Aus der Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie

(Prof. Dr. med. V. Ellenrieder)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Stellenwert der Leberbiopsie zur Klärung der Ätiologie unklarer chronischer Leberwerterhöhung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Antonia Louise Krämer

aus

Berlin

Göttingen 2024

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: PD Dr. med. Golo Petzold……...…...…….

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. Felix Bremmer …….…….

Prüfungskommission

Referent/in: PD Dr. med. Golo Petzold …….…….….

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. Felix Bremmer……..……..

Drittreferent/in: Prof. Dr. Dieter Kube..……..

Datum der mündlichen Prüfung: 31.03.2025

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Stellenwert der Leberbiopsie zur Klärung der Ätiologie unklarer chronischer Leberwerterhöhung" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 24.08.24 ……

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis **II**

Tabellenverzeichnis **III**

Abkürzungsverzeichnis **IV**

1 Einleitung **1**

1.1 Herausforderung Leberwerterhöhung 1
1.1.1 Definition Leberwerterhöhung 1
1.1.2 Prävalenzen erhöhter Leberwerte 2
1.1.3 Warum abklärungsbedürftig? 3
1.1.4 Überblick möglicher Ursachen erhöhter Leberwerte 4
1.2 Non-invasives diagnostisches Procedere 8
1.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung 9
1.2.2 Serologie und molekulargenetische Untersuchungen 9
1.2.3 Bildgebende Verfahren 13
1.3 Die Leberbiopsie 16
1.3.1 Techniken und Auswertung 16
1.3.2 Limitationen und Risiken 18
1.3.3 Indikationen heute im Kontext nichtinvasiver Fibrosediagnostik 20
1.4 Kryptogene Leberzirrhose 22
1.5 Herleitung der Fragestellung 24

2 Methoden und Patient:innenkollektiv **25**

3 Ergebnisse **31**

3.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs 31
3.2 Kategorie II 32
3.3 Kategorie III – unklare Hepatopathien 34
3.3.1 Auswertung der unklaren Hepatopathien 34
3.3.2 Auswertung der kryptogenen Zirrhosen 42
3.3.3 Binär logistische Regressionen 48

4 Diskussion **54**

5 Zusammenfassung **65**

6 Anhang **67**

6.1 Antrag auf hepatopathologische Begutachtung 67
6.2 AUDIT-Score 68

7 Literaturverzeichnis **69**

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologisches Bild einer Leberstanzbiopsie aus der Pathologie der UMG 17

Abbildung 2: Vergrößerung von Abb. 1 18

Abbildung 3: Auswahl des Studienkollektivs 31

Abbildung 4: Häufigkeiten der Punktionsindikationen für Kategorie II 32

Abbildung 5: Häufigkeiten der Punktionskomplikationen in Kategorie II 33

Abbildung 6: Häufigkeit der prä-bioptischen Symptome bei Patient:innen der Kategorie III 35

Abbildung 7: Höhe der ANA-Titer im Patient:innenserum bei unklarer Hepatopathie 35

Abbildung 8: Präbioptische Bestimmung des Hennes Scores bei unklarer Hepatopathie 36

Abbildung 9: Häufigkeiten der Fibrosegrade bei unklarer Hepatopathie 37

Abbildung 10: Häufigkeiten der entzündlichen Aktivität bei unklarer Hepatopathie 37

Abbildung 11: Häufigkeit der Grade der Verfettung bei unklarer Hepatopathie 38

Abbildung 12: Häufigkeit der Ätiologieklärung bei unklarer Hepatopathie 38

Abbildung 13: Postbioptisch gestellte Diagnosen der Gruppe "Ätiologie durch Leberbiopsie geklärt" 39

Abbildung 14: Häufigkeit der prä-bioptischen Symptome bei Patient:innen mit kryptogener Zirrhose 43

Abbildung 15: Präbioptische Bestimmung des Hennes Scores bei kryptogener Zirrhose 44

Abbildung 16: Häufigkeiten der entzündlichen Aktivität bei kryptogener Zirrhose 45

Abbildung 17: Häufigkeit der Ätiologieklärung bei kryptogener Leberzirrhose 45

Abbildung 18: Postbioptisch gestellte Diagnosen bei kryptogener Zirrhose 46

Abbildung 19: Klassifikationsdiagramm für Maximalmodell der binär log. Regression 50

Abbildung 20: Klassifikationsdiagramm für reduziertes Modell der binär log. Regression 51

Abbildung 21: ROC-Kurve für die Laborwerte AST und ALT 53

Abbildung 22: UMG-interner Begleitschein für Leberbiopsiepräparate 67

Abbildung 23: «Alcohol Use Disorders Identification Test», standardisierter Fragebogen der WHO 68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:Vereinfachter Hennes Score (übersetzt nach Hennes et al. 2008) 12

Tabelle 2: Grading nach Desmet et al. (adaptiert nach Desmet et al. 1994; Schirmacher et al. 2004) 26

Tabelle 3: Staging nach Desmet et al. (adaptiert nach Desmet et al. 1994; Schirmacher et al. 2004) 26

Tabelle 4: Einschlusskriterien für Kategorie III 27

Tabelle 5: Parameter der Datenerhebung für Kategorie III 28

Tabelle 6: Demografische und laborchemische Daten der Patient:innen mit unklarer Hepatopathie 34

Tabelle 7: Klinische und laborchemische Daten bezogen auf postpunktionelle Hauptdiagnosegruppen 40

Tabelle 8: Ergebnisse des zweiseitigen T-Tests für parametrische Variablen 41

Tabelle 9: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für nicht parametrische Variablen 41

Tabelle 10: Demografische und laborchemische Daten der Patient:innen mit kryptogener Zirrhose 42

Tabelle 11: Klinische und laborchemische Daten bezogen auf postpunktionelle Diagnosegruppen bei zunächst kryptogener Leberzirrhose 46

Tabelle 12: Ergebnisse des zweiseitigen T-Tests für parametrische Variablen 47

Tabelle 13: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für nicht parametrische Variablen 47

Tabelle 14: Maximalmodell der binär logistischen Regression 48

Tabelle 15: Reduziertes Modell der binär logistischen Regression 50

Tabelle 16: Binär logistische Regression- Hennes Score als AIH-Prädiktor 52

Tabelle 17: Hennes Score als Prädiktor für therapeutische Intervention 52

Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmunhepatitis
ALT	Alanin Aminotransferase
AMA	*antimitochondrial antibody*
ANCA	*anti-neutrophil cytoplasmatic antibody*
Anti-EBNA	Antikörper gegen das Ebstein-Barr-Virus *nuclear Antigen*
Anti-HBc	Antikörper gegen das Hepatitis-B *core antigen*
Anti-VCA	Antikörper gegen das Viruscapsidantigen
AP	Alkalische Phosphatase
ASH	*alcoholic steatohepatitis*
AST	Aspartat Aminotransferase
BMI	*Bodymass Index*
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CMV	Cytomegalievirus
DILI	*drug induced liver injury*
EBV	Epstein-Barr-Virus
ELISA	*enzyme-linked immunosorbent assay*
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBs-Antigen	*hepatits B surface antigen*
HCC)	Hepatozelluläres Karzinom
HEV	Hepatitis-E-Virus
HSV	Herpes-Simplex-Virus
IgG4-SC	Immunglobulin 4 assoziierte sklerosierende Cholangitis
kPa	Kilopascal
LDL	*low density lipoprotein*
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
NAFL	*non alcoholic fatty liver*
NAFLD	*non alcoholic fatty liver disease*
NASH	*non alcoholic steatohepatitis*
PBC	Primär Biliäre Cholangitis
PSC	Primär Sklerosierenden Cholangitis
TE	Transiente Elastografie

U/l	*unit/liter*
ULN	*upper limit of normal*
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VZV	Varizella-Zoster-Virus

1 Einleitung

1.1 Herausforderung Leberwerterhöhung

1.1.1 Definition Leberwerterhöhung

Hinter dem im klinischen Alltag häufig verwendeten Begriff „Leberwerte“ verbergen sich eine Reihe im Serum messbarer Parameter, die repräsentativ für die Funktionen der Leber als zentrales Organ des Energiestoffwechsels, der Synthese und der Detoxifikation Rückschlüsse auf hepatische Schädigung liefern können. Als Indikatoren für Leberzellschäden fungieren die Aspartat-Aminotransferase (AST) sowie die Alanin-Aminotransferase (ALT), zentrale Enzyme des Aminosäurestoffwechsels, die in einer reversiblen Reaktion eine Aminogruppe auf alpha-Ketoglutarat übertragen. Die ALT kann als weitgehend leberspezifisch angenommen werden, da sie sich hauptsächlich im Zytosol der Hepatozyten befindet. Anders hingegen die AST, deren zwei Isoenzyme zu 80 % mitochondrial und zu 20 % zytosolisch nicht nur in der Leber, sondern auch in Kardiomyozyten, Skelettmuskulatur, Erythrozyten, Pankreas, Niere und Gehirn lokalisiert sind (Kew 2000; Wedemeyer et al. 2010) und somit nicht nur bei Leberschaden, sondern auch beispielsweise bei Myokardinfarkt oder Skelettmuskelerkrankungen erhöht sein können.

Auf Grund des physiologischen Zellumsatzes befinden sich beide Enzyme in geringer Konzentration im Serum. Das *American Journal of Gastroenterology* verglich 2017 verschiedene Studien, um einen Wert für die 95. Perzentile der Transaminasenmesswerte, also den oberen Grenzwert (*upper limit of normal, ULN)* in einer Normalverteilung, zu definieren. Dabei reichten Werte für die ALT bei Männern von 29–33 Unit/Liter (U/l) und bei Frauen 19–25 U/l (Kwo et al. 2017). Das Labor der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) legt für die ALT Grenzwerte von 45 U/l für Männer und 35 U/l für Frauen fest, für die AST gelten Werte <35 U/l für Männer und <31 U/l für Frauen als physiologisch.

Bei Schädigung der zellulären Integrität durch verschiedene Noxen oder Erreger tritt auf Grund der fehlenden Kompartimentierung der ALT diese als erstes ins Serum aus, bei schwereren Schäden auch die AST, deren Halbwertszeit mit 17 ± 5h deutlich unter den 47 ± 10 h der ALT liegt (Bahr 2013). Eine Transaminasenerhöhung ist somit ein Marker für Leberschädigung, allerdings gilt es zu beachten, dass normwertige Transaminasen eine Lebererkrankung nicht ausschließen. So fanden sich beispielsweise bei 75,78 % von HCV-RNA positiv getesteten Patient:innen normwertige Transaminasen (Bert et al. 2016).

Des Weiteren gehören die Enzyme Alkalische Phosphatase (AP) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT) zu den „Leberwerten“. Diese werden auch als Cholestaseparameter bezeichnet, da sie unter anderem bei Gallestau im Serum erhöht messbar sind. Es existieren mehrere Isoenzyme der Alkalischen Phosphatase, zum Beispiel in Dünndarm und Plazenta. 80 % finden sich allerdings in Leber und Knochen. Daher ist eine isolierte AP-Erhöhung nicht zwangsläufig hepatobiliären Ursprungs, sondern findet sich auch bei Knochenerkrankungen oder physiologischerweise im 3. Trimenon der Schwangerschaft (Pratt 2000). Zur AP-Synthese in den Gallengangsepithelien und Ausschüttung ins Serum kommt es durch Induktion durch unter anderem eine Gallengangsobstruktion und infiltrative autoimmune Prozesse wie die Primär Biliäre Cholangitis (PBC) und die Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC). Daher reagiert die AP protrahierter als die Transaminasen und eine Erhöhung lässt sich auf Grund der Halbwertszeit von einer Woche länger im Serum feststellen (Limdi 2003). Um festzustellen, ob die AP-Erhöhung hepatobiliären Ursprungs ist, bietet sich die Gamma-Glutamyltransferase an, ein membrangebundenes Enzym in Leber- und Gallengangsepithelien. Die GGT ist zwar ein sensitiver, aber nicht sehr spezifischer Marker, so findet sich eine GGT-Erhöhung bei einer Reihe von Krankheitsbildern, beispielsweise bei Pankreatitis, Myokardinfarkt und Alkoholismus (Pratt 2000). Ist die AP also in Kombination mit der GGT erhöht, ist von einem cholestatischen Schädigungsmuster auszugehen, eine isolierte GGT-Erhöhung ist vermutlich extrahepatischen Ursprungs. Diese kann durch Medikamenteneinnahme oder Alkoholabusus bedingt sein, oder im Rahmen des metabolischen Syndroms auftreten (Keerl und Bernsmeier 2020).

Die allgemeine Definition des Begriffs „chronische Leberwerterhöhung“ wird allgemein bei einer Dauer von mindestens sechs Monaten gesetzt (Bahr 2013).

1.1.2 Prävalenzen erhöhter Leberwerte

Bemerkenswert ist die hohe Prävalenz erhöhter Transaminasen in der Bevölkerung. Baumeister et al. (2008) zeigten in einer Kohorte von 4224 Patient:innen einer Bevölkerungsstudie im Alter von 20–79 Jahren nach Ausschluss von Hepatitiden und Leberzirrhose, dass bei 10,42 % ohne vermehrte Leberechogenität erhöhte ALT-Werte vorlagen. Von den 1264 Patient:innen mit erhöhter Leberechogenität wiesen 47,29 % erhöhte Serum ALT-Werte auf. Zu ähnlichen Prävalenzen kamen Lobstein et al. (2008), die in einer Kohorte von 960 orthopädischen Patient:innen nach Ausschluss von Virushepatitiden bei 11,3 % ALT- und bei 7 % AST- Elevationen nachweisen konnten. Ältere Daten einer Studienpopulation aus männlichen Handwerkern aus dem Jahr 1998 (n=7858) zeigen eine Erhöhung der ALT bei 21,8 % und der AST bei 11,9 %,

wobei sich ein Zusammenhang mit Alkoholkonsum, Diabetes und Hypertension zeigte (Arndt et al. 1998).

Internationale Daten weisen ähnliche Prävalenzen erhöhter Transaminasen nach. So zeigten sich in einer Kohorte von 3063 griechischen Blutspender:innen ALT Erhöhungen bei 14,5 % und AST-Erhöhungen bei 4,6 %. Ausschlusskriterien waren auch hier das Vorliegen von Hepatitis B und C, HIV und Alkoholabusus (Papatheodoridis et al. 2007). Amerikanischen Studien zufolge lag die Prävalenz einer ALT Erhöhung bei 13,5 % (n=14.950, nach Ausschluss von Hepatitis B und C) (Ruhl und Everhart 2009) und 7,9 % (n=15.676) (Clark et al. 2003).

1.1.3 Warum abklärungsbedürftig?

Erkrankungen der Leber bleiben lange a- oder oligosymptomatisch, häufiges Erstsymptom ist die „Fatigue", also eine Kombination aus Lethargie, Müdigkeit, Schwäche und Erschöpfung. Daher ist es ein häufiges klinisches Szenario, dass eine Leberwerterhöhung bei asymptomatischen Patient:innen festgestellt wird (Lee et al. 2012), zumal dies oft ein Zufallsbefund bei der hausärztlichen Abklärung unspezifischer Beschwerden ist (Bahr 2013). Deshalb steht ärztliches Personal im klinischen Alltag vor der Herausforderung zu evaluieren, ob eine Hepatopathie vorliegt, Ätiologie und Progress festzustellen und gegebenenfalls eine entsprechende Therapie einzuleiten. Ob eine Leberwerterhöhung abklärungsbedürftig ist, hängt zum einen vom klinischen Erscheinungsbild und Anamnese der Patient:innen ab, aber auch von Dauer und Muster der Erhöhung und etwaigen Risikofaktoren für das Vorliegen einer Lebererkrankung, so zum Beispiel Alkoholabusus oder die Einnahme hepatotoxischer Medikamente. Die Notwendigkeit der Abklärung wird ersichtlich aus der Tatsache, dass eine Vielzahl möglicher Differenzialdiagnosen existieren und Erkrankungen der Leber durchaus häufig sind. Dies wird durch den Umstand verdeutlicht, dass in Europa jedes Jahr ca. 170.000 Menschen an den Folgen einer Leberzirrhose versterben (Blachier et al. 2013). Im Prinzip ist der Terminus ein Sammelbegriff für das Endstadium eines chronischen Leberschadens verschiedenster Ätiologie mit gravierenden Folgeschäden, wie aus der WHO-Definition von 1977 hervorgeht:

> *[…] a diffuse process characterized by fibrosis and the conversion of normal liver architecture into structurally abnormal nodules. […] cirrhosis is a chronic progressive condition that results in liver cell failure and portal hypertension.* (Anthony et al. 1977)

Neuere Arbeiten sprechen auch von *advanced stage liver disease*- je nach klinisch pathologischer Genese, worin unter anderem ein psychologischer Vorteil für Patient:innen gesehen wird (Hytiroglou et al. 2012).

