabszess, Transaminaseerhöhung unklarer Ätiologie oder cholestatische Hepatopathie unklarer Ätiologie. (Siehe Tabelle 13)

Tabelle 13: Verteilung der Diagnosen

Diagnose	Fallzahl (n=170)	Prozent (%)
Patient ohne bekannte Lebererkrankung	67	39,41
Fettlebererkrankung (Steatosis hepatis, NASH, ASH)	46	27,06
Zirrhose unterschiedlicher Ätiologie	24	14,12
Patient mit Malignom der Leber (CCC, HCC, Metastasen)	14	8,24
Autoimmunerkrankungen (AIH, AIC, PSC, PBC)	5	2,94
Chronische Virushepatitiden (HBV, HCV)	3	1,76
Genetische Erkrankungen (Hämochromatose Alpha-1-Antitrypsinmangel)	3	1,76
Toxische Leberparenchymschäden	3	1,76
Andere	5	2,95
NASH , Nicht-alkoholische Steatohepatitis; ASH , alkoholische Steatohepatitis; CCC , Cholangiozelluläres Karzinom; HCC , Hepatozelluläres Karzinom; AIH , Autoimmunhepatitis; AIC , Autoimmunchoangiopathie; PBC , Primär Biliäre Cholangitis; PSC , Primär Sklerosierende Cholangitis; HBV , Hepatitis B Virus Infektion; HCV , Hepatitis C Virus Infektion; Andere , Z.n. Leberabszess, Stauungsleber, Transaminaseerhöhung unkl. Ätiologie, cholestatische Hepatopathie unklarer Ätiologie		

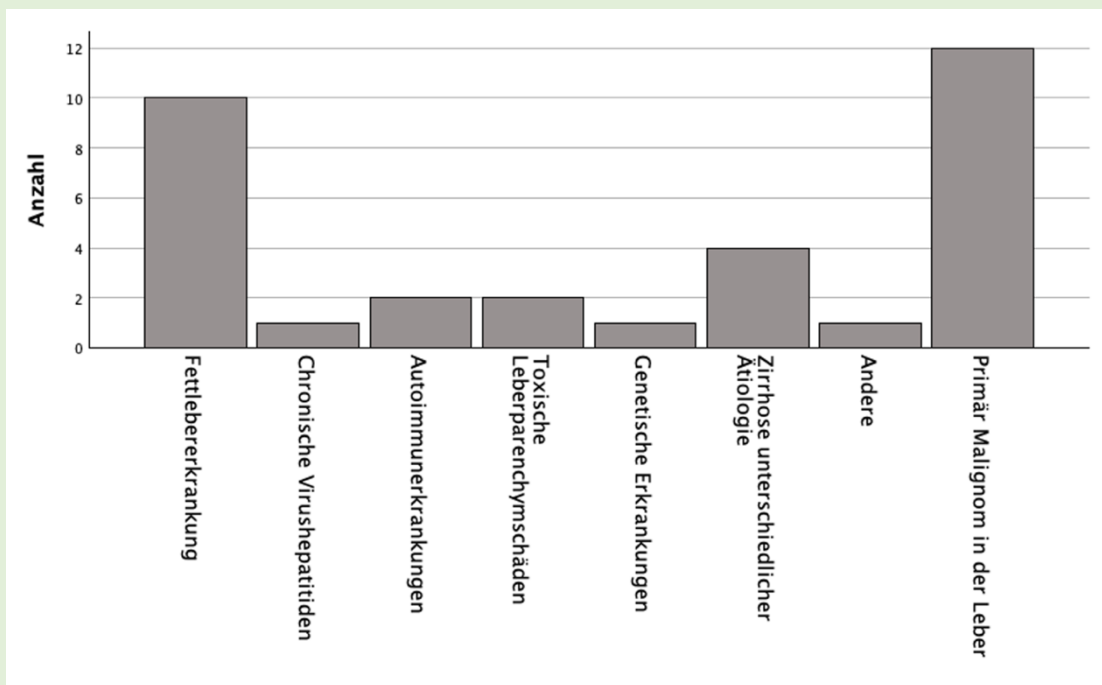
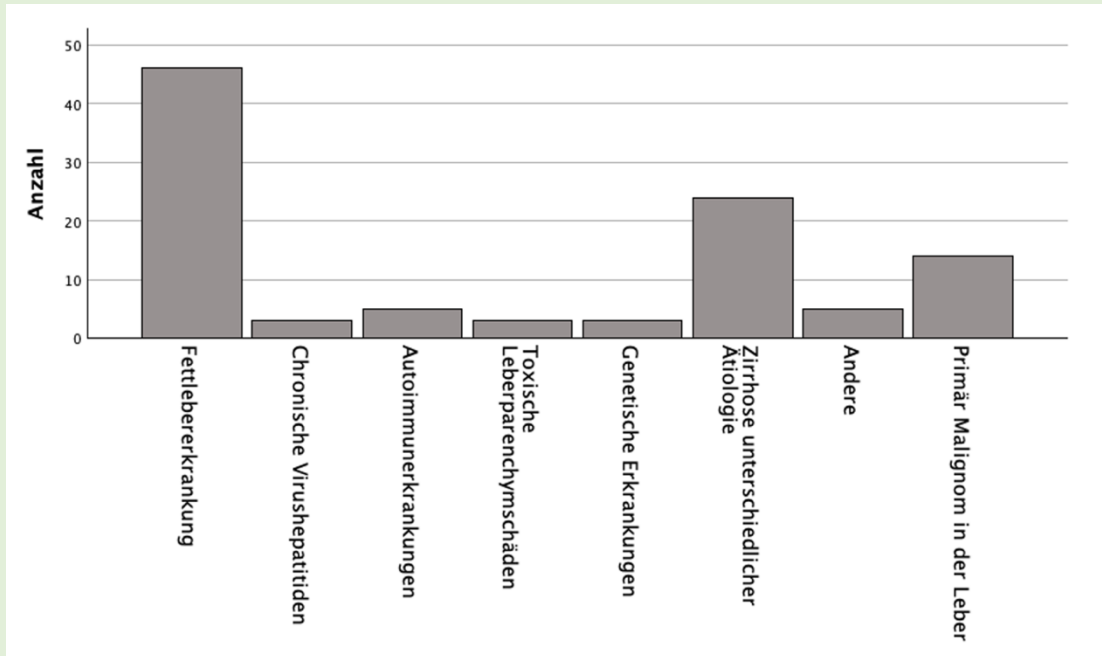
Die Verteilung der Diagnosen ist in Abbildung 15 dargestellt.

33 Patienten sind biopsiert worden. Davon sind 10 (30,3%) mit einer Fettlebererkrankung diagnostiziert worden. 12 (36,4%) hatten primär ein Malignom in der Leber, 4 (12,2%) eine Zirrhose unterschiedlicher Ätiologie, 2 (6,1%) eine Autoimmunerkrankung, 2 (6,1%) einen toxischen Leberparenchymschaden. 3 (9,1%) hatten eine genetische Erkrankung, eine chronische Virushepatitis oder einen Z.n. Leberabszess. (Siehe Tabelle 14 und Abbildung 16)

Tabelle 14: Verteilung der Diagnosen der biopsierten Patienten

Diagnose	Fallzahl (n=33)	Prozent (%)
Fettlebererkrankung	10	30,3
Zirrhose unterschiedlicher Ätiologie	4	12,1
Patient mit primär Malignom in der Leber	12	36,4
Autoimmunerkrankung	2	6,1
Toxische Leberparenchymschäden	2	6,1
Genetische Erkrankungen	1	3
Chronische Virushepatitiden	1	3
Andere	1	3

Abbildungen 15 und 16: Balkendiagramm mit der Verteilung der Diagnosen des gesamten Patientenkollektivs und der biopsierten Patienten



3.1.3 Laborwerte

Es wurden am gleichen Tag der Elastizitätsmessungen bei jedem Patienten folgende Laborwerte bestimmt: Die Glutamat-Oxacetat-Transaminase (GOT), die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), die Cholestaseparameter alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyl-Transferase (γ -GT) sowie das gesamt-Bilirubin.

Tabelle 15: Laborwerte der untersuchten Patienten

	Gesamt (MW $\pm$ SD)	Gesamt Minimum	Gesamt Maximum	Frauen (MW $\pm$ SD)	Männer (MW $\pm$ SD)
GOT (U/L)	56,8 $\pm$ 91,4	10	780	63,7 $\pm$ 100,5	51,11 $\pm$ 83,3
GPT (U/L)	55,4 $\pm$ 84,3	7	696	60,2 $\pm$ 103,6	51,33 $\pm$ 63,3
γ -GT (U/L)	162,0 $\pm$ 253,3	13	1461	169,1 $\pm$ 255,1	155,6 $\pm$ 253,1
AP (U/L)	110,1 $\pm$ 122,8	25	994	130,0 $\pm$ 171,0	92,8,8 $\pm$ 48,8
Gesamt-Bilirubin (mg/dl)	0,8 $\pm$ 0,6	0,1	3,6	0,8 $\pm$ 0,7	0,7 $\pm$ 0,5
MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung					

Normwerte:

GOT: $w < 35$ U/L, $m < 50$ U/L

γ -GT: $w < 40$ U/L, $m < 60$ U/L,

GPT: $w < 45$ U/L, $m < 50$ U/L

AP: w 35-105 U/L, m 40-130 U/L,

Gesamt-Bilirubin: m , $w < 1,2$ mg/dl

Tabelle 16: GOT, GPT, Gesamt-Bilirubin und Mittelwert von FibroScan® nach Geschlecht

	FibroScan® (kPa) MW $\pm$ SD			
	Frauen		Männer	
	Normalwert	Erhöht	Normalwert	Erhöht
GOT	9,7 $\pm$ 9,5	24,8 $\pm$ 22,0	7,3 $\pm$ 4,1	14,5 $\pm$ 12,8
GPT	15,9 $\pm$ 18,6	19,3 $\pm$ 18,9	8,5 $\pm$ 8,1	9,8 $\pm$ 5,4
Gesamt-Bilirubin	14,4 $\pm$ 16,7	27,8 $\pm$ 22,6	8,4 $\pm$ 5,9	12,6 $\pm$ 13,3

Tabelle 17: GOT, GPT, Gesamt-Bilirubin und Mittelwert von SWE nach Geschlecht

	SWE (kPa) MW $\pm$ SD			
	Frauen		Männer	
	Normalwert	Erhöht	Normalwert	Erhöht
GOT	10,0 $\pm$ 8,2	19,8 $\pm$ 14,7	8,1 $\pm$ 2,8	14,3 $\pm$ 10,3
GPT	13,8 $\pm$ 12,2	16,9 $\pm$ 13,9	9,2 $\pm$ 6,4	10,1 $\pm$ 4,5
Gesamt-Bilirubin	12,81 $\pm$ 11,1	23,80 $\pm$ 16,9	9,09 $\pm$ 4,7	11,98 $\pm$ 10,5

In der vorliegenden Arbeit wiesen Frauen mit erhöhtem GOT-Wert einen mittleren FibroScan®-Wert von 24,8 kPa auf. Im Vergleich dazu lag der mittlere Fibroscan-Wert bei Frauen mit einem normalen GOT-Serumwert bei 9,7 kPa (Tabelle 16). Frauen mit erhöhtem GPT-Wert hatten einen FibroScan®-Mittelwert von 19,3 kPa und mit normalem GPT-Wert einen niedrigeren Mittelwert von 15,9 kPa.

