

Aus der Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie
(Prof. Dr. med. V. Ellenrieder)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Messung der Lebersteifigkeit mittels der 2D-
Scherwellen-Elastographie mit dem
Sonographiegerät LOGIQ E9 (Firma GE
Healthcare) bei gesunden Probanden, Leber-
gesunden Patienten sowie Patienten mit
Leberzirrhose zur Generierung von Normwerten**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Johannes Albertus Hofer

aus

Westerstede

Göttingen 2019

Dekan: Prof. Dr. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in Prof. Dr. Dr. A. Neeße

Ko-Betreuer/in: PD Dr. T. Lorf

Prüfungskommission

Referent/in Prof. Dr. Dr. A. Neeße

Ko-Referent/in: PD Dr. T. Lorf

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung: 16.06.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Messung der Lebersteifigkeit mittels der 2D-Scherwellen-Elastographie mit dem Sonographiegerät LOGIQ E9 (Firma GE Healthcare) bei gesunden Probanden, Leber-gesunden Patienten sowie Patienten mit Leberzirrhose zur Generierung von Normwerten" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den
(Unterschrift)

Teile dieser Dissertation wurden am 11. Dezember 2018 im Journal of Ultrasound in Medicine publiziert:

Petzold G, **Hofer J**, Ellenrieder V, Neesse A, Kunsch S (2018): Liver Stiffness Measured by 2-Dimensional Shear Wave Elastography: Prospective Evaluation of Healthy Volunteers and Patients With Liver Cirrhosis. J Ultrasound Med [Epub ahead of print]

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Chronische Lebererkrankungen	1
1.1.1 Epidemiologie.....	1
1.1.2 Histopathogenese der Leberzirrhose.....	1
1.1.3 Klinische Präsentation der Leberzirrhose.....	2
1.1.4 Diagnosestellung der Leberzirrhose	3
1.1.5 Leberbiopsie, ein Goldstandard mit Defiziten.....	4
1.2 Die Grundlagen der Elastographie	6
1.2.1 Prinzipien der Strain-Elastographie	7
1.2.2 Prinzipien der Scherwellenelastographie.....	7
1.2.3 Transiente Elastographie (TE).....	8
1.2.4 Punkt-Scherwellen-Elastographie mittels ARFI	10
1.2.5 2D-Scherwellen-Elastographie	11
1.3 Fragestellung der Dissertation	12
2 Material und Methoden.....	14
2.1 Studiendesign.....	14
2.2 Dokumentierte Parameter	15
2.3 Durchführung der Lebersteifigkeitsmessung	16
2.4 Statistische Analyse.....	18
3 Ergebnisse	20
3.1 Ausschluss von Studienteilnehmern	20
3.2 Interobserver-Reliabilität	21
3.3 Gruppe 1: Einflussfaktoren auf die Lebersteifigkeit gesunder Probanden.....	22
3.3.1 Einfluss des Geschlechtes	23
3.3.2 Einfluss von Alter und BMI.....	23
3.3.3 Einfluss von Nüchternheit und geschätztem Alkoholkonsum	24
3.4 Gruppe 2: Einfluss auf die Lebersteifigkeit Leber-gesunder Patienten.....	26
3.4.1 Einfluss des Geschlechtes	27
3.4.2 Einfluss von Alter und BMI.....	27
3.4.3 Einfluss einer milden Steatose	28
3.4.4 Einfluss der nicht-hepatischen Grunderkrankung	28
3.5 Gruppe 3: Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose	29
3.5.1 Einfluss des Geschlechtes	30

3.5.2	Einfluss von Alter und BMI.....	31
3.5.3	Einfluss von Dekompensation (HCC und Aszites)	31
3.5.4	Einfluss der Laborparameter ALT, Bilirubin und Thrombozytenzahl.....	32
3.5.5	Multiple lineare Regression aller getesteten Parameter aus Gruppe 3.....	32
3.6	Normwertanalyse	33
3.6.1	Gruppenvergleich der Lebersteifigkeitswerte.....	33
3.6.2	Gruppencharakteristika Leber-gesund	35
3.6.3	Gruppenvergleich Leber-gesund und Leberzirrhose	36
4	Diskussion	38
4.1	Interobserver-Reliabilität	38
4.2	Einfluss von Geschlecht, Alter und BMI auf die Lebersteifigkeit.....	39
4.2.1	Einfluss des Geschlechtes auf die Lebersteifigkeit.....	39
4.2.2	Einfluss von Alter und BMI auf die Lebersteifigkeit.....	41
4.3	Einfluss von Nüchternheit und Alkoholkonsum auf die Lebersteifigkeit bei gesunden Probanden.....	42
4.3.1	Nüchternheit.....	42
4.3.2	Alkoholkonsum.....	43
4.4	Einfluss einer milden hepatischen Steatose auf die Lebersteifigkeit.....	44
4.5	Einfluss der nicht-hepatischen Komorbidität auf die Lebersteifigkeit.....	45
4.6	Einflussfaktoren auf die Lebersteifigkeit bei Patienten mit Leberzirrhose.....	46
4.6.1	Ätiologie, Dekompensation und HCC	46
4.6.2	Laborparameter.....	47
4.7	Diskussion der Normwertanalyse	49
4.7.1	Vergleich der Rate an Fehlmessungen.....	49
4.7.2	Normwerte.....	50
4.7.3	Zirrhose	51
4.7.4	Die diagnostische Genauigkeit der Lebersteifigkeitsmessung zur Diskriminierung zwischen gesunder Leber und Leberzirrhose	52
4.7.5	Limitationen der Arbeit	53
5	Zusammenfassung	55
6	Literaturverzeichnis.....	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Scherwellenelastographieverfahren im Überblick.....	11
Abbildung 2: Schema der 2D-SWE mit dem LOGIQ E9	12
Abbildung 3: Studiendesign.....	16
Abbildung 4: Elastographiemodus LOGIQ E9.....	17
Abbildung 5: Bland-Altman Plot.....	21
Abbildung 6: Einfluss der Nüchternheit	24
Abbildung 7: Einfluss des geschätzten täglichen Alkoholkonsums.....	25
Abbildung 8: Einfluss der nicht-hepatischen Grunderkrankung	28
Abbildung 9: Ätiologien der Zirrhose	30
Abbildung 10: Gruppenvergleich LSM	33
Abbildung 11: Exakter Test nach Fisher.....	36
Abbildung 12: Lebersteifigkeit in Abhängigkeit von der Gruppe.....	36
Abbildung 13: Elastogramm Leber-gesund vs. Leberzirrhose	37
Abbildung 14: Streudiagramm und Cut-off LSM	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Interobserver-Reliabilität	21
Tabelle 2: Charakteristika Gruppe 1	22
Tabelle 3: Einfluss des Geschlechtes (Gruppe 1)	23
Tabelle 4: Korrelation von Alter und BMI (Gruppe 1)	23
Tabelle 5: Einfluss der Nüchternheit.....	24
Tabelle 6: Charakteristika Gruppe 2	26
Tabelle 7: Einfluss des Geschlechtes (Gruppe 2)	27
Tabelle 8: Einfluss von Alter und BMI (Gruppe 2)	27
Tabelle 9: Einfluss einer milden Steatose.....	28
Tabelle 10: Charakteristika Gruppe 3	29
Tabelle 11: Einfluss des Geschlechtes (Gruppe 3)	30
Tabelle 12: Korrelation von Alter und BMI (Gruppe 3)	31
Tabelle 13: Einfluss von Aszites, HCC	31
Tabelle 14: Einfluss von Laborparametern.....	32
Tabelle 15: Gruppenvergleich LSM	33
Tabelle 16: Post-hoc-Test.....	34
Tabelle 17 a,b,c: Charakteristika zusammengeführte Gruppe Leber-gesunder Personen.....	35
Tabelle 18: Auswahl von publizierten Normwerten der Leberelastographie	51

Abkürzungsverzeichnis

ALD	<i>alcoholic liver disease</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	<i>analysis of variance</i>
ARFI	<i>acoustic radiation force impuls</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUROC	<i>area under the receiver operating characteristics</i>
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CLD	<i>chronic liver disease</i>
CT	Computertomographie
EFSUMB	<i>European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology</i>
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
ICC	<i>intraclass correlation coefficient</i>
LS(M)	<i>liver stiffness (measurement)/Lebersteifigkeit (-smessung)</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFLD	<i>non-alcoholic fatty liver disease</i>
pSWE	Punkt-Scherwellen Elastographie
ROI	<i>region of interest</i>
SD	<i>standard deviation</i>
SWS	<i>shear-wave-speed</i>
TE	Transiente Elastographie
2D-SWE	2D-Scherwellen Elastographie
95 %-CI	95 %- Konfidenzintervall

1 Einleitung

1.1 Chronische Lebererkrankungen

1.1.1 Epidemiologie

Unabhängig von ihrer Ätiologie steht am gemeinsamen Ende der meisten chronischen Lebererkrankungen (CLD) die Entwicklung einer Zirrhose. Dabei gehören in den Industriestaaten die chronische Hepatitis-C-Virus-Infektion (HCV), die alkoholische Lebererkrankung (ALD) und in steigendem Maße auch die mit dem metabolischen Syndrom im Zusammenhang stehende nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) zu den Hauptursachen für die Entwicklung einer CLD. Im afrikanischen und asiatischen Raum dominiert dagegen die chronische Hepatitis-B-Virus-Infektion (Tsochatzis et al. 2014).

Schätzungen zufolge leiden in Europa etwa 29 Millionen Menschen an einer chronischen Lebererkrankung, wobei jährlich etwa 170.000 Todesfälle auf die Leberzirrhose zurückzuführen sind. Die Inzidenz ist in den osteuropäischen Ländern besonders hoch, so sterben im Jahr etwa 0,1 % aller ungarischen Männer an den Folgen einer Leberzirrhose (Blachier et al. 2013).

1.1.2 Histopathogenese der Leberzirrhose

Getriggert durch den chronischen Leberschaden entwickelt sich das Vollbild der Leberzirrhose typischerweise über verschiedene Fibrosestadien. Sie spiegeln den fortschreitenden bindegewebigen Umbau des Leberparenchyms wider und können histologisch nach METAVIR oder vergleichbaren Klassifikationen, etwa nach Desmet und Scheuer, in folgende Grade unterschieden werden. METAVIR, F = Fibrose:

- F0 = keine Fibrose,
- F1 = portale Fibrose ohne Septen,
- F2 = portale Fibrose mit wenigen Septen,
- F3 = zahlreiche Septen ohne Zirrhose,
- F4 = Zirrhose (Bedossa et al. 1994)

Für die Prognose und das klinische Management chronischer Lebererkrankung ist die Kenntnis des Fibrosegrades von herausragender Bedeutung. So gilt eine fortgeschrittene Fibrose (\geq F3) als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines hepatozellulären

Karzinoms (HCC) (Srinivasa Babu et al. 2016). Zudem spielt das Ausmaß der Fibrose eine wichtige Rolle in Dringlichkeit, Dauer und Auswahl einer antiviralen Medikation bei chronischer HCV-Infektion (Sarazin et al. 2016).

Eine Vielzahl an zellulären und molekularen Interaktionen sind an den Mechanismen der Fibrose- und Zirrhoseentstehung beteiligt und bedingen ihre Komplexität. Im Allgemeinen kommt es durch die einwirkende Noxe (z. B. Viruserkrankung, Alkoholkonsum, autoimmune Genese, etc.) zu einer chronisch entzündlichen Schädigung der Leber. Als Folge der anhaltenden Schädigung werden Wundheilungsprozesse aktiviert, und Narbengewebe akkumuliert im Organparenchym (Muir 2015).

Der Übergang in die Zirrhose ist neben einem weiter fortschreitenden narbigen Umbau, der den Stoffaustausch beeinträchtigt, durch eine Störung der Gefäßarchitektur gekennzeichnet. In einer zirrhotischen Leber durchziehen vaskularisierte fibrotische Septen das Parenchym und verbinden Portalbahnen untereinander und mit Zentralvenen. Einerseits wird hierdurch die lobuläre Parenchymarchitektur zerstört, und es werden knotige Hepatozyteninseln gebildet. Andererseits ist das in diesen Shunt-Gefäßen verlaufende Blut für die Hepatozyten metabolisch nicht nutzbar. Diese Prozesse münden in einer gestörten Hepatozyten- und Leberfunktion, einem erhöhten hepatischen Widerstand (portale Hypertension) und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (Schuppan und Afdhal 2008).

1.1.3 Klinische Präsentation der Leberzirrhose

Das klinische Erscheinungsbild kann bei Personen mit Leberzirrhose stark variieren und reicht von völliger Symptombfreiheit bis hin zum Leberversagen. Bis zu 40 % der CLD-Patienten mit Zirrhose können über Jahre hinweg asymptomatisch sein (Friedman 2003). In der Anfangsphase, auch als Stadium der „kompensierten Zirrhose“ bezeichnet, ist die Leber noch in der Lage, ihre Funktion in ausreichendem Maße zu erfüllen (Muir 2015).

Mit fortschreitender Erkrankungsdauer steigt das Risiko für die Entwicklung eines HCC, zudem können vermehrt Komplikationen auftreten, die den Übergang in eine „dekompensierte“ Zirrhose markieren. Sie umfassen einen signifikant erhöhten Pfortaderdruck, Aszites, Varizenblutungen, Ikterus und Enzephalopathie. Viele Personen mit einer chronischen Lebererkrankung werden erst durch eines dieser dekompenzierenden Ereignisse auffällig. Mit dem Übergang in die „Dekompensation“ steigt die 1-Jahres-Mortalität von 1-3,4 % (Phase der „kompensierten“ Zirrhose) auf bis zu 57 % an. Weitere Komplikationen wie ein hepatorenales und hepato pulmonales Syndrom und die

Entwicklung einer Sepsis können den Krankheitsprogress noch weiter beschleunigen (D'Amico et al. 2006).

Die Transplantation einer gesunden Spenderleber ist bis heute die einzig kurative Therapieoption der Zirrhose. Im europäischen Raum werden pro Jahr ca. 5500 Lebertransplantationen durchgeführt, wobei der Mangel an Spenderorganen den größten limitierenden Faktor darstellt (Blachier et al. 2013).

Um eine lange Symptomfreiheit zu gewährleisten bzw. eine mögliche Dekompensation zu verzögern, ist für Patienten mit chronischer Lebererkrankung eine frühzeitige Diagnose und Behandlung von herausragender Bedeutung (Muir 2015). Die Verdachtsdiagnose einer asymptomatischen Zirrhose kann in Zusammenschau von laborchemischen Leberfunktionstests und bildgebenden Befunden gestellt und mittels Leberbiopsie gesichert werden (Schuppan und Afdhal 2008).

1.1.4 Diagnosedstellung der Leberzirrhose

Konventioneller Ultraschall ist eine weit verbreitete, kostengünstige und nebenwirkungsfreie Bildgebungsmodalität und besitzt daher schon in der Frühphase bei Verdacht auf Fibrose oder Zirrhose einen hohen diagnostischen Stellenwert. Sonographische Hinweise auf Progredienz einer CLD in eine Zirrhose umfassen eine vergrößerte oder noduläre Organoberfläche, inhomogene Parenchymstruktur, Hypertrophie des linken Leberlappens und des Lobus caudatus, Volumenverlust des rechten Leberlappens, Rarifizierung hepatischer Venen und Splenomegalie (Lurie et al. 2015; Schuppan und Afdhal 2008). Die vergrößerte oder noduläre Organoberfläche gilt als das sicherste Kriterium in Bezug auf Spezifität und Untersucherabhängigkeit (Allan et al. 2010).

Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sind für die Erhebung sekundärer Befunde wie portosystemische Kollateralen, Splenomegalie, Aszites, portal-hypertensive Gastro- und Kolopathie gut geeignet (Kim et al. 2014).

Die morphologischen Veränderungen treten typischerweise erst bei Vorliegen einer schweren Fibrose oder Zirrhose auf, sodass frühe Erkrankungsstadien mittels Ultraschall und konventionellen CT- und MRT- Techniken meist unentdeckt bleiben (Yeom et al. 2015). Die Entwicklung spezifischer Techniken, um die Diagnosesicherheit radiologischer Verfahren zu verbessern, ist daher derzeit in vielen Fachzeitschriften beschriebener Forschungsgegenstand (Kim et al. 2014).

1.1.5 Leberbiopsie, ein Goldstandard mit Defiziten

Die Leberbiopsie gilt als der Goldstandard für die Klassifikation der Art und Schwere von chronischen Lebererkrankungen. Die Probenentnahme erfolgt für gewöhnlich perkutan, kann in ausgewählten Fällen auch transjugulär, laparoskopisch oder endoskopisch erfolgen (Tapper und Lok 2017).

Auch wenn die perkutane, unter kontinuierlicher sonographischer Kontrolle durchgeführte, biopsische Probenentnahme durch einen erfahrenen Untersucher als eine sehr sichere Methode gilt, kann sie in seltenen Fällen mit lebensbedrohlichen Komplikationen vergesellschaftet sein.

Nach den Ergebnissen einer Interventionsstudie der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) gehörten nicht oder nur geringfügig behandlungsbedürftige Minor-Komplikationen wie vorübergehende Schmerzen oder das Auftreten von freier Flüssigkeit im Abdomen zu den häufigsten Vorkommnissen.

Bei fast 6000 analysierten Leberpunktionen waren gravierende Komplikationen mit einer Rate von 0,39 % hingegen sehr selten zu verzeichnen. Die Notwendigkeit für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten aufgrund vital bedrohlicher Blutverluste lag bei 0,23 %, eine chirurgische oder radiologische Intervention zur Blutungskontrolle war bei 0,12 % aller Biopsien nötig. Die Mortalitätsrate der ultraschallgestützten perkutanen Biopsie der Leber lag insgesamt bei 0,05 %.

Ein INR > 1,5 und die Einnahme von Medikamenten mit Eingriff in die Hämostase waren dabei mit einer höheren Rate an Komplikationen vergesellschaftet. Ferner raten die Verfasser bei präinterventionellen Thrombozytenzahlen < 50/nl vorübergehend auf eine Biopsie zu verzichten (Strobel et al. 2015).

Andere Autoren empfehlen zur Minimierung des Blutungsrisikos bei derartigen Laborparametern nach Gabe von Blutprodukten die Punktion über den transjugulären oder mini-laparoskopischen Zugangsweg vorzunehmen (Tannapfel et al. 2012).

Dass auch die Größe der Biopsienadel einen Einfluss auf die Rate von Blutungskomplikationen haben könnte, wurde in der genannten Interventionsstudie zwar nicht belegt, die mögliche Relevanz wird aber aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse kontrovers diskutiert (Strobel et al. 2015).

Biopsiezylinder aus der Leber besitzen für gewöhnlich eine Länge von 1 bis 3 cm sowie einen Durchmesser von 1,2 bis 2 mm. Dies entspricht etwa 1/50.000 des gesamten Organvolumens (Bravo et al. 2001).

Studien, die eine Genauigkeit der Schweregradeinschätzung chronischer Lebererkrankungen anhand von Biopsien überprüft haben, zeigen das Risiko erheblicher Fehleinschätzungen des Fibrosegrades. So wurden beispielsweise in einer Untersuchung von 51 Patienten mit nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) bei etwa einem Drittel der Patienten mit F3-Fibrose in der einen Probe, in einer weiteren eine F0- oder F1- Fibrose diagnostiziert (Ratziu et al. 2005). Eine solche Stichproben-Variabilität ist auch für Biopsie-Proben mit Zirrhose gezeigt worden. In einer Post-Mortem-Studie konnten Abdi et al. zeigen, dass bei histologischer Beurteilung von lediglich einer Probe die Diagnose der Leberzirrhose nur bei 16 von 20 Fällen gestellt werden konnte. Eine absolute Diagnosesicherheit wurde erst bei Vorlage von drei Biopsien erreicht (Abdi et al. 1979). Solche Fehleinschätzungen werden auf das fibrosebedingte, heterogene Nebeneinander von mehr und weniger stark betroffenen Arealen zurückzuführen sein (Ratziu et al. 2005). In gleicher Weise korreliert die histologische Diagnosesicherheit mit der Länge des Biopsiezylinders. Das korrekte Fibrosestadium konnte in einer Studie mit mehr als 10.000 Biopsien von Patienten mit chronischer HCV-Infektion bei einer Biopsielänge von 15 mm nur in 65 % und bei einer Länge von 25 mm nur in 75 % der Proben ermittelt werden (Bedossa et al. 2003). Große Probenvolumina können das Risiko von Fehlklassifikationen minimieren, für die Stadien F1 und F2 ergeben sich jedoch selbst für Biopsiezylinder von 30 mm Länge unzuverlässige Befunde (Poynard et al. 2012).