Heutzutage sind die Hauptursachen für das Entstehen einer Leberzirrhose in Europa die alkoholische- und nichtalkoholische Fettleber, sowie chronische virale Infektionen mit Hepatitis B und C (Blachier et al. 2013). Dies verdeutlicht, welcher enormen Bedeutung zum einen Aufklärung, Prophylaxe und Elimination von Risikofaktoren zukommt, zum anderen der rechtzeitigen Diagnosestellung bei Patient:innen mit erhöhten Leberwerten. Nur dann kann durch die mittlerweile zur Verfügung stehenden antiviralen Medikamente der Progress in Fibrose bzw. Zirrhose so früh wie möglich unterbunden werden. Hinzukommt, dass die Forschung der letzten Jahre gezeigt hat, dass eine Leberwerterhöhung ein Prädiktor eines erhöhten Mortalitätsrisiko ist. Ruhl und Everhart (2009) zeigten in einer amerikanischen, bevölkerungsbezogenen, prospektiven Studie (n=14.950), dass eine ALT Erhöhung mit einem achtfach erhöhten Risiko für leberspezifische Mortalität assoziiert ist, allerdings nicht mit der Gesamtmortalität, dies ließ sich aber für eine GGT-Erhöhung zeigen. Ferner wurde die Relation zwischen einer ALT Erhöhung und dem Risiko der Entwicklung eines Diabetes Mellitus, metabolischen Syndroms und kardiovaskulären Ereignissen in einem 20-Jährigen Follow-Up durch (Goessling et al. 2008) untersucht. Sie konnten nachweisen, dass mit jeder logarithmischen Erhöhung des ALT-Levels um eine Standardabweichung das Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms und Diabetes Mellitus signifikant ansteigt. Dies unterstreicht die mögliche künftige Bedeutung der ALT als Biomarker für metabolische Erkrankungen. Eine Vielzahl weiterer Autor:innen beschrieben Zusammenhänge zwischen einer Leberwerterhöhung und einem erhöhten Risiko für leberbezogene und/oder kardiovaskuläre Mortalität, siehe daher auch Hyeon et al. 2004; Lee et al. 2008; Rahmani et al. 2019.

1.1.4 Überblick möglicher Ursachen erhöhter Leberwerte

Mit einer europaweiten Prävalenz von über 25 % (Cholongitas et al. 2021) nimmt die nichtalkoholische Fettlebererkrankung, auch NAFLD genannt, einen besonderen Stellenwert als eine der Hauptursachen für chronische Lebererkrankungen ein. Der Begriff umfasst ein Spektrum hepatischer Krankheitsbilder, die als die hepatische Manifestation des metabolischen Syndroms gelten: Die nicht alkoholische Fettleber (NAFL) ist definiert als benigne, potentiell reversible mindestens 5%ige mikro- oder makrovesikuläre Steatose, bei Ausschluss von Alkoholabusus oder anderen möglichen Ursachen einer Lebersteatose (Byrne und Targher 2015). Die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) ist definiert als Steatose mit Entzündungsinfiltrat und Zeichen hepatozellulärer Schädigung mit oder ohne Fibrosebildung (Chalasani et al. 2012). Ein Progress von NAFL zu NASH zeigt sich in 5–10 % der Fälle, wobei ca. 30 % der NASH Patient:innen eine Fibrose entwickeln, wobei eine komplexe *multiple hit* Hypothese diskutiert wird,

die Insulinresistenz mit konsekutiver Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und ein verändertes Darmmikrobiom als zentrales Element vorstellen und bei genetisch prädisponierten Personen zur Entstehung einer NASH führen können (Buzzetti et al. 2016). Es konnte gezeigt werden, dass der Fibrosegrad der Hauptprädiktor für die allgemeine und krankheitsbezogene Mortalität in NASH Patient:innen ist (Ekstedt et al. 2015). Ein Progress der Fibrose mit durchschnittlich einem der vier Fibrosestadien alle 10 Jahre wurde bei 40 % der NASH Patient:innen beobachtet und das Risiko, ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) zu entwickeln, ist im Vergleich zu NAFLD Patient:innen um das Zwölffache erhöht (Younossi et al. 2016). Angulo et al. (2010) zeigten, dass 11 % der NASH-Patient:innen innerhalb von 15 Jahren Nachbeobachtungszeit eine Zirrhose entwickeln. In einer groß angelegten amerikanischen Studie (n=15,676) konnte gezeigt werden, dass 69,0 % der Aminotransferasenerhöhungen nach Ausschluss von Hepatitis-Infektionen, Alkoholabusus und einer erhöhten Transferrinsättigung nicht durch diese drei Entitäten erklärt werden konnten und somit zunächst als „unerklärt" galten. Allerdings konnte gezeigt werden, dass bei diesem Patient:innenkollektiv eine signifikant Assoziation zu einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI), Hüftumfang, Triglyzeriden, Nüchterninsulin und erniedrigtem LDL bestand, den Kriterien eines metabolischen Syndroms. Clark et al. (2003) stellten somit die Hypothese auf, eine Vielzahl der unerklärten Leberwerterhöhung sei auf eine NAFLD zurückzuführen.

Ein histomorphologisch ähnliches Bild wie die NASH zeigt die Alkoholische Steatohepatitis (ASH), die progrediente entzündliche Form alkoholkonsumbedingter Steatosis, wenngleich die ASH einige spezifische histopathologische Merkmale aufweist, welche bei der NASH seltener auftreten (Thursz et al. 2018). Eine Differenzierung der beiden Entitäten sollte somit anamnestisch angestrebt werden, da sie histologisch in Einzelfällen nicht immer sicher möglich ist. Eine Metaanalyse aus 2010 konnte kritische Schwellenwerte von 12–24g Ethanol Konsum pro Tag nachweisen, bei deren Überschreitung das Mortalitätsrisiko für Leberzirrhose steigt (Rehm et al. 2010). Alkoholbedingte Hepatopathien zählen in Europa zur Hauptursache für Lebertransplantationen (Fuster und Samet 2018). Laut dem *WHO global status report on alcohol and health* von 2011 sind sie ursächlich für 72,3 % der Todesfälle durch Leberzirrhose in Europa (Udompap et al. 2015). Gemäß der *WHO mortality database* sind 41 % der leberbedingten Todesfälle in Europa mit Alkoholabusus assoziiert, in 46 % der Fälle wurde die Ätiologie allerdings nicht vermerkt, sodass ein Paper im *Journal of Hepatology* 2016 die Hypothese aufstellte, dass sich die Häufigkeit von alkoholbedingter Lebersterblichkeit tatsächlich eher auf 60–80 % belaufen könnte (Sheron 2016).

Als dritte häufige Ursache für erhöhte Leberwerte sind Infektionen mit hepatotropen Viren, vor allem durch Hepatitis B und C, zu nennen. Die Prävalenz einer chronischen Hepatitis-B Infektion (HBV) in Deutschland wird mit 0,4–0,8 % angegeben (Cornberg et al. 2021a), die einer chronischen Hepatitis-C Infektion (HCV) mit 0,3 % (Blach et al. 2017). Allerdings konnten Bert et al. in einer prospektiven Studie über 12 Monate, in der sie die Prävalenzen chronischer HBV und HCV Infektionen bei 10.215 Patient:innen einer Notaufnahme in Frankfurt am Main untersuchten, höhere Werte nachweisen und beschrieben HBsAg (*Hepatitis B surface antigen)* Prävalenzen von 1,32 % und 2,70 % Positivität für Anti-HCV Antikörper und positiver HCV- PCR (Bert et al. 2016). Dies erklären die Autor:innen dadurch, dass Risikopatient:innen wie i.v. Drogenmissbrauchende oder Wohnungslose nicht aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen wurden. Dass chronische virale Hepatitiden auf Grund der möglichen Progredienz in Leberzirrhose und heptozelluläres Karzinom (Sebastiani et al. 2014) ein globales Gesundheitsproblem darstellen, wird dadurch deutlich, dass im Jahr 2010 weltweit 786.000 Menschen an den Folgen einer HBV Infektion verstorben sind und 499.000 an den Folgen einer HCV Infektion, wonach die Plätze 15 und 20 der häufigsten Todesursachen belegt werden (Lozano et al. 2012). Neben den bis dato 5 klassischen Hepatitis Viren A bis E können auch nicht streng hepatotrope Viren, also jene die neben anderen Organschäden eine Hepatopathie auslösen, wie das Epstein-Barr-Virus (EBV), Cytomegalievirus (CMV), Varizella-Zoster-Virus (VZV) oder das Herpes-Simplex-Virus (HSV) eine Entzündung der Leber mit konsekutiver Leberwerterhöhung hervorrufen (Doerr und Gerlich 2010). Diese verlaufen in der Regel allerdings nicht chronisch.

Eine weitere wichtige Ursache für Leberwerterhöhungen ist die *Drug-Induced Liver Injury* (DILI), eine Hepatopathie, welche durch eine Vielzahl von Medikamenten, pflanzlichen Präparaten, illegalen Drogen und nicht verschreibungspflichtige Substanzen ausgelöst werden kann. Antibiotika zählen mit 45,4 % zu den häufigsten Auslösern (Chalasani et al. 2015). In Westeuropa und Amerika ist die DILI die häufigste Ursache des Akutes Leberversagens (Bernal und Wendon 2013), einem seltenen, aber lebensbedrohlichen Krankheitsbild mit akuter Leberinsuffizienz und hepatischer Enzephalopathie.

Weitere Ursachen erhöhter Leberwerte sind hereditäre Erkrankungen wie die Hämochromatose, eine autosomal rezessiv vererbte Krankheit des Eisenstoffwechsels, bei der es zur übermäßigen Resorption von Eisen im Duodenum und Ablagerung von Eisen in Gewebe mit konsekutiver Dysfunktion kommt. Ursächlich ist eine Mutation im *HFE*-Gen auf Chromosom 6, bei der häufigsten Form der Hämochromatose findet sich eine Homozygotie der C282Y Sequenz (Swinkels et al. 2006). Die europäische Prävalenz dieser wird mit 4:1000 angegeben

(Hanson 2001). Als zweite hereditäre Erkrankung mit Auswirkung auf die Leberwerte ist der M. Wilson zu nennen, eine autosomal rezessive Erkrankung des Kupferstoffwechsels, bei der es durch eine Mutation des ATP7B Gens zu einer verminderten Kupferausscheidung über die Galle kommt. Folge ist eine Erhöhung des freien Kupfers im Serum, was in hepatischen, neurologischen und psychiatrischen Symptomen resultieren kann (Ferenci 2005). Der M. Wilson ist eine eher seltene Erkrankung, Angaben der Prävalenz variieren je nach Land, bewegen sich aber um die 1:30.000 (Sandahl et al. 2020). Auch der Alpha-1-Antitrypsin Mangel, mit einer europaweiten Prävalenz von ca. 1:5000, in Deutschland lediglich geschätzten 24 auf 100.000 Betroffenen, ist eine seltene autosomal rezessive Erbkrankheit, die sich hepatisch sehr variabel manifestieren kann und im Rahmen einer chronischen Hepatitis zu Leberwerterhöhungen führen (Patel und Teckman 2018).

Zu den autoimmunen Hepatopathien zählen die Autoimmunhepatitis (AIH), die Primär Biliäre Zirrhose (PBC) und die Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC), die beiden letzteren fallen durch ein cholestatisches Enzymprofil auf. Die AIH ist mit 11–17 pro 100.000 Einwohner pro Jahr eine seltene Erkrankung, welche bevorzugt Frauen betrifft (Manns et al. 2010) und sich durch eine komplexe, noch nicht vollständig verstandene Pathogenese auszeichnet, in der eine Kombination aus genetischer Prädisposition, molekularem Mimikry und Imbalance zwischen T-Effektor Zellen und regulatorischen T-Zellen eine Rolle zu spielen scheint (Sucher et al. 2019). Das klinische Bild der AIH ist äußerst heterogen, reicht von akutem Leberversagen bis zu chronisch subklinischen Zuständen. Dies erschwert die Diagnose, welche aus einer Kombination aus Transaminasen, Immunglobulin-G-Titer, Autoantikörpern und Histologie gestellt werden kann (Heneghan et al. 2013).

Bei der Primär Biliären Cholangitis kommt es durch Antimitochondriale Antikörper (AMA) zu einer Inflammation und Destruktion der Cholangiozyten der kleinen intrahepatischen Gallengänge, mit konsekutiver Retention toxischer Substanzen, die sonst über die Galle abtransportiert würden, was zu Fibrose und schlussendlich Zirrhose führen kann. Frauen sind häufiger betroffen (Kaplan und Gershwin 2005). Die Prävalenz weist eine geografische Varianz auf und die Daten rangieren von 35: 100.000 in Schweden bis 27,9: 100.000 in Italien (Galoosian et al. 2020).

Die Primär Sklerosierende Cholangitis ist eine chronische Cholangiopathie unvollständig geklärter Pathogenese, die sich durch eine Entzündung und Strikturen der intra- und extrahepatischen Gallengänge auszeichnet. Die Erkrankung verläuft progredient und führt im Verlauf zu Zirrhose mit hepatischer Dekompensation, einzig kurativer Ansatz ist die Lebertransplantation. Hier sind Männer häufiger betroffen (Tischendorf et al. 2007). Die PSC weist außerdem eine

enge Assoziation zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) auf, so findet sich in Nordeuropa bei zwei Drittel der Patient:innen eine CED Erkrankung (Karlsen et al. 2017), wobei die Colitis Ulcerosa überwiegt (Bernstein et al. 2001). Die Prävalenz wurde in einer amerikanischen Studie mit 13,6:100.000 beschrieben (Bambha et al. 2003). Eine wichtige Differentialdiagnose der PSC ist die Immunglobulin-G4-assoziierte sklerosierende Cholangitis (IgG4-SC), eine hepatobiliäre Manifestation der IgG4-assoziierten Erkrankungen. Die klinische Präsentation umfasst einen obstruktiven Ikterus, erhöhte Leberwerte, erhöhtes Serum IgG4, wobei dies in 10–20 % der Fälle auch im Normbereich sein kann, und langstreckige glatte Strikturen in der Cholangiographie, möglicherweise auch extrahepatische Manifestationen (Lee und Zhang 2019). Histologisch imponiert die IgG4-SC durch Beteiligung größerer Gallengänge mit transmuralem lymphozytären Infiltrat mit hohem Anteil IgG4-positiver Plasmazellen, sogenannter storiformer Fibrose und obliterativer Phlebitis (Chen und Deshpande 2017).

Letztendlich sei darauf hingewiesen, dass eine Vielzahl weiterer Ursachen, hepatischer oder extrahepatischer Ätiologie, für eine Leberwerterhöhung in Frage kommen und diese Zusammenfassung keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt. Exemplarisch sei an dieser Stelle auf die Zöliakie oder muskuläre Erkrankungen, welche zu Transaminasenerhöhungen führen können, hingewiesen, sowie Systemerkrankungen wie Sarkoidose oder Lupus Erythematodes, welche bei Leberbeteiligung ebenfalls ursächlich für eine Leberwerterhöhung sein können.

1.2 Non-invasives diagnostisches Procedere

Die Abklärungsbedürftigkeit erhöhter Leberwerte resultiert in einer hepatologischen Stufendiagnostik, bei der es die oben angeführten verschiedensten Differentialdiagnosen zu evaluieren gilt. Das Ziel ist es, durch die Anwendung möglichst nichtinvasiver Verfahren die Diagnose zu sichern, um die Patient:innen einem so geringem Risiko wie möglich auszusetzen. Hierbei spielen Anamnese, körperliche Untersuchung, serologische Diagnostik, Diagnose-Scores und bildgebende Verfahren eine zentrale Rolle. Für einige Diagnosen, wie z.B. NASH oder AIH, ist die Leberbiopsie bis dato ein zentrales Element für die Diagnosestellung. Auf ihre genaue Funktion und Anwendung im klinischen Alltag wird im nächsten Abschnitt dieser Arbeit detaillierter eingegangen. An dieser Stelle soll zunächst ein kurzer Überblick über die heutzutage gebräuchlichen nichtinvasiven Elemente der hepatologischen Stufendiagnostik gegeben werden.