Männer mit erhöhten GOT-Werten wiesen im Mittel ein FibroScan-Wert von 14,5 kPa auf, im Vergleich dazu lag bei Männern mit normalen GOT-Werten der mittlere FibroScan-Wert bei 7,3 kPa. Bei erhöhtem GPT-Wert hatten Männer einen FibroScan®-Mittelwert von 9,8 kPa und bei normalem GPT-Wert einen von 8,5 kPa.

Der FibroScan®-Mittelwert für Frauen mit normalem Bilirubin lag bei 14,4 kPa und für Männer bei 8,4 kPa; für erhöhte Bilirubin-Werte lag der FibroScan®-Mittelwert für Frauen mit 27,8 kPa deutlich höher als bei Männern mit 12,6 kPa.

Ähnlich hierzu wiesen sowohl Männer als auch Frauen im Mittel höhere Lebersteifigkeitsmesswerte bei erhöhten Transaminase- oder Bilirubinwerten in den Shear Wave-Messungen auf (Tabelle 17).

Die Bedeutung dieser Trennung wird in der Diskussion (Seite 66) argumentiert.

3.2 Korrelation der Messwerte der Shear Wave Elastographie und FibroScans®

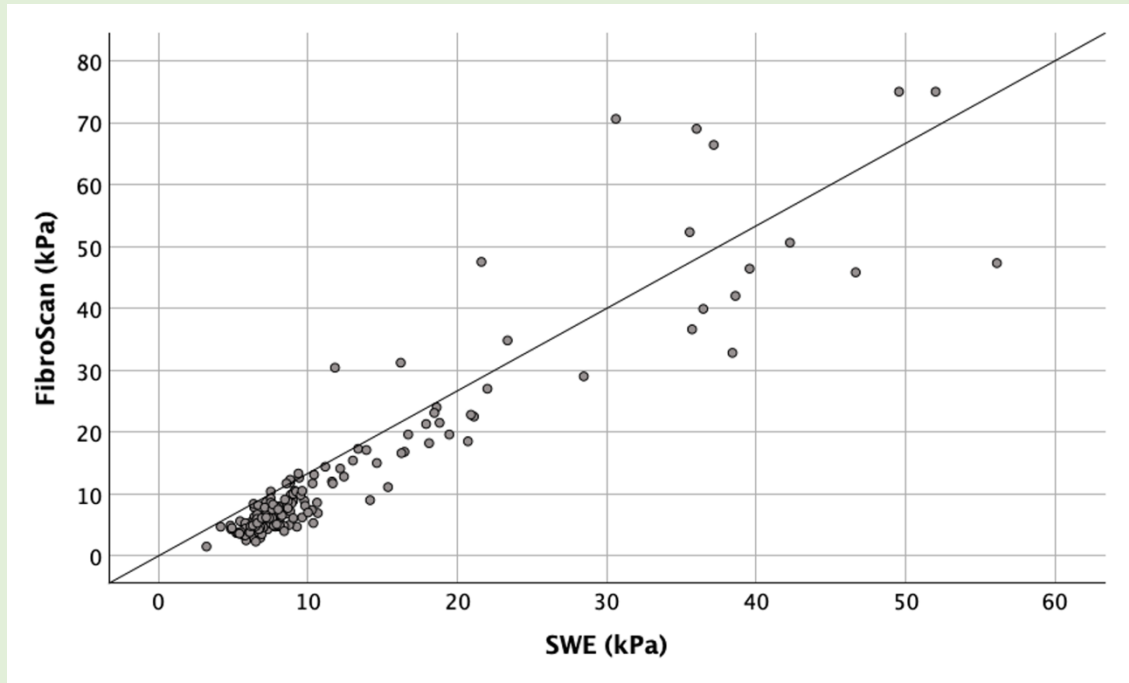
Für die SWE-Werte betrug der Median 8,05 kPa und für die FibroScan®-Werte 6,85 kPa. Der Tabelle 18 ist die deskriptive Statistik beider untersuchten Methoden zu entnehmen.

<i>Tabelle 18: Deskriptive Statistik beider Methoden (n=170)</i>					
	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
FibroScan®	12,63	14,54	6,85	1,50	75,00
SWE	11,84	9,89	8,05	3,20	56,10

Die Messwerte beider Geräte wurden verglichen, um eine mögliche Korrelation zueinander zu ermitteln. Als Nullhypothese (H0) wurde formuliert, dass zwischen den Werten von SWE und Fibroscan® keine Korrelation vorliegt, die Alternativhypothese (H1) besagt, dass es eine Korrelation gibt.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson zwischen den SWE-Werten und den FibroScan®-Werten betrug $r = 0,925$. Dies weist auf eine starke, positive Korrelation zwischen beiden Untersuchungsmethoden hin. Diese Korrelation beider Methoden ist statistisch signifikant, da der p-Wert ($p < 0,01$) unter dem gewählten Signifikanzniveau von $\alpha = 0,01$ liegt. Abbildung 17 gibt die Verteilung der Messwerte beider Verfahren graphisch wieder .

Abbildung 17: Streudiagramm mit linearer Regresionsgerade ($y=1.3333 \cdot x + 0$) zur Visualisierung der Korrelation von SWE und Transienter Elastographie (Pearson-Korrelation)

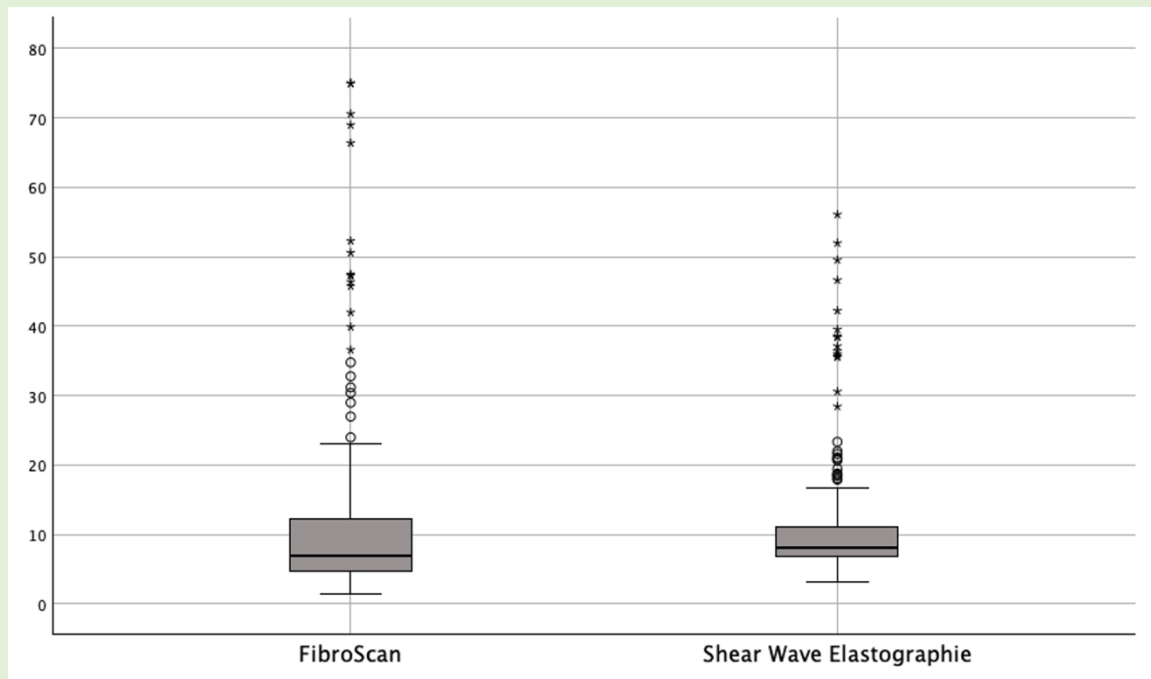


$$r = 0,925$$

$$p < 0,01$$

Die Verteilung aller Messwerte beider Messmethoden ist in Abbildung 18 in Form von Box-Plots dargestellt. Das Rechteck (Box) repräsentiert den Interquartilbereich (IQR), in dem sich die mittleren 50% der Werte (zwischen der 25. und 75. Perzentile) befinden. Die horizontale Linie in der Box stellt den Median (50. Perzentile) dar. Die „Außenreißer“ werden mit Kreisen und Sternchen angedeutet.

Abbildung 18: Box-Plots mit der Verteilung der Ergebnisse beider Geräte



Box-Plot- Diagramm zur Darstellung der Verteilung der Messwerte mit der FibroScan®- und Shear Wave Elastographie-Technik.

Es gibt mehrere Studien, die sich mit der Erfassung von Grenzwerten für eine Fibrose beim FibroScan® befassen. Besonders umfassend ist die Meta-Analyse von *Friedrich-Rust et al.* (37). Aufgrund ihrer Gründlichkeit sind die in dieser Arbeit ermittelten Grenzwerte als Grundlage für unsere Studie verwendet worden.