Neben solchen Stichprobefehlern in der Probenentnahme kann auch die nachfolgende pathologische Beurteilung durch eine Untersucher-Variabilität zu Fehlklassifikationen führen. Dies zeigt sich selbst bei den Pathologen der „METAVIR-Group“, die an der Entwicklung der Staging-Kriterien für Fibrose direkt beteiligt waren. Bei dem Vergleich identischer Proben wurde unter dem Punkt „Fibrose-Score“ eine Interobserver- und Intraobserver-Variabilität von 0,78 bzw. 0,75 erreicht (Bedossa et al. 1994).

Nicht zuletzt aufgrund dieser Risiken und Limitationen der Biopsiegewinnung- und beurteilung sowie des o. g. Problems der häufig asymptomatischen Verläufe in Fibrose- und frühen Zirrhosestadien, ist in den letzten Jahren die Entwicklung nicht-invasiver Verfahren zur Einschätzung von Schweregrad und Prognose chronischer Lebererkrankungen rapide vorangeschritten.

Diese Verfahren umfassen ein breites Spektrum an serologischen Markern und Scores sowie Bildgebungsmodalitäten. Sie scheinen insbesondere zur Verlaufsbeobachtung einer chronischen Lebererkrankung geeignet, da sie im Vergleich zur Biopsie weniger invasiv und beliebig oft wiederholbar sind (Lurie et al. 2015). Zudem ist der Nutzen kostengünstiger nicht-invasiver Verfahren auch aus wirtschaftlicher Sicht interessant, da sich allein die

direkten Kosten der perkutanen Biopsie auf durchschnittlich 1558 US-Dollar beziffern (Tapper und Lok 2017).

1.2 Die Grundlagen der Elastographie

Ein vielversprechender Ansatz zur Schweregradeinschätzung chronischer Lebererkrankungen leitet sich aus einer sehr alten Untersuchungstechnik, der Palpation ab. Durch sie kann der Untersucher die elastischen Rückstellkräfte wahrnehmen, die seinem manuellen Druck entgegenwirken. Dieser Vorgang wird als Scherung bezeichnet.

Erste Überlieferungen zur Ausübung der Palpation von Abdomen und Leber entstammen der Medizin der Ägypter aus dem Jahre 1550 v. Chr. Heute ist sie aus der klinischen Routineuntersuchung nicht mehr wegzudenken, auch wenn man ihr in der westlichen Medizin erst in den 1930er Jahren größere Beachtung schenkte.

Mit der Untersuchungstechnik können Unterschiede in der Elastizität von Geweben erfasst und gegenüber benachbarten Strukturen abgegrenzt werden. So kann der Untersucher Aussagen zur Lage, Position, Beweglichkeit, Pulsationen und Festigkeit von Strukturen im Körper tätigen, wobei krankes Gewebe (z. B. Tumorgewebe) grundsätzlich eine geringere Elastizität als gesundes Gewebe aufweist und sich dadurch härter tastet. Allerdings gilt die Palpation als ein sehr subjektives Untersuchungsverfahren, welches keine quantitativen Informationen zur Festigkeit liefern kann. Sie ist außerdem nur auf von außen gut zugängliche Strukturen beschränkt und ist daher zur Einschätzung kleinerer oder tief liegender Strukturen ungeeignet (Wells und Liang 2011).

Die Elastographie kann als eine Art „elektronische Palpation“ verstanden werden, mit der sich elastische Gewebeeigenschaften darstellen und quantifizieren lassen. Sie ermöglicht darüber hinaus den Zugang zu Strukturen, die der manuellen Palpation verborgen bleiben. Für die Elastographie gilt dabei die grundlegende Erkenntnis aus der Palpation, dass krankes Gewebe wie im Falle einer Leberfibrose oder -zirrhose im Vergleich zu gesundem Gewebe eine geringere Elastizität aufweist, sich also „steifer“ darstellt.

Als ein relativ neues, nicht-invasives und kosteneffizientes Verfahren haben diverse Hersteller von Ultraschallgeräten in den letzten Jahren das mögliche Potenzial der Elastographie für sich entdeckt (Franckenberg et al. 2016). So wurden diverse Elastographie-Verfahren entwickelt, die sich im Wesentlichen in zwei große Gruppen einteilen lassen und im Folgenden überblicksweise dargestellt werden.

1.2.1 Prinzipien der Strain-Elastographie

Die heute weit verbreitete Methode der „Dehnungs- oder Kompressionselastographie“ (engl. Strain-Elastography, SE) wurde zuerst Anfang der 1990er Jahre vorgestellt. Mit ihr ließen sich elastische Gewebeeigenschaften zum ersten Mal visuell darstellen. Dabei übt der Untersucher unter Zuhilfenahme des Ultraschallwandlers Druck auf das Gewebe aus. Aus der resultierenden Dehnung lassen sich graustufen- oder farbkodierte Bilder erzeugen, die Informationen zur Gewebehärte innerhalb einer definierten „Region of Interest“ (ROI) liefern. Diese Technologie besitzt heute weiterhin einen hohen Stellenwert in der Abklärung von Läsionen in Mamma, Prostata und Schilddrüse (Garra 2015).

Anstelle des manuellen Druckes können lokalisierte Gewebeverschiebungen auch durch einen hochintensiven Ultraschallstrahl, einen sog. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) erzeugt und in eine Bildinformation übersetzt werden (Bamber et al. 2013). Von den Grundprinzipien dieses „ARFI-Imaging“ leitet sich auch das in dieser Arbeit verwendete Elastographie-Verfahren ab, weshalb ihm im Verlauf noch einmal größere Aufmerksamkeit geschenkt wird.

1.2.2 Prinzipien der Scherwellenelastographie

Als Diagnostikum für das Gebiet der Hepatologie wurde die Elastographie etwa zehn Jahre später mit der Entwicklung einer neuen Technologie, der sog. „Scherwellenelastographie“ (SWE) interessant. Ihre Verbreitung hat in den vergangenen Jahren stark zugenommen, sodass heute zu der großen Gruppe der auf Scherwellen basierenden Verfahren die transiente Elastographie (TE), die Punkt-Scherwellen-Elastographie (pSWE) und die multidimensionale Scherwellenelastographie (2D- und 3D-SWE) zählen (Dietrich et al. 2017).

Scherwellenelastographie unterscheidet sich von der SE und dem ARFI-Imaging dahingehend, dass sie die Möglichkeit bietet, quantitative Informationen über die Gewebesteifigkeit zu generieren und somit - vereinfachend gesagt - die Palpation noch besser zu objektivieren.

Das grundlegende Prinzip ist dabei für alle o. g. SWE- Verfahren gleich. Zunächst wird ein kontrollierter mechanischer oder ultraschall-induzierter Impuls in das Gewebe entsandt. Die resultierende innere Gewebeverformung erzeugt eine transversale Scherwelle im Lebergewebe, die sich mit einer Geschwindigkeit von maximal 10 m/s vom Fokus wegbewegt. Da sich Ultraschall mit einer Geschwindigkeit von 1350-1600 m/s um ein Vielfaches schneller ausbreitet, ist durch ihn eine präzise Messung der Scherwelle möglich.

Dabei wird die Ankunftszeit der Scherwelle an verschiedenen Orten im Gewebe gemessen, sodass die Scherwellengeschwindigkeit c_s (engl. shear-wave-speed, SWS) in [m/s] ermittelt werden kann (Dietrich et al. 2017).

Niedrige Geschwindigkeiten korrelieren mit weichem und hohe Geschwindigkeiten mit hartem Gewebe, sodass die SWS ein quantitatives Maß für die Gewebeerformung bzw. -steifigkeit darstellt (GE Healthcare 2014). Da chronische Lebererkrankungen durch Akkumulation von Kollagen-Fasern dazu führen, dass Gewebe weniger verformbar, also steifer wird, ist durch die Scherwellenelastographie die Abgrenzung von gesundem zu fibrotischem oder zirrhotischem Lebergewebe möglich.

Die Interpretation der Werte sollte dabei immer unter Berücksichtigung potenzieller Einflussfaktoren auf die Lebersteifigkeit geschehen. So kann etwa ein Ödem, eine entzündliche Aktivität, Nahrungsaufnahme oder extrahepatische Cholestase zu falsch-hohen Resultaten führen (Ferraioli et al. 2014; Petzold et al 2019).

Unabhängig davon, welches SWE-Verfahren benutzt wird (TE, pSWE oder multidimensionale SWE), kann die Scherwellengeschwindigkeit in das Young's modulus E [kPa] = $3 \rho c_s^2$ (ρ = Dichte des Gewebes, 1000 kg m^{-3}) umgerechnet werden. Dies geschieht unter der Annahme, dass die Scherwellengeschwindigkeit nicht mit Größe und Frequenz der angewandten Kraft oder Position und Richtungsausbreitung im Gewebe variiert (Dietrich et al. 2017). An dieser Stelle soll bereits darauf verwiesen werden, dass zwar alle SWE-Verfahren die beschriebene Berechnung der Scherwellengeschwindigkeit im Gewebe als gemeinsame physikalische Grundlage besitzen, aufgrund von herstellerepezifischen Berechnungsverfahren die Messwerte aber nicht einfach von einem auf das andere Verfahren übertragen werden können.

1.2.3 Transiente Elastographie (TE)

Als „Pioniere“ des neuen Verfahrens stellte die Firma Echosens 2003 ein Gerät mit dem Namen Fibroscan vor (Sandrin et al. 2003). Es wurde ausschließlich für die Messung der Lebersteifigkeit entwickelt und liefert auch bei weniger erfahrenen Untersuchern gut reproduzierbare Ergebnisse. Dabei wird beim liegenden Patienten ein M-Mode-Ultraschallwandler rechts interkostal platziert. Ein am Wandler befindlicher Kolben entsendet einen mechanischen Stoß in das Lebergewebe, eine daraus generierte transiente Scherwelle wird verfolgt und ihre Geschwindigkeit ermittelt. Nach 10 Messungen erhält der Untersucher die mediane Scherwellengeschwindigkeit [m/s] bzw. das Young's modulus [kPa]. In der Literatur wird die im Fibroscan umgesetzte Methode als „transiente Elastographie“, TE bezeichnet (Dietrich et al. 2017).

Mit einem Gewebszylinder von etwa 1x4 cm wird bei der TE ein 100-fach größeres Areal untersucht als bei der Biopsie (Friedrich-Rust und Vermehren 2013). Die TE ist bis heute das am besten validierte Elastographieverfahren (Piscaglia et al. 2016).

Dabei konnten Cut-off-Werte für verschiedene Fibrotestadien chronischer Lebererkrankungen mit histologischem Referenzmaterial definiert werden. In Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Hepatopathie zeigten sich zum Teil erhebliche Unterschiede in den Messwerten für die Lebersteifigkeit. Zu den Gründen hierfür zählen die bereits erwähnten Einflussfaktoren wie Entzündung oder Cholestase. Ebenso sollte aber berücksichtigt werden, dass die Höhe des Elastographiewertes die Gesamtmenge fibrotischen Gewebes in der Leber widerspiegelt. Die ihr zugrundeliegende histologische Referenz beurteilt aber die Schwere der Fibrose anhand der histologischen Kriterien wie dem Muster und der Verteilung nach METAVIR. Auch statistische Einflussgrößen wie die Berücksichtigung von Sensitivität und Spezifität, sowie die Prävalenz der verschiedenen chronischen Lebererkrankungen in der Studienpopulation bedingen Unterschiede in Cut-off-Werten, sodass die Ergebnisse immer im klinischen Kontext interpretiert werden sollten (Chang et al. 2016).

Dennoch konnte der klinische Nutzen der TE bei der Beurteilung von chronischen Lebererkrankungen bis heute in mehr als 1300 Publikationen unterstrichen werden (Piscaglia et al. 2016). Studien konnten u. a. zeigen, dass die diagnostische Genauigkeit der TE bei Patienten mit chronischer HCV-Infektion dazu ausreicht keine oder milde Fibrose ($F < 2$) von klinisch signifikanter Fibrose ($F \geq 2$) und einer Zirrhose ($F = 4$) verlässlich zu unterscheiden. In den Empfehlungen der European Association for the Study of the Liver (EASL) ist die TE daher als adäquater Bestandteil zur Beurteilung des Fibrosegrades für Patienten mit chronischer HCV-Infektion aufgeführt (Cosgrove et al. 2013).

Das Verfahren der TE unterliegt indessen einigen Limitationen. Eine B-Bild Darstellung ist nicht möglich (Abbildung 1), die Abgrenzung von Lunge und Darm kann nur über eine integrierte A-Mode-Technik erfolgen (Friedrich-Rust und Vermehren 2013). Neben dem hohen Anschaffungspreis ist die Messung der Lebersteifigkeit mittels TE für Patienten mit Adipositas erschwert und bei perihepatischem Aszites ungeeignet (Dietrich et al. 2017; Lurie et al. 2015).

Den Limitationen der TE wurde mit der Entwicklung neuer, ebenfalls auf Scherwellen basierender Elastographieverfahren begegnet, die einige Jahre nach ihr vorgestellt wurden. Diesen Verfahren gemeinsam ist die Integration einer Elastographiefunktion in ein konventionelles Ultraschallgerät. Hierdurch vereinfachte sich nicht nur die Einbeziehung der

Steifigkeitsmessung in die Routine-Ultraschalluntersuchung, sondern machte es dem Untersucher nun möglich, über die B-Bild-Darstellung den genauen Messort festzulegen. Adipositas und Aszites stellen für diese Verfahren keine absoluten Limitationen mehr dar. Der Grund hierfür besteht in der aufgebrauchten Kraft zur Generierung der Scherwellen. Bei dieser Kraft handelt sich nicht um einen mechanischen Stoß wie bei der TE, sondern um einen hochintensiven Ultraschallimpuls, der auch durch Flüssigkeiten propagieren kann (Ferraioli et al. 2014).

Zum genaueren Verständnis wird zunächst angenommen, dass Ultraschallwellen im Gewebe einen Großteil ihrer Energie durch Absorption auf ein Medium übertragen. Die Größe dieser sog. akustischen Strahlungskraft (F), die einem Medium durch einen Ultraschallimpuls verliehen wird, ist gegeben durch $F = \frac{2aI}{c}$ (Absorptionskoeffizient [a], zeitliche Durchschnittsintensität des Schallstrahls [I], Schallgeschwindigkeit im Gewebe [c]).

Diagnostische Ultraschallimpulse sind jedoch von zu geringer Dauer ($< 2 \mu\text{s}$), um messbare Gewebeverschiebungen zu generieren. Durch Erhöhung der Schallwellenintensität wird dem Gewebe eine akustische Schallstrahlungskraft verliehen, die dazu ausreicht messbare Gewebeverschiebungen im Mikrometerbereich zu induzieren (Dietrich et al. 2017; GE Healthcare 2014).

1.2.4 Punkt-Scherwellen-Elastographie mittels ARFI

Im Jahr 2008 wurde von Siemens erstmals ein solcher Ultraschallscanner vorgestellt, der eine Elastographie-Funktion namens ARFI-Quantification direkt in einen konventionellen Ultraschallgerät integriert (Sherman et al. 2017). Da dieses Verfahren die Scherwellengeschwindigkeit in einem Bereich von wenigen Millimetern misst, ist es unter dem Namen Punkt-Scherwellenelastographie (pSWE) bekannt (Piscaglia et al. 2016).

Mithilfe der B-Bild Überlagerung (Abbildung 1) kann der Untersucher eine geeignete Position innerhalb des Gewebes ansteuern und die Messung starten. Die Ultraschallsonde entsendet nun einen Impuls hochintensiven Ultraschalls (ARFI) in das Gewebe, um messbare Scherwellen zu erzeugen (Dietrich et al. 2017).

Zahlreiche Studien konnten eine sehr gute vergleichbare diagnostische Genauigkeit von pSWE und TE in Bezug auf die Vorhersage signifikanter Fibrose oder Zirrhose zeigen. Weitere Hersteller wie Philips oder Hitachi-Aloka entwickelten ebenfalls Sonographie-Geräte mit pSWE-Funktion (Dietrich et al. 2017).

Auch wenn der Markt für Geräte mit der pSWE-Technologie in den letzten Jahren stark gewachsen ist, lässt sich mit diesem Verfahren die Lebersteifigkeit zum einen nur quantitativ und zum anderen nur in einem sehr kleinen Bereich („punktuell“) bestimmen. Durch

Verwendung der 2D-SWE kann in Bezug auf diese beiden Aspekte ein wichtiger Informationszugewinn erzielt werden.

1.2.5 2D-Scherwellen-Elastographie

Wie bei der pSWE basiert die Technologie zur Erzeugung von Scherwellen auf der Anwendung von hochintensiven Ultraschallimpulsen. Als das Neuste der drei dargestellten SWE-Verfahren ist die 2D-SWE in Ultraschallgeräten der Firmen SuperSonic Imagine und GE Healthcare verbaut (Dietrich et al. 2017). Wie schon aus der Bezeichnung hervorgeht, erfolgt die Messung und Darstellung der Steifigkeit innerhalb eines zweidimensionalen Gewebeabschnittes (Abbildung 1). Der größere Messbereich minimiert das Risiko, fälschlicherweise in Bereichen zu messen, die sich in ihrer Steifigkeit stark vom Durchschnitt unterscheiden (Piscaglia et al. 2016). Darüber hinaus liefert die zusätzliche farbliche Darstellung der Gewebesteifigkeit dem Untersucher ein sofortiges visuelles Feedback über die Qualität seiner Messung (GE Healthcare 2014).

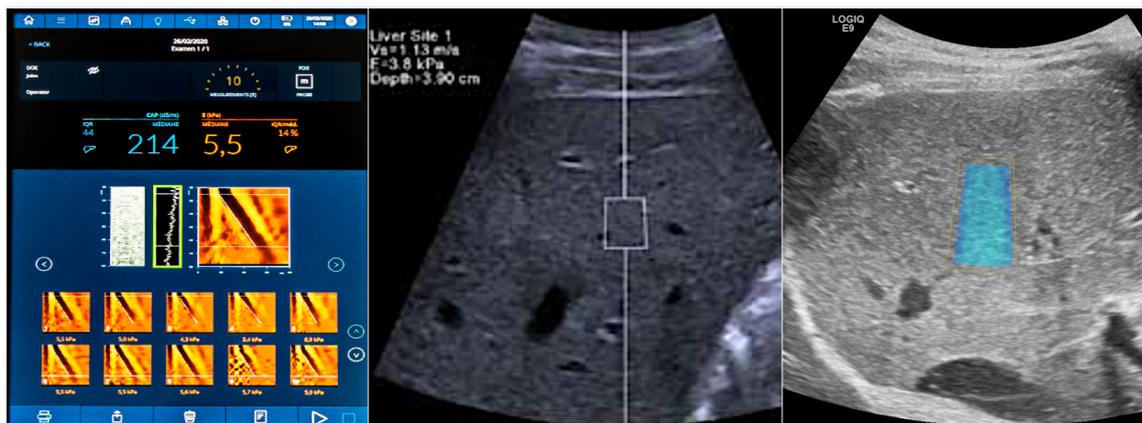


Abbildung 1: Scherwellenelastographieverfahren im Überblick. Links: TE (Fibroscan). Mitte: pSWE (Acuson-Sequoia). Rechts: 2D-SWE (LOGIQE9). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Firmen Echosens (links) und Siemens Healthcare GmbH, 2020 (Mitte).

Der Aixplorer von SuperSonic Imagine wurde als eines der ersten Geräte mit dieser Technologie vorgestellt, sodass bis heute bereits einige Arbeiten zu Steifigkeitswerten anhand von histologischen Referenzproben veröffentlicht wurden (Piscaglia et al. 2016). So konnten Ferraioli et al. in ihrer Arbeit zeigen, dass die mit dem Aixplorer durchgeführte 2D-SWE in der Differenzierung schwerer Fibrose ($F \geq 3$) und Zirrhose ($F = 4$) bei chronischen HCV-Patienten der TE gleichwertig ist. Eine Unterscheidung zwischen milder bzw. keiner Fibrose ($F_0 - F_1$) und signifikanter Fibrose ($F \geq 2$) konnte mittels 2D-SWE sogar noch verlässlicher vorgenommen werden (Area under the Receiver Operating Characteristics, AUROC 0,84 für TE und 0,92 für 2D-SWE) (Ferraioli et al. 2012a).

Das in der Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie der Universitätsmedizin Göttingen verwendete Gerät LOGIQ E9 besitzt ebenfalls eine integrierte 2D-SWE-Funktion. Es unterscheidet sich in den technischen Verfahren zur Bildaquisition von dem Aixplorer und nutzt die sogenannte „comb push“ Technik zur Erzeugung einer Gewebeverschiebung. Hierbei werden eine Reihe von Schallstrahlungsimpulsen (ARFI) „kammartig“ durch den Transducer in das Lebergewebe ausgesendet (Abbildung 2). Daraus resultieren multiple Scherwellen, deren Ausbreitungsgeschwindigkeiten durch das System einzeln analysiert und zu einem 2D-SWE-Gesamtbild (ROI) zusammengesetzt werden (Dietrich et al. 2017; GE Healthcare 2014).