1.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Eine entscheidende Rolle kommt bereits einer umfangreichen Anamnese zu. Hinsichtlich viraler Hepatitiden sollte unter anderem nach Beruf, Auslandsaufenthalten, Sexualverhalten und intravenösem Drogenkonsum gefragt werden. Der Konsum von Alkoholmenge und die Einnahme bzw. das Neuansetzen von Medikamenten, Nahrungsergänzungsmitteln und pflanzlichen Präparaten sind ebenso zu erfassen. Außerdem sollten etwaige Komorbiditäten erfragt werden. So lassen sich Transaminasenerhöhungen in einigen Fällen durch extrahepatische Ursachen wie beispielsweise Hypothyreoidismus erklären (Malakouti et al. 2017) und es wird besonders bei autoimmunen Hepatopathien ein Zusammenhang mit anderen autoimmunen Erkrankungen gesehen, zum Beispiel bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und der PSC (Tabibian et al. 2018). Familienanamnestisch sollte nach Hinweisen auf hereditäre Hepatopathien anhand von Symptomen, dem Vorliegen einer Zirrhose oder HCC gefragt werden. Der Alkoholanamnese kommt eine besondere Bedeutung zu, da sie das wichtigste diagnostische Element ist, um alkoholinduzierte Leberschäden zu identifizieren. Neben allgemeinen Fragen zum Konsum alkoholischer Getränke kann der Gebrauch von standardisierten Fragebögen sinnvoll sein, beispielsweise den 2001 von der WHO publizierten sogenannten AUDIT Score („*The Alcohol Use Disorders Identification Test*“) (siehe Anhang 6.2). Ab einem Score von 8 Punkten ist von einem gefährlichen Alkoholkonsum und eventueller Abhängigkeit auszugehen.

Da Lebererkrankungen eher erst in fortgeschrittenen Stadien symptomatisch werden, kann die körperliche Untersuchung zunächst blande sein. Es ist aber auf typische Leberzeichen wie Ikterus, Aszites, periphere Ödeme, Hepatosplenomegalie, Gynäkomastie, Zeichen von Umgehungskreisläufen wie ein Caput Medusae, Teleangiektasien oder ein Palmarerythem zu achten, die für chronische Lebererkrankungen sprechen. Bestimmte Befunde lassen sich eindeutiger bestimmten Hepatopathien zuordnen, so finden sich beim M. Wilson zum Beispiel typischerweise Kayser-Fleischer-Ringe, Kupferablagerungen in der Descement Membran der Cornea, welche allerdings bei bis zu 50 % der Patient:innen mit hepatisch manifestiertem M. Wilson fehlen können und gelegentlich auch bei PBC Patient:innen gesehen werden (Ferenci 2005). Ein besonderes Augenmerk ist auch auf Faktoren des metabolischen Syndroms zu richten, also gestörte Glucosetoleranz, stammbetonte Adipositas, Dyslipidämie und Hypertension (Eckel et al. 2005), welche das Vorliegen einer NAFLD begünstigen würden.

1.2.2 Serologie und molekulargenetische Untersuchungen

Die serologische Basisdiagnostik umfasst neben den bereits angeführten Enzymen ALT, AST, AP und GGT auch Enzyme und Parameter der Synthese und Exkretionsfunktion der Leber. So

sollten Albumin, Bilirubin, Quick Wert und Thrombozyten bestimmt werden, sowie ein metabolisches Profil aus Triglyzeriden, Glukose, HbA1c und Cholesterin und eine Serumelektrophorese erstellt werden (Berg 2009). Eine erste ätiologische Zuordnung ist bereits aus der Enzymkonstellation der Leberwerte abzulesen (Aragon und Younossi 2010). Ein hepatisches Bild mit führender Transaminasenerhöhung findet sich beispielsweise bei NAFLD, chronisch viralen Hepatitiden oder AIH. Ein cholestatisches Bild mit führender AP- und GGT-Erhöhung kann bei PBC und PSC beobachtet werden, ein „toxisches" Bild mit disproportionaler GGT-Erhöhung findet sich beispielsweise bei ASH. Auch die Höhe der Transaminasenerhöhung bietet Rückschlüsse auf die Ätiologie bzw. Dringlichkeit der Intervention, so finden sich massiv erhöhte Transaminasen bei akuter viraler Hepatitis oder DILI, mildere Transaminasenerhöhungen eher bei chronischer viraler Hepatitis oder NAFLD (Green und Flamm 2002).

Die Diagnostik für Virushepatitiden erfolgt zuverlässig serologisch und gegebenenfalls durch den Virus RNA oder DNA-Nachweis im Serum. Eine akute Hepatitis-A-Infektion (HAV) wird durch den Nachweis von anti-HAV-IgM Antikörper bewiesen, anti-HAV-IgG sind bei abgelaufener Infektion oder nach Immunisierung nachweisbar (Bourhis et al. 2020). Eine Hepatitis-E-Infektion (HEV) wird durch anti-HEV-IgM im Serum nachgewiesen, sowie positive HEV-RNA (Dalton et al. 2018). Der Verlauf beider Erkrankungen ist oft asymptomatisch und selbstlimitierend. Für das initiale Screening auf das perinatal, parenteral durch Blut zu Blut Kontakt oder durch Sexualkontakte übertragene Hepatitis B werden das *Hepatitis-B-Surface-Antigen* (HBs-Antigen) und Antikörper gegen das *Hepatitis-B-Core-Antigen* (Anti-HBc) getestet (Cornberg et al. 2021). Ist das HBs-Antigen positiv, kann eine akute oder chronische Infektion vorliegen, die Differenzierung erfolgt durch die Bestimmung weiterer Virusantigene, Antikörper und HBV DNA-Bestimmung. Eine akute Infektion liegt vor, wenn die Patient:innen eine starke Transaminasenerhöhung mit führender ALT und ggf. moderat erhöhtem Bilirubin haben und nicht länger als sechs Monate HBs-Antigen positiv und Anti-HBc-IgM positiv sind. In den meisten Fällen ist eine akute HBV-Infektion selbstlimitierend, der Nachweis einer Ausheilung gelingt mit dem Nachweis des Anti-HBs Antikörpers in Kombination mit einem HBs-Antigen Verlust. Bei persistierender Transaminasenerhöhung mit über sechs Monate im Serum nachweisbarer HBV-DNA sowie mangelnder Antikörperbildung gegen das HBs und Hbe-Antigen (fehlende Serokonversion) ist von einer Chronifizierung auszugehen. Die Indikation zur antiviralen Therapie ist bei chronischer Infektion abhängig von der Höhe der Virusreplikation, Höhe der Transaminasen und Entzündungs- (*Grading*) und Fibrosestatus des Leberparenchyms (*Staging*) (Cornberg et al. 2021).

Das Hepatitis-C Virus wird fast ausschließlich durch Blut übertragen, die Diagnosesicherung erfolgt serologisch durch den Nachweis von Antikörpern gegen das Virus (Anti-HCV-Antikörper), wobei keine Differenzierung zwischen aktiver und ausgeheilter Infektion gemacht werden kann, und durch die Bestimmung der HCV-RNA mit Viruslast im Serum (Sarrazin et al. 2018). Daten bezüglich der spontanen Ausheilungsrate variieren: Micallef et al. (2006) zeigten in einer systematischen Übersichtsarbeit Spontanheilungsraten von durchschnittlich 26 %, die nicht signifikant mit der Zeit der Nachkontrolle assoziiert waren, welche sich zwischen den Studien von sechs Monaten bis zwei Jahren erstreckte (p=0,6). Eine jüngere Metaanalyse von 2018 zeigte eine Ausheilungsrate binnen 12 Monaten von 36,1 % (Aisyah et al. 2018). Es konnte gezeigt werden, dass das weibliche Geschlecht, der HCV-Genotyp-1 und der Genotyp eines Interleukins (IL28B) Prädiktoren dieses spontanen Verlaufs sind (Grebely et al. 2014). Die S3-Leitlinie HCV von 2018 spricht von Spontanausheilungsraten von 10–50 % (Sarrazin et al. 2018). Der Großteil der Patient:innen zeigt allerdings einen chronischen Verlauf (persistente Viruslast über sechs Monate), wobei 10–20 % eine Zirrhose und 1–5 % ein Hepatozelluläres Karzinom innerhalb von 20–30 Jahren entwickeln (Alberti et al. 1999). Eine Therapieindikation besteht im Allgemeinen bei Chronifizierung, vor Beginn der antiviralen Therapie ist das Fibroseausmaß zu bestimmen. Eine Indikation zur Therapie der akuten Hepatitis C besteht laut S3 Leitlinie von 2018 nur in besonderen Fällen, zum Beispiel bei Nadelstichverletzung oder in Einzelfällen bei sehr ausgeprägter Symptomatik.

Hepatitiden durch nicht hepatotrope Viren werden ebenfalls durch spezifische Antikörper nachgewiesen, beispielsweise besteht das Antikörperprofil bei Verdacht auf EBV aus Anti-VCA (Antikörper gegen das Virus-Capsid-Antigen), Anti-EBNA (Antikörper gegen das nukleäre Antigen des Ebstein-Barr-Virus) und Anti-EA (*early antigen*) (Niller und Bauer 2017).

Das Screening auf autoimmune Hepatopathien erfolgt durch die quantitative Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgM und IgA und den Nachweis bestimmter Autoantikörper mittels indirektem Immunfluoreszenztest. Zu diesen Autoantikörper gehören ANA, AMA, SMA, LKM und SLA/LP (Strassburg et al. 2017).

Für die PBC gelten erhöhte AMA-Titer als pathognomonisch, gerade in Zusammenschau mit einer chronischen AP-Erhöhung, weiblichem Geschlecht, einer Cholesterinerhöhung und sonografisch unauffälligen Gallengängen (Berg 2009). In ca. 10 % der Fälle sind AMA negativ, dann sollte bei bestehendem klinischen Verdacht nach den PBC-spezifischen ANA-Antikörpern sp100 und gp210 gescreent werden, eine MR-Cholangiografie erfolgen und bei negativem Befund ggf. eine Leberbiopsie, in der im Falle einer PBC-spezifischen Histologie die Diagnose

AMA-negative PBC gestellt werden kann (Strassburg et al. 2017). Für die PSC liegen keine spezifischen Autoantikörper vor bzw. kann eine Vielzahl von Autoantikörpern in geringem Maße erhöht sein. In 50–80 % der Fälle findet sich eine leichte ANCA (Anti-Neutrophilen Cytoplasmatische Antikörper) -Erhöhung, in 7–77 % eine ANA-Erhöhung. Die Diagnose wird vor allem durch das cholestatische Enzymprofil und Nachweis von Strikturen in der Bildgebung mittels MRCP oder ERCP gestellt. Im Falle einer blanden Cholangiografie, aber PSC verdächtigem klinischen, cholestatischen Profil und fehlenden PBC-spezifischen Antikörpern, kann es sich um eine *small duct* PSC handeln, deren Diagnose nur bioptisch gestellt werden kann (Hirschfield et al. 2013).

Je nach Autoantikörperprofil werden bei der AIH zwei Subtypen unterschieden: Typ I mit ANA/SMA/SLA/LP-Antikörpern und der wesentlich seltenere Typ 2 mit LKM-Antikörpern. Die große Heterogenität der serologischen und klinischen Befunde macht die Diagnose oft schwierig. Alvarez et al. (1999) entwickelten ein Scoring System aus hepatischem Enzymprofil, IgG Konzentration, Autoantikörpern, viralen Markern und fehlendem Alkoholabusus oder Einnahme hepatotoxischer Drogen, Leberhistologie und Therapieansprechen, anhand dessen die Diagnose AIH als gesichert, wahrscheinlich oder unwahrscheinlich bemessen werden kann. Dieses Scoring System wurde durch Hennes et al. (2008) weiterentwickelt und vereinfacht und weist eine Sensitivität von über 80 % und Spezifität von 95 % bei einem Punktwert von 7 auf (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1:Vereinfachter Hennes Score (übersetzt nach Hennes et al. 2008)

Variable	***Cutoff-Wert***	***Punkte***
ANA oder SMA	≥ 1:40	1
	≥ 1:80	2
LKM	≥ 1:40	2
SLA/LP	Positivität	2
Gesamt IgG	>Normwert	1
	>1,1x Normwert	2
Leberhistologie	mit AIH kompatibel	1
	für AIH typisch	2
Ausschluss viraler Hepatitis	erfolgt	2
Interpretation	**≥ 6 Punkte AIH wahrscheinlich**	
	≥ 7 Punkte AIH gilt als gesichert	

Die hereditären Hepatopathien lassen sich meist ebenfalls serologisch und durch molekulargenetische Testung diagnostizieren. Für die Diagnose einer Hämochromatose sind erhöhte Eisenspeicher nachzuweisen, messbar am Serumferritin und der Transferrinsättigung. Bei pathologischer Erhöhung erfolgt eine molekulargenetische Untersuchung des *HFE*-Gens auf C282Y Homozygotie (European Association for the Study of the Liver 2010). Die Leberbiopsie als Diagnostikum ist hier in den Hintergrund gerückt, aber in Einzelfällen noch von Wert: So kann beispielsweise bei Leberwerterhöhung in Kombination mit erhöhter Ferritinsättigung und Nachweis eines anderen HFE-Genotyps (non-C282Y-Homozygotie) durch die histopathologische Untersuchung einer Biopsie die Eisenüberladung des Gewebes quantitativ bestimmt werden.

Die Diagnosestellung des M. Wilson ist auf Grund der heterogenen Symptomatik komplex und umfasst eine akkurate Anamnese, inklusive Familienanamnese, mit Augenmerk auf neurologische und psychiatrische Symptome sowie organspezifische Beschwerden. Laborchemische Diagnostik kann den klinischen Verdacht erhärten, typischerweise präsentiert sich der M. Wilson klinisch durch erniedrigte Serum-Caeruloplasmin-Spiegel und Serum-Kupferkonzentration. Auf Grund derer geringer Sensitivität wird die Diagnose durch die Messung einer erhöhten Kupferausscheidung im 24h-Sammelurin gestützt (Roberts und Schilsky 2008). Eine Spaltlampenuntersuchung, neurologische Untersuchung sowie eine zerebrale MR-Diagnostik zählen außerdem zum Diagnosealgorithmus. Ergänzend wird bei begründetem Verdacht eine genetische Testung durchgeführt. Bei unklarer Befundkonstellation kann die Leberbiopsie zur Quantifizierung des Kupfergehalts wegweisend sein (Reuner und Dinger 2021). Eine molekulargenetische Untersuchung sollte bei begründetem Verdacht erfolgen. Die Diagnosestellung kann mit Hilfe des sogenannte Leipzig-Scores vereinfacht werden, die einzelnen Diagnostikelemente mit Punkten versieht, ab einem Punktwert von vier kann die Diagnose gestellt werden (Ferenci et al. 2003).

1.2.3 Bildgebende Verfahren

Die abdominelle Sonografie gilt auf Grund ihrer guten Verfügbarkeit, Kosteneffizienz und fehlender Strahlenbelastung als Mittel der ersten Wahl, um einen Überblick über Parenchymstruktur, Vaskularisation, Beschaffenheit der Gallengänge und etwaige Raumforderungen zu erlangen.

Hinsichtlich der Bestimmung des Fibrosegrades mittels Ultraschall konnte eine Metaanalyse aus 2010 ein breites Spektrum der Sensitivitäten und Spezifitäten für die Detektion einer Fibrose oder Zirrhose, mit beachtlicher Interobserver-Variabilität zeigen, was verdeutlicht, dass die So-

nografie keine ideale Methode für die Detektion einer Fibrose ist (Allan et al. 2010). Die Bestimmung des Fibrosegrades *(Staging)* ist allerdings essenziell für die Prognose und das Therapiemanagement von Patient:innen mit chronischen Lebererkrankungen. Langezeit war die Leberbiopsie die einzige diagnostische Möglichkeit hierfür, aufgrund ihrer Invasivität, Limitationen und Risiken, auf die im nächsten Abschnitt eingegangen werden soll, wurden bildgebende Verfahren für ein nichtinvasives *Staging* entwickelt.

Um die Jahrtausendwende kam eine ultraschallbasierte Technologie auf den Markt, die bestens geeignet ist, um den hepatischen Fibrosegrad zu bestimmen: Die Elastografie. Diese macht sich die Tatsache zunutze, dass fibrosiertes Gewebe an Elastizität verliert und misst die konsekutive Zunahme der Steifheit. Dies ist durch die Erzeugung von Scherwellen möglich, welche sich im Gewebe ausbreiten. Mit Hilfe einer Sonde kann die Geschwindigkeit dieser Scherwellen gemessen werden und in m/s angegeben oder in Kilopascal (kPa) umgerechnet werden. Dabei gilt, je steifer das Gewebe, desto schneller die Ausbreitungsgeschwindigkeit, desto höher der kPa Wert (Fang et al. 2020). Die Kilopascal Angaben werden mithilfe von Tabellen in Fibrose Scores nach METAVIR umgerechnet, wobei die cutoff Werte je nach Ätiologie und Gerät variieren und nicht austauschbar sind (Lurie 2015; Fang et al. 2020). Als grundlegende Prinzipien stehen Magnetresonanzelastografie und ultraschallbasierte Elastografie zur Verfügung. Erstere bietet die höchste diagnostische Genauigkeit, da ein größeres Volumen an Leberparenchym untersucht wird (Sharma et al. 2014), ist aber kostenintensiver und zeitaufwändiger. Der Vorteil der MR-Elastografie ist wiederum, dass sie auch bei Patient:innen mit Aszites und Adipositas angewendet werden kann. Besonders der Scherwellenelastografie (SWE) als ultraschallbasiertem Verfahren kommt in der Hepatologie eine besondere Bedeutung zu, deren unterschiedliche Verfahren alle quantitativ die Lebersteifigkeit messen. Dazu gehören die Transiente Elastografie (TE), die Point Share Wave Elastografie (pSWE) und die 2D-SWE und 3D-SWE. Die drei letzteren funktionieren mittels ARFI-Technologie (*Acoustic Radiation Force Impulse*), bei der die Scherwelle durch akustische Strahlkraft erzeugt wird. Die Verfahren unterscheiden sich zum einen in ihrem auslösenden Stimulus (Vibration bei der TE vs. ARFI), zum anderen darin, ob sie in ein Sonografiegerät integriert und somit bildgebend sind (pSWE, 2D und 3D SWE) oder nicht (TE) (Dietrich et al. 2017).