Demnach hatten von den untersuchten Patienten höchwahrscheinlich 93 (54,7%) keine signifikante Fibrose (FibroScan®-Werte $\leq 7,65$ kPa), 37 (21,80%) höchwahrscheinlich eine signifikante Fibrose ($7,651 \text{ kPa} \leq \text{FibroScan®-Werte} \leq 13,00$ kPa) und 40 (23,50%) höchwahrscheinlich eine Zirrhose (FibroScan®-Werte $\geq 13,01$ kPa). (Siehe Tabelle 19)

Tabelle 19: Verteilung der Studienpopulation entsprechend den publizierten Grenzwerten für FibroScan®

	Keine Fibrose (F=0 – F=1) ≤ 7,65 kPa	Signifikante Fibrose (F ≥ 2) 7,651 kPa ≤ FS-Wert ≤ 13,00 kPa	Zirrhose (F=4) ≥ 13,01 kPa
Anzahl (n)	93	37	40
Prozent (%)	54,7	21,8	23,5

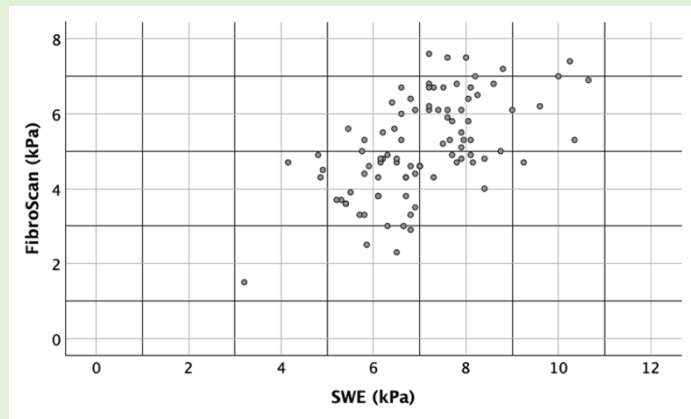
Patienten mit einem FibroScan®-Wert über 13,00 kPa, bei denen somit wahrscheinlich eine Leberzirrhose vorliegt, hatten einen FibroScan®-Mittelwert von 32,84 kPa und einen SWE-Mittelwert von 25,48 kPa. Patienten mit einem FibroScan®-Wert kleiner 7,65 kPa, wiesen einen FibroScan®-Mittelwert von 5,12 kPa und einen SWE-Mittelwert von 7,0 kPa auf. Bei Patienten mit einem FibroScan®-Wert zwischen 7,651 kPa und 13,00 kPa, lag der Mittelwert für FibroScan® bei 9,67 kPa und für SWE bei 9,13 kPa. (Siehe Tabelle 20)

Tabelle 20: Mittelwerte der Messungen beider Messmethoden basierend auf dem FibroScan®-Grenzwerten nach der Meta-Analyse von Friedrich-Rust et al. (37):

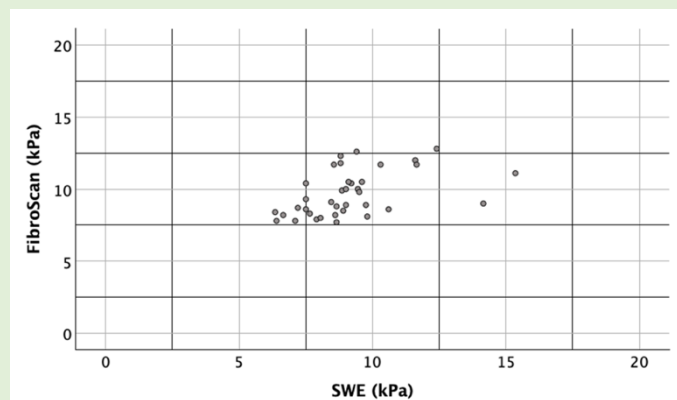
	Keine signifikante Fibrose	Signifikante Fibrose	Zirrhose
Mittelwert ± SD	(F=0 – F=1) ≤ 7,65 kPa	(F≥2) 7,651 kPa ≤ FS-Werte ≤ 13,00 kPa	F=4 ≥ 13,01 kPa
SWE (kPa)	7,0 ± 1,33	9,13 ± 1,94	25,48 ± 12,83
FibroScan® (kPa)	5,12 ± 1,29	9,67 ± 1,55	32,84 ± 18,67

Abbildung 19: Punktwolkendiagramme beider Messgeräte basierend auf die FibroScan®-Grenzwerte nach der Meta-Analyse von Friedrich-Rust et al. für die Festlegung Fibrosestadiums (37)

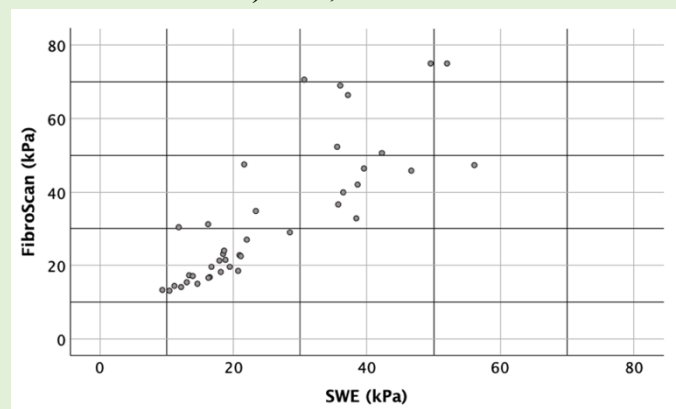
A) $\leq 7,65$ kPa



B) $7,651$ kPa $\leq$ FS-Werte $\leq 13,00$ kPa



C) $\geq 13,01$ kPa



3.3 Korrelation der Shear Wave Elastographie-Werte in Abhängigkeit vom histologischen Staging

Eine Leberbiopsie ist bei insgesamt 33 Patienten (16 Frauen und 17 Männer) durchgeführt worden. Bei allen Probanden wurden die SWE-Messungen vor der Leberbiopsie am selben Tag durchgeführt. Anschließend wurde der Fibrosegrad der Biopsieproben gemäß dem Desmet-Scheuer-Fibrosescoring-System von den Pathologen PD Dr. M.-L. Mlynek-Kersjes (Institut für Pathologie Bethanien, Moers); Dr. Ketteler (MVZ Pathologie, Zytologie und Dermatologie Viersen GmbH), Prof. Dr. Irene Esposito (Institut für Pathologie Universitätsklinikum Düsseldorf), Prof. Dr. med. H.P. Fischer (Institut für Pathologie Universitätsklinikum Bonn), Prof. Dr. med. W. Klapper (Institut für Pathologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein), Prof. Dr. med. I. Berger (Institut für Pathologie, Neuropathologie, Zytologie, Molekularpathologie Klinikum Kassel) bestimmt; wobei jede Probe jeweils von einem der Pathologen individuell bewertet wurde.

Bei acht Patienten konnte die Fibrose-Graduierung aufgrund unzureichenden Lebergewebeanteils im Biopsat nicht durchgeführt werden. Dies war unter anderem darauf zurückzuführen, dass im Biopsat ein zu geringer Anteil an Lebergewebe vorlag. Somit mussten acht Patienten für die Bestimmung der Korrelation zwischen der Shear Wave Elastographie und den histologischen Fibrorestadien ausgeschlossen werden.

Die Verteilung der Fibrorestadien war wie folgt: 5 Patienten wiesen keine Fibrose (F0) auf, 6 hatten eine milde (F1), 6 eine mäßige (F2), 3 eine schwere Fibrose (F3) und 5 wiesen einen zirrhotischen Umbau (F4) auf. Die Charakterisierung des Patientenkollektivs ist der Tabelle 21 zu entnehmen.

Tabelle 21: Charakterisierung der biopsierten Patienten

		Histologisches Fibrorestadium nach dem Desmet-Scheuer- Fibrosescoring-System				
	Gesamt	F0	F1	F2	F3	F4
n	25	5	6	6	3	5
Frauen	12	3	1	1	2	5
Männer	13	2	5	5	1	0
Ätiologie der Lebererkrankung						
Steatosis hepatis	2	0	1	1	0	0
Nicht-alkoholische Steatohepatitis	6	2	1	1	2	0
Alkoholische Steatohepatitis	2	0	0	2	0	0
Zirrhose unterschiedlicher Ätiologie	3	0	0	0	0	3
Chronische Hepatitis B Virus Infektion	1	0	0	0	1	0

Hämochromatose	1	0	0	1	0	0
Autoimmunhepatitis	1	0	0	0	0	1
Primär Sklerosierende Cholangitis	1	0	0	1	0	0
Hepatozelluläres Karzinom	2	0	1	0	0	1
Cholangiozelluläres Karzinom	1	0	1	0	0	0
Toxische Leberparenchymschäden	2	1	1	0	0	0
Metastasen	3	2	1	0	0	0

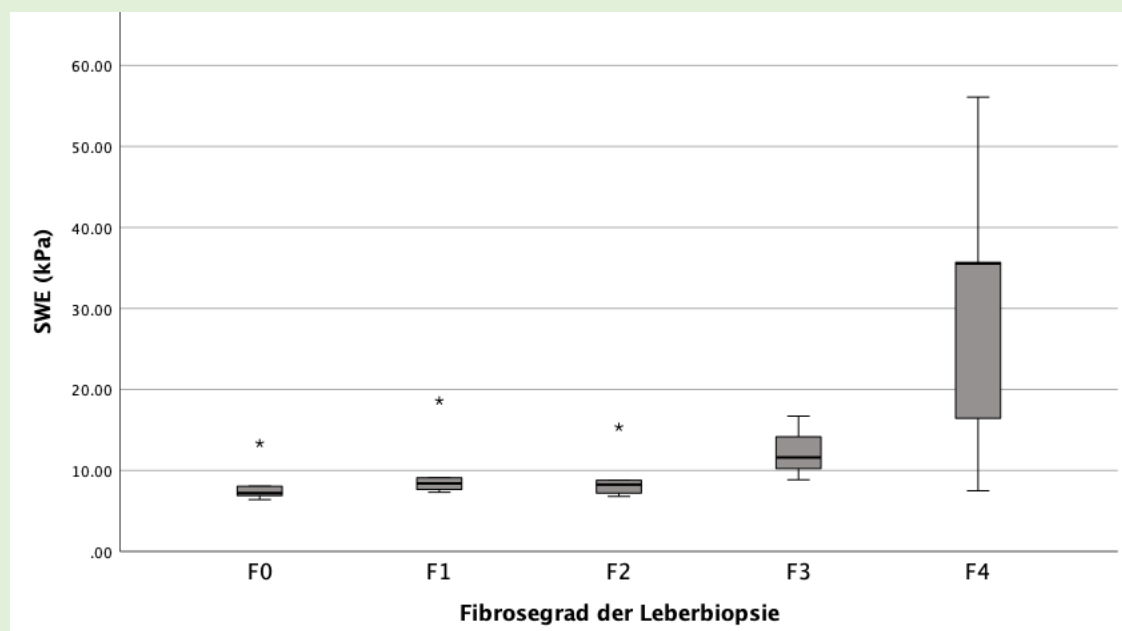
Tabelle 22: SWE-Werte der Lebersteifheit individueller Patienten in den verschiedenen histologischen Fibrosestadien nach dem Desmet und Scheuer-Fibrorescoring-System

Diagnose	SWE (kPa)	Histologie
Metastase	6,40	F0
Metastase	6,90	F0
Nicht-alkoholische Steatohepatitis	7,20	F0
Nicht-alkoholische Steatohepatitis	8,05	F0
Toxisches Leberparenchymschaden	13,35 *	F0
Metastase	7,30	F1
Nicht-alkoholische Steatohepatitis	7,65	F1
Toxisches Leberparenchymschaden	8,20	F1
Steatosis hepatis	8,60	F1
Cholangiozelluläres Karzinom	9,10	F1
Hepatozelluläres Karzinom	18,60 *	F1
Hämochromatose	6,80	F2
Primär Sklerosierende Cholangitis	7,20	F2
Nicht-alkoholische Steatohepatitis	7,90	F2
Alkoholische Steatohepatitis	8,60	F2
Alkoholische Steatohepatitis	8,80	F2
Steatosis hepatis	15,35 *	F2
Chronische Hepatitis B Virus Infektion	8,85	F3
Nicht-alkoholische Steatohepatitis	11,60	F3
Nicht-alkoholische Steatohepatitis	16,70	F3
Zirrhose unterschiedlicher Ätiologie	7,50	F4
Autoimmunhepatitis	16,45	F4
Zirrhose unterschiedlicher Ätiologie	35,54	F4
Zirrhose unterschiedlicher Ätiologie	35,70	F4
Hepatozelluläres Karzinom	56,10	F4
Die mit Sternchen (*) markierten Werte, sind in Abbildung 20 als Ausreißer in den Box-Plots zu sehen.		