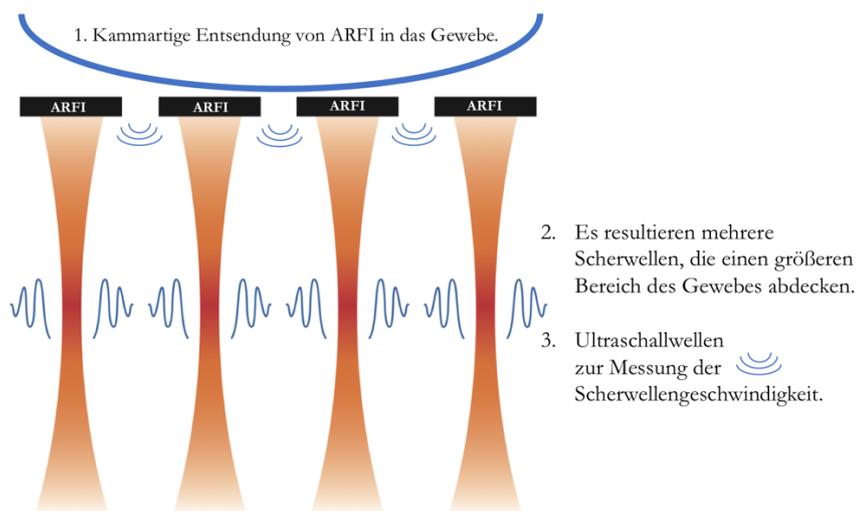


Abbildung 2: Schema der 2D-SWE mit dem LOGIQ E9. Modifiziert nach (GE Healthcare 2014). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Geräteherstellers.

1.3 Fragestellung der Dissertation

Obwohl alle aufgeführten SWE-Technologien die Messung der Scherwellengeschwindigkeit im Gewebe als gemeinsame physikalische Grundlage besitzen, können Messwerte nicht einfach von einem auf das andere Verfahren übertragen werden. Dies gilt nicht nur für den Vergleich verschiedener SWE-Techniken (z. B. TE und 2D-SWE), sondern auch für Geräte unterschiedlicher Hersteller, die sich der gleichen Technologie bedienen. Jeder Hersteller verwendet sein eigenes patentiertes Verfahren zur Ermittlung und Berechnung der Lebersteifigkeit, sodass Norm- und Cut-off-Werte für jedes Gerät einzeln definiert werden müssen (Dietrich et al. 2017).

Aufgrund der enormen Entwicklung und der Vielzahl unterschiedlicher Elastographie-Techniken veröffentlichte die European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) 2017 ein Update ihrer 2013 erschienenen Leitlinie über die Empfehlungen zur klinischen Anwendung der Elastographie. Die Empfehlungen zur

klinischen Anwendung der Scherwellenelastographie stützen sich dabei im Wesentlichen auf Geräte, die eine gute Studienlage bieten. Dazu zählen der Fibroscan für die TE, Geräte von Siemens (VTQ) und Philipps (ElastPQ) für die pSWE und der Aixplorer von SuperSonic für die 2D-SWE.

Für das in der Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie verwendete Gerät LOGIQ E9 der Firma GE Healthcare wurden die ersten Studienergebnisse vor kurzem publiziert, sodass bisher noch keine verlässliche Datenlage zu Lebersteifigkeitswerten von Leber-gesunden Personen und jenen mit Leberzirrhose existiert (Bende et al 2018, Mulabecirovic et al. 2018). Diese Tatsache führt zum Beispiel bei Patienten mit chronischer Hepatitis C zu einer Vielzahl von invasiven Leberbiopsien, um eine Zirrhose vor Therapiebeginn auszuschließen. Der Zirrhose-Ausschluss, wie er in den EASL-Leitlinien mittels transienter Elastographie empfohlen wird, ist mittels der 2D-Scherwellen-Elastographie des LOGIQ E9 aufgrund fehlender Daten aktuell noch nicht möglich.

Die Arbeit soll einen Teil dazu beitragen, die 2D-Scherwellenelastographie in die klinische Praxis zu etablieren. Die konkreten Ziele dieser Arbeit sollen daher sein:

- Normwerte für die Lebersteifigkeit Leber-gesunder Personen zu generieren.
- Den Stellenwert verschiedener potenzieller Einflussfaktoren auf die Lebersteifigkeit zu überprüfen und in die Normwertanalyse einzubeziehen. Dazu zählen: Alter, Geschlecht, BMI, Komorbiditäten, Steatose, Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme, Alkoholkonsum.
- In einem Vergleich mit der Lebersteifigkeit von Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose zu überprüfen, inwiefern bei Werten im Normbereich der Ausschluss einer Zirrhose durch dieses Verfahren möglich ist.
- Ferner soll die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse durch einen Interobserver-Abgleich zwischen zwei Untersuchern unterschiedlicher Erfahrungslevel überprüft werden.

Die Generierung von Normwerten soll dazu beitragen, chronische Lebererkrankungen, die im Allgemeinen mit einer erhöhten Steifigkeit einhergehen, frühzeitig zu diagnostizieren und somit die Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Zur Messung der Lebersteifigkeit wurden zwischen Juli 2016 und Februar 2018 insgesamt 175 Teilnehmer in die klinisch-prospektive Studie eingeschlossen. Unter ihnen 105 Patienten, die sich ambulant oder stationär in der Universitätsmedizin Göttingen befanden, sowie 68 freiwillige gesunde Probanden. Die Studie wurde durch das lokale Ethikkomitee zugelassen (Aktenzeichen: 13/3/17).

Die gesunden Probanden (Gruppe 1, $n = 68$) wurden durch gezieltes Ansprechen für die Studie gewonnen. Die Ausschlusskriterien für diese Gruppe wurden definiert als:

- akute oder chronische Lebererkrankungen (anamnestisch),
- chronische Erkrankungen, definiert als Medikamenten-Einnahme über einen Zeitraum von mehr als 4 Wochen innerhalb der letzten 2 Jahren (Ausnahme: Kontrazeptiva),
- Alkoholabusus (> 30 g/Tag) oder Substanzmissbrauch (Ausnahme: Rauchen),
- morphologische Auffälligkeiten in der B-Bild-Sonographie (Tumor, knotige Leberoberfläche, Lobus caudatus Hypertrophie, inhomogenes Parenchym, perihepatischer Aszites, abgerundeter Leberunterrand, vermehrte Echogenität der Leber).

In die zweite Gruppe ($n = 58$) wurden Leber-gesunde Patienten mit nicht-hepatischer Grunderkrankung eingeschlossen. Die Ausschlusskriterien wurden definiert als:

- akute oder chronische Lebererkrankung (anamnestisch und nach Aktenlage),
- akute oder chronische Herzerkrankung
- signifikant erhöhte aktuelle Leberwerte Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) oberhalb des 1,5-fachen Normwertes bzw. Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) oder Bilirubin oberhalb des zweifachen oberen Normwertes,
- Alkoholabusus oder Substanzmissbrauch (s. o.),
- morphologische Auffälligkeiten der Leber in der B-Bild-Sonographie (s. o.) oder Anzeichen für eine höhergradige Steatose (erhöhte Echogenität der Leber im Vergleich zum Kortex der rechten Niere und Hepatomegalie oder erhöhte Echogenität und erhöhte dorsale Schallabschwächung).

In Gruppe drei ($n = 50$) wurden Patienten mit bereits bekannter histologisch gesicherter Leberzirrhose eingeschlossen.

Die Auswahl der Patienten (Gruppe 2 und 3) erfolgte aus denjenigen Patienten, die sich ambulant oder stationär in der Universitätsmedizin Göttingen befanden und bei denen, von der Studie unabhängig, die Indikation zur Durchführung einer Abdomensonographie bestand. Diese Indikation wurde durch den für den jeweiligen Patienten zuständigen Stationsarzt oder Arzt in der Ambulanz gestellt. Die Lebersteifigkeitsmessung wurde in die Abdomensonographie integriert und verlängerte die Untersuchungszeit um etwa 2-3 Minuten.

2.2 Dokumentierte Parameter

Neben den Ergebnissen aus der Lebersteifigkeitsmessung (Median und Interquartilabstand) wurden bei allen 175 Teilnehmern Alter, Geschlecht und BMI sowie in den beiden Patientengruppen (Gruppe 2 und 3) die aktuellen Blutwerte für ALT, AST, γ -GT und Bilirubin (nicht älter als vier Wochen) dokumentiert.

In der Gruppe der gesunden Probanden (Gruppe 1) erfolgte die Dokumentation des geschätzten täglichen Alkoholkonsums sowie des Zeitraums der Nüchternperiode vor Durchführung der Messung.

In der Gruppe der Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose (Gruppe 3) wurde darüber hinaus die Ätiologie der chronischen Lebererkrankung und die Anwesenheit von Aszites oder eines hepatozellulären Karzinoms dokumentiert.

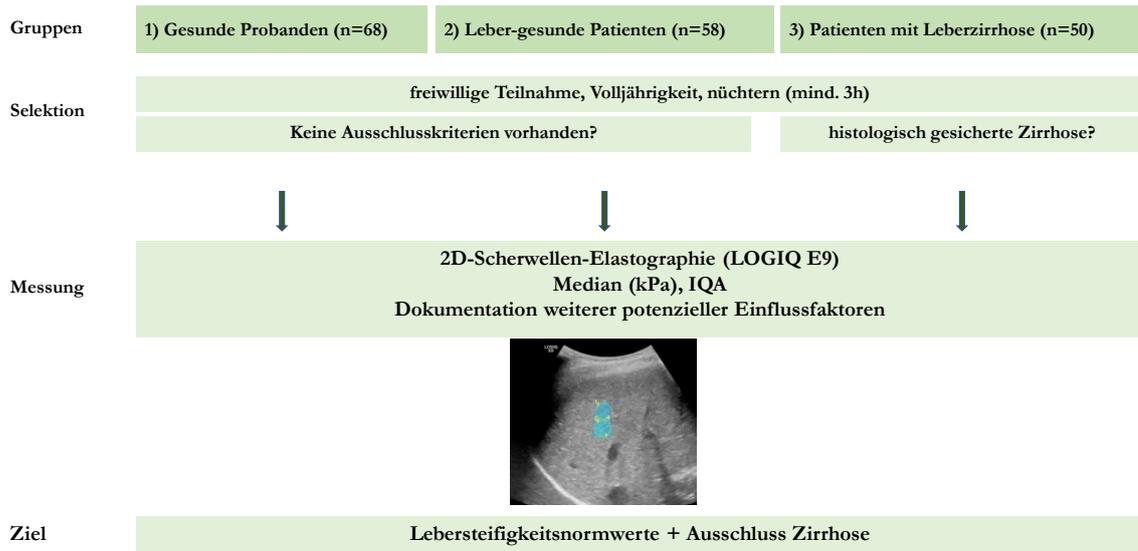


Abbildung 3: Studiendesign

2.3 Durchführung der Lebersteifigkeitsmessung

Die Lebersteifigkeitsmessung wurde mit dem Sonographiegerät LOGIQ E9 (GE Healthcare, Wauwatosa, USA) unter Verwendung der Elastographie-Software R1.0.6 durchgeführt. Für die Messung wurde der Konvexschallkopf (C1-6-D) mit einer Frequenz von 1-6 MHz verwendet.

Die Messungen wurden gemäß den Leitlinien und Empfehlungen der EFSUMB zur klinischen Anwendung der Leberelastographie durchgeführt. Die konkrete Durchführung wird im Folgenden beschrieben:

Alle Studienteilnehmer sind zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens drei Stunden nüchtern. Gemessen wird nach zehnmütiger Ruhepause mit dem rechten Arm in maximaler Abduktionsstellung. Der Konvex-Schallkopf befindet sich in Interkostal-Position mit guter Sicht auf den rechten Leberlappen. Durch Aktivierung der Elastographie-Funktion erscheint auf dem Bildschirm eine viereckige Analyse-Box, die mit Hilfe des Trackballs innerhalb des Echtzeit-B-Bildes auf eine ROI verschoben werden kann. Zur Vermeidung von Messungenauigkeiten sollte sich die ROI mindestens 1 bis 2 cm und höchstens 3 cm unterhalb der Leberkapsel befinden. Große Gefäße oder Gallengänge, Ligamente und die Gallenblase sind ebenfalls zu meiden.

Ist eine anatomisch geeignete Stelle gefunden, werden die Studienteilnehmer gebeten, ihren Atem in Atemmittellage für etwa fünf Sekunden anzuhalten und der Untersucher startet den Messvorgang. Der Schallkopf entsendet nun die beschriebenen „comb-push-pulses“ in das

Lebergewebe. Nach einem Messzyklus (etwa zwei Sekunden) ist die erste Analysefigur farblich ausgefüllt, und es beginnt automatisch ein weiterer. Nach zwei bis drei Zyklen beendet der Untersucher den Messvorgang und der Patient kann wieder normal weiteratmen. Mit Hilfe des Analysewerkzeugs erfolgt nun die eigentliche manuelle Messung. Um valide Daten zu erhalten, sollten nur Areale mit homogener Farbkodierung berücksichtigt werden. Konkret sollte die Analyse-Box in mehr als zwei Dritteln ihrer Fläche homogen gefärbt und die Farbübergänge fließend sein. Messungen mit scharfen Farbübergängen von Blau zu Rot sollten ebenso verworfen werden wie jene, in denen Artefakte mehr als ein Drittel der Analyse-Box einnehmen (Grgurevic et al. 2015). Werden diese Kriterien auch bei wiederholten Versuchen nicht erfüllt, ist die Messung technisch nicht möglich. Andernfalls legt der Untersucher 12 kreisrunde ROI in die gewünschte Region der Analyse-Box (Abbildung 4). Die Größe des Kreises kann mit Hilfe des Trackballs variiert werden, sollte jedoch mindestens $0,785 \text{ cm}^2$ betragen, was einem Durchmesser von 1 cm entspricht. Mit Bestätigung der Messung wird der finale Wert der Lebersteifigkeitsmessung (in kPa) durch das System errechnet.

Sofern sich die kreisrunden Regionen nicht überschneiden, kann eine weitere Messung in der Analysebox durchgeführt werden oder es werden weitere farbkodierte Areale ausgewählt. Am Ende der Untersuchung liegen 12 unabhängige Lebersteifigkeitsmessungen pro Patient vor, die in Form eines Arbeitsblattes angezeigt werden (Abbildung 4) (GE Healthcare 2014).

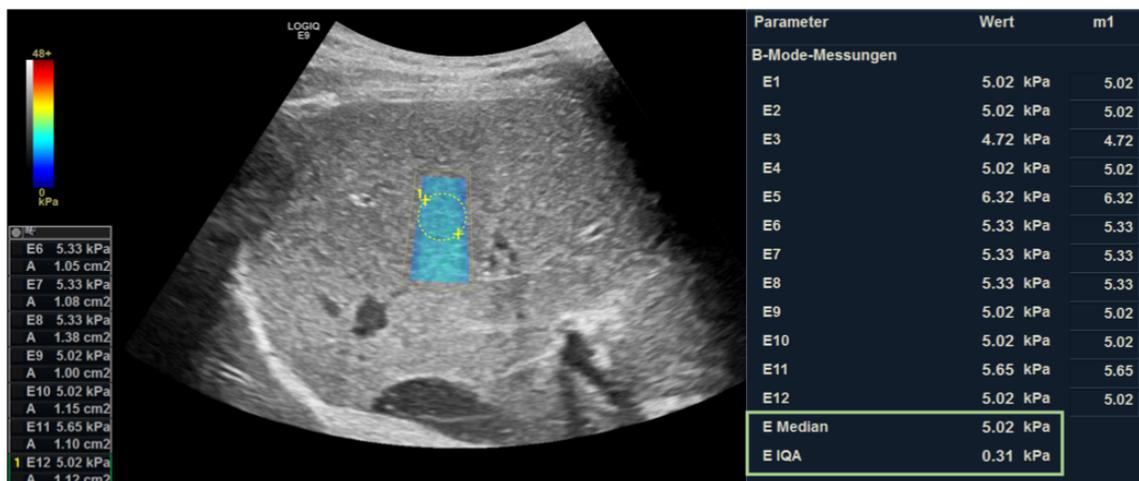


Abbildung 4: Elastographiemodus LOGIQ E9. Links: Analysebox und ROI im rechten Leberlappen eines gesunden Probanden. Rechts: Arbeitsblatt nach 12 erfolgreichen Messungen, hervorgehoben sind der automatisch errechnete Median und der IQA.

Das Sonographie-Gerät errechnet nun automatisch aus den vorliegenden Werten den Median [kPa] und den Interquartilabstand [IQA = $x_{0,75} - x_{0,25}$]. Während sich das Kriterium zur technischen Durchführbarkeit an der homogenen Farbkodierung der Analyse-Box

bemisst, wird der IQA als Qualitätskriterium eines validen Messdurchgangs herangezogen. Nach Herstellerempfehlungen sind die Ergebnisse als nicht valide zu verwerfen, sollte der IQA > 30 % des Median betragen (GE Healthcare 2014).

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit SPSS (Statistics 24, IBM) durchgeführt.

Deskriptive Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum angegeben. Referenzbereiche der normalen Lebersteifigkeit sowie der Lebersteifigkeit bei Zirrhose wurden unter Verwendung der unteren und oberen Grenzwerte mit den Perzentilen 2,5 und 97,5 berechnet.

Häufigkeitsverteilungen der einzeln getesteten Parameter wurden in Form von Histogrammen, ihr Zusammenhang mit der LSM in Form von Box-Plots visualisiert.

Vor Durchführung der statistischen Analyse wurden die Voraussetzungen für den jeweiligen Test geprüft (Normalverteilung, Varianzhomogenität etc.) und der am besten geeignete nach Rücksprache mit den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Statistik der Universität Göttingen ausgewählt.

Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde definiert als $p < 0,05$.

Um die Interobserver-Reproduzierbarkeit des Verfahrens zu bewerten, wurde der Intraclass Correlation Coefficient (ICC) berechnet und als schlecht ($ICC = 0,0 - 0,20$), mittel ($0,21 - 0,40$), mäßig ($ICC = 0,40 - 0,75$) oder ausgezeichnet ($ICC > 0,75$) klassifiziert (Fleiss 1986). Die Visualisierung der Messunterschiede zwischen beiden Untersuchern wurde mittels Bland-Altman-Diagramm vorgenommen.

Die drei Gruppen wurden in der Analyse zunächst getrennt betrachtet, um den Einfluss der jeweils dokumentierten Parameter auf die LSM gruppenspezifisch zu überprüfen.

Konkret wurde der unabhängige t-Test verwendet, um den mittleren LSM-Wert zweier Gruppen zu vergleichen.

LSM-Unterschiede zwischen mehr als zwei Gruppen wurden Mithilfe der mehrfaktoriellen Varianzanalyse („Analysis of Variance“, ANOVA) in Form des Welch-Tests analysiert. Für den LSM-Vergleich zwischen den drei großen Gruppen wurde zusätzlich der Games-Howell-post hoc Test durchgeführt.

Die Korrelation nach Spearman wurde verwendet, um den Zusammenhang zwischen der LSM und einer weiteren Variablen wie Alter oder BMI zu untersuchen. Der berechnete

Koeffizient kann Werte zwischen $Rho = -1$ (perfekte negative Korrelation) und $Rho = +1$ (perfekte positive Korrelation) annehmen.

Die multiple lineare Regression fand Anwendung, um simultan die Stärke des Einflusses mehrerer unabhängiger Variablen auf die LSM zu testen.

Fisher's exakter Test wurde genutzt, um die Anzahl der Fehlmessungen in den verschiedenen Gruppen zu vergleichen.

Am Ende des Ergebnisteils erfolgte die Normwertanalyse und die Berechnung des optimalen Cut-off-Wertes für das Vorliegen einer Leberzirrhose unter Verwendung des Youden-Index aus der maximalen Summe von Sensitivität und Spezifität $- 1$. Die Leistungsfähigkeit der 2D-SWE in der Unterscheidung zwischen „Gesund“ und „Zirrhose“ wurde unter Verwendung der Receiver Operating Characteristics (ROC) durchgeführt.

Die Literaturverwaltung erfolgte mit dem Programm Endnote X8.2.

3 Ergebnisse

3.1 Ausschluss von Studienteilnehmern

In die Studie wurden insgesamt 175 Teilnehmer eingeschlossen. Darunter 68 gesunde Probanden, 58 Patienten mit nicht-hepatischen Komorbiditäten und 50 Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose (F4 nach METAVIR/Desmet und Scheuer).