Die Transiente Elastografie (FibroScan® von Echosens) war das erste Verfahren auf dem Markt und ist daher am besten validiert. Die Vorteile der TE sind die niedrige intra- und interobserver Variabilität, die gute Reproduzierbarkeit und Möglichkeit der Verlaufskontrolle. Nachteilig ist hingegen, dass die TE nicht bei Patient:innen mit Aszites oder Adipositas per magna angewendet werden kann. Zu beachten ist außerdem, dass verschiedene Confounder die Lebersteifigkeit

erhöhen und somit zu falsch positiven Ergebnissen führen können. Dazu gehören die postprandiale Hyperämie, Inflammation, Alkoholexzess, Cholestase, portalvenöse Stauung oder Thrombose (Tapper und Lok 2017). Die Lebersteifigkeit wird in kPa angegeben, wobei normale Werte zwischen 4,1–5,5 kPa variieren (Fang et al. 2020). Die für FibroScan definierten Cut-Off-Werte für den METAVIR Score sind 7,2 kPa für >F2, 9,6 kPa >F3 und 14,5 kPa >F4 (Tsochatzis et al. 2011). In einer prospektiven multizentrischen Studie bei 327 chronischen HCV-Patient:innen konnte gezeigt werde, dass der AUROC Wert für METAVIR F2–F4 0,79 und F4 0,97 war. In Kombination mit „Fibrotest" konnten die Fibrose Vorhersagen sogar noch verbessert werden. „Fibrotest" ist ein Labor-Panel aus α2-Makroglobulin, Apolipoprotein A1, Haptoglobin, Gesamtbilirubin, und GGT, alle alters-und geschlechtsangepasst. Es erlaubt eine quantitative Schätzung der Fibrose von null bis eins, wobei null eine F0 Fibrose und 0,74 eine F4 Fibrose bedeutet. Diese Kombination aus Serologie und Bildgebung erreicht eine AUROC von 0,88 für F2–F4 Fibrose (Ziol et al. 2005). Das bedeutet, dass FibroScan sehr gut geeignet ist, um signifikante Fibrosegrade zu erkennen, aber weniger gut, um milde Fibrosegrade zu erkennen.

Die Quantifizierung einer Steatosis hepatis mittels konventioneller B-Mode Sonografie (erkennbar als Erhöhung der Echogenität des Leberparenchyms im Vergleich zur Niere) ist für eine >20-30%ige Steatose gut geeignet. Eine Metaanalyse aus 2011 konnte hierfür eine zusammengefasste Sensitivität von 84,8 % und Spezifität 93,6 % zeigen (Hernaez et al. 2011). Diffiziler ist hingegen die Detektion geringerer Steatosegrade, so zeigten Ryan et al. (2002), dass eine <10%ige Steatose durch konventionelle B-Mode Sonografie nicht detektiert werden konnte und nur bei 55 % der Patient:innen mit 10–19 % Steatose diese sonografisch entdeckt wurde. Diese diagnostischen Lücke soll mit Hilfe neuester sonografischer Verfahren, sogenannter *quantitative ultrasound techniques (QUS)*, die durch Berechnungen verschiedener Gewebeparameter aus den Rohdaten des Echosignals ein genaueres Bild des Steatosegrades zeichnen, geschlossen werden (Park et al. 2022). Es wurden bereits mehrere Techniken verschiedener Hersteller auf den Markt gebracht und einige seien hier exemplarische aufgezählt: *US-guided attenuation parameter* (UGAP) im LOGIQ E10 von GE, *US-derived fat fraction* (UDFF) des Siemens Accuson S3000 oder *controlled attenuation parameter* (CAP) von FibroScan® (Echosense) (Ferraioli et al. 2021). Letztere misst die Dämpfung des Ultraschallsignals durch das Leberparenchym und errechnet einen Wert zwischen 100-400 dB/m, woraufhin sich anhand etablierter Cut-off-Werte die vier Steatosegrade zuordnen lassen (Petzold 2022). Die Sensitivität der Diskriminierung zwischen einer S1 und S0 Steatose ist immerhin 68,8 % (Spezifität 82,2 %) (Karlas 2017).

1.3 Die Leberbiopsie

1.3.1 Techniken und Auswertung

Die Leberbiopsie ist ein diagnostisches Verfahren, bei dem eine Probe des Leberparenchyms entnommen und anschließend histologisch untersucht wird, um etwaige morphologische Veränderungen, die durch Hepatopathien hervorgerufen werden, zu erkennen. Es existieren verschiedene Verfahren der Leberbiopsie je nach Zugangsweg: perkutan, transvenös, laparoskopisch oder endosonografisch. Das individuelle Verfahren wird anhand des klinischen Bildes und etwaiger Risikofaktoren gewählt (Neuberger et al. 2020). Das routinemäßig am häufigsten verwendete Verfahren ist die ultraschallgestützte perkutane Leberbiopsie (PLB) (Khalifa und Rockey 2020). Dabei wird die Punktionsnadel unter sonografischer Sicht durch die Haut und die Leberkapsel ins Parenchym bzw. in eine Raumforderung geführt, was zu einer signifikanten Reduktion von Hospitalisation wegen Komplikationen und Kosten im Vergleich zu einer blinden perkutanen Punktion geführt hat (Lindor et al. 1996; Pasha et al. 1998). Es existieren allerdings einige absolute und relative Kontraindikationen für eine PLB, die einen transvenösen Zugang über die V. jugularis und die V. hepatica dextra mit kathetergestützter Punktion notwendig machen, dazu gehören Koagulopathien, unkooperative Patient:innen, vaskuläre Tumoren, große Mengen Aszites und Adipositas (Bravo et al. 2001). Es werden zwei Arten der Punktionsnadeln unterschieden, die eine Aspirationsbiopsie oder eine Schneid-, bzw. Stanzbiopsie ermöglichen, letztere bietet vor allem in zirrhotischem Gewebe adäquatere Proben, da die Läppchenarchitektur besser erhalten bleibt (Colombo et al. 1988). In der UMG werden 18 Gauge halbautomatische *full core* Stanzbiopsie Geräte verwendet (BioPince, Argon Medical Devices, Frisco, Texas, USA) (Petzold et al. 2020). Die Probe wird in Formalinlösung fixiert zur pathologischen Auswertung gegeben. Das Präparat wird daraufhin aufbereitet und unter dem Mikroskop auf Schädigungsmuster untersucht, die Hinweise auf bestimmte Hepatopathien geben können. In einigen Fällen ist eine immunhistochemische Färbung notwendig, die es erlaubt, mit Hilfe von an Antikörper gekoppelten Farbstoffen spezifische Proteine (Antigene) sichtbar zu machen. In wenigen Fällen existieren pathognomonische morphologische Merkmale für einzelne Krankheitsbilder, weshalb der Kontextualisierung durch klinische Angaben eine besondere Relevanz zukommt. Um zu veranschaulichen, wie sich histopathologische Präparate von Hepatopathien darstellen, seien an dieser Stelle drei Entitäten aufgeführt.

Für die AIH als klinisch und histopathologisch heterogenes Krankheitsbild haben Hennes et al. in ihren vereinfachten AIH-Kriterien die Punktwerte null bis zwei für die histopathologische

Begutachtung vergeben, je nachdem, wie wahrscheinlich das Vorliegen einer AIH auf Grund morphologischer Merkmale ist. Für die AIH typisch, und somit mit zwei Punkten versehen, gelten das Vorliegen einer nekroinflammatorischen Interface-Hepatitis mit plasmazellulärem Entzündungsinfiltrat sowie Rosettenbildung, bei der Hepatozyten ein Gallenkanälchen umschließen, und Emperipolese, der Inklusion von Plasmazellen in Hepatozyten (Hennes et al. 2008; Sarcognato et al. 2021). Die S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen von 2017 nennt außerdem Fibrose, Cholangitis und hepatogene Riesenzellen als mögliche morphologische Phänomene der AIH (Strassburg et al. 2017).

Für die Diagnosestellung einer PSC ist die Leberbiopsie nicht obligat, kann aber in unklaren Fällen und bei klinischem Verdacht auf eine *small-duct* PSC oder bei Verdacht auf Overlap Syndrome erforderlich sein (Sarcognato et al. 2021). Histologisch charakteristisch, aber nicht exklusiv für die PSC sind konzentrische Fibrosierung der intrahepatischen Gallengänge, sogenannte „Zwiebelschalenfibrosierungen“, welche von einem lymphoplasmazellulären Infiltrat begleitet werden können, sowie eine Verbreiterung der biliären Basalmembran. Bei Progredienz der Erkrankung kommt es zur Sklerosierung von Gangabschnitten (Fischer und Goltz 2020).

Für die NASH typische Morphologien sind neben einer meist makrovesikuläre Steatose (>5 %) ein gemischt lymphozytäres Infiltrat sowie ballonierte Hepatozyten (Takahashi und Fukusato 2014). Das Vorliegen eine Fibrose ist für die Diagnosestellung nicht obligat, wenngleich eine perisinusoidale Fibrosierung in Anfangsstadien typisch ist (Nascimbeni et al. 2018). Abbildungen 1 und 2 sind Leberbiopsiepräparate aus der Pathologie der UMG. Sie zeigen eine sehr stark ausgeprägte Steatosis hepatis (ca. 85%) mit geringer chronischer und gering akuter portaler Hepatitis (Desmet Grad 2, NAFLD Activity Score 6) und geringer portaler Fibrose (Desmet und Scheuer Score 1, NASH Fibrosis Score 1C).

Abbildung 1: Histologisches Bild einer Leberstanzbiopsie aus der Pathologie der UMG

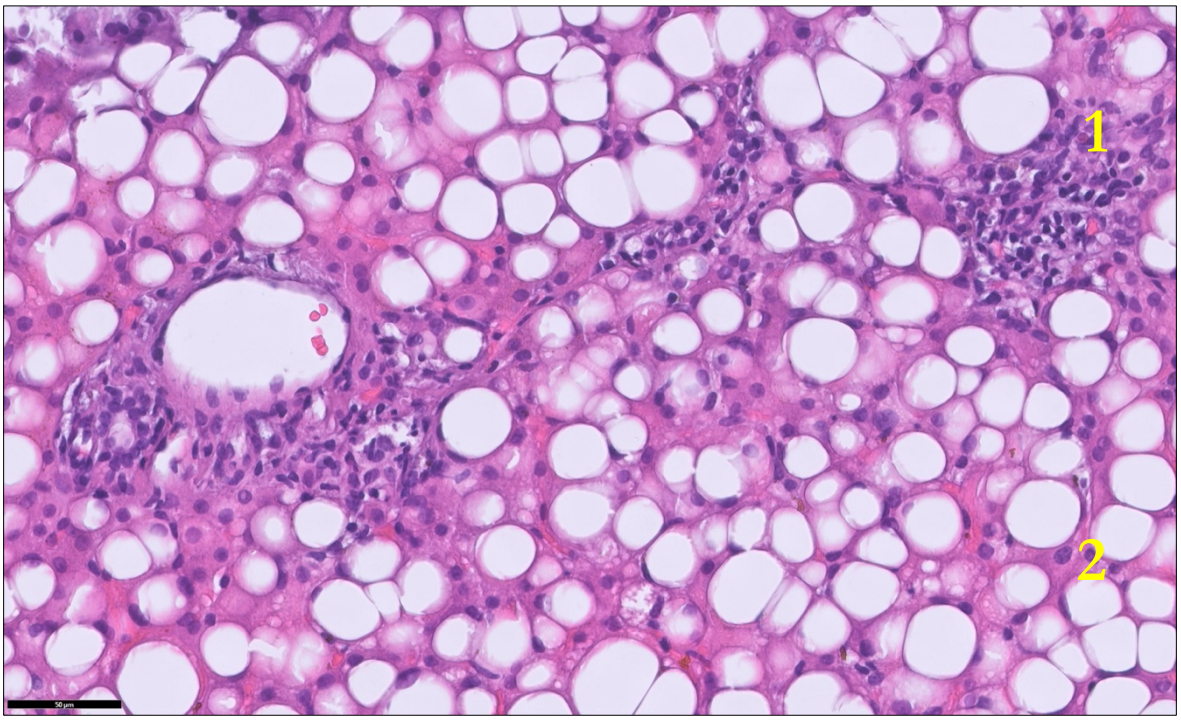

Abbildung 2: Vergrößerung von Abb. 1: deutlich erkennbar das Entzündungsinfiltrat (1) zwischen den Fettvakuolen (2)

1.3.2 Limitationen und Risiken

Wie jede invasive Prozedur geht auch die Leberbiopsie mit patient:innenbezogenen Risiken einher und die erhofften diagnostischen Vorteile müssen gegen das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko abgewogen werden. Außerdem ist anzumerken, dass die Leberbiopsie eine Reihe von Limitationen aufweist, welche die korrekte Befundung von Hepatopathien beinträchtigen.

Es konnte gezeigt werden, dass eine Mindestlänge des Biopsates von Vorteil ist, um Fehlinterpretationen des Fibrose- und Entzündungsgrades bei chronisch viraler Hepatitis zu vermeiden. Schiano et al. (2005) konnten zeigen, dass eine Länge von mindestens 10 mm ausreichend ist, um ein korrektes *Staging* und *Grading* bei chronischen HCV-Patient:innen zu gewährleisten und mit steigender Biopsat-Länge keine zusätzliche diagnostische Genauigkeit erreicht wird. Zu einem anderen Ergebnis kamen Colloredo et al. (2003), die optimale Biopsat-Längen bei chronischen HCV- und HBV-Patient:innen untersuchten und zu der Erkenntnis gelangten, dass bei einer 16-Gauge Nadel das Biopsat mindestens 20 mm lang sein und nicht weniger als 10 Portalfelder enthalten sollte.

Da es sich bei der histopathologischen Befundung um eine subjektive Einschätzung durch Patholog:innen handelt, ist die inter- und intraobserver Variabilität zu beachten. Diese wurde 1994 durch die „French METAVIR Cooperative Study Group“ untersucht, mit dem Ergebnis, dass sich die Konkordanz für verschiedene histopathologische Merkmale unterscheidet. So findet

sich eine sehr gute Konkordanz bei der Bestimmung des Fibrose- und Zirrhose Grades durch verschiedene Patholog:innen (interobserver Variabilität), eine weniger ausgeprägte Konkordanz bei der Bestimmung des portalen Entzündungsgrades oder Gallengansinfiltration. Ähnliches zeigte sich für die intraobserver Variabilität (Bedossa et al. 1994).

Eine Leberstanzbiopsie repräsentiert ca. 1/50.000 des gesamten Leberparenchyms (Bravo et al. 2001). Ratziu et al. (2005) verdeutlichten die Heterogenität der parenchymalen Verteilung pathologischer Läsionen und dem daraus resultierenden sogenannten *sampling error* , indem sie die Biopsat- Probenvariabilität bei 51 NAFLD Patient:innen untersuchten, deren rechte Leberlappen am selben Tag zweimal in unterschiedlichen Winkeln biopsiert wurden und randomisiert durch dieselbe Pathologin ausgewertet wurden. Die Proben unterschieden sich hinsichtlich des *Gradings* und *Stagings* nach dem Brunt Score, so zeigte sich nur bei 29 Patient:innen eine Übereinstimmung des Scores für Fibrose und bei 30 eine Übereinstimmung des Scores für Entzündung. Außerdem konnte die diffuse Verteilung diagnosedefinierender histologischer Läsionen dargestellt werden, so fanden sich bei 20 % der Patient:innen perisinusoidale Fibrose in einer Probe, aber nicht in der zweiten. Auch bei Fibrosierung ist eine Fehleinschätzung möglich, wie in einer Studie durch Regev et al. (2002) gezeigt werden konnte, in der 124 Patient:innen mit chronischer Hepatitis C laparoskopisch simultan im rechten und linken Leberlappen biopsiert wurden und es zu einer Diskordanz des *Gradings* und *Stagings* in 33.1 % und 24,2 % der Fälle kam.