Die medianen Shear Wave Elastographie-Werte für die Stadien F0 bis F4 betrugen 7,20 kPa, 8,40 kPa, 8,25 kPa, 11,60 kPa und 35,70 kPa. Im Stadium F4 zeigte sich die größte Standardabweichung der SWE-Werte. (Siehe Tabelle 23)

Tabelle 23 und Abbildung 20: Deskriptive Statistik und Box- Plots zur Darstellung der SWE-Lebersteifigkeit in Abhängigkeit vom histologisch ermittelten Fibrosegrad

Fibrose-Grad	F0	F1	F2	F3	F4
Anzahl (n)	5	6	6	3	5
Median	7,20	8,40	8,25	11,60	35,70
Mittelwert	8,38	9,90	9,10	12,38	30,25
Standardabweichung ($\pm$)	2,84	4,30	3,15	3,98	18,93



Für die Korrelationsberechnung sind die empfohlenen Grenzwerte der SWE für die Lebersteifigkeit der verschiedenen Fibrotestadien gemäß der Metaanalyse von *Hermann et al.* (54) verwendet worden. Die empfohlenen Grenzwerte lauteten:

a) Für Hepatitis B Virus Infektion: F0-1 $\leq$ 7,1 kPa, für F2 7,11-8,1 kPa, für F3 8,11-11,49 kPa und für F4 $\geq$ 11,5 kPa.

b) Für andere Lebererkrankungen: für F0-1 $\leq$ 7,1 kPa, für F2 7,11- 9,2 kPa, für F3 9,21-12,99 kPa und für F4 $\geq$ 13 kPa.

In der aktuellen Arbeit wies nur ein Fall der biopsierten Patienten eine Hepatitis B Virus Infektion auf. Dementsprechend wurde für diesen Einzelfall keine Korrelationsberechnung durchgeführt. Für das Gesamtkollektiv der biopsierten Patienten wurden die empfohlene Grenzwerte nach Punkt b) verwendet.

Um die Korrelation zwischen dem histologischen Stadium und der Shear Wave Elastographie zu analysieren, wurde ein Spearmann-Test durchgeführt. Demnach betrug der Korrelationskoeffizient zwischen SWE und der Gesamtheit der biopsierten Patienten (n=25) $\rho = 0,909$ ($p < 0,01$), was auf einen positiven Zusammenhang zwischen beiden Methoden hinweist.

Die Spearmann-Korrelation zeigte ebenfalls eine signifikante positive Korrelation zwischen SWE und den Fibrosestadien F3 und F4 (n=8) mit $\rho = 0,866$ ($p = 0,05$). (Siehe Tabelle 24)

Tabelle 24: Korrelation zwischen SWE-Werte und Fibrosegrad in der Leberbiopsie

	r	p
Alle biopsierten Patienten F0-F4 (n=25)	0,909	< 0,01
F3 und F4 (n=8)	0,866	0,05
r, Korrelationskoeffizient; p, p-Wert		

3.4 Schwellenwerte der Shear Wave Elastographie zur Diagnostik der Leberfibrose und -zirrhose

Um die Schwellenwerte einer Fibrose und einer Zirrhose anhand der SWE-Messergebnisse zu definieren, sowie um die Sensitivität und Spezifität zu ermitteln, wurden zwei ROC-Kurven erstellt. Die Shear Wave Elastographie-Werte wurden anhand der dazugehörigen FibroScan®-Werte in drei Kategorien eingeteilt:

1 = keine Fibrose

2 = signifikante Fibrose

3 = Zirrhose

Diese letzten zwei Klassifikationen wurden jeweils anhand von ROC-Kurven analysiert.

Die optimalen Grenzwerte aus dieser Studie zur Erziehung einer größtmöglichen Summe aus der Sensitivität und der Spezifität liegen bei 8,42 kPa zur Differenzierung zwischen einer normalen Lebersteifigkeit und einer signifikanten Fibrose bzw. bei 12,7 kPa zur Differenzierung einer Zirrhose und einer signifikanten Fibrose. (Siehe Abbildungen 21 und 22)

Abbildung 21: ROC-Kurve für das Vorhandensein einer signifikanten Fibrose

ROC-Kurve zur Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit von Shear Wave Elastographie bei der Erkennung einer signifikanten Fibrose mit FibroScan® als zugrunde liegender Referenz. (AUROC 0,917)

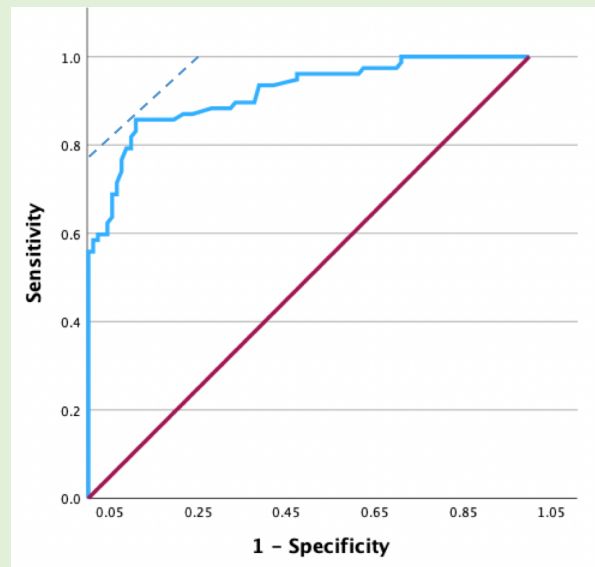
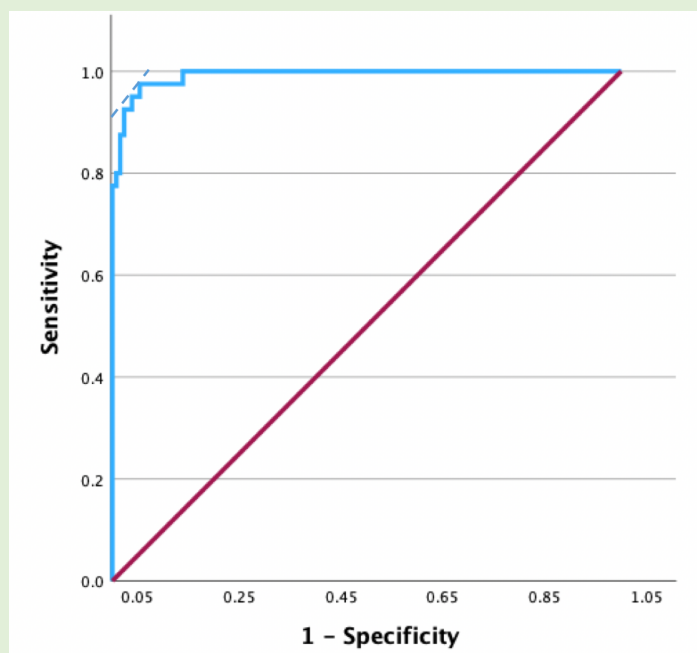


Abbildung 22: ROC-Kurve für das Vorhandensein von Zirrhose

ROC-Kurve zur Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit von Shear Wave Elastographie bei der Erkennung einer Zirrhose. (AUROC 0,992)



3.4.1 Laborwerte entsprechend den ermittelten Grenzwerten für die Shear Wave Elastographie

Die Laborwerte basierend auf den ermittelten Grenzwerten für SWE sind aus Tabelle 25 ersichtlich. Die Bedeutung dieser Tabelle wird in der Diskussion erläutert (Siehe Seite 65).

Tabelle 25: Laborwerte anhand der ermittelten Grenzwerte für Shear Wave Elastographie

MW± SD	Keine signifikante Fibrose ≤ 8,42 kPa	Signifikante Fibrose 8,421 kPa ≤ SWE-Werte ≤ 12,7 kPa	Zirrhose ≥ 12,71 kPa
	(n= 94)	(n=39)	(n=37)
GOT (U/L)	37,7 ± 37,3	57,1 ± 68,2	103 ± 164
GPT (U/L)	46,2 ± 63,6	58,3 ± 69,3	75,9 ± 131,8
Bilirubin (mg/dl)	0,7 ± 0,5	0,7 ± 0,6	1,2 ± 0,9
γ-GT (U/L)	85 ± 131,4	194,5 ± 278,7	324,8 ± 364,4
AP (U/L)	80,4 ± 32,1	95,7 ± 51,5	201,3 ± 235,5
MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung			

Normwerte:

GOT: w<35 U/L, m<50 U/L

GPT: w<45 U/L, m<50 U/L

Gesamt-Bilirubin: m, w <1,2 mg/dl

γ-GT: w<40 U/L, m<60 U/L,

AP: w 35-105 U/L, m 40-130 U/L,

4 DISKUSSION

4.1 Korrelation zwischen FibroScan® und Shear Wave Elastographie

Der FibroScan® hat sich weltweit als reproduzierbares, objektives und nicht-invasives Standard-Verfahren zur Beurteilung der Lebersteifigkeit etabliert. Es wurde bereits in mehrere Studien und Reviews (36, 47, 49, 55) als ein gutes diagnostisches Mittel zur Beurteilung von Leberfibrose eingestuft. Dementsprechend wird der FibroScan® oft als Referenzmethode für die Evaluation neuer Elastographietechniken angewendet.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Messergebnisse der FibroScan®-Untersuchungen mit den Messergebnissen der SWE eine signifikante Korrelation besitzen. Dies wird anhand des Korrelationskoeffizienten ($r = 0,926$, $p < 0,01$) und des Streudiagramms in Abbildung 17 besonders klar.