Die Lebersteifigkeitsmessung erfolgte dabei gemäß den Empfehlungen der EFSUMB und des Geräteherstellers (siehe Kapitel 2.3). So wurden Studienteilnehmer von der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn die Messung aufgrund einer inhomogenen Farbkodierung des Elastogramms technisch nicht möglich war, oder der IQA aus 12 Messwerten $> 30\%$ des Median betrug, womit eine nicht- valide Messung erfolgte.

Die Erfolgsrate der Lebersteifigkeitsmessung lag insgesamt bei 95,4 %. Bei acht Teilnehmern lieferte das Verfahren aus einem der genannten Gründe keine validen Ergebnisse, sodass sie von der weiteren Analyse ausgeschlossen wurden. Dies betraf zwei Probanden in Gruppe 1 (nicht-valide Messung) zwei Patienten in Gruppe 2 (nicht-valide Messung) und fünf Patienten in Gruppe 3 (inhomogene Farbkodierung n=4, nicht-valide Messung n=1), wobei Aszites nur in einem Fall vorlag.

In die weitere Analyse wurden die Daten von 167 Teilnehmern eingeschlossen.

3.2 Interobserver-Reliabilität

Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Lebersteifigkeitsmessung mit dem LOGIQ E9 wurden zu Beginn der Studie die ersten 20 gesunden Probanden aus Gruppe 1 unabhängig von zwei Untersuchern unterschiedlicher Erfahrungslevel gemessen, die jeweils zu den Ergebnissen des anderen Untersuchers verblindet waren. Einer der Untersucher (1, Dr. Golo Petzold) hatte zu diesem Zeitpunkt mehr als 3000 Ultraschalluntersuchungen und mehr als 300 Lebersteifigkeitsmessungen durchgeführt. Der andere Untersucher (2, Johannes Hofer) hatte etwa 100 Ultraschalluntersuchungen und 50 Lebersteifigkeitsmessungen unter Aufsicht durchgeführt.

Die erhobenen Messwerte zwischen den beiden Untersuchern zeigten keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,88$). Der ICC wurde mit 0,87 berechnet und ist somit als „exzellent“ einzustufen.

Tabelle 1: Interobserver-Reliabilität

	Untersucher 1	Untersucher 2	p-Wert
LSM-Mittelwert [kPa]	5,24	5,18	
Standardabweichung	$\pm 1,34$	$\pm 1,13$	0,88
Min-Max.	3,49-8,93	3,88-8,33	
IQA [kPa]	0,62 (0,27)	0,62 (0,28)	0,64
IQR/Median [%]	0,12 (0,04)	0,12 (0,05)	0,56
ICC LSM, 95%-CI	0,87, [0,693 ; 0,945]		

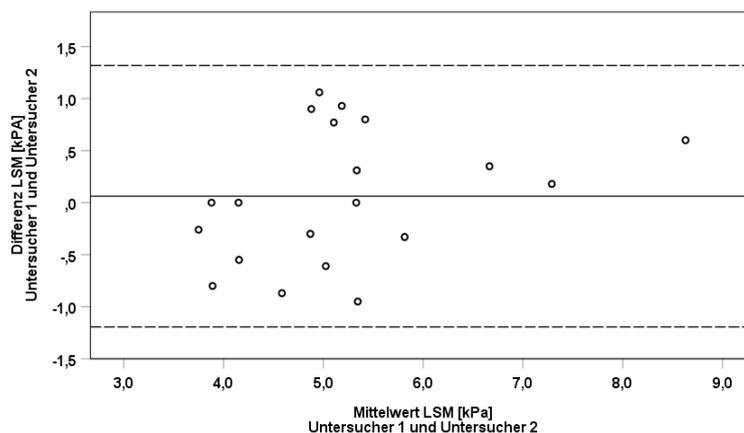


Abbildung 5: Bland-Altman Plot. Die durchgängige Linie kennzeichnet die mittlere Differenz (0,06 kPa) zwischen den Elastographiemessungen der beiden Untersucher, die bei einem p-Wert von 0,67 als nicht signifikant einzustufen ist. Die gestrichelten Linien stellen die obere (1,32 kPa) und untere Grenze (-1,19 kPa) des 95%-CI dar.

3.3 Gruppe 1: Einflussfaktoren auf die Lebersteifigkeit gesunder Probanden

Tabelle 2: Charakteristika Gruppe 1

Anzahl der Teilnehmer [n]; davon Ausschlüsse		68; 2	
LSM [kPa]	Mittelwert	5,19	
	Standardabweichung	1,03	
	Untere Grenze: 2,5 % Perzentile	3,62	
	Obere Grenze: 97,5 % Perzentile	7,38	
	Minimum	3,62	
	Maximum	8,33	
IQA [kPa]	Mittelwert	,70	
	Standardabweichung	,29	
IQR/Median [%]	Mittelwert	,14	
	Standardabweichung	,05	
Geschlecht	männlich	Anzahl	35
		in Prozent	53,0 %
	weiblich	Anzahl	31
		in Prozent	47,0 %
Alter [Jahren]	Mittelwert	26,58	
	Standardabweichung	7,07	
	Minimum	20	
	Maximum	60	
BMI [kg/m²]	Mittelwert	22,38	
	Standardabweichung	2,17	
	Minimum	18,25	
	Maximum	27,47	

Tabelle 2 zeigt einen Überblick über die Charakteristika der 66 gesunden Probanden aus Gruppe 1. Es werden im Verlauf des Kapitels 3.3 zunächst die erhobenen Daten und Parameter aus der Gruppe 1 präsentiert und im Anschluss ihr Einfluss auf den LSM-Wert dargestellt. Wie der oben stehenden Tabelle zu entnehmen ist, zeigt sich in dieser Gruppe eine mittlere Lebersteifigkeit von 5,19 kPa (SD \pm 1,03), mit einem Referenzbereich von 3,62 bis 7,38 kPa für die normale hepatische Elastizität.

3.3.1 Einfluss des Geschlechtes

Der Einfluss des Geschlechtes wurde anhand eines t-Tests für unabhängige Stichproben untersucht. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Lebersteifigkeitswerten zwischen Männern und Frauen ($p = 0,042$). Die weiblichen Probanden in Gruppe 1 wiesen durchschnittlich eine um 0,51 kPa (95 %-CI [-1,0 ; 0,18]) niedrigere Lebersteifigkeit auf.

Tabelle 3: Einfluss des Geschlechtes (Gruppe 1)

	Geschlecht	N	Mittelwert	p-Wert	Standardabweichung	Mittlere Differenz	95 % CI der Differenz
LSM [kPa]	weiblich	31	4,92	0,042	0,92	-0,51	[-1,0 ; -0,18]
	männlich	35	5,43		1,07		

3.3.2 Einfluss von Alter und BMI

Bei der Überprüfung einer Korrelation zwischen LSM und Probandenalter sowie zwischen LSM und BMI zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt ($p = 0,734$ bzw. $p = 0,345$).

Tabelle 4: Korrelation von Alter und BMI (Gruppe 1)

		Alter	BMI	
Spearman-Rho	LSM [kPa]	Korrelationskoeffizient	,043	-,118
		Sig. (2-seitig)	,734	,345
		N	66	66

3.3.3 Einfluss von Nüchternheit und geschätztem Alkoholkonsum

Bei 53 von 66 Teilnehmern lagen nach Anpassung des Studienprotokolls darüber hinaus Daten zum genauen Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme und der geschätzten täglichen Menge an konsumiertem Alkohol vor.

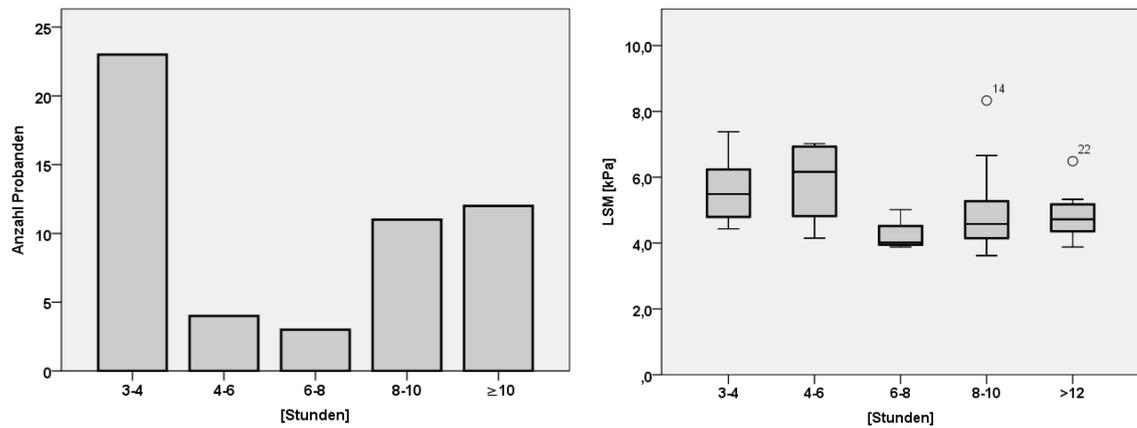


Abbildung 6: Einfluss der Nüchternheit

Die Häufigkeitsverteilung zeigt, dass die meisten Probanden zum Zeitpunkt der Messung entweder 3-4 Stunden nüchtern waren ($n = 23$) oder durch nächtliches Fasten eine Nüchternheit von >8 Stunden vorwiesen ($n = 23$). Aufgrund dieser heterogenen Verteilung wurden nur diese beiden Gruppen gegeneinander getestet. Im t-Test für unabhängige Stichproben zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den LSM-Werten der beiden Gruppen ($p = 0,030$). Probanden, bei denen die Messung nach nächtlichem Fasten erfolgte zeigten signifikant geringerer LSM-Werte als jede, bei denen die Messung nach kurzer Nüchternheit erfolgte. Dabei betrug die mittlere Differenz 0,65 kPa (95 %-CI [0,07 ; 1,23]).

Tabelle 5: Einfluss der Nüchternheit

	Nüchternheit	N	Mittelwert	p-Wert	Standardabweichung	mittlere Differenz	95 % CI der Differenz
LSM [kPa]	3-4 Stunden	23	5,57	0,030	0,87	0,65	[0,07 ; 1,23]
	≥ 8 Stunden	23	4,92		1,07		

Die Abbildungen zeigen einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung des geschätzten täglichen Alkoholkonsums von 53 Teilnehmern sowie Verteilungen der LSM-Werte innerhalb der vier Gruppen.

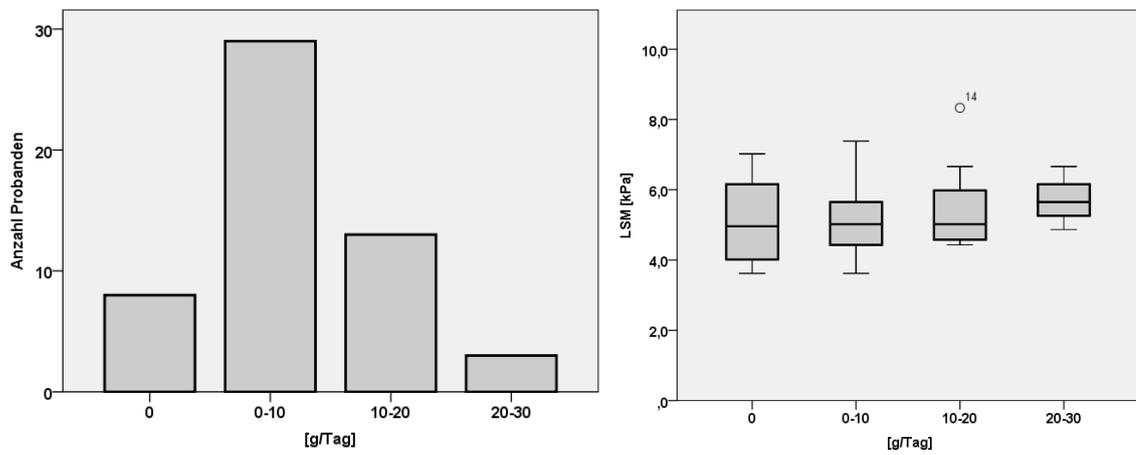


Abbildung 7: Einfluss des geschätzten täglichen Alkoholkonsums

In der ANOVA mit Welch- Korrektur zeigte sich kein signifikanter Effekt des geschätzten Alkoholkonsums auf die Lebersteifigkeit ($p = 0,714$).

3.4 Gruppe 2: Einfluss auf die Lebersteifigkeit Leber-gesunder Patienten

Tabelle 6: Charakteristika Gruppe 2

Anzahl der Teilnehmer[n]; davon Ausschlüsse		57; 1	
LSM [kPa]	Mittelwert	4,93	
	Standardabweichung	,83	
	Untere Grenze: 2,5 % Perzentile	3,62	
	Obere Grenze: 97,5 % Perzentile	6,66	
	Minimum	3,49	
	Maximum	6,66	
IQA [kPa]	Mittelwert	,70	
	Standardabweichung	,27	
IQA/Median [%]	Mittelwert	,14	
	Standardabweichung	,05	
Geschlecht	weiblich	Anzahl	30
		in Prozent	53,6 %
	männlich	Anzahl	26
		in Prozent	46,4 %
Alter [Jahre]	Mittelwert	53,10	
	Standardabweichung	16,99	
	Minimum	18	
	Maximum	88	
BMI [kg/m²]	Mittelwert	23,81	
	Standardabweichung	4,07	
	Minimum	15,8	
	Maximum	33,7	
Steatosis hepatis	Nein [n]	47	
	Ja [n]	9	
Komorbiditäten	Hämatologisch/onkologisch [n]	10	
	Rheumatisch oder dermatologisch [n]	12	
	Bauchschmerzen [n]	11	
	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) [n]	13	
	Endokrinologische Erkrankungen [n]	5	
	Andere [n]	5	

Tabelle 6 zeigt einen Überblick über die Charakteristika der 57 Leber-gesunden Patienten aus Gruppe 2. Wie der oben stehenden Tabelle zu entnehmen ist, zeigte sich in dieser Gruppe

eine mittlere Lebersteifigkeit von 4,93 kPa (SD \pm 0,83), mit einem Referenzbereich von 3,62 bis 6,66 kPa für die normale hepatische Elastizität. Analog zum vorangegangenen Kapitel 3.3 werden im Verlauf die erhobenen Daten und Parameter aus der Gruppe 2 in ihrem Einfluss auf den LSM-Wert dargestellt.

3.4.1 Einfluss des Geschlechtes

Bei der Untersuchung anhand des t-Tests für unabhängige Stichproben zeigte sich in Gruppe 2 kein statistisch signifikanter Unterschied in den Lebersteifigkeitswerten zwischen Männern und Frauen ($p = 0,937$).

Tabelle 7: Einfluss des Geschlechtes (Gruppe 2)

	Geschlecht	N	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
LSM [kPa]	weiblich	30	4,92	,90	0,937
	männlich	26	4,94	,75	

3.4.2 Einfluss von Alter und BMI

Wie schon in Gruppe 1 zeigten sich bei der Überprüfung einer Korrelation zwischen Probandenalter und LSM (Tabelle) sowie zwischen BMI und LSM keine signifikanten Effekte.

Tabelle 8: Einfluss von Alter und BMI (Gruppe 2)

			Alter	BMI
Spearman-Rho	LSM [kPa]	Korrelationskoeffizient	-,064	,115
		Sig. (2-seitig)	,640	,398
		N	56	56

3.4.3 Einfluss einer milden Steatose

Neun der 56 Patienten aus Gruppe 2 wiesen sonographische Zeichen einer milden Steatose auf. Ein signifikanter Einfluss auf die Lebersteifigkeit konnte im t-Test für unabhängige Stichproben nicht nachgewiesen werden ($p = 0,983$).

Tabelle 9: Einfluss einer milden Steatose

Milde Steatose?		N	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
LSM [kPa]	Nein	47	4,93	0,83	0,983
	Ja	9	4,92	0,90	

3.4.4 Einfluss der nicht-hepatischen Grunderkrankung

Die zum ambulanten oder stationären Aufenthalt führende nicht-hepatische Grunderkrankung bzw. der vorrangige Vorstellungsgrund der Patienten zur Abdomensonographie aus Gruppe 2 wurde einer passenden Erkrankungs- oder Symptomengruppe zugeordnet. Die unten stehenden Grafiken zeigen einen Überblick über die jeweiligen Häufigkeiten sowie der Verteilung der LSM-Werte in den sechs Gruppen.

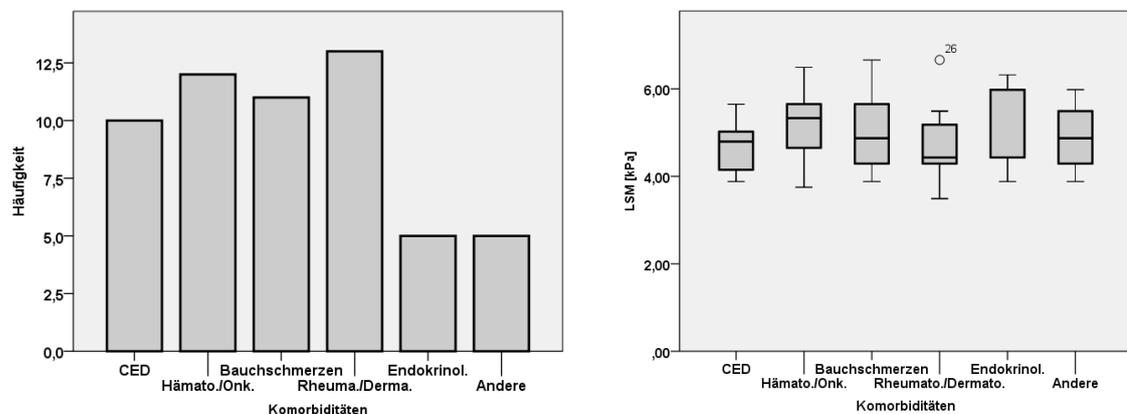


Abbildung 8: Einfluss der nicht-hepatischen Grunderkrankung

In der Analyse mittels ANOVA mit Welch-Korrektur zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Lebersteifigkeit zwischen den sechs Gruppen ($p = 0,623$).

3.5 Gruppe 3: Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose

Tabelle 10: Charakteristika Gruppe 3

Anzahl der Teilnehmer[n]; davon Ausschlüsse		50;5	
LSM [kPa]	Mittelwert	13,29	
	Standardabweichung	3,27	
	Untere Grenze: 2,5 % Perzentile	7,76	
	Obere Grenze: 97,5 % Perzentile	19,49	
	Minimum	7,38	
	Maximum	19,96	
IQA [kPa]	Mittelwert	2,05	
	Standardabweichung	1,01	
IQA/Median [%]	Mittelwert	,15	
	Standardabweichung	,06	
Geschlecht	weiblich	Anzahl	19
		in Prozent	42,2 %
	männlich	Anzahl	26
		in Prozent	57,8 %
Alter [Jahre]	Mittelwert	56,97	
	Standardabweichung	12,66	
	Minimum	26	
	Maximum	83	
BMI [kg/m²]	Mittelwert	27,17	
	Standardabweichung	6,22	
	Minimum	16,6	
	Maximum	45,6	
Aszites [n]		9	
HCC [n]		6	
ALT [U/l]	Mittelwert	52,22	
	Standardabweichung	43,00	
	Minimum	8	
	Maximum	212	
Bilirubin [mg/dl]	Mittelwert	1,77	
	Standardabweichung	3,37	
	Minimum	0	
	Maximum	21	
Thrombozyten [10³/μl]	Mittelwert	139,77	
	Standardabweichung	64,51	
	Minimum	45	
	Maximum	283	

Die Tabelle 10 auf vorangegangener Seite zeigt einen Überblick über die Charakteristika der 45 Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose aus Gruppe 3. Davon zeigten neun Patienten Zeichen einer Dekompensation (Asitzes oder Gesamtbilirubin $\geq 3,5$ mg/dl). Außerdem lag bei sechs Patienten zum Zeitpunkt der Messung bereits ein HCC vor, bei drei von ihnen auch ohne Zeichen einer Dekompensation.

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, ergab sich in dieser Gruppe eine mittlere Lebersteifigkeit von 13,29 kPa (SD $\pm 3,27$), mit einem Referenzbereich von 7,76 bis 19,49 kPa für die hepatische Elastizität bei Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose.