Hinzu kommen die Risiken für die Patient:innen. Die am häufigsten angegebene Komplikation ist Schmerz, der durch die Dehnung der sensibel innervierten Leberkapsel durch ein subkapsuläres Hämatom hervorgerufen werden kann (Khalifa und Rockey 2020). In einer Metaanalyse aus 2020, in der die Autor:innen Komplikationsraten von 12.481 biopsierten Patient:innen aus 51 Studien untersuchten, wurden milde Schmerzen bei 455 (3,65 %) und moderat bis schwere Schmerzen bei 63 (0,5 %) Patient:innen verzeichnet (Tian et al. 2020). Boyum et al. (2016) untersuchten in einer retrospektiven Studie bei 6613 sonografisch gestützten Biopsien schwerwiegende Komplikationen, welche sie als transfusions- bzw. interventionsbedürftige Hämatome, Infektion, Pneumothorax, Hämatothorax und Tod definierten. Das Ergebnis waren 49 (Inzidenz von 0,7 %) akute und verzögerte schwerwiegende Komplikationen, mit jeweiligen Inzidenzen von 0,5 % für Hämatome, 0,1 % für Infektion, 0,01 % für Hämatothorax, 0 % für Pneumothorax und 0,05 % für Tod, wobei nur bei einem der drei Tode ein direkter Zusammenhang mit der Biopsie gesehen werden konnte. Mortalitätsraten variieren deutlich in der Literatur, eine häufige Angabe ist jedoch 1: 10.000 (Rockey et al. 2009).

1.3.3 Indikationen heute im Kontext nichtinvasiver Fibrosediagnostik

Fortschritte in serologischer und molekulargenetischer Testung sowie Weiterentwicklung bildgebender Verfahren haben die Biopsie in einigen Bereichen als diagnostischen Goldstandard abgelöst. Für was ist die Leberbiopsie also heutzutage noch Goldstandard? Neuberger et al. formulieren die Indikationen wie folgt:

> *Histopathological interpretation of a liver biopsy is indicated when information for diagnosis, management, treatment or prognostication is not available from non-invasive techniques. […] The main reasons for a liver biopsy are to help clarify diagnosis; determine severity of liver damage or grade of tumor; help predict prognosis in a person with a known diagnosis; inform treatment decisions; monitor disease progression or response to treatment; obtain liver tissue for non-histological assessment (microbiology, biochemical, other); support research.* (Neuberger et al. 2020)

Die Prognose der Patient:innen ist maßgeblich vom Grad der Fibrose (*Staging)* abhängig, so weisen Patient:innen mit höhergradiger Fibrose (F3–F4) ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von leberspezifischen Komplikationen wie portaler Hypertension, Ösophagusvarizen und HCC-Entwicklung auf (Tapper und Lok 2017). Eine Risikostratifizierung ist also essenziell, da vom Grad der Fibrose auch das Therapieregime abhängig ist, so profitieren vor allem Patient:innen mit guter Leberfunktion und histologisch deutlichem Krankheitsprogress (mittelgradige Fibrose) von pharmakologischen Therapien (Rockey und Bissell 2006) und Patient:innen mit evidenter Zirrhose sollten einem regelmäßigen HCC und Ösophagusvarizen Screening unterzogen werden (Lai und Afdhal 2019).

Die oben genannten Limitationen und Risiken haben den Bedarf nach nichtinvasiven Verfahren zum *Staging* geweckt, von denen sich die Vorteile der Reproduzierbarkeit, geringerer Kosten, fehlender inter- und intraobserver Variabilität und Darstellung der Gesamtorganfunktion erhoffen lassen. Es können zwei Pfeiler der nichtinvasiven Diagnostik differenziert werden: Klinische Scores, zusammengesetzt aus direkten und/oder indirekten Biomarkern der Fibrogenese, sowie Fibrosegrad-visualisierende bildgebende Verfahren wie die transiente Elastografie und ihren Erweiterungen. An dieser Stelle beispielhaft für einen klinischen Score genannt sei der „Fibrotest“, welcher ursprünglich für HCV, später aber auch für HBV und NAFLD validiert wurde (Lai und Afdhal 2019). Er setzt sich aus den Parametern Haptoglobin, alpha-2-Makroglobulin, Apolipoprotein A1, GGT und Bilirubin zusammen und weist eine Sensitivität von 92 % und Spezifität von 38 % für die Detektion einer signifikanten (F3–F4) Zirrhose auf (Lurie 2015). Für eine detaillierte Auflistung diverser Fibrosetests empfiehlt sich *„Technology Insight: non-invasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography“* von Pinzani et al. (2008).

Ein viel genutztes Maß für die Testgüte ist der AUROC Wert, der die *area under curve* unter einer ROC-Kurve angibt, wobei Werte zwischen 0,5 und 1 angenommen werden können, je höher der Wert, desto besser die Vorhersagegüte, Werte über 0,8 gelten als gut (Pinzani et al. 2008). Der Vergleich ist dabei die Leberbiopsie. Laut einer Metaanalyse aus 2013, welche die Genauigkeit serologischer Tests für die Diagnose einer klinisch signifikanten Fibrose (definiert als METAVIR F2–F4) bzw. Zirrhose (METAVIR F4) bei HCV Patient:innen untersuchte, konnte gezeigt werden, dass eine Vielzahl an Tests einen AUROC von >0,7 für Detektion von Fibrose und >0,8 für die Detektion einer Zirrhose aufwiesen (Chou und Wasson 2013).

Nichtinvasive Fibrose Scores sind zwar gut geeignet, um geringe von signifikanten Fibrosegraden zu differenzieren, sind aber unzureichend präzise, um den dynamischen Fibroseprozess und damit einhergehende Therapieplanung und -verfolgung abzubilden. Außerdem können anderweitige hepatische oder extrahepatische Ursachen zu Erhöhungen einzelner Score Komponenten und dadurch zu falsch positiven Score Ergebnissen führen (Patel und Sebastiani 2020).

In welcher Relation stehen also Leberbiopsie und nichtinvasive *Staging* Methoden? Auf Grund der Tatsache, dass nichtinvasive serologische Tests bis dato einige Limitationen aufweisen, empfehlen aktuelle Studien eine Kombination aus nichtinvasiven Fibrose Scores, Elastografie und Biopsie, sodass nur diejenigen Patient:innen mit nicht konkordanten Ergebnissen bzw. intermediärem Risiko biopsiert werden müssen. Nichtinvasive serologische Tests sind ein wirksames Tool für eine erste Risikostratifizierung, beispielsweise kann gerade bei der hohen Prävalenz an NAFLD Patient:innen das Risiko für das Vorliegen einer fortgeschrittenen Fibrose mittels des *NAFLD Fibrosis Score* abgeschätzt werden (AUROC 0,85) (Alkhouri und McCullough 2012) und nur bei Patient:innen mit intermediärem oder hohem Risiko eine Biopsie zur Diagnosesicherung NASH durchgeführt werden, sollte die Elastografie inkonklusiv oder nicht verwertbar sein.

Eine weitere Indikation für eine Leberbiopsie neben Prognoseabschätzung und Therapieevaluation ist die Diagnosestellung. Bestimmte Krankheitsbilder sind (noch) nicht anderweitig nachweisbar und demnach histologisch definiert. Dazu zählen beispielsweise NASH, AMA-negative-PBC und *small duct* PSC. Die AIH nimmt auf Grund ihrer klinisch heterogenen Erscheinung eine Sonderstellung ein und wird nach dem Hennes Score aus einer Zusammenschau klinischer, laborchemischer und histologischer Befunde diagnostiziert, die Biopsie ist hier essenzieller Bestandteil der Diagnosestellung. Auch bei hereditären Hepatopathien kann bei unklarer klinischer Befundkonstellation eine Leberbiopsie indiziert sein (Neuberger und Cain 2021). Ähnlich verhält es sich mit hepatischen Raumforderungen, welche üblicherweise durch Kontrastmittel-So-

nografie, CT oder MRT anhand ihres typischen radiologischen Erscheinungsbildes und Vaskularisation diagnostiziert werden können, hier ist die Biopsie häufig nur dann indiziert, wenn die Bildgebung unzureichend ist (Marrero et al. 2014).

1.4 Kryptogene Leberzirrhose

Es wurde gezeigt, dass eine Vielzahl an Krankheitsentitäten existiert, die unerkannt und untherapiert in zunehmendem Parenchymverlust der Leber resultieren können. Lässt sich nach extensiven anamnestischen, laborchemischen, molekulargenetischen und bildgebenden Untersuchungen keine Ursache der Zirrhose eruieren, wird die Zirrhose als kryptogen klassifiziert. Diese Auschlussdiagnose ist immerhin für 4 % der Lebertransplantationen in Europa verantwortlich (Adam et al. 2012).

Nachdem Powell et al. den Verlust von Makrosteatose in follow-up Biopsien bei NASH-Zirrhose Patient:innen beschrieben haben und die NASH somit als mögliche Ursache von kryptogenen Zirrhosen vorstellten, wurde diese Hypothese durch mehrere epidemiologische Studien gestützt. So zeigten Autor:innen in ihrer Studie, dass die Mehrzahl der Patient:innen mit kryptogener Zirrhose weiblich, übergewichtig und an Typ 2 Diabetes erkrankt war (Caldwell et al. 1999). Poonawala et. al (2000) kamen zu ähnlichen Ergebnissen, als sie Patient:innen mit kryptogener Zirrhose mit einer alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppe verglichen und erstere signifikant höhere BMI-Werte sowie das Vorliegen von Diabetes Mellitus Typ 2 zeigten. Beide Kohorten entnahmen sie derselben Liste für Lebertransplantationen. Ong et al. (2001) untersuchten posttransplantat Ergebnisse bei Patient:innen mit kryptogener Zirrhose und zeigten, dass 25,4 % innerhalb einer gemittelten Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten eine NAFLD entwickelten und kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass der kryptogenen Zirrhose eine „ausgebrannte NAFLD“ zugrunde liegen könnte, welche reaktiviert würde. Rezentere epidemiologische Untersuchungen weichen von der Meinung, ein Großteil kryptogener Zirrhosen seien ausgebrannte NASH-Zirrhosen, ab. Basierend auf Daten der UNOS-Datenbank *("United Network for Organ Sharing Database"*) von 2002 bis 2016 untersuchten Thuluvath et al. 2018 die Daten von Prätransplantat-Patient:innen, darunter 7.999 mit kryptogener Zirrhose, 11.302 mit NASH, 21.714 mit ASH und 3.447 mit AIH. Sie untersuchten, ob sich zwischen diesen Gruppen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Vorliegen von Übergewicht bzw. BMI, Vorhandensein von Diabetes Mellitus II, MELD-Score und Vorliegen von Zirrhose-Komplikationen finden ließen. Außerdem verglichen sie alters- und geschlechtsangepasst die Gruppen kryptogene Zirrhose und NASH-Zirrhose und stratifizierten nach Übergewicht und Vorhandensein von DM II. Es wurde deutlich, dass sich signifikante Unterschiede hinsichtlich

der klinischen Charakteristika der Gruppen fanden und zeigten vor allem, dass sowohl Übergewicht als auch DM II signifikant häufiger in der NASH-Gruppe auftraten und diese Patient:innen häufiger ein HCC entwickelten. Die Autor:innen schlussfolgerten anhand der unterschiedlichen Risikoprofile, dass nicht davon auszugehen sei, kryptogene Zirrhosen seien auf dem Boden von NASH, AIH und ASH entstanden und sollten als eigene Entität behandelt werden. Diese Bewertung weist zweifellos Limitationen auf, da trotz des umfangreichen Datensatzes keine histologische Bewertung durchgeführt wurde. Betrachtet man hingegen Studien, die sich der Frage der Genese nicht aus epidemiologischer, sondern aus klinisch-histopathologischer Sicht nähern, findet man teils divergierende Ergebnisse: Ayata et al. 2002 näherten sich der Beantwortung der Ätiologie-Frage, indem sie in einer Kohorte von 27 Prätransplantat-Patient:innen mit kryptogener Zirrhose klinische Daten um eine detaillierte histopathologische Beurteilung der Nativleber ergänzten. Als Hauptursachen diagnostizierten sie in Zusammenschau der Befunde in 33 % NASH und in 22 % autoimmune Prozesse und konnten bemerkenswerterweise in 85 % die Ätiologie klären. Einen Vorteil ihrer Studie sahen sie in der Möglichkeit, mehrere histologische Proben aus der Nativleber zu entnehmen und so den *sampling error* zu umgehen. Berg et al. 2002 analysierten ebenfalls die serologischen und histologischen Daten einer Kohorte von Patient:innen mit kryptogener Zirrhose vor und nach Lebertransplantation. Bei allen 40 Patient:innen bestimmten sie den IAH-Score für die Diagnose einer Autoimmunhepatitis (International Autoimmun Hepatitis Group nach Johnson et al.). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass sich Patient:innen mit kryptogener Zirrhose anhand ihres laborchemischen und histologischen Profils in vier Gruppen einteilen ließen: 32,5 % *hepatitis-like,* 25 % *cholestatic-like,* 22,5 % *toxic-like* und 20 % *unclassified.* Sie schlussfolgerten, dass hinter dem Begriff kryptogene Zirrhose ein heterogenes Muster an Erkrankungen liegt, wobei in einem Drittel der Fälle eine autoimmune Genese ursächlich ist, die sich serologisch unauffällig zeigte.

Dass sich anhand einer detaillierten histologischen Betrachtung subtile Hinweise auf die Genese finden lassen, daran halten auch aktuelle Studien fest. Als weitere mögliche Ursachen neben seronegativer AIH und ausgebrannter NASH werden okkulte Virusinfektionen (u.A. HCV, HEV), biliäre Erkrankungen wie die AMA-negative PBC sowie small-duct PSC, welche auf Grund des heterogenen Erscheinungsmusters nicht immer direkt diagnostiziert werden können, sowie Assoziationen von seltenen systemischen Erkrankungen mit hepatischer Manifestation wie dem Familiären Mittelmeerfieber genannt (Tweezer-Zaks et al. 2007). Insbesondere genetischen Erkrankungen, deren Testung noch keinen routinemäßigen Einzug in die Klinik gehalten haben, wie es bei M. Wilson, Hämochromatose oder zystischer Fibrose der Fall ist, wird in Zukunft größere Bedeutung zukommen. So ließ sich beispielsweise mit Hilfe der Whole-

Exome-Sequenzierung (WES), einer molekularmedizinischen Methode, die dank ihrer Kosteneffizienz bereits Einzug in die klinische Praxis von spezialisierten Zentren gefunden hat, in 26 % der Fälle die Ätiologien bei unklarer Leberkrankung klären (Hakim et al. 2019).

1.5 Herleitung der Fragestellung

Der klinische Alltag zeigt, dass bei einigen Patient:innen mit chronisch erhöhten Leberwerten extensive nichtinvasive Diagnostik nicht diagnosebringend ist, sodass auf invasive Verfahren wie die Leberbiopsie zurückgegriffen wird, in der Hoffnung, die Ätiologie klären zu können. Empfehlungen in der Literatur hierzu divergieren und ein Vergleich der zu diesem Thema existierenden Studien ist insofern schwierig, als dass die Autor:innen unterschiedliche Einschlusskriterien und Auswertungsmethoden verwendet haben.

Vor diesem Hintergrund möchte ich in dieser Dissertation untersuchen, welchen Stellenwert die Leberbiopsie einnimmt, wenn die Ursache der Leberwerterhöhung nach nichtinvasivem *workup* weiterhin unklar bleibt. Mit anderen Worten, ob sich durch die Biopsie die zugrundeliegende Ätiologie der Leberwerterhöhung finden lässt und dadurch die möglichen Limitationen und Komplikationen rechtfertigt. Ferner soll untersucht werden, ob mit Hilfe statistischer Methoden klinische Prädiktoren ermittelt werden können, um eine Aussage zu treffen, für welche Personengruppen die Anwendung einer Leberbiopsie bei unklar erhöhten Leberwerten geeignet ist. Zudem soll untersucht werden, inwiefern sich durch die Biopsie das Patient:innenmanagement ändert, im Sinne pharmakologischer oder interventioneller Therapien. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist zu evaluieren, welchen Stellenwert die Leberbiopsie zur Ätiologieklärung bei Patient:innen mit kryptogener Leberzirrhose einnimmt.

2 Methoden und Patient:innenkollektiv

Bei der hier vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektiven Untersuchung und Auswertung der klinischen Daten aller Patient:innen, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2015 bis 31.01.2022 eine diagnostische Leberbiopsie an der UMG durchgeführt wurde.