Einige Studien zeigen ebenfalls, dass eine Korrelation zwischen FibroScan® und SWE besteht, so zum Beispiel die italienische Studie von *O'Hara et al.* (56). Die Studie bestand aus 29 Probanden, von denen 15 eine nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD), 6 Fälle eine Autoimmunerkrankung der Leber, 4 Fälle eine chronische Hepatitis B Infektion und 4 Fälle eine chronische Hepatitis C Infektion hatten. In der Studie konnte festgestellt werden, dass bei der Lebersteifigkeitsmessung der Mittelwert für die Transiente Elastographie 7,58 kPa (SD 3,26) und für SWE 7,29 kPa (SD 2,02) betrug. Die durchschnittliche Differenz der Elastizitätsmessungen beider Messmethoden waren von Null nicht statistisch verschieden. Im Mittel unterschieden sich die Messwerte aus der Transienten Elastographie und SWE um 0,29 kPa (Standardfehler 0,41) (29). Genau wie in der vorliegenden Arbeit konnte in der Studie von *Martoni et al.* (57) ($r = 0,872$, $p < 0,001$), in der Studie von *Zougmore et al.* (58) ($r = 0,47$, $p < 0,001$) und in der Studie von *Osman et al.* (59) (Übereinstimmung von 86%, $p < 0,001$) eine Korrelation beider Messmethoden festgestellt werden.

In der Studie von *Zougmore et al.* (58) ist zu betonen, dass eine signifikante Korrelation der Lebersteifigkeitsmessung zwischen transienter Elastographie und SWE für Patienten mit chronischer Hepatitis B Virus Infektion ($r = 0,49$, $p < 0,001$) und chronischer Hepatitis C Virus Infektion ($r = 0,50$, $p < 0,003$) festgestellt werden konnte. Für Patienten mit einer NAFLD, mit oder ohne nicht-alkoholischer Steatohepatitis (NASH), konnte allerdings keine signifikante Korrelation ermittelt werden ($r = 0,20$, $p = 1,08$). Dies war einerseits so zu erklären, dass nur eine kleine Stichprobe (26,6% der Patienten in dieser Untergruppe, $n=63$) einen FibroScan® erhielten,

andererseits kann die Entzündung bei einer NASH zu einer Erhöhung der Lebersteifigkeitsmessung führen (60, 61).

In der Studie von *Ferraioli et al.* (62) wurde eine Korrelation zwischen FibroScan® mit zwei unterschiedlichen 2D-SWE- (Aplio 500 (Toshiba) und dem Gerät Aixplorer (SuperSonic Imaging, France)) und mit vier Punkt-Scherwellenelastographie Geräte p-SWE (Acuson S2000 (Siemens Medical System, Erlangen, Germany), EPIQ7 (Philips medical Systems, Bothell, WA, USA), Hi-Vision Ascendus (Hitachi Ltd., Japan), Myla Twice (Esaote SpA, Genova, Italy)) verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine Übereinstimmung von über 0,8 zwischen allen Systempaaren. Für die 2D-Systeme betrug der durchschnittliche Unterschied 1,54 kPa und der maximale Unterschied bei den p-SWE-Systemen 0,79 kPa (62).

Im Medical Review von *Iijima* (49) wurde eine japanische Studie beschrieben, in der bei 236 Patienten die Lebersteifigkeit mittels Shear Wave Elastographie untersucht wurde. Dabei wurden zusätzlich zum Toshiba Aplio drei weitere Ultraschallsysteme verwendet, die in der Arbeit nicht benannt werden. Bei 64 dieser Patienten wurde außerdem eine Leberbiopsie durchgeführt. Generell zeigten sich in den Ergebnissen statistisch signifikante, hohe Korrelationen (49). Die Korrelationskoeffizienten zwischen den mit Aplio erhaltenen Messwerten und anderen Ultraschallsystemen betrugen 0,884; 0,852 und 0,938 (49), bei den 64 biopsierten Fällen 0,927; 0,916 und 0,959 (49). Dies lässt darauf schließen, dass das SWE-System von Aplio-Toshiba verlässliche Messwerte liefert. Allerdings wird im Review nicht angegeben, welche andere Ultraschallsysteme im Vergleich zu Toshiba Aplio verwendet wurden.

4.2 Ermittlung von Grenzwerten

Die Einteilung von chronischen Lebererkrankungen in unterschiedliche Fibrosestadien ist für die zielgerechte Therapie von wesentlicher Bedeutung. Die Festlegung der Grenzwerte für die Einteilung in die unterschiedlichen Fibrosestadien spielt eine wichtige Rolle bei der Beurteilung und Klassifizierung der Schwere von Lebererkrankungen.

In der vorliegenden Arbeit wurde für SWE zur Erkennung einer signifikanten Fibrose (entsprechend $F \geq 2$) ein Grenzwert von 8,42 kPa mit einer Sensitivität von 85,7% und einer Spezifität von 89,2% ermittelt. Für die Diagnose einer Zirrhose (entsprechend $F = 4$) wurde ein Cut-off-Wert von 12,7 kPa, mit einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 85% festgestellt.

In der Studie von *Zougmore et al.* (58) wurde die Bestimmung der Lebersteifigkeitsmessungen mittels FibroScan® und SWE bei Patienten mit chronische Lebererkrankungen, einschließlich solchen mit Hepatitis B und C Virusinfektion sowie Steatosis Hepatis (NAFLD) analysiert. Für die 2D-SWE-Messungen wurde das Supersonic Imagine Aixplorer ultimate Ultraschallsystem in Kombination mit dem XC-1-Wandler (Aixplorer, Aix-en-Provence, Frankreich) verwendet. Im Rahmen dieser Studie wurde für das Vorliegen einer Zirrhose ein Grenzwert von 13,3 kPa und für Patienten ohne Fibrose einen Grenzwert von 7,1 kPa ermittelt ($p = 0,0085$) (58).

In der Metaanalyse von *Hermann et al.* (54) wurde ein Cut-off-Wert von 7,1 kPa für Patienten ohne Fibrose mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 39% (KI 95% bei 14-68%) bestimmt. Für Patienten, unabhängig der Ätiologie der Lebererkrankung, wurde für das Vorliegen einer signifikanten Fibrose ($F = 2-3$) mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 86,6% einen Cut-off- Wert von 9,2 kPa und für Patienten mit einer Leberzirrhose einen Cut-off-Wert von 13,0 kPa mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 83,6% festgelegt.

In der Studie von *Ferraioli et al.* (63) wurde bei 121 Patienten mit einer chronischen Hepatitis C Virus Infektion die Lebersteifigkeitsmessung der SWE mit der transienten Elastographie verglichen, unter Verwendung von Leberbiopsie als Referenzmethode. Es wurde die ROC-Kurven-Analyse durchgeführt, um den optimalen AUROC-Wert für die Differenzierung der verschiedenen Leberfibrosestadien zu ermitteln. In der genannten Studie lag für die Unterscheidung einer nicht-fibrotischen Leber (F_0-F_1) von einer signifikanten Fibrose (F_2-F_4) der AUROC-Wert bei 0,92 (95% KI: 0,85-0,95) für die SWE und bei 0,84 (95% KI: 0,76-0,90) für die transienster Elastographie. Für die Differenzierung einer schweren Fibrose von einer Zirrhose lagen die AUROC-Werte jeweils bei 0,98.

Im Medical Review von *Iijima* (49) wurde anhand einer AUROC-Analyse für Shear Wave Elastographie einen Grenzwert für die Diagnose einer Zirrhose von 2,23 m/s ermittelt (AUROC von 0,9). Nach der allgemeinen Formel zur Berechnung der Scherwellengeschwindigkeit ($E = 3\rho c^2$), entspricht dies einen Elastizitätswert von 14,92 kPa.

In der vorliegenden Studie konnte anhand der ROC-Kurve der optimale Cut-off-Wert für das Vorliegen einer signifikanten Fibrose (versus normaler Leberfestigkeit) bei 8,42 kPa mit einer Sensitivität von 85,7%, einer Spezifität von 89,2% (0,108) und einem AUROC-Wert von 0,917 bestimmt werden. Nimmt man allerdings einen niedrigeren Cut-off-Wert der FibroScan®-Messung zur Unterscheidung der F0/F1 zu F2-Fibrose, wie in der Studie von *Foucher et al.* (45) von 7,2 kPa, dann steigt die Sensitivität auf 93%, aber die Spezifität sinkt auf 58%.

Für das Vorliegen einer Zirrhose wurde ein optimaler Cut-off-Wert von 12,7 kPa mit einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 85% (0,15) und einer AUROC von 0,992 ermittelt. Wählt man hier einen höheren Cut-off-Wert wie in der Studie von *Foucher et al.* (46) von 17,6 kPa, dann sinkt die Sensitivität auf 67% und die Spezifität steigt auf 100% im Kollektiv der hier vorliegenden Arbeit.

In der Literatur gibt es verschiedene Studien, die unterschiedliche Cut-off-Werte für verschiedene Elastographie-Methoden vorschlagen (39, 41, 42, 58). Daher ist von entscheidender Bedeutung, die spezifischen Grenzwerte für jedes verwendete System und die jeweiligen Patientenpopulationen zu kennen, da auch die Art der zugrundeliegenden Lebererkrankung einen Einfluss auf die Messwerte hat.

4.3 Histologie von Leberbiopsien versus Shear Wave Elastographie

Die Leberbiopsie gilt als Goldstandard für die Diagnose von Lebererkrankungen. Sie liefert wichtige diagnostische Informationen bei akuten, chronischen oder unerklärten Lebererkrankungen. Nachteile der Gewebsgewinnung ist das Risiko von Komplikationen (51). Nach perkutaner Leberbiopsie sind Komplikationen selten (51). Zu den kleineren Komplikationen zählen vorübergehende Schmerzen an der Punktionsstelle oder vasovagale Episoden (vorübergehende Hypotonie). Etwa 25% der Patienten berichten über Schmerzen im rechten Oberbauch nach der Biopsie (51). Die am häufigsten berichtete schwerwiegende Komplikation ist die Blutung, die bei 0,8 – 1,7% der durchgeführten Biopsien auftritt. Zu den seltenen, teils schwerwiegenden Komplikationen gehören die Perforation der Gallenblase oder des Kolons, Pneumothorax, Hämatothorax, subkutanes Emphysem, Biopsie der rechten Niere oder der Bauchspeicheldrüse (51, 64, 65). In seltenen Fällen kann die Biopsie auch zum Tod (Risiko 0-1,14%) führen (48, 51, 64).