Abbildung 9 veranschaulicht die zugrundeliegenden Hepatopathien in dieser Gruppe, wobei die meisten ergründbaren Ursachen auf einen Alkoholkonsum, eine Virushepatitis oder eine Autoimmunhepatitis (AIH) zurückzuführen waren. Da Ursachen wie eine Hämochromatose, ein Alpha-1- Antitrypsin-Mangel oder eine Primär biliäre Cholangitis (PBC) und andere lediglich Einzelfälle unter den 45 Patienten darstellten, wurden diese selteneren Ätiologien in Gruppe „Andere“ (n = 11) zusammengefasst.

Wie in den beiden vorangegangenen Kapiteln wurde im Verlauf der Einfluss der hier dargestellten Parameter auf die Lebersteifigkeit überprüft.

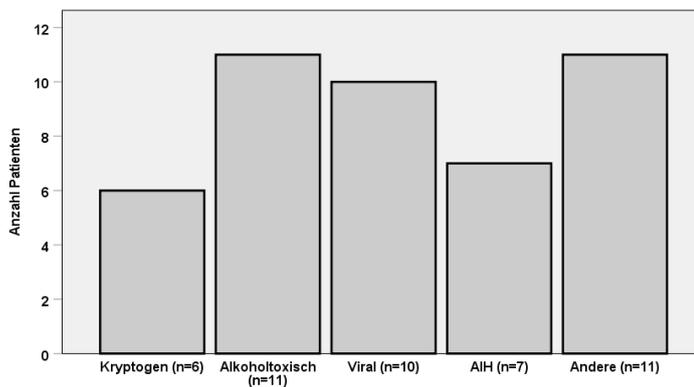


Abbildung 9: Ätiologien der Zirrhose

3.5.1 Einfluss des Geschlechtes

Bei der Untersuchung anhand des t-Tests für unabhängige Stichproben zeigte sich in Gruppe 3 kein signifikanter Unterschied in den Lebersteifigkeitswerten zwischen Männern und Frauen ($p = 0,441$).

Tabelle 11: Einfluss des Geschlechtes (Gruppe 3)

	Geschlecht	N	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
LSM [kPa]	weiblich	19	12,84	3,06	0,441
	männlich	26	13,61	3,44	

3.5.2 Einfluss von Alter und BMI

Wie schon in den Gruppen 1 und 2 ergab die Überprüfung einer Korrelation zwischen Patientenalter und LSM sowie zwischen BMI und LSM keinen signifikanten Effekt.

Tabelle 12: Korrelation von Alter und BMI (Gruppe 3)

			Alter	BMI
Spearman-Rho	LSM [kPa]	Korrelationskoeffizient	-,239	,160
		Sig. (2-seitig)	,114	,295
		N	45	45

3.5.3 Einfluss von Dekompensation (HCC und Aszites)

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Lebersteifigkeitswerten zwischen Patienten mit Leberzirrhose und jenen, die neben der Zirrhose bereits ein HCC oder Aszites als Zeichen einer progredienten Erkrankung entwickelt hatten ($p = 0,214$ und $p = 0,866$).

Tabelle 13: Einfluss von Aszites, HCC

		Aszites?	N	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
LSM [kPa]	Nein		36	12,98	3,03	0,214
	Ja		9	14,51	4,07	
		HCC?				
LSM [kPa]	Nein		39	13,25	3,27	0,866
	Ja		6	13,50	3,55	

3.5.4 Einfluss der Laborparameter ALT, Bilirubin und Thrombozytenzahl

Patienten mit einem Bilirubin von ≥ 3 mg/dl zeigten eine mittlere hepatische Elastizität von 14,73 kPa ($n = 3$), während Patienten mit einem Bilirubinspiegel von < 3 mg/dl einen Mittelwert von 13,18 kPa ($n = 42$) vorwiesen. 16 Patienten zeigten bei einer Thrombozytenzahl von $< 100.000/\mu\text{l}$ eine durchschnittliche Lebersteifigkeit von 14,77 kPa, während sich für Thrombozytenzahlen von $\geq 100.000/\mu\text{l}$ ein Mittelwert von 12,50 kPa ergab. Wie unten stehender Tabelle zu entnehmen ist, zeigte sich in der Korrelationsanalyse eine signifikante positive Korrelation zwischen LSM und Bilirubin. Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen LSM und Thrombozytenzahl. Folglich sind der Anstieg des Gesamtbilirubins und der Abfall der Thrombozytenzahl mit einem Anstieg der Lebersteifigkeit vergesellschaftet, welche sich pathophysiologisch über einen zunehmenden zirrhotischen Umbau der Leber mit funktionellen Einschränkungen und portaler Hypertension erklärt.

Tabelle 14: Einfluss von Laborparametern

		ALT [U/l]	Bilirubin [mg/dl]	Thrombozyten [$10^3/\mu\text{l}$]
Spearman- Rho	LSM [kPa]			
	Korrelationskoeffizient	,051	,393**	-,465**
	Sig. (2-seitig)	,737	,008	,001
N		45	45	45

3.5.5 Multiple lineare Regression aller getesteten Parameter aus Gruppe 3

Mithilfe der multiplen linearen Regression wurde nun überprüft, ob sich die Lebersteifigkeit bei der gleichzeitigen Betrachtung mehrerer unabhängiger Variablen verändert und welchen Stellenwert dabei die einzelnen Prädiktoren wie Geschlecht, Alter, BMI, Aszites, HCC, Laborwerte und Ätiologie der Zirrhose auf die unabhängige Variable (LSM) haben.

Bei diesem Betrachtungsansatz zeigte sich, dass ein signifikanter Einfluss auf die LSM nur für den Parameter „Thrombozytenzahl“ besteht. Der in diesem Modell ermittelte Regressionskoeffizient von $b = -0,025$ besagt, dass der LSM-Wert bei einer Verminderung der Thrombozytenzahl um $1 \times 10^3/\mu\text{l}$ um 0,025 kPa steigt.

Die gefundene positive Korrelation zwischen Gesamtbilirubin und LSM aus dem Modell von Spearman kann also mithilfe der multiplen linearen Regression über eine gleichzeitig bestehende niedrige Thrombozytenzahl erklärt werden.

3.6 Normwertanalyse

3.6.1 Gruppenvergleich der Lebersteifigkeitswerte

Tabelle 15: Gruppenvergleich LSM

	Gruppe 1 gesunde Probanden (GP)	Gruppe 2 Leber-gesunde Patienten (LGP)	Gruppe 3 Patienten mit Leberzirrhose (ZP)
LSM [kPa]	5,19	4,93	13,29
Standardabweichung	± 1,03	± 0,83	± 3,27
Referenzbereich [kPa]	3,62-7,38	3,62-6,66	7,76-19,49
Minimum LSM [kPa]	3,62	3,49	7,38
Maximum LSM [kPa]	8,33	6,66	19,96

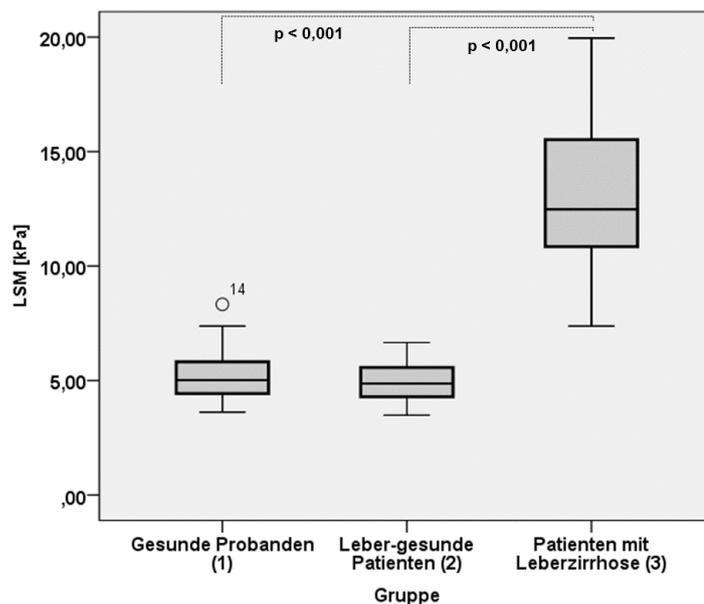


Abbildung 10: Gruppenvergleich LSM

Es wurde zur Prüfung der Gleichheit der Mittelwerte die ANOVA mit Welch-Korrektur durchgeführt. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede in den LSM-Werten zwischen den Gruppen ($p < 0,001$).

Im Anschluss wurde der Games-Howell-post-hoc-Test angewandt. Dieser bietet über einen Mehrfachvergleich zwischen den Gruppen die Möglichkeit, diejenigen Gruppen zu identifizieren, zwischen denen signifikante Unterschiede bestehen.

Tabelle 16: Post-hoc-Test

Abhängige Variable: LSM [kPa]

	(I) Gruppe	(J) Gruppe	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	95 %-Konfidenzintervall	
						Untergrenze	Obergrenze
Games- Howell	1	2	,26	,17	,28	-,14	,66
		3	-8,10*	,50	<,001	-9,31	-6,90
	2	1	-,26	,17	,276	-,66	,14
		3	-8,36*	,50	<,001	-9,56	-7,15
	3	1	8,10*	,50	<,001	6,90	9,31
		2	8,36*	,50	<,001	7,15	9,56

*. Die Differenz der Mittelwerte ist auf dem Niveau 0.05 signifikant.

Der Games-Howell-post-hoc-Test zeigte im Paarvergleich einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) in den mittleren Lebersteifigkeitswerten zwischen Gruppe 1 und 3 sowie zwischen den Gruppen 2 und 3. Der durchschnittliche LSM-Wert nahm in Gruppe 3 gegenüber diesen Gruppen um 8,1 kPa [95 %-CI 6,9; 9,31] bzw. um 8,4 kPa [95 %-CI 7,1 ; 9,5] zu.

Die Lebersteifigkeit von gesunden Probanden (Gruppe 1) und Patienten mit nicht-hepatischen Komorbiditäten (Gruppe 2) unterschieden sich nicht signifikant. Daher wurden diese beiden Gruppen zu der neuen Gruppe Leber-gesunder Personen zusammengeführt und in einem Gruppenvergleich gegenüber den LSM der Patienten mit Leberzirrhose (Gruppe 3) getestet. Dieser Vergleich wurde nun dazu herangezogen, Normwerte für die Lebersteifigkeit zu generieren und einen Cut-off-Wert festzulegen, ab dem mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Leberzirrhose vorliegt.

3.6.2 Gruppencharakteristika Leber-gesund

Die nachstehende Tabelle 17a zeigt die ermittelten Normwerte für die Lebersteifigkeit Leber-gesunder Personen. Bei 122 eingeschlossenen Teilnehmern zeigte sich dabei ein mittlerer LSM-Wert von 5,07 kPa. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern zeigte bei Zusammenfassung der Gruppen 1 und 2 keine Signifikanz mehr (Tabelle 17b). Ebenfalls konnte keine signifikante Korrelation der Lebersteifigkeit mit Alter oder BMI ermittelt werden (Tabelle 17c).

Tabelle 17 a,b,c: Charakteristika zusammengeführte Gruppe Leber-gesunder Personen

a)		N	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standardabweichung
LSM [kPa]		122	5,07	3,49	8,33	0,95
IQA [kPa]		122	0,70	0,27	1,67	0,28
IQA/LSM		122	0,14	0,05	0,28	0,05
Alter [Jahren]		122	39	18	88	18
BMI [kg/m ²]		122	23,0	15,8	33,7	3,3
Referenzbereich		3,62-7,02 kPa				

b)	Geschlecht	N	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
LSM [kPa]	weiblich	61	4,91	0,91	0,79
	männlich	61	5,22	0,97	

c)			Alter	BMI
Spearman-Rho	LSM [kPa]	Korrelationskoeffizient	-,107	-,013
		Sig. (2-seitig)	,241	,887
		N	122	122

3.6.3 Gruppenvergleich Leber-gesund und Leberzirrhose

Der Exakte Fisher-Test zeigte eine signifikant höhere Rate an Fehlmessungen in Gruppe 3 gegenüber den drei Fehlmessungen in Gruppe 1 und 2 ($p = 0,04$).

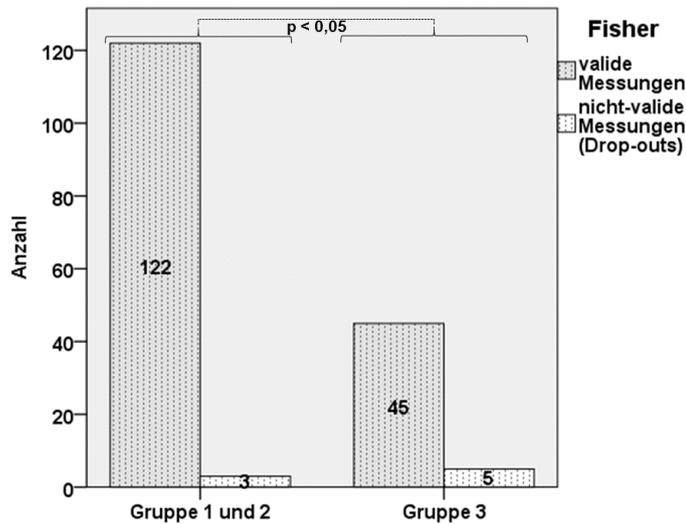


Abbildung 11: Exakter Test nach Fisher

Die ermittelten LSM-Werte für Leber-gesunde Personen betragen im Mittel 5,07 kPa. Der Referenzbereich der normalen Lebersteifigkeit wurde mit den unteren und oberen Grenzwerten unter Verwendung der Perzentilen 2,5 und 97,5 berechnet und beträgt 3,62-7,02 kPa (Tabelle 17a).

Patienten mit Leberzirrhose zeigten durchschnittliche Lebersteifigkeitswerte von 13,29 kPa. Analog zu der Berechnung bei Leber-gesunden Personen ergab sich für Patienten mit Leberzirrhose ein Referenzbereich zwischen 7,76 und 19,49 kPa (Tabelle 15).

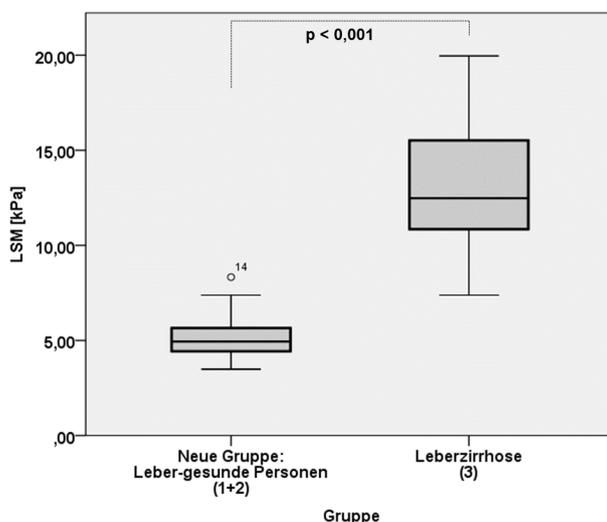


Abbildung 12: Lebersteifigkeit in Abhängigkeit von der Gruppe

Der berechnete bestmögliche Cut-off-Wert zwischen diesen beiden Gruppen wurde für einen LSM-Wert von 7,29 kPa festgestellt. Dabei ist anzumerken, dass zwei Leber-gesunde Personen (Nr. 14 und 59) mit ihren LSM-Werten diesen Cut-off im Sinne falsch-positiver Messergebnissen überschreiten, jedoch keiner der 45 getesteten Patienten mit Leberzirrhose eine Steifigkeit unterhalb von 7,29 kPa aufweist (Abbildung 14).

Insgesamt ergibt sich hieraus eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 98,4% für die Vorhersage einer Leberzirrhose, sowie ein positiv prädiktiver Wert (PPV) von 0,96 und ein negativ prädiktiver Wert (NPV) von 1. Der AUROC der Lebersteifigkeit betrug 0,999 (95 %-CI 0,998 ; 1,000).

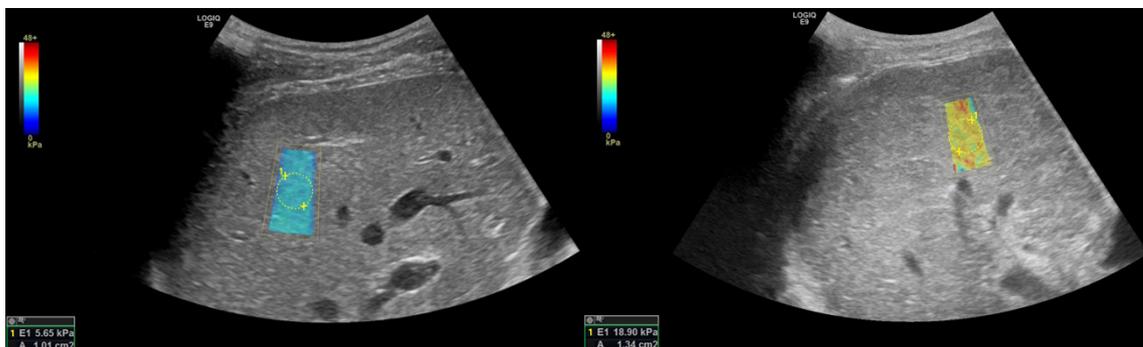


Abbildung 13: Elastogramm Leber-gesund vs. Leberzirrhose

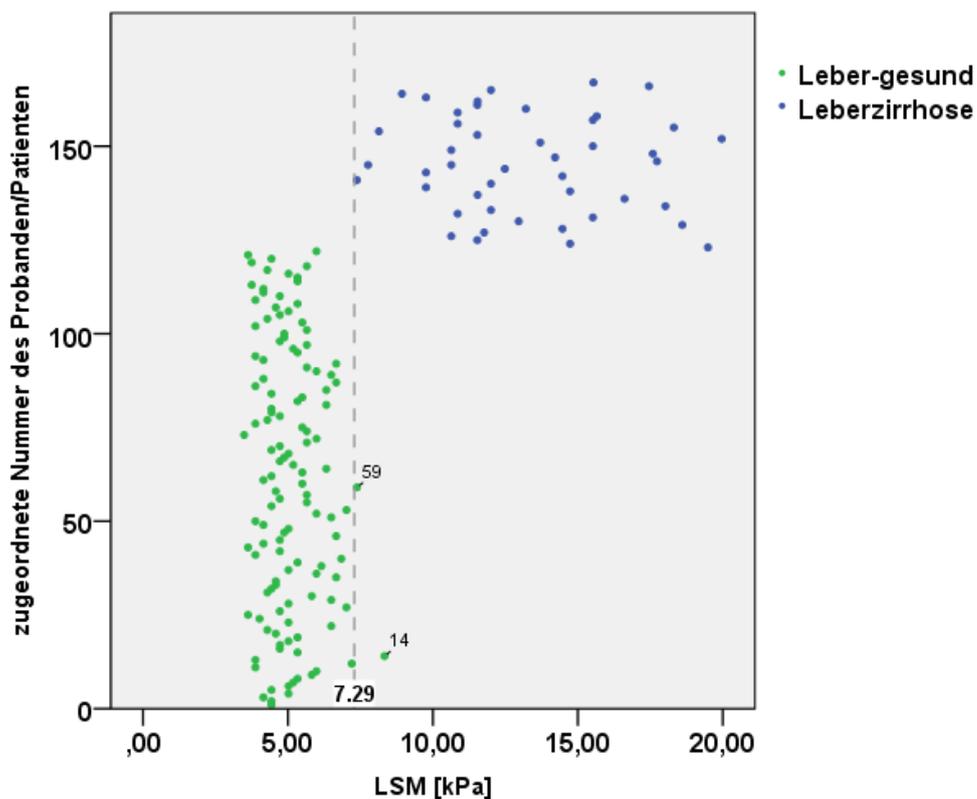


Abbildung 14: Streudiagramm und Cut-off LSM

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Normwerte für das Gerät LOGIQ E9 (GE Healthcare) für die Lebersteifigkeit zu generieren und Mithilfe eines Cut-off-Wertes für die histologisch gesicherte Leberzirrhose zu untersuchen, ob bei Lebersteifigkeitswerten im Normbereich ein Zirrhoseausschluss möglich ist. Darüber hinaus sollte der Stellenwert potenzieller Einflussfaktoren wie Untersuchererfahrung, Alter, Geschlecht, BMI, Zeitraum der Nüchternheit, Alkoholkonsum, Steatose auf die Lebersteifigkeit überprüft werden, um die Interpretation der Normwerte im klinischen Kontext zu verbessern.

4.1 Interobserver-Reliabilität

Einen zentralen Aspekt stellt dabei die Untersucherabhängigkeit der Elastographiemethode dar. Eine gute Reproduzierbarkeit der Messungen stellt ein wichtiges Qualitätskriterium dar und ist eine Voraussetzung, um die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse als Orientierung für die Interpretation zukünftiger Messungen heranzuziehen.