Eine Leberbiopsie erfolgte in Rückenlage oder in Linksseitenlage und unter sterilen Bedingungen bei vollem Bewusstsein des Patienten, um Atemkommandos ausführen zu können. Zunächst wurde sonografisch eine geeignete Punktionsstelle eruiert und im weiteren Verlauf unter sonografischer Sich gearbeitet. An der Punktionsstelle wurde interkostal oder subkostal zunächst oberflächlich ein Lokalanästhetikum injiziert, bevor anschießend die Leberkapsel anästhesiert wurde. Folgend wurde die automatische Punktionsnadel durch den etablierten Stichkanal geführt und durch die Kapsel ans Leberparenchym angesetzt. Das Gerät wurde zuvor auf eine Biopsatlänge von 33mm eingestellt, die durch anschließendes Tätigen eines Druckknopfes automatisch gestanzt wird. Das Lebergewebe befand sich anschließend in einem dünnen Zylinder im Inneren des Gerätes und wurde in Formalin gebettet. Zuletzt wurde dem Patienten ein steriler Druckverband angelegt, welcher zusätzlich durch einen kleinen Sandsack komprimiert wurde. Es folgte die Überwachung der Vitalparameter und eine Kontrolle des kleinen Blutbildes nach drei bis vier Stunden.

Die Probe wurde formalinfixiert mit einem Antrag auf histopathologische Begutachtung (siehe Anhang 6.1) zur Befundung in die Pathologie geschickt. Zunächst wurde das Präparat mit einer P-Nummer versehen und durchlief verschiedene Prozesse der Aufarbeitung in einer Plastikkassette, unter anderem Entwässerung, Spülung und Paraffinierung. Das Präparat wurde kältebehandelt mit einem sogenannten Mikrotom geschnitten, auf Objektträger gegeben und in einem Färbeautomaten (Standard ist die Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Zusatzfärbungen, sowie immunhistochemische Verfahren sind möglich) angefärbt. Die Probe wurde in verschiedenen Vergrößerungen zunächst auf Repräsentanz im Sinne genügend miterfasster Portalfelder geprüft. Im nächsten Schritt wurde organspezifisch befundet. Im Falle von Leberbiopsien wurde vor allem auf die regelhaften Anordnung von Arterie, Vene und Gallengängen, die Grenzlamelle und Leberläppchen geachtet. Mit Hilfe von Zusatzfärbungen wie der Masson-Goldner-Färbung ließen sich Bindegewebsvermehrungen darstellen, Färbungen wie Berliner Blau oder Rhodanid ließen Eisen oder Kupferablagerungen zur Darstellung kommen. Es wurde das Immunzellinfiltrat beurteilt, ggf. mit immunhistochemischen Färbungen die einzelnen Zellreihen (Bsp. CD3-positiver T-Lymphozyten) differenziert. Es wurde auf Einschlüsse, Granulome, Fettvakuolen und Gallengangsmorphologie und -vermehrung geachtet.

Für die standardisierte Befundung für eine präzise Einschätzung sowie Vergleichbarkeit, orientierten sich die Patholog:innen anhand von Scores. Für die Einschätzung der entzündlichen Aktivität (*Grading*) und des fibrotischen Umbaus (*Staging*) haben sich die Scores nach Desmet et al. etabliert, welche in Tabelle 2 und 3 aufgeführt sind.

Tabelle 2: Grading nach Desmet et al. (adaptiert nach Desmet et al. 1994; Schirmacher et al. 2004)

Grad	***Verbal***	***Histologische Merkmale***
G1	minimal	Geringe portale Entzündungszellinfiltration, keine oder minimale azinäre Parenchymzelluntergänge oder Entzündungszellinfiltrate, keine Grenzzonenhepatitis
G2	mild/geringgradig	Geringe oder mäßige portale Entzündungszellinfiltration, geringe, fokale Grenzzonenhepatitis, einzelne parenchymatöse Einzelzellnekrosen, keine Gruppennekrosen
G3	mäßig/mittelgradig	Erhebliche (mäßige bis schwere) portale Entzündungszellinfiltration, erhebliche Grenzzonenhepatitis, zahlreiche azinäre Einzelzellnekrosen, evtl. einzelne Gruppennekrosen, keine Brücken- oder panlobulären Nekrosen
G4	schwer/hochgradig	Schwere portale Entzündungszellinfiltration und Grenzzonenhepatitis, schwere azinäre Entzündung mit Gruppennekrosen und evtl. Brücken- und panlobulären Nekrosen

Tabelle 3: Staging nach Desmet et al. (adaptiert nach Desmet et al. 1994; Schirmacher et al. 2004)

Grad	***Verbal***	***Histologische Merkmale***
F0	keine Fibrose	Keine Faservermehrung
F1	mild/geringgradige Fibrose	Portale Faservermehrung, keine Septen
F2	mäßig/mittelgradige Fibrose	Inkomplette oder komplette portoportale Fasersepten, erhaltene Architektur
F3	schwer/hochgradige Fibrose	Septenbildende Faservermehrung mit Architekturstörung, kein Anhalt für kompletten zirrhotischen Umbau
F4	Zirrhose	Wahrscheinlicher oder definitiver zirrhotischer Umbau

Ein Score für die standardisierte Befundung einer NASH wurde von Kleiner et al. entwickelt. Dieser ist ein semi-quantitatives Scoring System, welches anhand potenziell reversibler histologischer Merkmale einen sogenannten NAFLD Aktivitäts Score (NAS) ermittelt, der mit dem Vorliegen einer NASH korreliert. In den Score gehen der Steatosegrad, der Grad der lobulären Entzündung, sowie die Ausprägung der Hepatozytenballonierung ein. Der NAS-Score kann null bis acht Punkte annehmen, ein Wert von >5 korreliert stark mit der Diagnose NASH (Kleiner et al. 2005).

Die entsprechenden Fallnummern der biopsierten Patient:innen wurden mit STATA auf Dopplungen geprüft und in der digitalen Patient:inennakte der UMG (IXSERV) aufgerufen. Es erfolgte eine Sichtung und Sortierung der Fallnummern in drei Kategorien: Punktion wegen einer hepatischen Raumforderung (I), Punktion zur Sicherung einer klinischen Diagnose oder zum *Staging* (II) und Punktion bei chronisch unklarer Leberwerterhöhung oder kryptogener Leberzirrhose (III). Für Kategorie III wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien gewählt:

Tabelle 4: Einschlusskriterien für Kategorie III

Einschlusskriterien	***Ausschlusskriterien (min. eins zutreffend)***
• chronisch erhöhte Leberwerte, definiert als Erhöhung von Transaminasen oder Cholestasewerten dauerhaft oder rezidivierend in einem Zeitraum von über 6 Monaten • Leberwerterhöhung definiert als AST >35 U/l (m)/ >31 U/l (w) oder ALT >45 U/l (m)/ > 34 U/l (w) oder AP >150 U/l oder GGT >64 U/l (m)/ 36 U/l (w), isolierte Erhöhung ausgeschlossen • klinische Verdachtsdiagnose „Zirrhose unklarer Genese“ • Durchführung einer sonografisch gestützten Leberpunktion mit 18 Gauge halbautomatischen *full core* Stanzbiopsiegeräten	• Ätiologie der chronischen Leberwerterhöhung bekannt • anamnestisch Alkoholabusus • Zustand nach Lebertransplantation (LTX) • serologischer Hinweis auf Hämochromatose, M. Wilson, Alpha 1 Antitrypsinmangel • serologischer Hinweis auf Infektionen mit Hepatitis A–E • bei V.a. NAFLD Steatose Zeichen in der Sonografie • bei V.a PBC AMA-Antikörper • bei V.a AIH vereinfachter Hennes Score >5 ohne Histologie • PSC-typische Veränderungen in der MRCP • Patient:innen <17 Jahren

In IXSERV wurden nach Eingabe der entsprechenden Fallnummern sämtliche gespeicherten Befunde aus Stationsaufenthalt, Sonographie, Pathologie, Mikrobiologie und Labor sowie externe Befunde ausgewertet. Um die Anonymität der Patient:innen zu wahren, wurde jeder Fallnummer eine ID zugeteilt, mit welcher die Auswertung der klinischen Daten vorgenommen wurde.

Für Kategorie I wurde bei der Auswertung nur die absolute Häufigkeit bestimmt.

Für Kategorie II erfolgte eine Auswertung nach Vorkommen klinischer Diagnosen und dem Auftreten von Punktionskomplikationen.

Für die Auswertung der Kategorie III (chronisch unklar erhöhte Leberwerte, kryptogene Leberzirrhose) wurde eine Tabelle in Microsoft Excel ® erstellt, in der folgende Parameter zusammengetragen wurden:

Tabelle 5: Parameter der Datenerhebung für Kategorie III

Kategorie	***Parameter***
Patient:innenbezogene Daten	• Patienten ID • Fallnummer • Grund für stationäre Vorstellung • klinische Arbeitsdiagnose vor Punktion • Geburtsdatum • Geschlecht • Größe, Gewicht, BMI
Komorbiditäten und Symptomatik	• Vorliegen eines Diabetes Mellitus • Vorliegen einer Hyperlipoproteinämie • anamnestischer Alkoholabusus • Vorliegen einer Zöliakie • Erhebung weiterer Komorbiditäten aus Akten • Vorliegen einer typischen hepatischen Symptomatik (Abgeschlagenheit, Aszites, Ikterus, Pruritus, Ösophagusvarizen, hepatische Enzephalopathie)
Laborbefunde	• AST, ALT, AP, GGT, Bilirubin gesamt • Quick-Wert, HbA1C, LDL-Cholesterin • ANA-IF, ASMA, SLA, LKM, AMA IF, AMA-M2-Antikörper

	• Ferritin, Transferrinsättigung • Status der Virusserologie • Erheben des vereinfachten Hennes Score bei klinischem Verdacht auf AIH
Sonografie und Elastografie Befunde	• Gerätetyp • Vorhandensein von Steatosezeichen • Vorhandensein von Zeichen des Parenchymumbaus • sonstige Auffälligkeiten in der Sonografie • bei Durchführung einer Elastografie: LSM und IQA in kPa
Daten der Leberpunktion	• Datum der Leberpunktion • Länge des Stanzzylinders in cm • Punktionsseite welchen Leberlappens • Vorliegen von etwaigen Komplikationen nach Punktion und deren Versorgung
Daten der pathologischen Auswertung	• Anzahl der Portalfelder • *Staging* und *Grading* in Scores nach Desmet • Grad der Verfettung • schriftliche Befundung durch Patholog:in • Klärung der Ätiologie durch Histologie • abschließende Diagnose • Vorliegen und Art einer therapeutischen Konsequenz

Die statistische Auswertung und grafische Darstellung der erhobenen Daten für Kategorie III erfolgte mit SPSS® (IBM Version 29.0.0.0).

Es wurde zunächst ein Test auf Normalverteilung durchgeführt, um zu prüfen, ob ein parametrisches Testverfahren angewendet werden kann. Mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests wurde die Nullhypothese, dass die Daten normalverteilt sind, für alle Variablen bis auf Alter und Quickwert verworfen und es wurde ein nicht parametrischer Test gewählt.

Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurden zentrale Tendenzen zwischen den Gruppen „Ätiologie geklärt „Ätiologie ungeklärt“ für alle nicht-normalverteilten abhängigen Variablen

(BMI, ALT, AST, AP, GGT, Gesamtbilirubin, Länge Stanzzylinder) verglichen. Als Effektstärkemaß für signifikante Unterschiede wurde der Korrelationskoeffizient r nach Cohen berechnet, ab einer Effektstärke von >0,5 wurde von einem starken Effekt ausgegangen (Cohen 1988). Für normalverteilte metrische Variablen (Alter, Quickwert) wurde ein ungepaarter zweiseitiger T-Test durchgeführt. Mit Hilfe des χ^2-Tests nach Pearson wurde überprüft, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen verschiedenen kategorialen Parametern und dem Ereignis ‚Ätiologie durch Biopsie geklärt" besteht. Die überprüften Variablen waren das Vorliegen von Diabetes Mellitus Typ II, Vorliegen von Hyperlipoproteinämie, die Leberwerterhöhung im Vergleich zum Upper Limit of Normal, der ANA-Titer und Hennes Score >3 Punkten. Ein Gruppenvergleich demografischer und laborchemischer Charakteristika der 5 häufigsten postpunktionellen Diagnosegruppen nach unklarer Hepatopathie wurde mit Hilfe des Kruskal-Wallis- Tests durchgeführt, da die Mehrzahl der Variablen nicht normalverteilt war.

Zudem wurde eine binär logistische Regression durchgeführt. Das Ziel dieser ist es, die Eintrittswahrscheinlichkeit für das Auftreten eines dichotomen Merkmals, im vorliegenden Fall die Kategorien „Ätiologie durch Biopsie geklärt" und „Ätiologie weiterhin unklar", durch verschiedene unabhängige Variablen und die Stärke des Einflusses vorherzusagen. Der Vorteil ist dabei, dass mehrere Prädiktoren zeitgleich auf zusätzlich erklärte Varianz getestet werden können. Als unabhängige Variablen wurden folgende gewählt: Alter, BMI, ALT, AST, AP, GGT, Gesamtbilirubin, Quick, Länge des Stanzzylinders, Vorliegen von DMII und Hyperlipoproteinämie und Hennes Score >3.

Das Signifikanzniveau wurde in allen Fällen auf $p<0,05$ gesetzt.

Zusätzlich wurde eine ROC-Analyse durchgeführt, um den Cut-Off-Wert für AST und ALT zu ermitteln, ab dem sich die Wahrscheinlichkeit der Diagnosestellung durch die Biopsie lohnend erhöht. Zur Bestimmung des optimalen Cut-Off-Wertes für AST und ALT wurde mittels Microsoft Excel® (Version 16.78.3) der Youden-Index nach der Formel (J) = Sensitivität + Spezifität – 1 berechnet.

Diese Studie wurde am 09.08.2021 unter der Antragsnummer 24/8/21 von der Ethikkommision der Universitätsmedizin Göttingen bewilligt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs

Im gewählten Zeitraum wurden bei insgesamt 853 Patient:innen an der UMG eine Leberbiopsie durchgeführt. Davon wurden 503 wegen einer hepatischen Raumforderung punktiert (58,98 %), 16 Patient:innen (1,88 %) waren im Zustand nach Lebertransplantation (LTX), deren Punktionsindikationen hier nicht näher bezeichnet werden soll. Insgesamt wurden 250 Patient:innen (29,27 %) zur Sicherung einer klinischen Verdachtsdiagnose, beispielsweise Verdacht auf NASH bei klinischer NAFLD durch sonografisch detektierte Steatosis, oder zum *Staging*, beispielsweise zur Therapieevaluation bei chronischer Hepatitis B Therapie, punktiert. Bei 71 Patient:innen (8,31 %) mit chronischer Leberwerterhöhung war die zugrunde liegende Ursache der Leberwerterhöhung trotz umfangreicher nichtinvasiver Diagnostik weiterhin unklar, sodass eine Leberbiopsie zur Klärung der Ätiologie durchgeführt wurde. Bei 13 Patient:innen (1,52 %) sollte die Ursache einer kryptogenen Leberzirrhose bioptisch untersucht werden.

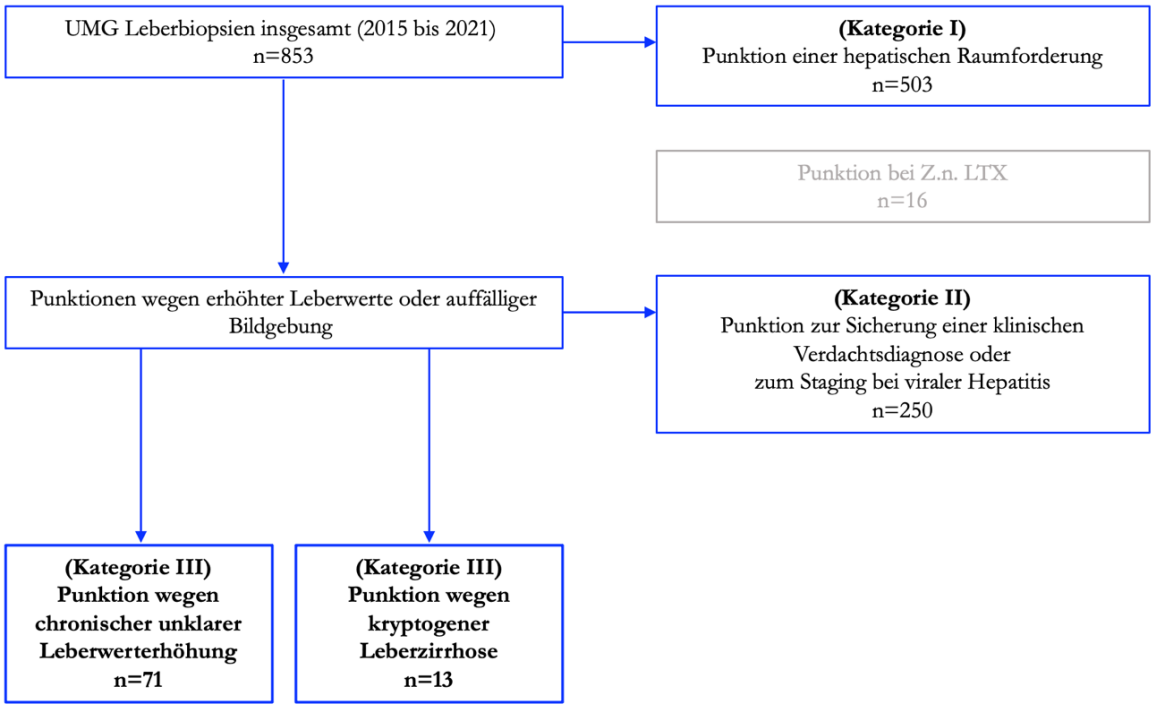

Abbildung 3: Auswahl des Studienkollektivs

3.2 Kategorie II

Von den 250 Patient:innen der Kategorie II, die zur Sicherung einer klinischen Verdachtsdiagnose oder zum *Staging* bei bekannter chronischer Hepatopathie punktiert wurden, war mit 53 % die häufigste Punktionsidikation das *Staging* einer bekannten chronischen HBV oder HCV-Infektion zur Therapieplanung- oder Evaluierung. An zweiter Stelle (20 %) kamen Patient:innen mit Verdacht auf NASH bei entsprechendem klinischem Risikoprofil und bildgebenden Hinweisen. Der dritthäufigste Grund für eine Leberpunktion in dieser Kohorte war mit 12 % Verdacht auf AIH, wobei der vereinfachte Hennes Score mindestens 6 Punkte betrug. Die restlichen klinischen Verdachtsdiagosen sind Abbildung 4 entnehmen.