Die Genauigkeit der Leberbiopsie zur Beurteilung der Fibrose kann begrenzt sein, einerseits wegen Stichprobenfehlern und andererseits aufgrund von Intra- und Interobserver-Variabilität bei der pathologischen Begutachtung, die zu einer Über- oder Unterschätzung des Fibrorestadiums führen kann (26, 48). Selbst wenn ein erfahrener Arzt die Biopsie durchführt und ein erfahrener Pathologe die Biopsie interpretiert, kann die Leberbiopsie bei der Stadieneinteilung der Krankheit eine Fehlerquote von bis zu 20% aufweisen (48).

Die Ätiologie der biopsierten Patienten in dieser Arbeit waren sehr heterogen. In dieser Arbeit sind die pathologischen Befunde von fünf unterschiedlichen Pathologischen Instituten (Institut für Pathologie Bethanien Moers, Institut für Pathologie Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Pathologie Universitätsklinikum Bonn, Institut für Pathologie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Pathologie Klinikum Kassel) erhoben worden.

Obwohl eine histologische Beurteilung alleine zu einer eindeutigen Diagnose führen kann (wie z.B.: eine floride Gangläsion bei einer PBC), wird die Leberhistologie am besten im Zusammenhang mit den klinischen Daten und Laborwerten betrachtet (52).

In der vorliegenden Arbeit wurde das histologische Fibrorestadium und die SWE verglichen und die diagnostische Genauigkeit der SWE zur Detektion einer signifikanten Fibrose oder Zirrhose berechnet. Es konnte eine signifikante Korrelation für SWE und die Ergebnisse der Leberbiopsie ($\rho = 0,909$, $p < 0,01$), sowie für die Diagnose einer signifikanten Fibrose ($F=3$) und Zirrhose ($F=4$) ($\rho = 0,866$, $p = 0,05$) beobachtet werden.

In der polnischen Studie von *Martoniak et al.* (57) wurde eine Lebersteifigkeitsmessung mit 2D-SWE bei 153 zuvor biopsierten Patienten mit chronischer Hepatitis B und Hepatitis C Virus-Infektion durchgeführt. Bei 43 dieser Patienten wurde auch eine transiente Elastographie durchgeführt und alle Werte miteinander verglichen. Hierbei konnte ebenfalls eine starke und signifikante Korrelation zwischen 2D-SWE und den Ergebnissen der Leberbiopsie dokumentiert werden ($r = 0,726$, $p < 0,001$) (57).

In der Arbeit von *Dhyani et al.* (66) konnte ebenfalls eine Korrelation zwischen den Ergebnissen der Leberbiopsie und SWE-Messung dokumentiert werden ($r = 0,456$, $p < 0,001$).

In Toshibas Medical Review von *Iijima* (49), wurde berichtet, dass von den 236 untersuchten Patienten 64 biopsiert worden sind und in den Messergebnissen dieser Patienten eine signifikante Korrelation der erhaltenen Werte mit dem SWE nachgewiesen werden konnte, insbesondere für die Diagnose einer Zirrhose (49). Es ist zu betonen, dass bei einigen Fällen eine Diskrepanz zwischen den Leberbiopsie-Ergebnissen und den Messwerten festgestellt wurde. So zeigten beispielsweise sowohl das Aplio- Ultraschallgerät (Toshiba) als auch andere Ultraschallsysteme erhöhte Messwerte für einige Leberbiopsiefälle. Hierbei handelt es sich insbesondere um Fälle, bei denen in der Biopsie eine F1-Fibrose gefunden wurde, während die SWE auf eine Zirrhose hinwies. Trotz eines durch die Biopsie ermittelten Gewebemusters, das Fibrose aufwies und vom Pathologen als F1 diagnostiziert wurde, deuteten die Ultraschallbilder auf einer Zirrhose hin. Das Bild im Geschwindigkeits-Modus war gelblich und die Abstände zwischen den Konturlinien war groß, so dass die Fehldiagnose einer Leberzirrhose gestellt wurde (49). Im Review wird allerdings nicht angegeben, in wie vielen Fällen eine Diskrepanz zwischen den Leberbiopsie-Ergebnissen und den Messwerten beobachtet wurde.

In der ägyptischen Studie von *Osman et al.* (59) zeigte sich beim Vergleich der Ergebnisse von FibroScan® und SWE mit der Leberbiopsie ein hohes Übereinstimmungsmaß ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Techniken im Vergleich zu den Biopsie-Ergebnissen. Die Übereinstimmung der FibroScan®-Ergebnisse betrug 90,6% in der SWE 87,2%. Das Ausmaß der Überschätzung betrug für FibroScan® 5,6% und für SWE 10,6% (59). Das Ausmaß der Unterschätzung lag bei 3,8% für den FibroScan® und bei 2,2% für SWE. Allerdings zeigte die SWE häufiger Nicht-Übereinstimmungen im Sinne einer Überschätzung des Fibrosegrades, indem es Patienten mit einem histologisch niedrigeren Fibrosegrad höher einstuft (59).

4.4 Korrelation zwischen Laborwerten und elastographischen Messergebnissen

Die Transaminasen GOT, GPT, Cholestaseparameter (γ -GT, alkalische Phosphatase) und das Gesamt-Bilirubin lassen unterschiedliche Rückschlüsse auf Störungen der Leber zu. So deuten erhöhte GOT-Werte auf einen Zellzerfall in der Leber hin, während erhöhte Serum-Bilirubinwerte auf eine Sekretionsstörung hinweisen können.

In der Studie von *Arena et al.* (61) wurde bei 18 Patienten mit akuter viraler Hepatitis zu unterschiedliche Zeitpunkte die Lebersteifigkeit mit transients Elastographie gemessen.

- 1: zum Zeitpunkt des maximalen Anstieges der Transaminasen;
- 2: zum Zeitpunkt, zu dem die Transaminasen um mindestens die Hälfte, im Vergleich zum Höchstwert, abgefallen waren
- 3: zum Zeitpunkt, zu dem die Transaminasen unter das Zweifache des oberen Normwertes gefallen waren.

In allen Fällen wurden zum Zeitpunkt 1 erhöhte Lebersteifigkeitswerte gemessen, die formal auf eine Leberfibrose oder- Zirrhose hindeuteten (60). Hierbei zeigte sich eine positive, wenn auch geringe Korrelation für Elastizitätsmesswerte und den Transaminasen GOT ($r = 0,51$ und $p = 0,03$) und GPT ($r = 0,53$ $p = 0,02$). Nach Absinken der Transaminasen (Zeitpunkt 3) lagen die Lebersteifigkeitsmessungen wieder im Normbereich (61).

In der japanischen Studie von *Harata et al.* (67) wurde die Lebersteifigkeit mittels FibroScan® bei 29 Patienten mit extrahepatischer Cholestase untersucht. Es wurde eine positive Korrelation mit Bilirubin (Bilirubin $r = 0,726$ $p < 0,0001$) und eine negative Korrelation für GPT ($r = -0,63$, $p = 0,0002$) und GOT ($r = -0,481$, $p = 0,0082$) dokumentiert (67).

In der vorliegenden Arbeit wiesen Patienten, wie in der japanischen Studie von *Harata et al.*, bei einem erhöhten Bilirubinwert im Mittel einen höheren FibroScan®-Wert als mit normalen Bilirubinwert auf. Wie in der Studie von *Arena et al.*, wiesen Patienten mit erhöhten GOT- und GPT- Werten im Mittel ebenfalls einen höheren FibroScan®-Wert als mit normalen Serumwerten auf.

Parallel zu den FibroScan®-Ergebnissen zeigten die SWE-Messergebnisse dasselbe Muster. Patienten mit erhöhten GOT-, GPT- oder Bilirubinwerte wiesen im Mittel einen höheren SWE-Wert als diejenigen mit normalen Serumwerten.

In der Arbeit von *Sagir et al.* (60) konnte ebenfalls festgestellt werden, dass Lebersteifigkeitsmessungen durch FibroScan® bei Patienten mit akutem Leberschaden den Grad der Fibrose überschätzt und fälschlicherweise das Vorhandensein einer Zirrhose suggeriert (60). Der genaue Mechanismus zur Entstehung erhöhter Lebersteifigkeitsmessungen bei akutem Leberschaden ist noch nicht eindeutig geklärt. Laut *Sagir et al.* (60) und *Arena et al.* (61) könnte ein Faktor das Einwandern von Entzündungszellen in die akut entzündete Leber mit Zell- und Gewebeödemen der ortsständigen Zelltypen, wie z.B. der Hepatozyten, sein.

Wie in Tabelle 25 (Seite 59) ersichtlich, lässt sich anhand der Laborwerte keine Vorhersage auf den Leberzustand im chronischen Stadium machen. So wiesen beispielsweise Patienten ohne signifikanten Fibrose ($\text{SWE} \leq 8,42 \text{ kPa}$) im Mittel einen erhöhten GPT- und γ -GT-Wert auf. Patienten mit einer signifikanten Fibrose ($8,421 \leq \text{SWE} \leq 12,7 \text{ kPa}$) und Zirrhose ($\text{SWE} \geq 12,7 \text{ kPa}$) zeigten einen normwertigen Bilirubinwert.

Es ist zu betonen, dass sowohl der FibroScan® als auch die Shear Wave Elastographie den anatomischen Umbau des Gewebes widerspiegeln. Um eine zuverlässige Information über das Fibrosestadiums zu erhalten, ist generell zu empfehlen, dass sowohl die Transiente Elastographie als auch SWE bei Patienten mit entzündlichem Schub einer Lebererkrankung mit einer vorübergehenden Erhöhung der Transaminasen und oder Cholestaseparameter, beide Messverfahren zu wiederholen, wenn die Laborwerte sich normalisieren oder absinken.

4.5 Kritischen Betrachtung der vorliegenden Arbeit

Eine Ultraschalluntersuchung liefert wichtige Informationen über die Leberarchitektur, sie ist preiswert, weit verbreitet, schnell verfügbar und bietet eine einfache Handhabung.