Aus diesem Grund wurde zu Beginn der Messungen die Untersucherabhängigkeit der Lebersteifigkeitsmessung mittels LOGIQ E9 zwischen zwei Untersuchern unterschiedlicher Erfahrungslevel überprüft. Die Messung erfolgte dabei an den ersten 20 gesunden Probanden aus Gruppe 1, wobei sich eine sehr gute Übereinstimmung in der ermittelten Lebersteifigkeit zeigte (siehe Kapitel 3.2).

Der ICC wurde mit 0,87 berechnet und ist daher als „exzellent“ eingestuft. Der Bland-Altman-Plot zeigt keine Abweichung der Differenz der Messungen außerhalb des 95 %-CI. Die Messung der Lebersteifigkeit mittels LOGIQ E9 ist nach den Ergebnissen dieser Arbeit einfach zu erlernen und nicht durch das Erfahrungslevel des Untersuchers bedingt.

Diese Schlussfolgerung wird auch durch eine erst kürzlich publizierte Studie einer rumänischen Arbeitsgruppe gestützt. Moga et al. verwendeten das gleiche Gerät und überprüften ebenfalls die Reproduzierbarkeit der Messungen anhand von drei Untersuchern unterschiedlicher Erfahrungslevel im Bereich Ultraschallbildgebung und Elastographie.

Der ermittelte ICC lag bei 60 untersuchten Studienteilnehmern im Bereich von 0,885-0,908. Ebenfalls berücksichtigt wurden dabei auch 16 Patienten mit kompensierter Leberzirrhose, sodass eine gute Reproduzierbarkeit auch bei hohen Steifigkeitswerten anzunehmen ist (Moga et al. 2018).

Offen bleibt, inwiefern die Untersucherabhängigkeit von Faktoren wie Übergewicht oder dem Fibrosegrad beeinflusst wird. Für besser etablierte Verfahren wie die TE konnte

gezeigt werden, dass diese Faktoren zu einer verminderten Übereinstimmung führen (Dietrich et al. 2017).

Eine ebenfalls vor kurzem erschienene Studie überprüfte die Variabilität der Steifigkeit neuerer Elastographiemethoden (u. a. TE, pSWE, 2D-SWE) „in vitro“ anhand von vier Phantomen mit abgestuften definierten Elastizitätsmodulen (Young's modulus). Unter den getesteten Geräten war dabei auch das LOGIQ E9 von GE. Bei der Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Messung zwischen zwei Untersuchern zeigte es den besten ICC-Wert aller Geräte und konnte die unterschiedliche Steifigkeit der „Leberfibrose-Phantome“ zuverlässig bestimmen (Mulabecirovic et al. 2018).

4.2 Einfluss von Geschlecht, Alter und BMI auf die Lebersteifigkeit

Die Parameter Geschlecht, Alter und BMI wurden im Hinblick auf eine Korrelation mit der Lebersteifigkeit jeweils einzeln in den drei Gruppen überprüft und im Ergebnis teil dargestellt. Um eine Redundanz in der Diskussion zu verhindern, werden diese Aspekte jedoch für alle Gruppen zusammen diskutiert.

4.2.1 Einfluss des Geschlechtes auf die Lebersteifigkeit

Für das Geschlecht zeigte sich ein signifikanter Effekt auf die Lebersteifigkeit in Gruppe 1 (siehe Tabelle 3). Männer wiesen im Durchschnitt um 0,51 kPa höhere Werte auf als Frauen. Die Mehrheit der diesbezüglich existierenden Studien kommen zu analogen Ergebnissen (Dong et al. 2017), sodass im Folgenden mögliche Erklärungsansätze diskutiert werden sollen.

Ein in der Literatur mehrfach diskutierter Erklärungsansatz für diese Beobachtung stellt dabei der nachgewiesene fibrosuppressive Effekt von Östrogenen dar. Ein Zusammenhang zwischen weiblichen Geschlechtshormonen und der Akkumulation extrazellulärer Matrix in der Leber konnte sowohl experimentell durch Fibroseinduktion an Ratten (Yasuda et al. 1999) als auch an HCV-infizierten Patientinnen nachgewiesen werden. Postmenopausale Frauen zeigten dabei mit dem Wegfall der zyklusabhängigen Hormonproduktion einen beschleunigten Fibroseprogress. Ein Effekt, der jedoch durch exogene Östrogensubstitution wieder verlangsamt werden konnte (Di Martino et al. 2004).

Ob dieser Zusammenhang auch bei gesunden Personen ohne festgestellte Virushepatitis-Infektion gilt, ist bisher nicht bekannt. Er könnte jedoch bei der Interpretation der Steifigkeitsmessungen in Erwägung gezogen werden und einen möglichen Erklärungsansatz für die fehlenden Geschlechtsunterschiede in Gruppe 2 (siehe Tabelle 7) darstellen. 22 von 30 Frauen mit nicht-hepatischen Komorbiditäten (Gruppe 2) wiesen ein Alter von über 45

Jahren vor. Zwar lagen Daten über eine mögliche Einnahme von Hormonpräparaten und der Zeitpunkt der Menopause für diese Arbeit nicht vor, ein im Vergleich höherer fibroprotektive Östrogenspiegel der mehrheitlich jungen Probandinnen in Gruppe 1 ist aber anzunehmen und könnte die Unterschiede erklären.

Eine weiterer möglicher Zusammenhang besteht in der im Allgemeinen sehr heterogenen Gruppenstruktur der Gruppe 2 (Vergleich Tabelle 2 und Tabelle 6). Neben der abweichenden Altersverteilung, wiesen alle berücksichtigten Patienten eine oder mehrere nicht-hepatische Komorbiditäten auf. Dabei wurden zwar nur Patienten mit normwertigen Leberwerten in die Studie eingeschlossen, der Einfluss einer bestehenden Grunderkrankung einschließlich Medikamenteneinnahme sowie diverser nicht berücksichtigter Nebendiagnosen auf die hepatische Elastizität kann jedoch nicht sicher ausgeschlossen werden und könnte die fehlenden Geschlechtsunterschiede erklären.

In Gruppe 3 zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Lebersteifigkeit zwischen Männern und Frauen. Diese Gruppe beinhaltete sowohl Patienten mit kompensierter als auch mit dekomensierter Leberzirrhose, denen sehr heterogene Ätiologien und eine große Spannweite von 12,58 kPa in den Resultaten der Lebersteifigkeitsmessung zugrunde lagen. Die für Gruppe 1 gefundenen Unterschiede könnten durch diese Faktoren in ähnlicher Weise kaschiert worden sein.

Als ein letzter Diskussionsaspekt soll betrachtet werden, dass die Geschlechtsunterschiede in Gruppe 1 schon bei fehlender Berücksichtigung des größten Ausreißers nicht mehr signifikant sind ($p = 0,072$). Schätzungen zufolge liegt die Prävalenz einer signifikanten Leberfibrose (F2 - F4) bei Personen ohne bekannte Lebererkrankung in Europa bei 2,61 %, wobei die NAFLD den größten Risikofaktor darstellt (Caballeria et al. 2018). Auch wenn anamnestisch oder sonographisch keinerlei Auffälligkeiten bestanden, kann auch eine asymptomatische Fibrose nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden.

4.2.2 Einfluss von Alter und BMI auf die Lebersteifigkeit

Eine Korrelation von Alter oder BMI mit der Lebersteifigkeit konnte in keiner der drei Gruppen nachgewiesen werden (Vergleich Tabelle 4, Tabelle 8 und Tabelle 12).

Arbeiten, die einen alleinigen Zusammenhang von hepatischer Elastizität und dem Alter der untersuchten (erwachsenen) Person ableiten konnten, wurden bei der Literaturrecherche nicht gefunden, sodass von einem fehlenden Zusammenhang auszugehen ist.

Ähnliche Studien, die sich mit dem Einfluss des BMI auf die Steifigkeit beschäftigen, kommen teilweise zu uneinheitlichen Ergebnissen.

Dabei ist anzumerken, dass für die Analyse zwei Ansatzpunkte getrennt betrachtet werden sollten. Zum einen kann eine mögliche Korrelation von BMI und LSM überprüft werden, zum anderen kann die Frage nach der Rate an Fehlmessungen bei übergewichtigen Personen im Vergleich zu Normalgewichtigen aufgeworfen werden. Obwohl diese Trennung aus der existierenden Literatur nicht immer klar hervorgeht, soll ihr im Folgenden dennoch Beachtung geschenkt werden.

Es bestehen gute Gründe für die Annahmen, dass die Durchführung auf Ultraschall basierender SWE-Methoden ähnlichen Limitationen unterliegt, wie sie für den konventionellen Ultraschall gelten (Ferraioli et al. 2012b).

So konnten für die Elastographieverfahren TE und ARFI einerseits gezeigt werden, dass bei übergewichtigen Patienten mit einer höheren Rate an Fehlmessungen zu rechnen ist (Karlas et al. 2015). Andererseits kann ein hoher BMI auch zu einer Überschätzung des Fibrosegrades führen (Karlas et al. 2015; Roulot et al. 2008).

Auch für die 2D-SWE mittels Aixplorer konnte eine erhöhte Rate nicht-valider Messungen für übergewichtige Patienten gezeigt werden, wobei die Autoren auf die Dämpfung des Ultraschallsignals als mögliche Ursache verweisen (Yoon et al. 2014).

Eine andere Untersuchung an 502 gesunden Probanden an dem gleichen Gerät konnte keinen Einfluss des BMI auf die Lebersteifigkeit nachweisen. Offen hierbei blieb jedoch, inwiefern Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) die Messergebnisse beeinflusste (Huang et al. 2014).

Die Daten in dieser Arbeit lassen für das Gerät von GE keine sicheren Rückschlüsse auf Limitationen durch Übergewicht oder Adipositas zu.

4.3 Einfluss von Nüchternheit und Alkoholkonsum auf die Lebersteifigkeit bei gesunden Probanden

Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie stellte eine Fastenzeit von mind. drei Stunden sowie ein täglicher Alkoholkonsum von < 30 g/Tag dar. Angaben zur exakten Nüchternheit in Stundenintervallen und dem geschätzten täglichen Alkoholkonsum wurden für einen Teil der gesunden Probanden dokumentiert (siehe Kapitel 3.3.3), weshalb dieser Abschnitt nur auf Gruppe 1 bezogen werden kann.

4.3.1 Nüchternheit

Nach den Empfehlungen der EFSUMB sollten Patienten eine mindestens zweistündige Fastenzeit einhalten, bevor sie sich einer Untersuchung mittels Leberelastographie unterziehen. Dabei konnten die Ergebnisse mehrerer vorangegangener Studien mittels TE und 2D-SWE mit dem Aixplorer zeigen, dass eine vorangegangene Nahrungsaufnahme zu einer Überschätzung der tatsächlichen hepatischen Elastizität führen kann (Arena et al. 2013; Berzigotti et al. 2013; Gersak et al. 2016; Kjaergaard et al. 2017; Lemoine et al. 2014).

Postprandial kommt es in der Leber durch Anpassungsvorgänge zu einer Hyperämie und einem Anstieg des hepatischen Blutflusses. Diese Prozesse können sich in einer Veränderung der Steifigkeitswerte widerspiegeln (Lemoine et al. 2014).

Für diese Arbeit wurde eine Abstinenz von Nahrungsmitteln und Flüssigkeiten für einen Mindestzeitraum von 3 Stunden vor der elastographischen Messung festgelegt.

Bei 53 Probanden lagen die Informationen zur genauen Nüchternheit vor, sodass die ermittelten Werte nach kurzer Fastenzeit von 3-4 Stunden mit den Werten nach nächtlichem Fasten ≥ 8 Stunden verglichen wurden (siehe Tabelle 5).

Dabei zeigten sich nach nächtlicher Fastenperiode signifikant niedrigere LSM-Werte (4,92 kPa gegenüber 5,57 kPa; $p = 0,03$).

Dieses Ergebnis zeigt, dass der Fastenzeitraum einen Einflussfaktor für die 2D-SWE darstellt und bei der Interpretation als eine mögliche Ursache erhöhter Werte in Betracht gezogen werden sollte. Eine vor kurzem veröffentlichte Arbeit aus derselben Arbeitsgruppe, die den Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Lebersteifigkeit an 100 Probanden noch eingehender untersucht hat, kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Hierbei wiesen 71 Probanden bei einer Nüchternheit von 2-5 Stunden eine mittlere LSM von 4,91 kPa ($\pm 0,95$ kPa) auf, während bei 29 Probanden nach nächtlichem Fasten von mindestens 6 Stunden Werte von 4,54 kPa ($\pm 0,87$ kPa) gemessen wurden (Petzold et al. 2019). Auch wenn die Ergebnisse im Gegensatz zu den Beobachtungen dieser Arbeit keine Signifikanz zeigen ($p = 0,07$), wird aus den Daten dennoch ein statistischer Trend deutlich. Bei kurzen Fastenzeiten und erhöhten

Lebersteifigkeitswerten könnte somit zunächst eine erneute Messung nach nächtlichem Fasten in Erwägung gezogen werden.

4.3.2 Alkoholkonsum

Exzessiver Alkoholkonsum wurde als weiterer Einflussfaktor auf die Lebersteifigkeit identifiziert. So konnte in einer mehrmonatigen Follow-up-Untersuchung bei Patienten mit ALD gezeigt werden, dass eine Alkoholabstinenz bei gleichzeitiger Senkung der γ -GT und AST auch zu einer signifikanten Senkung der TE-Resultate führte (Bardou-Jacquet et al. 2013). Auch bereits für kurze Zeiträume des Entzugs konnten analoge Ergebnisse gefunden werden. Hieraus ergab sich die Konsequenz, dass sich bei einem Vergleich mit bestehenden Referenzwerten für etwa ein Viertel der Patienten nach nur einer Woche Abstinenz ein niedrigerer Fibrosegrad ergab (Trabut et al. 2012).

Für die vorliegende Arbeit wurde ein durchschnittlicher Alkoholkonsum von $> 30\text{g}/\text{Tag}$ als Ausschlusskriterium definiert.

Ob sich ein Alkoholkonsum bei nicht-alkoholkranken Personen in Bereichen unterhalb des festgelegten Grenzwertes von $30\text{ g}/\text{Tag}$ auf die Lebersteifigkeit auswirkt, war Ziel dieser Überprüfung. Es konnte dabei im Gruppenvergleich zwischen den Teilnehmern aus Gruppe 1 kein signifikanter Unterschied in den 2D-SWE-Werten gefunden werden (siehe Kapitel 3.3.3). Diese Ergebnisse sind jedoch aus zweierlei Gründen mit Vorsicht zu bewerten. Erstens ist der durchschnittliche Alkoholkonsum ein sehr schwierig zu schätzender Parameter, wenn er nicht über einen bestimmten Zeitraum protokolliert wurde. Zweitens kann bei einem Prozentsatz der Teilnehmer von bewussten oder unbewussten falsch-niedrigen Angaben der geschätzten Alkoholmenge ausgegangen werden.

Für die Interpretation der Messwerte wäre zukünftig nicht nur die Frage nach der durchschnittlichen Menge, sondern auch nach dem letzten Zeitpunkt des Alkoholkonsums interessant.

4.4 Einfluss einer milden hepatischen Steatose auf die Lebersteifigkeit

In dem Update der Leitlinien und Empfehlungen der EFSUMB zur klinischen Anwendung der Leberelastographie von 2017 wird explizit auf die gegenwärtige Unsicherheit in der Frage nach dem möglichen Zusammenhang von Leberverfettung und -steifigkeit verwiesen (Dietrich et al. 2017). Für die TE konnte gezeigt werden, dass eine schwere Steatose bei Patienten mit histologisch gesicherter NAFLD (Petta et al. 2015) sowie eine mittelschwere Steatose bei HCV-Patienten (Macaluso et al. 2014) zur Überschätzung des tatsächlichen Fibrosegrades führen kann. Wiederum konnte eine weitere Untersuchung an Patienten mit NAFLD keinen signifikanten Einfluss aufzeigen (Wong et al. 2010).

Zur Überprüfung, ob eine milde hepatische Steatose die Lebersteifigkeitswerte beeinflusst, wurden in dieser Arbeit die ermittelten LSM-Werte der neun betroffenen Patienten aus Gruppe 2 mit denen der 47 Patienten ohne sonographisch imponierender Steatose verglichen (siehe Kapitel 3.4.3). Dabei zeigte sich bei gleichzeitigen normwertigen Leberenzymen und dem Fehlen von Zeichen einer Fibrose oder Zirrhose kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Auch wenn die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse in Bezug auf die hepatische Steatose recht deutlich sind, sollte nicht zuletzt aufgrund der niedrigen Anzahl der Patienten mit milder Steatose doch von einer allgemeinen Schlussfolgerung abgesehen werden. Die sonographische Beurteilung einer milden Leberverfettung wurde aufgrund einer erhöhten Echogenität des Leberparenchyms im Vergleich zum Nierenkortex gestellt. Die Subjektivität der Befunderhebung stellt dabei ein allgemeines Problem der sonographischen Beurteilung dar, eine dem Goldstandard entsprechende histologische Sicherung des Verfettungsgrades wäre ethisch jedoch nicht vertretbar gewesen.

Suh et al. überprüften die hepatische Elastizität mittels 2D-SWE am Aixplorer bei einer Kohorte potenzieller Organspender anhand histologischer Referenzproben. Dabei konnten sie in Übereinstimmung mit den hier dargestellten Ergebnissen keinen Zusammenhang zwischen der hepatischen Elastizität und dem Vorliegen einer milden Steatose feststellen (Suh et al. 2014).

Der Einschluss größerer Patientenkohorten mit unterschiedlichen histologisch gesicherten Steatose-Graden wird nötig sein, um die Aussagekraft der Elastographie bei bestehender Leberverfettung noch verlässlicher bewerten zu können. Dennoch können unter Berücksichtigung der aufgeführten Limitationen die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse als Orientierung zukünftiger Messungen dienen. Die Befürchtung, eine Steatose könnte mit

einer signifikanten Änderung der Steifigkeit in Richtung höhere Werte führen, lässt sich im Falle einer milden Steatose nicht bestätigen.

4.5 Einfluss der nicht-hepatischen Komorbidität auf die Lebersteifigkeit

An dieser Stelle sei zunächst nochmals darauf hingewiesen, dass durch die Elastographie lediglich die Steifigkeit der Leber gemessen werden kann, was unter Betrachtung des jeweiligen klinischen Kontextes Rückschlüsse auf einen fibrotischen oder zirrhotischen Umbau erlaubt. Allerdings kann die Steifigkeit neben bereits aufgeführten Aspekten auch durch entzündliche Vorgänge, eine obstruktive Cholestase oder neoplastische Erkrankungen in Richtung falsch-hoher Werte beeinflusst werden (Dietrich et al. 2017). Nach derzeitigem Kenntnisstand wird mit der vorliegenden Arbeit zum ersten Mal auch einem möglichen Einfluss nicht-hepatischer Komorbiditäten auf die LSM Beachtung geschenkt.

Da das Hauptaugenmerk in dieser Arbeit auf der Generierung von Normwerten für die Lebersteifigkeit und der Überprüfung des Stellenwertes potenzieller Einflussfaktoren lag, wurden nur jene Patienten eingeschlossen, die an einer Erkrankung ohne anamnestisch oder laborchemisch nachgewiesene Leberaffektion litten. Nachweislich kann auch eine akute oder chronische Herzerkrankung über einen Rückstau des Blutes die Leber sekundär schädigen und in ihrer Steifigkeit beeinflussen (Alegre et al. 2013; Yoshitani et al. 2016), sodass betroffene Patienten ebenfalls nicht berücksichtigt wurden (siehe Kapitel 2: Material und Methoden).

Die EFSUMB weist zusätzlich darauf hin, dass Erkrankungen wie die Amyloidose, Lymphome oder eine extramedulläre Hämatopoese ebenfalls zu einer erhöhten Lebersteifigkeit führen können, ohne dass ein tatsächlicher fibrotischer oder zirrhotischer Parenchymbau nachweisbar wäre (Dietrich et al. 2017).

In der vorliegenden Arbeit wurden die 56 Patienten aus Gruppe 2 einer passenden Erkrankungs-/Symptom-Gruppe zugeordnet und in einem Gruppenvergleich gegeneinander getestet. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen und der hepatischen Elastizität nachgewiesen werden (siehe Kapitel 3.4.4).

Eine Erklärung könnten die o. g. Ausschlusskriterien für diese Patienten liefern, sodass bei „Lebergesundheit“ der Einfluss einer Erkrankung auf die Lebersteifigkeit als vernachlässigbar zu bewerten wäre.

Die Maßnahme, die mitunter komplexen Erkrankungsbilder sinnvoll zu sortieren und einer passenden Erkrankungsgruppe zuzuordnen, führt bei einer Gesamtanzahl von 56 Patienten zwangsläufig zur Vereinfachung und Vergrößerung.