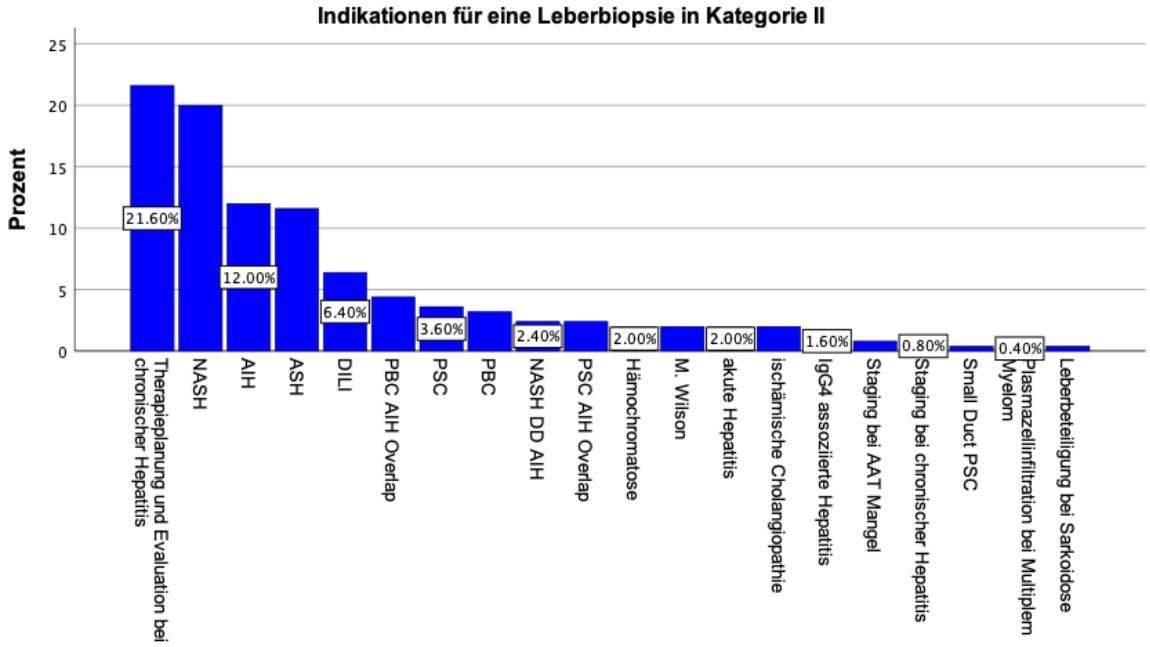

Abbildung 4: Häufigkeiten der Punktionsindikationen für Kategorie II

Bei den Patient:innen der Kategorie II wurden in 6,4 % der Fälle (16 Patient:innen) postpunktionelle Komplikationen verzeichnet.

Acht Patient:innen gaben Schmerzen an, in zwei weiteren Fällen wurden sehr starke Schmerzen angegeben, die analgetisch versorgt wurden. Zwei Patient:innen klagten über postinterventionelle Übelkeit. In zwei weiteren Fällen kam es zu Blutungen: Zum einen zu einer aktiven Blutung mit subkapsulärem Hämatom und fokalem Kapseldurchbruch, bei der ein Notfall CT veranlasst und die Blutung radiologisch interventionell mit einem *coil* versorgt wurde. In dem anderen Fall

kam es zu einem subkapsulären Hämatom rechts ohne sichtbare aktive Blutungsquelle und einem begleitend mittelgradigen Pleuraerguss rechts mit Kompressionsatelektase. Nach Rücksprache mit der Radiologie und der Allgemeinchirurgie bestand kein Interventionsziel, die Patient:in wurde auf die Intensivstation verlegt, wo sie eine antibiotische Prophylaxe erhielt, Transfusionsbedarf bestand zu keinem Zeitpunkt. In zwei weiteren Fällen kam es zu anderweitigen Komplikationen: Bei einer Patient:in bestand eine postinterventionelle Episode subfebriler Temperaturen, welche auf eine septische Einschwemmung bei Punktion zurückgeführt wurde und antibiotisch versorgt wurde. Im anderen Fall kam es zu einer iatrogenen Verletzung der Gallenblase mit Gallenblasenhämatom und schmalem subkapsulärem hepatischen Flüssigkeitssaum sowie einer hypertensive Entgleisung post punctionem, welche mit Antihypertensiva therapiert wurde.

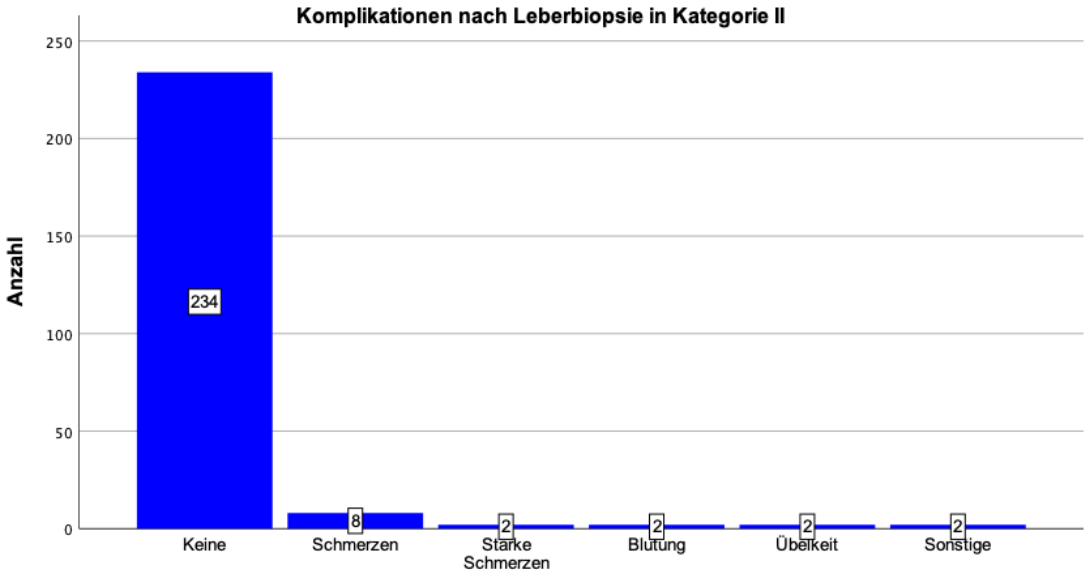

Abbildung 5: Häufigkeiten der Punktionskomplikationen in Kategorie II

3.3 Kategorie III – unklare Hepatopathien

Die Anzahl der Patient:innen der Kategorie III beträgt 84. Hiervon wurden 71 Patient:innen wegen unklarer Hepatopathie bei chronisch unklar erhöhten Leberwerten punktiert und 13 Patient:innen wegen einer klinisch kryptogenen Zirrhose.

Bei drei Patient:innen (3,57 %) der Kategorie III kam es zu postpunktionalen Komplikationen: In einem Fall zu Oberbauchschmerzen und Schulterschmerzen rechts ohne sonografischen Hinweis auf Nachblutung und Hb-Stabilität, im zweiten Fall kam es zu leichter Übelkeit und Schmerzen, auch ohne Hinweis auf Hämatom oder Aszites. Im dritten Fall kam es zu persistierenden Schmerzen nach notwendiger zweiter Punktion wegen Inspiration bei der Biopsie, woraufhin ein Notfall CT veranlasst wurde, in dem ein subkapsulärer Sekretverhalt am ehesten biliärer Genese bei intakten Gallengängen zu sehen war. Nach Überwachung auf IMC und analgetischer Versorgung konnte die Rückverlegung auf die Normalstation erfolgen.

3.3.1 Auswertung der unklaren Hepatopathien

Die demografischen und laborchemischen Daten der 71 Patient:innen mit unklarer Hepatopathie sind Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: demografische und laborchemische Daten der Patient:innen mit unklarer Hepatopathie

Charakteristikum (Referenzwerte UMG)	*Mittelwert (Standardabweichung)*
Alter (Jahren)	48,01 (15,72)
BMI (kg/m²)	25,99 (5,09)
AST (w<31 U/l; m<35U/l)	251,41 (372,91)
ALT (w<34 U/l; m<45U/l)	277,37 (568,55)
AP (40–150 U/l)	167,34 (172,16)
GGT (w 9–36U/l; m 12–64 U/l)	245,75 (258,81)
Bilirubin ges. (<1,2 mg/dl)	2,07 (3,26)
Quick (80–130 %)	97,44 (18,25)

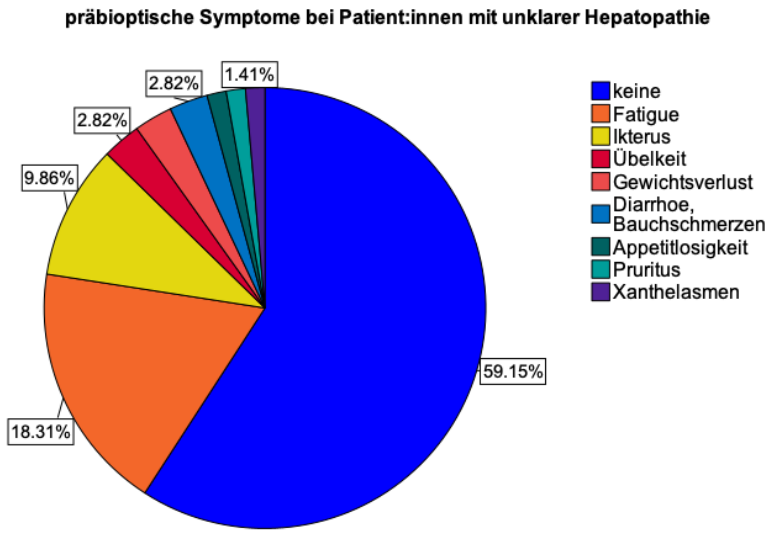

Abbildung 6: Häufigkeit der prä-bioptischen Symptome bei Patient:innen der Kategorie III

In der Kohorte „unklare Hepatopathien“ waren 53,5 % weiblich und 46,5 % der Patient:innen männlich. 7 % waren an einem Diabetes Mellitus Typ II erkrankt, 19,7 % hatten eine diagnostizierte Hyperlipoproteinämie und 2,8 % der Patient:innen wiesen eine Zöliakie auf. Symptomatisch zeigten sich 40,8 % der Patient:innen, wobei mit 18,31 % als häufigstes Symptom Fatigue beschrieben wurde (siehe Abbildung 6).

Die Anforderung der Bestimmung spezifischer Auto-Antikörper erfolgte in unterschiedlichen Häufigkeiten. In 95,8 % der Fälle wurden Antinukleäre Antikörper (ANA) bestimmt, deren Titer in Abbildung 7 dargestellt sind.

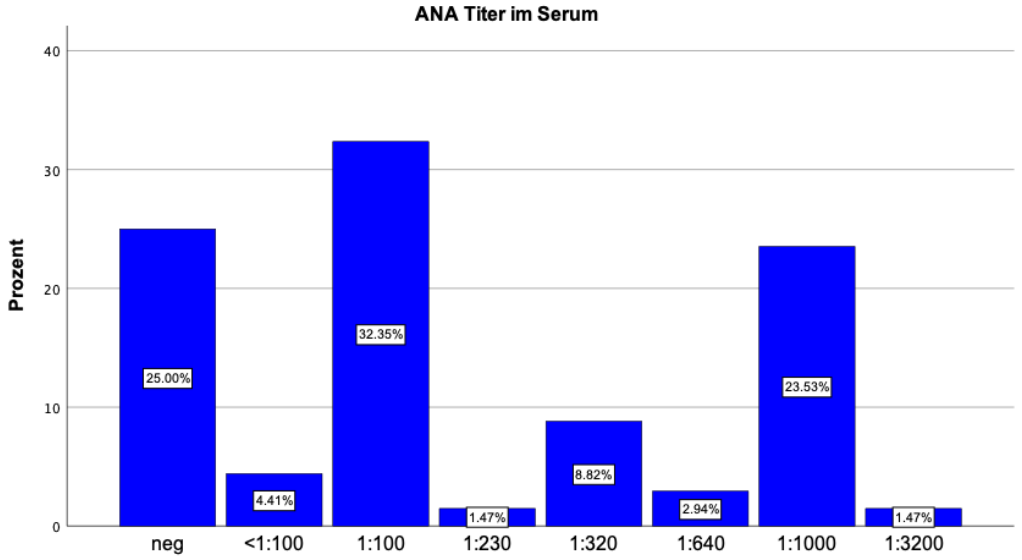

Abbildung 7: Höhe der ANA-Titer im Patient:innenserum bei unklarer Hepatopathie

Der vereinfachte AIH-Score nach Hennes et al. wurde in allen Fällen vor Durchführung der Biopsie bestimmt (siehe Abbildung 8). Hierbei ergab sich in der Mehrzahl der Fälle (67,61 %) ein Score von vier Punkten, welche durch den Ausschluss einer Virushepatitis in Kombination mit erhöhten Auto-Antikörpern (ANA oder SMA, bzw. LKM oder SLA) zustande kam. Bei 2 Punkten (28,17 % der Fälle) wurde serologisch eine Virushepatitis ausgeschlossen, Autoantikörper und IgG waren normwertig. In 4,23 % der Fälle wurde ein Hennes Score von 5 Punkten bestimmt, wobei zusätzlich zum Ausschluss einer Virushepatitis und erhöhten Autoantikörpern ein <1,1-fach übernormwertig erhöhtes IgG (oberer Cut-Off-Wert der UMG: 18,2 g/l) festzustellen war.

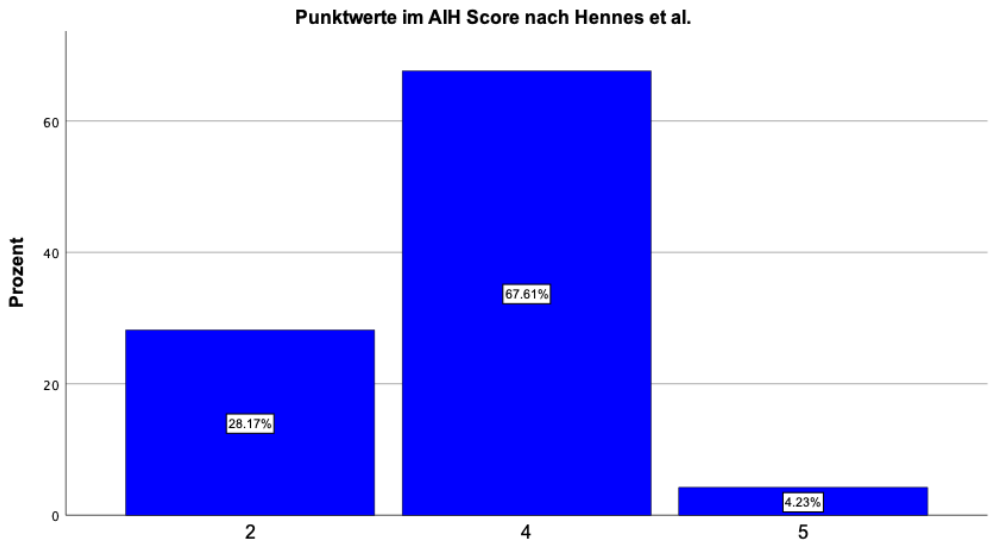

Abbildung 8: präbioptische Bestimmung des Hennes Scores bei unklarer Hepatopathie

Die 71 Leberbiopsien wiesen eine durchschnittliche Biopsatlänge von 2,62 cm auf und wurden in 93 % aus dem rechten Leberlappen entnommen, wobei bei 2 Patient:innen keine Seitenangabe erfolgte. Die Erfassung der Anzahl an Portalfeldern erfolgte in 49,3 % der Fälle, wobei durchschnittlich 9,54 Portalfelder pro Biopsat erfasst wurden.