Ein möglicher Einfluss der vorliegenden Arbeit war, dass nicht alle Messergebnisse vom selben Untersucher erhoben worden sind. Die meisten Messwerte (ca. 90%) sind nur von einem Untersucher und die 10% sind von drei weiteren Untersuchern ermittelt worden. Die jeweiligen Untersucher wiesen einen unterschiedlichen Erfahrungsgrad auf. Eine Messung der Interobserver-Variabilität konnte in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt werden. In der Studie von *Ferraioli et al.* (62) konnte jedoch ein hohes Maß der Interobserver-Übereinstimmung mit 0,96 (95% KI: 0,94 -0,98) und 0,93 (95% KI: 0,89-0,96) festgestellt werden.

Die histologischen Ergebnisse sind aus zwei Gründen sehr heterogen: in der Studienpopulation lagen sehr unterscheidliche Lebererkrankungen der Patienten vor. Zudem wurden die Biopsate von fünf Pathologen aus verschiedenen Pathologie-Instituten beurteilt.

Ein weiterer kritischer Punkt bestand darin, dass sich der Fokus hauptsächlich auf strukturelle Lebererkrankungen und das Vorhandensein von Fibrose oder Zirrhose konzentriert hat. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit bestimmten Lebererkrankungen war eine detaillierte Sub-Gruppen-Analyse hinsichtlich eines Einflusses spezifischer Ursache der Leberzirrhose auf die Elastographie-Messwerte nicht möglich.

Anhand unterschiedlicher Studien (40, 46, 47, 54) konnte gezeigt werden, dass die Cut-off-Werte der transienten Elastographie nicht ganz unabhängig von der Genese einer Leberzirrhose ist. Dies könnte auch Einfluss auf die ermittelten Werte der vorliegenden Arbeit haben.

In der Meta-Analyse von *Friedrich-Rust et al.* (37) wurde darauf hingewiesen, dass bei der Interpretation der optimalen Cut-off-Werte von FibroScan®-Messungen aufgrund der hohen Heterogenität der Ergebnisse der Metaanalyse bei verschiedene Erkrankungen (HCV, HIV, PBC, PSC, ASH, NASH, Hämochromatose, Zystische Fibrose) besonders Vorsicht geboten ist. Zudem merkten die Autoren an, dass die Kombination der Transienten Elastographie mit Fibrose-Biomarkern wie dem Fibro-Tests, insbesondere bei der Diagnose einer signifikanten Fibrose die diagnostische Treffsicherheit optimieren kann.

In der Arbeit von *Sagir et al.* (60) konnte nachgewiesen werden, dass die Lebersteifigkeitsmessungen mit FibroScan® bei Patienten mit akuter Leberschädigung erhöht

waren, selbst ohne das histologische Vorhandensein einer signifikanten Leberfibrose. Somit kann das Stadium der Fibrose bei akuter Leberschädigung überschätzt werden und fälschlicherweise auf das Vorhandensein einer Leberzirrhose zurückgeführt werden. In unserer Arbeit wies einer der beiden biopsierten Probanden mit einer akuten Leberschädigung (medikamentös toxisch) sowohl einen erhöhten FibroScan®- als auch einen erhöhten SWE-Messwert (FibroScan® 17,3 kPa und SWE 13,35 kPa) auf; nach den histologischen Ergebnis ohne das Vorhandensein einer Fibrose (F0 nach dem Desmet und Scheuer-Fibrosescore-System), passend zu den von *Sagir et al.*, *Harata et al.* und *Arena et al.* beschriebenen Effekten.

Wie bereits in Tabelle 8 ersichtlich, variierten die Grenzwerte in einigen Studien, abhängig von der Ätiologie der Lebererkrankungen. Es ist davon auszugehen, dass die Ätiologie einer chronischen oder akuten Leberschädigung einen Einfluss auch auf die SWE-Messwerte hat, analog zu den Effekten auf die transiente Elastographie.

Ein weiterer kritischer Punkt war die geringe Anzahl von Patienten, die sich eine Leberbiopsie unterzogen haben. Dazu mussten noch 8 der biopsierten Patienten für die Ermittlung der Korrelation zwischen SWE und histologischem Staging wegen unzureichender Fibrose-Graduierung ausgeschlossen werden. Wegen der heterogenen Ätiologie an Lebererkrankungen der biopsierten Patienten gab es keine Vergleichsmöglichkeit mit einer Referenzuntersuchung.

Eine kritische Bewertung der Shear Wave Elastographie ist die ROI-Festlegung. In unserer Arbeit wies die ROI einen Durchmesser von 10 mm. Die Größe des Messfensters könnte die Elastizitätsmessung beeinflussen; da z.B. eine zu große ROI unterschiedliche Gewebe mit unterschiedlichen Eigenschaften erfassen kann, während eine zu kleine ROI bei heterogenem Gewebe zu ungenauen Ergebnissen führen kann.

Ein zusätzlicher Aspekt ist die Auswahl der „Messbilder“ im Continuous-Modus. Da dieser Modus Bewegungsartefakte, wie etwa durch Herzkontraktionen, die Messungen besser bewertet als im One-Shot-Mode, ist wichtig, dass diese Artefakte auch als solche erkannt werden, um Messfehler zu verringern. Somit ist eine gewisse Expertise bei der Auswahl der „Messbilder“ erforderlich.

Ein positives Kriterium der SWE ist, dass im Gegensatz zur Transienten Elastographie Messungen trotz des Vorhandenseins von Aszites durchführbar sind.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Bundesgesundheitsbericht für Deutschland. Chronische Leberkrankheit und -zirrhose, Kapitel 5.22. In: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=937; 1998.
2. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, Sheron N, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018;69:718-735.
3. Friedman SL. Liver fibrosis – from bench to bedside. *Journal of Hepatology* 2003;38:38-53.
4. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2015.
5. Bode JC: Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung der chronischen Lebererkrankungen. In: *Der chronische Kranke in der Gastroenterologie*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1984; 502-503.
6. In. 11.12.2022 ed. <https://www.bpb.de/kurz-knapp/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61832/todesursachen/>.
7. Statista. Anzahl stationärer Behandlungen von alkoholischer Leberzirrhose in Deutschland in den Jahren von 2000 bis 2022. In; 2024.
8. Mueller S, Seitz HK. Alkohol und Lebererkrankungen. *Med Welt* 2008;210-216.
9. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, Naveau S. Risk Factors of Fibrosis in Alcohol-Induced Liver Disease *Hepatology* 2002.
10. Organisation WH. Hepatitis C. In; 2024.
11. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418-431.
12. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371:838–851.
13. de Oliveria Andrade LJ, D'Oliveira A, Melo RC, De Souza EC, Costa Silva CA, Paraná R. Association Between Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma. *J Glob Infect Dis* 2009;1:33-37.
14. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005;42:S100-S107.
15. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2877.
16. Child CG. The liver and portal hypertension. Vol. I in the series *Major Problems in Clinical Surgery*. By Charles G. Child, M.D., Professor and Chairman, Department of Surgery, University of Michigan.

- 9¼ × 6 in. Pp. 231 + xiii. Illustrated. 1964. Philadelphia and London: W. B. Saunders Co. Ltd. 59s. 6d. British Journal of Surgery 1964;51:879-879.
17. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson J, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. British Journal of Surgery 1973;60.
 18. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A Model to Predict Poor Survival in Patients Undergoing Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts. Hepatology 2000;31:864-871.
 19. Eurotransplant International Foundation. MELD. In. http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=public_meld.
 20. Pramod Kumar Mishra. Textbook of Surgical Gastroenterology. P Medical Ltd, 2016.
 21. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003;124:91-96.
 22. Edwards E, Harper A. Does MELD work for relisted candidates? Liver Transpl 2004;10:S10-16.
 23. Schirmacher P, Fleig WE, Tannapfel A, Langner C, Dries V, Terracciano L, Denk H, et al. Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis Pathologie 2004;25:337-348.
 24. Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. World J Gastroenterol 2014;20:5442-5460.
 25. D'Amico G, De Franchis R, Cooperative Study G. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. Hepatology 2003;38:599-612.
 26. European Association for Study of the Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015;63:237-264.
 27. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. Hepatology 2011;53:1020-1022.
 28. Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? Clin Mol Hepatol 2023;29:S17-S31.
 29. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. In. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Kurzversion-V1.0.pdf, 2013.
 30. Dogra S, Jindal R. Cutaneous Manifestations of Common Liver Diseases. Journal of Clinical and Experimental Hepatology 2011;1:177-184.
 31. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. Gastroenterol Rep (Oxf) 2017;5:79-89.
 32. Goyal N, Jain N, Rachapalli V, Cochlin DL, Robinson M. Non-invasive evaluation of liver cirrhosis using ultrasound. Clin Radiol 2009;64:1056-1066.
 33. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. Gastroenterology 2008;134:1670-1681.

34. Lörke J, Erhardt A, Vogt C, Häussinger D. Nicht invasive Diagnostik der Leberzirrhose. *Dtsch Arztebl Int* 2007;104:A1753-A1757.
35. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.
36. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med & Biol* 2003;29:1705-1713.
37. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-974.
38. JFL Cobbold SM, SD Taylor-Robinson. Transient elastography for the assessment of chronic liver disease: Ready for the clinic? *World J Gastroenterol* 2007;4791-4797.
39. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato M, Ronchi G, Colombo M. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Liver Disease* 2007;968-973.
40. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, Dhumeaux D, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44:1511-1517.
41. de ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, Dhumeaux D, et al. Diagnosis of Hepatic Fibrosis and Cirrhosis by Transient Elastography in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2006;41:175-179.
42. Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Rubio S, Moreno-Monteagudo JA, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:513-518.
43. Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilabert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2006;12:1791-1798.
44. Corpechot C, El Nagggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, de Ledinghen V, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006;43:1118-1124.
45. Foucher J, Castera L, Bernard P, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, Couzigou P, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2006;18:411-412.
46. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-350.
47. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Ledinghen V, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.

48. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835-847.
49. Iijima H. Approaches to the Diagnosis of Liver Fibrosis. In. <https://ch.medical.canon/wp-content/uploads/sites/17/2015/01/Approaches-to-the-Diagnosis-of-Liver-Fibrosis.pdf> Toshiba Medical Systems Corporation; 2014.
50. Flavel C. Shear Wave Liver Ultrasound. In. <https://de.medical.canon/wp-content/uploads/sites/17/2017/05/SWE-Basics.pdf>. Toshiba Medical 2016.
51. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
52. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD, AASLD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-1044.
53. Aplio 500 Platinum Series. Shear Wave Elastography In.
54. Herrmann E, de Ledingham V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, Filice C, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:260-272.
55. Hashemi A, Gholami-Fesharaki. Assessment of transient elastography (FibroScan) for diagnosis of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Caspian Journal of Internal Medicine* 2016.
56. O'Hara S, Hodson S, Hernaman C, Wambeek N, Olynyk J. Concordance of transient elastography and shear wave elastography for measurement of liver stiffness. *Sonography* 2017;4:141-145.
57. Martonik D, Wandalowicz A, Supronowicz L, Panasiuk A, Parfieniuk-Kowerda A, Flisiak R. Shear-wave elastography for evaluation of hepatic stiffness in chronic viral hepatitis B and C. *Clin Exp Hepatol* 2023;9:179-186.
58. Zougmore HT, Cadranel JFD, Fantognon G, Azzi B, Smadhi R, Ngele Efole JR, Mrabti S, et al. Fibroscan(R) and Shear Wave correlated well in hepatic fibrosis evaluation of patients with chronic liver diseases "in real life situation". *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e30025.
59. Osman AM, El Shimy A, Abd El Aziz MM. 2D shear wave elastography (SWE) performance versus vibration-controlled transient elastography (VCTE/fibroscan) in the assessment of liver stiffness in chronic hepatitis. *Insights Imaging* 2020;11:38.
60. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008;47:592-595.
61. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, Moscarella S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380-384.
62. Ferraioli G, De Silvestri A, Lissandrin R, Maiocchi L, Tinelli C, Filice C, Barr RG. Evaluation of Inter-System Variability in Liver Stiffness Measurements. *Ultraschall Med* 2019;40:64-75.
63. Ferraioli G TC, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C. Liver Fibrosis Study Group. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology* 2012 Dec;56(6).

64. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, Curto TM, Lee WM, Ghany MG, Shiffman ML, et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:877-883.
65. Al Knawy B, Shiffman M. Percutaneous liver biopsy in clinical practice. *Liver Int* 2007;27:1166-1173.
66. Dhyani M, Grajo JR, Bhan AK, Corey K, Chung R, Samir AE. Validation of Shear Wave Elastography Cutoff Values on the Supersonic Aixplorer for Practical Clinical Use in Liver Fibrosis Staging. *Ultrasound Med Biol* 2017;43:1125-1133.
67. Harata M, Hashimoto S, Kawabe N, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Arima Y, et al. Liver stiffness in extrahepatic cholestasis correlates positively with bilirubin and negatively with alanine aminotransferase. *Hepatol Res* 2011;41:423-429.

6 ANHANG

Inhalt

1. Information zur Studienteilnahme
2. Einverständniserklärung der Patienten

Krankenhaus Bethanien • Postfach 101180 • 47401 Moers

Medizinische Klinik I

Gastroenterologie, Hepatologie,
Diabetologie und Onkologie

Chefarzt Prof. Dr. med. R. Kubitz

Zentrale (02841) - 200 - 0
Sekretariat 200 - 2201
Ambulanz 200 - 2203
Fax Sekretariat 200 - 2501
Station G3 200 - 2222
Station G4 200 - 2224
E-Mail Medizinische.Klinik1@Bethanienmoers.de

Ihr Zeichen:

Ihre Nachricht vom

Unser Zeichen:

Moers, den 31.08.2017

INFORMATION ZUR STUDIENTEILNAHME

Studie "Vergleich zwischen Fibroscan, Shear Wave Elastographie und Histologie"

Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer,

hiermit möchten wir Sie herzlich dazu einladen, an der Studie "Vergleich zwischen Fibroscan, Shear Wave Elastographie und Histologie" teilzunehmen. Ziel der Studie ist es, die Eignung der sogenannten Shear wave Elastographie zur nicht-invasiven Beurteilung der Leberfestigkeit zu prüfen.

Lebererkrankungen sind häufig und können verschiedene Ursachen haben. Chronisch verlaufende Erkrankungen der Leber führen häufig zu einer Verfestigung der Leber mit Ausbildung einer Leberfibrose oder Leberzirrhose.

Mit der **Elastographie** (Elastizitätsmessung) der Leber kann das Stadium einer chronischen Lebererkrankung beurteilt werden, ohne dass eine Gewebeprobe der Leber gewonnen werden muss.

In den letzten Jahren wurden verschiedene Verfahren der Elastographie entwickelt. Neuere Verfahren nutzen hierfür einen in der Ultraschallsonde erzeugten, nicht spürbaren Ultraschallimpuls. Dieser Impuls führt in der Leber zu einer kurzen, minimalen Kompression des Gewebes. Die Ausbreitung der Kompressionswelle wird sonographisch gemessen. Aus der Ausbreitungsgeschwindigkeit kann dann auf die Leberfestigkeit zurückgeschlossen werden.

Der **Fibroscan** (Firma Echosens) ist eine international anerkannte Art der Elastographie. Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieses Verfahrens sind durch zahlreiche Publikationen belegt.

Die **Shear Wave Elastographie** (SWE, Firma Toshiba) ist ein in ein Ultraschallgerät integriertes, neues Verfahren. Die Gleichwertigkeit der SWE zu anderen Festigkeitsmessungen wird derzeit ermittelt.

In der Medizinischen Klinik I des Krankenhauses Bethanien Moers werden im Rahmen einer Studie die Shear Wave Elastographie mit dem Fibroscan miteinander verglichen. Hierzu werden Patienten ohne und mit verschiedenen Lebererkrankungen mit beiden Verfahren untersucht. Ziel der Untersuchungen ist es, die Shear Wave Elastographie als weiteres Verfahren zur frühzeitigen Erkennung von chronischen Lebererkrankungen zu etablieren.

Zertifiziertes Lungenzentrum Lokales Traumazentrum Zertifiziertes Darmzentrum

Ausgezeichnet für Kinder **Zertifiziertes Brustzentrum Zertifiziertes Gefäßzentrum**

Perinatalzentrum Level I Inkontinenz- & Beckenbodenzentrum Zentrum für Schlaf- und Beatmungstherapie

Zertifiziertes EndoProthetikzentrum **Zertifiziertes Wundzentrum Diabetes-Fußzentrum**

Falls aus diagnostischen Gründen eine Leberprobe bei Ihnen entnommen werden soll, sollen auch die Ergebnisse aus der histologischen Begutachtung (z.B. sogenannter "Fibrose-Grad nach Desmet und Scheuer") mit in die statistischen Analysen der Studie aufgenommen werden. Die Leberprobe wird nicht wegen der hier beschriebenen Studie entnommen und es ist auch keine zusätzliche Probenentnahme erforderlich.

Bitte beachten Sie folgende Informationen:

- Die Untersuchungen dienen der Beantwortung wissenschaftlicher Fragen, so dass für Sie ein Nutzen nicht unmittelbar zu erwarten ist. Sicher entsteht für Sie jedoch kein Schaden durch die Untersuchung.
- Ihre Daten werden pseudonymisiert behandelt, das bedeutet, dass die Daten so verschlüsselt werden, dass ein Rückschluss auf Ihre Identität für Dritte nicht möglich ist. Sie persönlich können Einsicht in die Daten, die der Archivierung dienen, haben.
- Sie können sich von einem Arzt Ihres Vertrauens über die Ergebnisse der Untersuchung sachgerecht informieren lassen.
- Wenn Sie die Durchführung der Untersuchungen ablehnen, entstehen für Sie in der weiteren Behandlung Ihrer Erkrankung keinerlei Nachteile.
- Sie können Ihre Teilnahme an der Studie jederzeit widerrufen, es wird dadurch kein Schaden für Sie entstehen (ein Widerruf ist möglich über das Sekretariat der Medizinischen Klinik 1, Tel.-Nr.: 02841-200 2201).

Ansprechpartner:

Prof. Dr. med. R. Kubitz
Medizinische Klinik 1
Krankenhaus Bethanien Moers
Tel.: 02841-200 2201

EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG FÜR DIE TEILNAHME AN DER STUDIE

"Vergleich zwischen Fibroscan, Shear Wave Elastographie und Histologie"

Einwilligungserklärung zur Studie

- ☐ Hiermit willige ich in die **Teilnahme an der Studie** "Vergleich zwischen Fibroscan, Shear Wave Elastographie und Histologie" ein. Dafür werden bei mir Untersuchungen mittels **Fibroscans™** und **Shear Wave Elastographie™** durchgeführt, zwei nicht-invasive Verfahren zur Festigkeitsmessung der Leber.
- ☐ Die **"Information zur Studienteilnahme"** mit einer Beschreibung der beiden Verfahren habe ich erhalten.
- ☐ Falls bei mir aus diagnostischen Gründen eine **Gewebeprobe der Leber** (Leberbiopsie) entnommen werden soll: Ich willige ein, dass die Messergebnisse der Elastographie mit Befunden aus der histologischen Begutachtung der Gewebeprobe statistisch analysiert und verglichen werden. Die Gewebeprobe wird nicht für die beschriebene Studie entnommen und es ist keine zusätzliche Gewebsentnahme erforderlich.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Mir ist bekannt und ich willige ein, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

- ☐ Ich willige ein, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, erhoben, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern in der Medizinischen Klinik 1 des Krankenhaus Bethanien Moers pseudonymisiert aufgezeichnet und gespeichert werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) an Toshiba Medical Systems Deutschland, Neuss für statistische Auswertungen weitergegeben werden. Ein Personenbezug ist damit für Dritte nicht mehr herstellbar.
- ☐ Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht.
- ☐ Ich willige ein, dass meine Studien-bezogenen Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre lang aufbewahrt werden, danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.

Allgemeine Hinweise:

Diese Untersuchungen dienen dem Nachweis der Gleichwertigkeit dieser beiden Verfahren. Die Messungen dienen dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn und haben nicht unbedingt einen medizinischen Nutzen für mich und meine Behandlung.

Es gibt keine Hinweise, dass es durch die beiden Untersuchungsverfahren zu einer Schädigung kommen könnte.

Die Studie hat ein zustimmendes Votum von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter Berücksichtigung der internationalen Richtlinien der Erklärung von Helsinki erhalten (Studien-Nummer 5939).

Die Ablehnung oder Zustimmung zu dieser Einwilligung hat keinen Einfluss auf meine weitere Behandlung. Meine Einwilligung kann ich jederzeit ohne Nennung von Gründen widerrufen. Die aus den wissenschaftlichen Untersuchungen gewonnenen Daten werden verschlüsselt (pseudonymisiert) behandelt.

Name der Teilnehmern/ des Teilnehmers der Studie

Ort, Datum

Unterschrift der Teilnehmern/ des Teilnehmers der Studie

Unterschrift der Ärztin/ des Arztes