Es wäre daher ebenfalls denkbar, dass hierdurch etwaige Unterschiede kaschiert wurden. Für eine sichere Bewertung wird es daher nötig sein, eine höhere Patientenzahl zu untersuchen, die eine feinere Zuordnung zur Erkrankungsgruppe ermöglicht.

4.6 Einflussfaktoren auf die Lebersteifigkeit bei Patienten mit Leberzirrhose

4.6.1 Ätiologie, Dekompensation und HCC

Neben bereits bestehenden (Leber-)Erkrankungen und veränderten Laborparametern spielen bei der Interpretation der Elastographiewerte auch die individuellen Charakteristika der Zirrhose wie deren Ätiologie, Stadium oder Komplikationen eine wichtige Rolle. Eine Aussage über den möglichen Zusammenhang zwischen der Ätiologie der Zirrhose und der Lebersteifigkeit lässt sich in dieser Arbeit aufgrund des geringen Stichprobenumfangs nicht sicher tätigen.

In die 45 Patienten umfassenden Gruppe 3 wurden auch neun Patienten mit Zeichen einer Dekompensation (Aszites oder Gesamtbilirubin $> 3,5$ mg/dl) eingeschlossen. Ferner wurde bei sechs Patienten ein HCC nachgewiesen, von denen drei jedoch keine Zeichen der Dekompensation zeigten.

Die statistische Analyse konnte keinen Zusammenhang zwischen der Lebersteifigkeit und Komplikationen, wie dem Nachweis von Aszites (bzw. Dekompensation) oder eines HCC, bei Patienten mit Zirrhose finden (siehe Kapitel 3.5.3).

Eine Metaanalyse vergleichbarer Arbeiten an CLD-Patienten konnten jedoch zeigen, dass zwischen der Höhe der Lebersteifigkeit in der TE und dem Risiko einer Dekompensation, HCC-Entwicklung oder der Mortalität ein direkter Zusammenhang besteht (Singh et al. 2013). Eine solche Aussagekraft über die hepatische Elastizität und Prognose des Patienten wurde in der vorliegenden Arbeit nicht überprüft, zumal auch Patienten mit Zeichen der Dekompensation eingeschlossen wurden. Basierend auf den Ergebnissen von Singh et al. wäre für diese Patienten dennoch ein höheres Resultat in der 2D-SWE zu erwarten gewesen.

Es ergibt sich nun die Frage, weshalb in dieser Arbeit kein Unterschied gefunden wurde.

Zunächst kann dies als Indiz dafür gedeutet werden, dass fortgeschrittene Krankheitsstadien nicht mit erhöhten Werten in der 2D-SWE (LOGIQ E9) vergesellschaftet sind. So zeigen bereits publizierte Daten zu diesem Gerät allgemein niedrigere Werte, insbesondere im Vergleich zur TE (Barr 2018; Bende et al. 2017). Die elastographische Untersuchung mit dem Gerät von GE hätte somit in der Phase der kompensierten Erkrankung keinen prognostischen Wert für Patienten. Die vorliegende Anzahl von neun bzw. sechs Patienten ist dennoch zu gering, um eine solche Aussage daraus abzuleiten. Daher sollten zunächst weitere Studien mit größeren Teilnehmerzahlen durchgeführt werden, die den prognostischen Wert der 2D-SWE besser beurteilen können.

4.6.2 Laborparameter

Für den Laborparameter ALT zeigte sich keine signifikante Korrelation mit der Lebersteifigkeit (siehe Tabelle 14).

Die aktuellen Leitlinien führen allerdings erst eine ALT-Erhöhung oberhalb des 5-fachen Normwertes (Referenzwert UMG-Labor: ≤ 35 U/l für Männer, ≤ 31 U/l für Frauen) als Einflussfaktor auf die Messung auf.

Bei dieser Betrachtung zeigten lediglich zwei männliche Patienten ALT-Werte von > 175 U/l. In der Elastographie zeigten sich für diese Patienten Werte von 17,45 kPa und 18,02 kPa, bei einem Mittelwert von 13,08 kPa in der übrigen Gruppe. Eine fundierte Aussage über den Zusammenhang ist in Anbetracht der geringen Fallzahlen nicht möglich. Jedoch ergibt sich in der Zusammenschau mit der gleichzeitig fehlenden Korrelation von ALT und LSM der Hinweis, dass die Steifigkeitsmessung mittels 2D-SWE in Bereichen der ALT von < 175 U/l relativ robust gegenüber falsch-hohen Werten ist.

Eine signifikante Korrelation von erhöhten Steifigkeitswerten konnte mit Erhöhung des Gesamtbilirubins im Serum einerseits und einen Abfall der Thrombozytenzahl andererseits festgestellt werden (siehe Tabelle 14). Dieser Zusammenhang ist insofern nicht überraschend, als dass diese Blutbildveränderungen mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien einhergehen.

Eine Hyperbilirubinämie ist typische Folge einer progredienten Hepatozytenschädigung bei Zirrhose (Christensen et al. 1984). So wird für die klinische Stadieneinteilung der Leberzirrhose auch die Höhe des Serum-Bilirubins berücksichtigt, wobei ein Anstieg als prognostisch ungünstig gilt (Pugh et al. 1973).

Zwei Patienten zeigten deutlich erhöhte Serum-Bilirubin Werte von 11,3 und 21,1 mg/dl. Auch nach Herausnahme dieser beiden Ausreißer aus der Analyse ergab sich dennoch eine signifikante Korrelation.

Eine Thrombozytopenie bei CLD entsteht aus dem Zusammenwirken krankheitsbedingter Faktoren, die eine Imbalance zwischen Plättchenproduktion (Knochenmarkssuppression, niedrige Thrombopoetin-Level) und -verbrauch (Hypersplenismus und portaler Hypertension, immunologische Faktoren) hervorrufen (Violi et al. 2011).

Sie gilt als frühe und häufige hämatologische Veränderung im Stadium einer kompensierten Leberzirrhose (Qamar et al. 2009). Eine inverse Korrelation zwischen Fibrosestadien und Thrombozytenzahl konnte auch an einer Untersuchung von 209 an chronisch viraler Hepatitis erkrankten Patienten beschrieben werden (Adinolfi et al. 2001). Sie kann daher ebenfalls auf die Schwere der chronischen Lebererkrankung hinweisend sein und gleichzeitig einen Risikofaktor für eine Dekompensation bzw. Blutungskomplikation darstellen (Robic et al. 2011; Violi et al. 2011).

In der multiplen linearen Regression für Gruppe 3 ergab sich unter Berücksichtigung der Parameter Geschlecht, Alter, BMI, ALT, Bilirubin und Thrombozytenzahl lediglich ein unabhängiger Effekt der Thrombozytenzahl (siehe Kapitel 3.5.5). Dennoch sollte der Höhe des Bilirubins durchaus Beachtung geschenkt werden. Schon bei Herausnahme der beiden Ausreißer-Werte kann ihm ein unabhängiger signifikanter Effekt in der multiplen linearen Regression zugeschrieben werden.

In dieser Arbeit ergibt sich eine Diskrepanz zwischen den erwarteten, aber fehlenden Steifigkeitsunterschieden bei Patienten mit und ohne Dekompensation/Komplikationen sowie den plausiblen Elastographieergebnissen in Abhängigkeit von den Laborwerten ALT, Bilirubin und Thrombozytenzahl.

Die bereits aufgeführte geringe Anzahl an Patienten in fortgeschrittener Krankheitsstadien mit Dekompensation und HCC könnte eine plausible Erklärung für diese Beobachtung liefern.

4.7 Diskussion der Normwertanalyse

Die Normwertanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede in der LSM zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2, sodass diese in eine Gruppe Leber-gesunde Personen zusammengefasst und gegenüber den Patienten mit Leberzirrhose getestet wurden (siehe Kapitel 3.6).

Es konnte für diese 122 Probanden und Patienten umfassende neue Gruppe kein signifikanter Unterschied zwischen der Lebersteifigkeit beider Geschlechter gefunden werden, lediglich ein statistischer Trend zu höheren Werten für Männer bleibt anzumerken. Ebenfalls war keine signifikante Korrelation zwischen der Lebersteifigkeit mit dem Alter oder BMI der Personen auszumachen.

4.7.1 Vergleich der Rate an Fehlmessungen

Bei einer Gesamterfolgsrate von 95,4 % zeigte das Verfahren eine signifikant höhere Rate an Fehlmessungen ($p = 0,04$) in Gruppe 3 (10 %) gegenüber den Fehlmessungen in der Gruppe Leber-gesunder Personen (2,4 %), wobei die Gründe entweder in einer nicht-validen Messung, definiert durch einen Quotienten aus IQA und Median von über 30 %, oder der inhomogenen Farbkodierung des Elastogramms lagen (siehe Abbildung 11).

Auffallend dabei ist, dass vier von fünf Fehlmessungen bei Zirrhosepatienten auf eine inhomogene Farbkodierung des Elastogramms zurückzuführen waren. Ein Grund hierfür könnte in der naturgemäßen Heterogenität der Zirrhose liegen, mit teils stärker und weniger stark betroffenen Arealen. Auch kommen das Vorhandensein von perihepatischem Aszites oder Adipositas als mögliche Ursachen infrage.

Während Aszites ein maßgebliches Hindernis für die Ausbreitung der mechanischen Stoßwellen in der TE darstellt (Lurie et al. 2015), ergibt sich daraus für die 2D-SWE als ultraschallinduziertes Elastographieverfahren keine absolute Limitation mehr (Ferraioli et al. 2014). Diese Annahme wird auch durch die Ergebnisse dieser Arbeit gestützt. Lediglich in einer Fehlmessung lag Aszites vor, bei neun betroffenen Patienten gelang die Messung.

Wie bereits in der Diskussion des Einflusses des BMI dargestellt wurde, könnte Adipositas eine weitere Limitation darstellen. Aus den beschränkten Daten dazu lässt sich für diese Arbeit aber keine sichere Schlussfolgerung ableiten.

Die Beobachtung einer allgemein höheren Rate an Fehlmessungen bei Personen mit Leberzirrhose wird auch durch publizierte Daten zur 2D-SWE mittels Aixplorer unterstützt. So konnte eine südkoreanische Arbeitsgruppe anhand einer Studienpopulation von 454

Teilnehmern zeigen, dass eine sonographisch imponierende Leberzirrhose signifikant mit der Rate an Fehlmessungen in der 2D-SWE korreliert (Yoon et al. 2014).

Ein entscheidender Kritikpunkt an der Messmethode des LOGIQ E9 bleibt dabei, dass letztendlich der Untersucher über die Frage nach der Homogenität im eigenen Ermessen entscheidet. Um eine möglichst hohe Objektivität für die vorliegende Arbeit zu gewährleisten, wurden für das Qualitätskriterium „Homogenität der Analyse-Box“ die Vorgaben aus der Studie von Grgurevic et al. übernommen (siehe Kapitel 2.3). Dennoch mangelt es an klar definierten und evidenzbasierten Kriterien in den Leitlinien. Um verschiedene Studienergebnisse zukünftig besser vergleichen zu können, wäre daher eine noch exaktere Definition oder die Entwicklung eines anderen objektivierbaren Qualitätskriteriums zwingend nötig.

4.7.2 Normwerte

Nach Auswertung der Messresultate dieser 122 (61 männliche, 61 weibliche) Probanden und Patienten umfassenden neuen Gruppe ergibt sich eine mittlere Lebersteifigkeit von 5,07 kPa. Der Referenzbereich für die normale hepatische Elastizität wird durch die mittleren 95 % der erhobenen Werte definiert und ist somit durch die untere 2,5 %-Perzentile und die obere 97,5 %-Perzentile begrenzt. Demnach ergibt sich für diese Arbeit ein Referenzbereich zwischen 3,62 kPa und 7,02 kPa. Ein Trend ($p = 0,79$) zu höheren Werten zeigt sich bei Männern in Vergleich zu Frauen (5,22 kPa gegenüber 4,92 kPa).

Zudem konnte, wie bereits aufgeführt, keine signifikante Korrelation der Lebersteifigkeit mit dem Alter oder BMI der Person gefunden werden. Für die ausführliche Diskussion dieser Beobachtungen wird auf das Kapitel 4.2.2 verwiesen.

Zur Einordnung dieser Normwerte sollen aus Untersuchungen zur TE und 2D-SWE exemplarisch einige vergleichbare Arbeiten aus einem Review-Artikel von Dong et al. herangezogen werden. Zahlreiche Studien zu Normwerten für die TE wurden seit Einführung der Technologie publiziert. Dabei variieren die Normwerte in Bereichen von 4,1 kPa mit dem Referenzbereich 2,3 -5,9 kPa (Fung et al. 2013) bis zu hin zu 6,4 kPa, SD \pm 2,2 kPa (Pichon et al. 2011).

Zu den mutmaßlichen Ursachen der Variationsbreite ist neben den unterschiedlichen Stichprobengrößen und verschiedener Auslegung von Ein- und Ausschlusskriterien auch eine uneinheitliche Definition des Referenzbereiches anzuführen. So wurde in erstgenannter Studie der Referenzbereich von ± 2 SD um den Mittelwert definiert. Ebenso wird in einigen Studien die 95 %-Perzentile als Obergrenze des Referenzbereiches definiert.

Die EFSUMB sieht für die TE eine mittlere Steifigkeitswerte zwischen 4,4 kPa und 5,5 kPa mit einer oberen 95 %-Perzentile von 6,7 kPa als normwertig an. Damit ergibt sich eine sehr gute Vergleichbarkeit mit der in dieser Arbeit ermittelten mittleren Steifigkeit von 5,07 kPa.

Suh et al. konnten für die 2D-SWE mittels Aixplorer eine mittlere Lebersteifigkeit von 4,4 kPa ermitteln und einen Referenzbereich von 2,6 kPa (2,5 %-Perzentile) bis 6,2 kPa (97,5 %-Perzentile) als normwertig definieren. Erwähnenswert dabei ist, dass hierbei Leberbiopsien von 196 gesunden Personen als Referenzstandard dienten.

In der Zusammenschau zeigt sich somit gute Vergleichbarkeit der hier dargelegten Normwerte für das LOGIQ E9 sowohl für die etablierte TE, als auch für die 2D-SWE anderer Hersteller.

Tabelle 18: Auswahl von publizierten Normwerten der Leberelastographie, angelehnt an Dong et al. 2017

Studie	Technik	Gerät	Normwert	Referenzstandard	Teilnehmerzahl
Pichon et al. 2011	TE	Fibroscan, Echosens	6,4 kPa [\pm 2,2]	Leberbiopsien potenzieller Organspender	n = 12
Fung et al. 2013	TE	Fibroscan, Echosens	2,3- 5,9 kPa	Anamnese, normwertige Leberfunktionsparameter, Sonographie	n = 530
Ferraioli et al. 2012b	2D-SWE	Aixplorer, Supersonic Imagine	4,92-5,39 kPa	normwertige Resultate in der TE	n = 42
Suh et al. 2014	2D-SWE	Aixplorer, Supersonic Imagine	2,6-6,2 kPa	Leberbiopsien potenzieller Organspender	n = 196

4.7.3 Zirrhose

45 Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose wurden in die Studie eingeschlossen und zeigten dabei durchschnittliche Lebersteifigkeitswerte von im Mittel 13,29 kPa (SD: 3,27; Referenzbereich: 7,76-19,49 kPa; Min.-Max.: 7,38-19,96 kPa).

Dabei ergab die Analyse keinen signifikanten Einfluss von Geschlecht, Alter oder BMI auf die Lebersteifigkeit. Allerdings konnte gezeigt werden, dass Laborparameter wie die Thrombozytenzahl und das Gesamtbilirubin signifikante Einflussgrößen auf die Lebersteifigkeit in dieser Kohorte darstellten. Die große Spannweite der LSM-Werte könnte

den heterogenen Ätiologien und Krankheitsstadien unter den Patienten mit Leberzirrhose geschuldet sein.

4.7.4 Die diagnostische Genauigkeit der Lebersteifigkeitsmessung zur Diskriminierung zwischen gesunder Leber und Leberzirrhose

Es konnte gezeigt werden, dass sich die 2D-SWE mittels LOGIQ E9 exzellent dazu eignet, zwischen Leber-gesunden Personen und jenen mit histologisch gesicherter Leberzirrhose zu differenzieren. So ist ein Ausschluss einer Leberzirrhose bei Werten im Normbereich von 3,62 kPa bis 7,02 kPa sicher möglich. Insbesondere ergeben sich dabei keine Überlappungen mit dem berechneten Referenzbereich von 7,76 kPa bis 19,49 kPa für Patienten mit Zirrhose. Der bestmögliche Cut-off zur Trennung der beiden Gruppen wurde für einen LSM-Wert von 7,29 kPa (siehe Abbildung 14) berechnet, wobei dieser von zwei Leber-gesunden Personen im Sinne falsch-positiver Messergebnissen überschritten wurde. Insgesamt ergibt sich hieraus eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 98,4% für die Vorhersage einer Leberzirrhose, sowie ein positiv prädiktiver Wert (PPV) von 0,96 und ein negativ prädiktiver Wert (NPV) von 1. Der AUROC der Lebersteifigkeit betrug 0,999 (95 %-CI 0,998-1,000). Aus zwei Gründe ist dieser Cut-off jedoch kritisch zu betrachten. Da zwischen den beiden Polen Leber-gesund und Leberzirrhose noch die Zwischenstadien der Fibrose zu verorten sind, suggeriert der Cut-off von 7,29 kPa eine scharfe Trennung eines in der Realität verschwimmenden Übergangs. Des Weiteren ist zu erwarten, dass sich Cut-off-Werte je nach Ätiologie der chronischen Lebererkrankung voneinander unterscheiden. So liegen für die TE die in den Leitlinien empfohlenen Cut-off Werte für das Stadium F4 bei chronischer HCV-Infektion zwischen 11 und 15 kPa, während für die ALD-Werte von 12,5 bis 22,7 kPa dargelegt werden (Dietrich et al. 2017).

Die Berücksichtigung der Fibrorestadien oder nur einer ausgewählten Ätiologie der CLD ist in dieser Arbeit nicht erfolgt. Der diagnostische Nutzen der 2D-SWE im Zirrhose-Ausschluss bei Messwerten im Referenzbereich konnte dennoch gezeigt werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die 2D-SWE mittels LOGIQ E9 von GE sehr gut dazu eignet, um mit hoher Sicherheit Leber-gesunde Personen von jenen mit einer Leberzirrhose zu unterscheiden.

Es sind erst wenige Arbeiten erschienen, die versucht haben für die 2D-SWE Werte für die Fibrosegrade F0-F4 bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung zu generieren (Bende et al. 2017; Serra et al. 2018). Dabei zeigte sich, dass die Lebersteifigkeit mit jedem höheren Fibrorestadium zwar signifikant steigt, eine exakte Diskriminierung zwischen den einzelnen Stadien aber aufgrund von starken Überlappungen der Konfidenzintervalle nicht

sicher möglich ist. Gründe hierfür könnten zum einen in einer zu geringen Anzahl an Studienteilnehmern und einer ungleichen Verteilung der Fibrosegrade zu finden sein, zum anderen erfolgte bei den aufgeführten Studien keine Unterscheidung zwischen den Ätiologien der chronischen Lebererkrankung.

Ungeachtet dessen ist auch bei besserer Datenlage für die 2D-SWE zu erwarten, dass eine exakte Differenzierung nicht erreicht werden kann. Dabei ist es auch von Bedeutung, dass allein schon die Histologie als der Goldstandard für die Klassifikation des Fibrosegrades aufgrund der Stichprobenvariabilität und Inter- bzw. Intraobserver-Variabilität fehlerbehaftet ist (siehe Kapitel 1.1.5).

Denkbar wäre es, dass mittels 2D-SWE zukünftig für bestimmte Ätiologien chronischer Lebererkrankungen eine sichere Unterscheidung zwischen fehlender bzw. milder Fibrose ($F < 2$), signifikanter Fibrose ($F \geq 2$) und Zirrhose ($F = 4$) in ähnlicher Weise möglich sein wird, wie bereits heute mittels TE bei der chronischen HCV-Infektion (siehe Kapitel 1.2.3).

4.7.5 Limitationen der Arbeit

Gelegentlich wurden die Limitationen der Arbeit bereits in den jeweiligen Diskussionskapiteln aufgegriffen. Die Gruppe gesunder Probanden wurde zwar zu einem sehr großen Teil aus Medizin-Studenten und medizinischem Personal rekrutiert, die sich in regelmäßigen Abständen Screening- Untersuchungen unterziehen müssen, es lagen für diese Studie jedoch keine aktuellen Laborwerte über die Höhe von Leberenzymen, Bilirubin oder Thrombozytenzahl vor. Eine asymptomatische Lebererkrankung kann daher für diese Personen nicht sicher ausgeschlossen werden. Zudem lag eine histologische Beurteilung nur für Patienten mit Leberzirrhose vor. Eine Gewebeprobe Leber-gesunder Personen wäre vor dem Hintergrund der damit verbundenen Risiken und begrenzter Ressourcen nicht möglich gewesen.

Die histologische Bestätigung der Leberzirrhose war Voraussetzung für die Messdurchführung und den Studieneinschluss. Somit lag bereits bei dem Großteil der Patienten vor der elastographischen Beurteilung die histologische Bestätigung vor, woraus sich das Risiko der Verzerrung durch die mögliche Erwartungshaltung beim Untersucher ergibt.

Die Stichprobengröße in dieser Arbeit ist limitiert und wurde im Vorfeld der Untersuchung anhand der Genauigkeit zur Unterscheidung zwischen Leber-gesund und Zirrhose bestimmt. Die Berücksichtigung von Einflussparametern auf die LSM mit geringer Zahl von Merkmalsträgern wie etwa eine milde hepatische Steatose oder der Ätiologie der Leberzirrhose ist dabei nicht erfolgt.

Es wird weiterhin nötig sein, Untersuchungen mit größeren Teilnehmerzahlen und histologischen Referenzproben durchzuführen.

Eine weitere Limitation stellt die Heterogenität der Patienten mit Leberzirrhose dar, die sich sowohl in Bezug auf die zugrundeliegende Ätiologie der chronischen Lebererkrankung als auch im Hinblick auf ihren Schweregrad ergibt.

5 Zusammenfassung

Die Entwicklung nicht-invasiver Elastographieverfahren zur Feststellung des Fibrosegrades der Leber ist in den letzten Jahren rapide vorangeschritten. Der eigens für die hepatologische Fibrosediagnostik entwickelte Fibroscan (TE) überzeugte seit seiner Markteinführung im Jahr 2003 als Alternative zur invasiven Biopsie.

Diverse Hersteller von Ultraschallgeräten begannen seit etwa 2010 damit, ihre neuen Sonographie-Geräte mit einer integrierten Scherwellen-Elastographiefunktion auszustatten. Obwohl alle SWE-Technologien die Messung der Scherwellengeschwindigkeit im Gewebe als gemeinsame physikalische Grundlage besitzen, können Messwerte nicht einfach von einem auf das andere Verfahren übertragen werden. Dies gilt nicht nur für den Vergleich verschiedener SWE-Techniken (z. B. TE und 2D-SWE), sondern auch für Geräte unterschiedlicher Hersteller, die sich der gleichen Technologie bedienen. Jeder Hersteller verwendet sein eigenes patentiertes Verfahren zur Ermittlung und Berechnung der Lebersteifigkeit, sodass Norm- und Cut-off-Werte für jedes Gerät einzeln definiert werden müssen.

Für das unter anderem in der Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie der Universitätsmedizin Göttingen verwendete Gerät LOGIQ E9 von GE lagen bei Studienbeginn noch keine Daten vor, sodass das vorrangige Ziel dieser Arbeit die Generierung von Normwerten für Leber-gesunde Personen darstellte. Ferner sollte ein Cut-off Wert definiert werden, der mit hoher Wahrscheinlichkeit die Grenze zur Leberzirrhose markiert. Die Arbeit sollte damit einen Beitrag dazu leisten, chronische Lebererkrankungen, die im Allgemeinen mit einer erhöhten Steifigkeit einhergehen, frühzeitig zu diagnostizieren und somit die Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern.

Insgesamt wurden 175 Teilnehmer in die klinisch-prospektive Studie eingeschlossen. Unter ihnen 68 freiwillige gesunde Probanden (Gruppe 1) sowie 57 Patienten mit nicht-hepatischer Grunderkrankung (Gruppe 2) und 50 Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose (Gruppe 3), die sich ambulant oder stationär in der Universitätsmedizin Göttingen befanden. Der Messvorgang wurde gemäß den Empfehlungen der EFSUMB-Leitlinie zur Leberelastographie durchgeführt.

Die 2D-SWE Methode zeigte im Vergleich zwischen zwei Untersuchern unterschiedlicher Erfahrungslevel eine exzellente Übereinstimmung der Ergebnisse (ICC = 0,87).

Die mittlere Lebersteifigkeit zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 unterschied sich nicht signifikant, sodass diese zu einer neuen Gruppe Leber-gesunder Personen zusammengeführt wurden. Die Betrachtung möglicher Einflussfaktoren ergab hierbei keinen signifikanten Effekt von Geschlecht, Alter oder BMI, wobei ein Trend zu höheren Werten bei männlichen

Teilnehmern auszumachen war. Als normwertige Lebersteifigkeit wurde aus den Werten 122 Leber-gesunder Personen ein Referenzbereich von 3,62 kPa bis 7,02 kPa bei einem Mittelwert von 5,07 kPa berechnet.

Die Rate an Fehlmessungen war bei Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose signifikant höher als bei den 122 Leber-gesunden Personen. Der für 45 Zirrhosepatienten errechnete mittlere Steifigkeitswert betrug 13,29 kPa (SD \pm 3,26 kPa).

Die Ergebnisse aus der elastographischen Messung sollten immer im klinischen Kontext und vor dem Hintergrund möglicher Einflussfaktoren wie Laborwerten, Zeitraum der Nüchternheit, Alkoholkonsum, etc. bewertet werden.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei Personen mit einer Lebersteifigkeit im Normbereich der Ausschluss einer Leberzirrhose mittels 2D-SWE mit dem Gerät LOGIQ E9 mit exzellenter diagnostischer Genauigkeit möglich ist.

6 Literaturverzeichnis

Abdi W, Millan JC, Mezey E (1979): Sampling variability on percutaneous liver biopsy. *Arch Intern Med* 139, 667-669

Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Cesaro G, Ragone E, Durante Mangoni E, Ruggiero G (2001): Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol* 113, 590-595

Alegre F, Herrero JJ, Inarrairaegui M, Gavira JJ, Pujol C, Montero A, D'Avola D, Prieto J, Sangro B, Quiroga J (2013): Increased liver stiffness values in patients with heart failure. *Acta Gastroenterol Belg* 76, 246-250

Allan R, Thoires K, Phillips M (2010): Accuracy of ultrasound to identify chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 16, 3510-3520

Arena U, Lupsor Platon M, Stasi C, Moscarella S, Assarat A, Bedogni G, Piazzolla V, Badea R, Laffi G, Marra F, et al. (2013): Liver stiffness is influenced by a standardized meal in patients with chronic hepatitis C virus at different stages of fibrotic evolution. *Hepatology* 58, 65-72

Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas JM, D'Onofrio M, Drakonaki EE, et al. (2013): EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med* 34, 169-184

Bardou-Jacquet E, Legros L, Soro D, Latournerie M, Guillygomarc'h A, Le Lan C, Brissot P, Guyader D, Moirand R (2013): Effect of alcohol consumption on liver stiffness measured by transient elastography. *World J Gastroenterol* 19, 516-522

Barr RG (2018): Shear wave liver elastography. *Abdom Radiol (NY)* 43, 800-807

Bedossa P, Bioulac-Sage P, Callard P, Chevallier M, Degott C, Deugnier Y, Fabre M, Reynes M, Voigt JJ, Zafrani ES (1994): Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 20, 15-20

Bedossa P, Dargere D, Paradis V (2003): Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 38, 1449-1457

Bende F, Sporea I, Sirli R, Popescu A, Mare R, Miutescu B, Lupusoru R, Moga T, Pienar C (2017): Performance of 2D-SWE.GE for predicting different stages of liver fibrosis, using Transient Elastography as the reference method. *Med Ultrason* 19, 143-149

Bende F, Mulabecirovic A, Sporea I, Popescu A, Sirli R, Gilja OH, Vesterhus M, Havre RF (2018): Assessing Liver Stiffness by 2-D Shear Wave Elastography in a Healthy Cohort. *Ultrasound Med Biol* 44, 332-341

Berzigotti A, De Gottardi A, Vukotic R, Siramolpiwat S, Abraldes JG, Garcia-Pagan JC, Bosch J (2013): Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension. *PLoS One* 8, e58742

Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F (2013): The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 58, 593-608

Bravo AA, Sheth SG, Chopra S (2001): Liver biopsy. *N Engl J Med* 344, 495-500

Caballeria L, Pera G, Arteaga I, Rodriguez L, Aluma A, Morillas RM, de la Ossa N, Diaz A, Exposito C, Miranda D, et al. (2018): High Prevalence of Liver Fibrosis Among European Adults With Unknown Liver Disease: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 16, 1138-1145

Chang PE, Goh GB, Ngu JH, Tan HK, Tan CK (2016): Clinical applications, limitations and future role of transient elastography in the management of liver disease *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 7, 91-106

Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, Gluud C, Andersen PK, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N (1984): Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* 4, 430-435

Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, Klauser AS, Sporea I, Calliada F, Cantisani V, et al. (2013): EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med* 34, 238-253

D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L (2006): Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 44, 217-231

Di Martino V, Lebray P, Myers RP, Pannier E, Paradis V, Charlotte F, Moussalli J, Thabut D, Buffet C, Poynard T (2004): Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology* 40, 1426-1433

Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D, Ferraioli G, Friedrich-Rust M, Gilja OH, et al. (2017): EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med* 38, e16-e47

Dong Y, Sirli R, Ferraioli G, Sporea I, Chiorean L, Cui X, Fan M, Wang WP, Gilja OH, Sidhu PS, et al. (2017): Shear wave elastography of the liver - review on normal values. *Z Gastroenterol* 55, 153-166

Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C (2012a): Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology* 56, 2125-2133

Ferraioli G, Tinelli C, Zicchetti M, Above E, Poma G, Di Gregorio M, Filice C (2012b): Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *Eur J Radiol* 81, 3102-3106

Ferraioli G, Parekh P, Levitov AB, Filice C (2014): Shear wave elastography for evaluation of liver fibrosis. *J Ultrasound Med* 33, 197-203

Fleiss JL: The Design and Analysis of Clinical Experiments. John Wiley & Sons, New York 1986

Franckenberg S, Gubler C, Frauenfelder T, Rominger M (2016): Radiologie-Update Ultraschall-Elastografie– Quintessenz für die Praxis. *Praxis* 105, 139-145

Friedman SL (2003): Liver fibrosis -- from bench to bedside *J Hepatol* 38 Suppl 1, S38-53

Friedrich-Rust M, Vermehren J (2013): Nicht-invasive Verfahren zur Bestimmung der Leberfibrose in der klinischen Praxis. *Z Gastroenterol* 51, 43-54

Fung J, Lee CK, Chan M, Seto WK, Wong DK, Lai CL, Yuen MF (2013): Defining normal liver stiffness range in a normal healthy Chinese population without liver disease. *PLoS One* 8, e85067

Garra BS (2015): Elastography: history, principles, and technique comparison. *Abdom Imaging* 40, 680-697

GE Healthcare (2014): LOGIQ E9 Shear Wave Elastography Withepaper [https://www3.gehealthcare.com/~media/rsna-2016-press-kit-assets/press%20releases/ultrasound/global%20shear%20wave%20whitepaper_october%202014.pdf?Parent=%7B1FFF8A39-2AC6-4EA6-9119-7458819CB4F7%7D; Zugriff am 17.05.2018]

Gersak MM, Badea R, Lenghel LM, Vasilescu D, Botar-Jid C, Dudea SM (2016): Influence of Food Intake on 2-D Shear Wave Elastography Assessment of Liver Stiffness in Healthy Subjects. *Ultrasound Med Biol* 42, 1295-1302

Grgurevic I, Bokun T, Mustapic S, Trkulja V, Heinzl R, Banic M, Puljiz Z, Luksic B, Kujundzic M (2015): Real-time two-dimensional shear wave ultrasound elastography of the liver is a reliable predictor of clinical outcomes and the presence of esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Croat Med J* 56, 470-481

Huang Z, Zheng J, Zeng J, Wang X, Wu T, Zheng R (2014): Normal liver stiffness in healthy adults assessed by real-time shear wave elastography and factors that influence this method. *Ultrasound Med Biol* 40, 2549-2555

Karlas T, Dietrich A, Peter V, Wittekind C, Lichtinghagen R, Garnov N, Linder N, Schaudinn A, Busse H, Prettin C, et al. (2015): Evaluation of Transient Elastography, Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI), and Enhanced Liver Function (ELF) Score for Detection of Fibrosis in Morbidly Obese Patients. *PLoS One* 10, e0141649

Kim MY, Jeong WK, Baik SK (2014): Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol* 20, 4300-4315

Kjaergaard M, Thiele M, Jansen C, Staehr Madsen B, Gortzen J, Strassburg C, Trebicka J, Krag A (2017): High risk of misinterpreting liver and spleen stiffness using 2D shear-wave and transient elastography after a moderate or high calorie meal. *PLoS One* 12, e0173992

Lemoine M, Shimakawa Y, Njie R, Njai HF, Nayagam S, Khalil M, Goldin R, Ingiliz P, Taal M, Nyan O, et al. (2014): Food intake increases liver stiffness measurements and hampers reliable values in patients with chronic hepatitis B and healthy controls: the PROLIFICA experience in The Gambia. *Aliment Pharmacol Ther* 39, 188-196

Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ (2015): Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol* 21, 11567-11583

Macaluso FS, Maida M, Camma C, Cabibbo G, Cabibi D, Alduino R, Di Marco V, Craxi A, Petta S (2014): Steatosis affects the performance of liver stiffness measurement for fibrosis assessment in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 61, 523-529

Moga TV, Stepan AM, Pienar C, Bende F, Popescu A, Sirli R, Danila M, Sporea I (2018): Intra- and Inter-Observer Reproducibility of a 2-D Shear Wave Elastography Technique and the Impact of Ultrasound Experience in Achieving Reliable Data. *Ultrasound Med Biol* 44, 1627-1637

Muir AJ (2015): Understanding the Complexities of Cirrhosis. *Clin Ther* 37, 1822-1836

Mulabecirovic A, Mjelle AB, Gilja OH, Vesterhus M, Havre RF (2018): Repeatability of shear wave elastography in liver fibrosis phantoms-Evaluation of five different systems. *PLoS One* 13, e0189671

Petta S, Maida M, Macaluso FS, Di Marco V, Camma C, Cabibi D, Craxi A (2015): The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 62, 1101-1110

Petzold G, Porsche M, Ellenrieder V, Kunsch S, Neesse A (2019): Impact of Food Intake on Liver Stiffness Determined by 2-D Shear Wave Elastography: Prospective Interventional Study in 100 Healthy Patients. *Ultrasound Med Biol* 45, 402-410

Pichon N, Loustaud-Ratti V, Clavel M, Carrier P, Amiel JB, Labrousse F (2011): Value of liver stiffness measured by transient elastography in the liver transplant pre-operative evaluation of the potential deceased liver donors: preliminary study. *Clin Transplant* 25, E205-210

Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, Cantisani V, Schiavone C (2016): Ultrasound Shear Wave Elastography for Liver Disease. A Critical Appraisal of the Many Actors on the Stage. *Ultraschall Med* 37, 1-5

Poynard T, Lenaour G, Vaillant JC, Capron F, Munteanu M, Eyraud D, Ngo Y, M'Kada H, Ratziu V, Hannoun L, et al. (2012): Liver biopsy analysis has a low level of performance for diagnosis of intermediate stages of fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10, 657-663 e657

Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R (1973): Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 60, 646-649

Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, Ripoll C, Maurer R, Planas R, Escorsell A, et al. (2009): Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7, 689-695

Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T (2005): Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 128, 1898-1906

Robic MA, Procopet B, Metivier S, Peron JM, Selves J, Vinel JP, Bureau C (2011): Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 55, 1017-1024

Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M (2008): Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 48, 606-613

Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, et al (2003): Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 29, 1705-1713

Sarazin C, Berg T, Neumann U, Schirmacher P, Schmitt H, Spengler U, Timm J, Wedemeyer H, Wirth S, Zeuzem S, Zimmermann T (2016): S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion“ [<https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2018/02/S3-Leitlinie-Hepatitis-C-ZfG-15.02.2018.pdf>; Zugriff am 24.06.2018]

Schuppan D, Afdhal NH (2008): Liver cirrhosis. *Lancet* 371, 838-851

Serra C, Grasso V, Conti F, Felicani C, Mazzotta E, Lenzi M, Verucchi G, D'Errico A, Andreone P (2018): A New Two-Dimensional Shear Wave Elastography for Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in Healthy Subjects and in Patients with Chronic Liver Disease. *Ultraschall Med* 39, 432-439

Sherman D, Lung P, Shorvon P (2017): Virtual touch quantification (VTq) elastography for non-invasive assessment of liver disease and its complications: what the clinician needs to know. *Frontline Gastroenterol* 8, 37-44

Singh S, Fujii LL, Murad MH, Wang Z, Asrani SK, Ehman RL, Kamath PS, Talwalkar JA (2013): Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11, 1573-1584 e1571-1572; quiz e1588-1579

Srinivasa Babu A, Wells ML, Teytelboym OM, Mackey JE, Miller FH, Yeh BM, Ehman RL, Venkatesh SK (2016): Elastography in Chronic Liver Disease: Modalities, Techniques, Limitations, and Future Directions. *Radiographics* 36, 1987-2006

Strobel D, Bernatik T, Blank W, Will U, Reichel A, Wustner M, Keim V, Schacherer D, Barreiros AP, Kunze G, et al. (2015): Incidence of bleeding in 8172 percutaneous ultrasound-guided intraabdominal diagnostic and therapeutic interventions - results of the prospective multicenter DEGUM interventional ultrasound study (PIUS study). *Ultraschall Med* 36, 122-131

Suh CH, Kim SY, Kim KW, Lim YS, Lee SJ, Lee MG, Lee J, Lee SG, Yu E (2014): Determination of normal hepatic elasticity by using real-time shear-wave elastography. *Radiology* 271, 895-900

Tannapfel A, Dienes HP, Lohse AW (2012): The Indications for Liver Biopsy. *Dtsch Arztebl Int* 109, 477-483

Tapper EB, Lok AS (2017): Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *N Engl J Med* 377, 756-768

Trabut JB, Thepot V, Nalpas B, Lavielle B, Cosconea S, Corouge M, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Mallet V, Sogni P, et al. (2012): Rapid decline of liver stiffness following alcohol withdrawal in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 36, 1407-1411

Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK (2014): Liver cirrhosis. *Lancet* 383, 1749-1761

Violi F, Basili S, Raparelli V, Chowdary P, Gatt A, Burroughs AK (2011): Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? *J Hepatol* 55, 1415-1427

Wells PN, Liang HD (2011): Medical ultrasound: imaging of soft tissue strain and elasticity. *J R Soc Interface* 8, 1521-1549

Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, Choi PC, Kowo M, Chan AW, Merrouche W, et al. (2010): Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 51, 454-462

Yasuda M, Shimizu I, Shiba M, Ito S (1999): Suppressive effects of estradiol on dimethylnitrosamine-induced fibrosis of the liver in rats. *Hepatology* 29, 719-727

Yeom SK, Lee CH, Cha SH, Park CM (2015): Prediction of liver cirrhosis, using diagnostic imaging tools World. *J Hepatol* 7, 2069-2079

Yoon JH, Lee JM, Han JK, Choi BI (2014): Shear wave elastography for liver stiffness measurement in clinical sonographic examinations: evaluation of intraobserver reproducibility, technical failure, and unreliable stiffness measurements. *J Ultrasound Med* 33, 437-447

Yoshitani T, Asakawa N, Sakakibara M, Noguchi K, Tokuda Y, Kamiya K, Iwano H, Yamada S, Kudou Y, Nishida M, et al. (2016): Value of Virtual Touch Quantification Elastography for Assessing Liver Congestion in Patients With Heart Failure. *Circ J* 80, 1187-1195

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Dr. Albrecht Neeße sowie bei Herrn Dr. Golo Petzold für die Bereitstellung des Promotionsthemas und Übernahme der Betreuung bedanken.

Beide haben mich über den gesamten Zeitraum herausragend betreut und hatten bei aufkommenden Problemen und Fragen stets ein offenes Ohr. Mit ihren konstruktiven Ratschlägen und wissenschaftlichen Anregungen trugen sie maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit bei.

Hervorheben möchte ich an dieser Stelle das außergewöhnliche Engagement von Herrn Dr. Golo Petzold, der mir in mehrwöchiger Einarbeitung die praktischen Fähigkeiten auf dem Gebiet der Sonographie und Elastographie näherbrachte und damit meine Begeisterung für das Themengebiet entfachte.

Dem Sono-Team der Abteilung für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie möchte ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Messungen danken. Den Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Statistik danke ich für die Unterstützung in der statistischen Datenauswertung.