In der histologischen Untersuchung wurden *Staging* und *Grading* Scores nach Desmet et al. sowie Steatosegrade nach Kleiner et al. bestimmt, die prozentualen Häufigkeiten sind in Abbildung 9, Abbildung 10 und Abbildung 11 dargestellt.

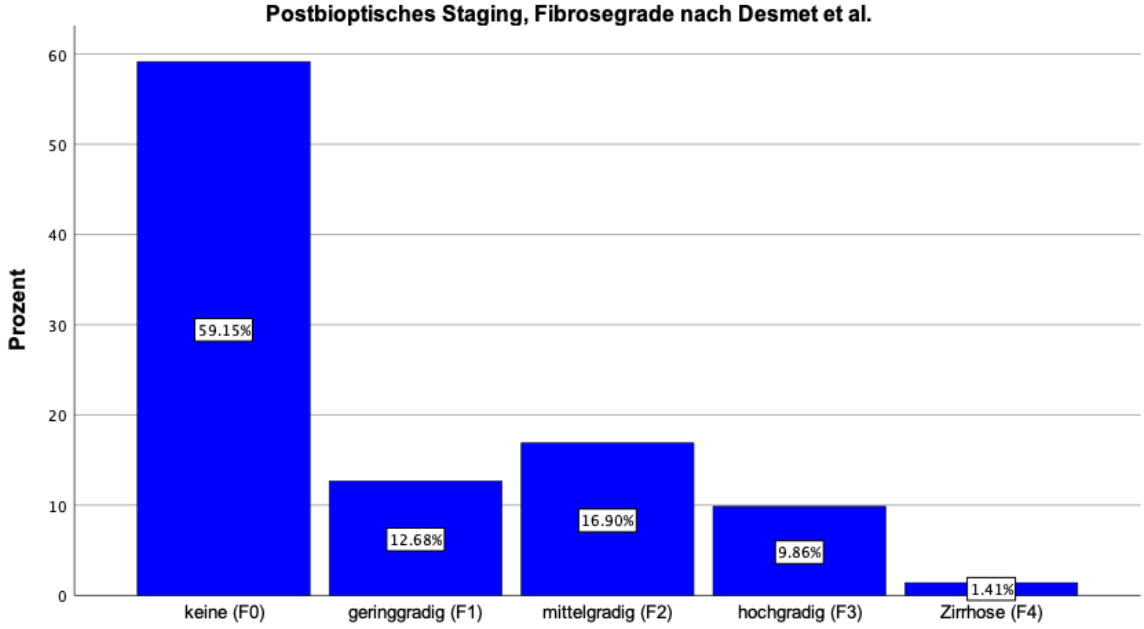

Abbildung 9: Häufigkeiten der Fibrosegrade bei unklarer Hepatopathie

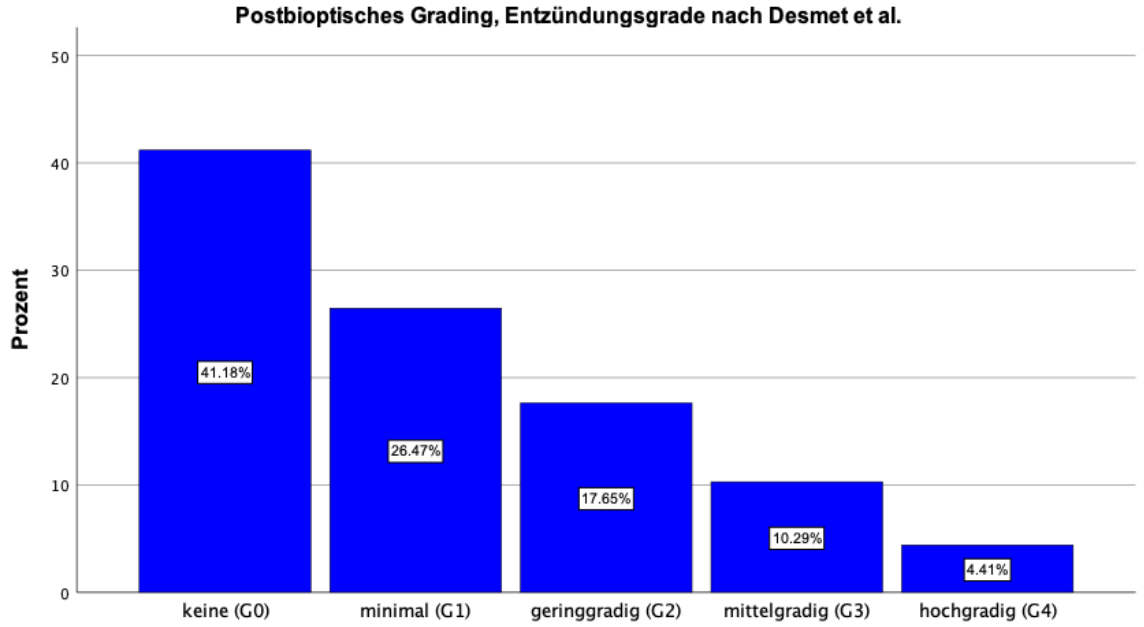

Abbildung 10: Häufigkeiten der entzündlichen Aktivität bei unklarer Hepatopathie

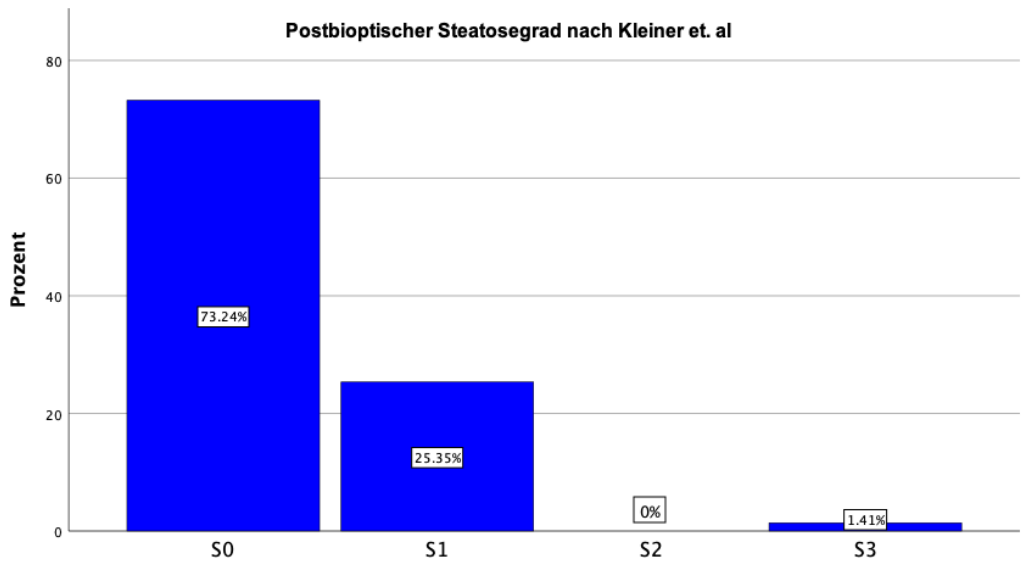

Abbildung 11: Häufigkeit der Grade der Verfettung bei unklarer Hepatopathie

Eine Steatosis Hepatis kann histopathologisch in 4 Schweregrade eingeteilt werden (Kleiner et al. 2005). Bei <5 % Verfettung ist von keiner Steatose auszugehen, was im vorliegenden Fall bei 73,24 % der Fall war. Eine Grad 1 Steatose (5–33 %) lag bei 25,35 % vor, eine Grad 2 Steatose (>33–66 %) bei 0 % und eine S3 Steatose (>66 %) bei 1,41 %.

3.3.1.1 Ergebnis hinsichtlich Ätiologieklärung

Von den 71 Patient:innen, die wegen chronisch unklarer Leberwerterhöhung punktiert wurden, konnte in 47,89 % nach erfolgter Leberbiopsie in Zusammenschau der Befunde eine Diagnose gestellt werden (siehe Abbildung 12).

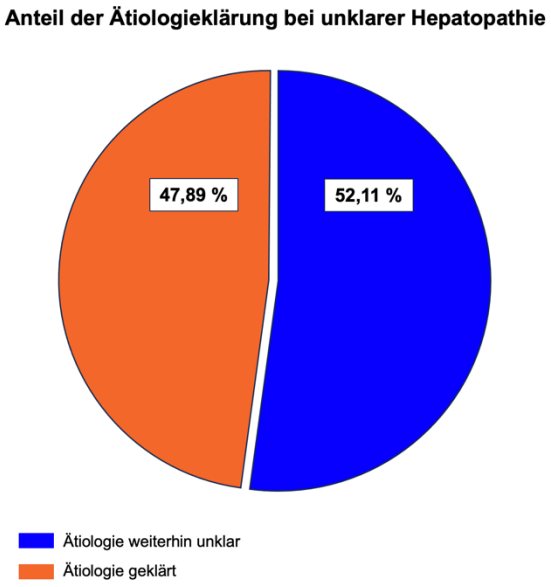

Abbildung 12: Häufigkeit der Ätiologieklärung bei unklarer Hepatopathie

Von den 34 Patient:innen, bei denen die Leberbiopsie die Genese der Leberwerterhöhung klären konnte, waren die häufigsten Diagnosen eine Autoimmunhepatitis (35,3 %), eine *Drug Induced Liver Injury* (23,53 %), sowie eine NAFLD (23,53 %). Die verbleibenden sechs Patient:innen, die keiner dieser Hauptdiagnosegruppen zugeordnet werden konnten, wiesen jeweils eine der folgende Diagnosen auf: *small duct* PSC, IgG4 assoziierte Cholangitis, Hämochromatose, ASH, AMA neg. PBC, AIH-PSC Overlap (siehe Abbildung 13). In 52,11% der Fälle verblieb die Ursache der chronischen Hepatopathie weiterhin unklar bzw. ergab die histologische Untersuchung einen blanden Befund (11,27 %).

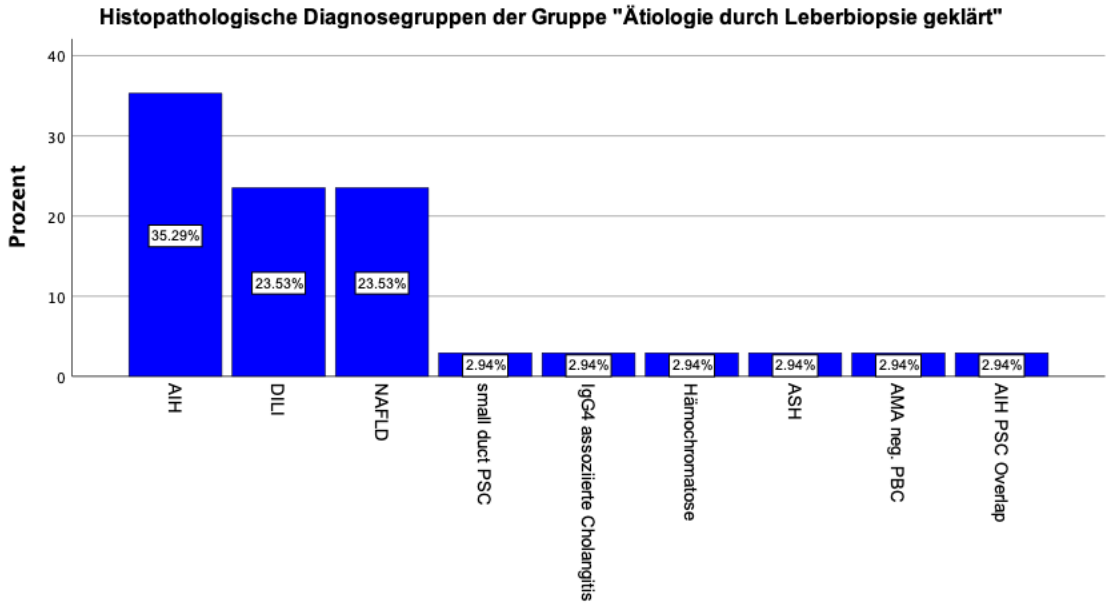

Abbildung 13: postbioptisch gestellte Diagnosen der Gruppe "Ätiologie durch Leberbiopsie geklärt"

Tabelle 7: klinische und laborchemische Daten bezogen auf postpunktionelle Hauptdiagnosegruppen
Datenangabe erfolgt als Mittelwert (Standardabweichung)

Parameter	***Unklare Hepatopathien n=29***	***Biopsat o.p.B n=8***	***AIH n=12***	***DILI n=8***	***NAFLD n=8***	***Signifikanz-niveau***
Alter (Jahren)	47,76 (17,3)	42,25 (13,9)	50,0 (16,1)	50,88 (16,72)	47,88 (16,3)	p=0,84
BMI (kg/m²)	24,98 (4,3)	25,38 (4,6)	26,65 (6,9)	25,05 (6,9)	28,88 (4,1)	p=0,21
AST (U/l)	160,07 (334,4)	189,25 (365,2)	707,67(446,5)	273,13 (174,5)	48,25 (14,81)	**p=<0,001****
ALT (U/l)	262,72 (567,3)	183,88 (206,7)	1027,58 (699,3)	479,25 (385,9)	95,63 (48,94)	**p=<0,001****
AP (U/l)	140,55 (85,6)	269,88 (393,9)	147,25 (67,1)	127,13(49,1)	116,0 (47,01)	p=0,84
GGT (U/l)	190,48 (162,8)	444,0 (467,7)	162,25 (157,9)	264,88 (232,3)	197,3 (207,4)	p=0,23
Quick (%)	98,76 (16,8)	100,88 (14,3)	83,5 (22,7)	102,5 (18,9)	104,88 (9,81)	p=0,09
Gesamtbilirubin (mg/dl)	1,44 (2,5)	1,42 (1,4)	6,025 (5,35)	1,25 (1,1)	0,63 (0,16)	p=0,07

Der statistische Vergleich ihrer Laborparameter zum Zeitpunkt der Leberpunktion mit Hilfe eines Kruskal-Wallis-Tests zeigte für die Leberenzyme AST und ALT signifikante Gruppenunterschiede. Anhand einer post-hoc Analyse wurde deutlich, dass sich für die AST die Gruppen NAFLD und AIH (p=0,001) und unklare Hepatopathie und AIH (p=0,001) signifikant unterschieden und für die ALT die Gruppen unklare Hepatopathie und AIH (p=0,001). Die Effektstärkenberechnung nach Cohen ergab für die AST r=0,898 (AIH und NAFLD) und r=0,66 (unklare Hepatopathie und AIH), was für einen starken Zusammenhang spricht und für die ALT r=0,63 (unklare Hepatopathie und AIH), was ebenso für einen starken Zusammenhang und somit für große Gruppenunterschiede spricht (r>0,5).

Die Patient:innen wurden in Bezug auf die Klärung der Ätiologie in zwei Gruppen aufgeteilt, „Ätiologie geklärt“ mit 34 Patient:innen und „Ätiologie weiterhin unklar“ mit 37 Patient:innen und es wurde anhand parametrischer und nicht parametrischer Tests untersucht, worin sich die Gruppen statistisch signifikant unterscheiden.

Tabelle 8: Ergebnisse des zweiseitigen T-Tests für parametrische Variablen

	„Ätiologie geklärt"		***„Ätiologie weiterhin unklar"***		
	n=34		***n=37***		
Parameter	*M*	*SD*	*M*	*SD*	*Signifikanzniveau*
Alter (Jahren)	49,59	14,8	46,57	16,6	p= 0,42
Quick (%)	95,50	20,26	99,22	16,27	p= 0,4

Tabelle 9: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für nicht parametrische Variablen

Nicht normalverteilte Parameter	***Mittelwert (SD) „Ätiologie geklärt"***	***Mittelwert (SD) „Ätiologie unklar"***	***Signifikanzniveau***	***Effektstärke r nach Cohen r= |Z/√n|***
BMI (kg/m²)	26,95 (5,69)	25,07 (4,30)	p=0,275	*Effekt nicht signifikant*
ALT (U/l)	520,68 (601,434)	245,68 (509,652)	**p=0,002****	r=0,36
AST (U/l)	343,94 (393,313)	166,38 (336,26)	**p=0,003****	r=0,34
AP (U/l)	166,06 (143,385)	168,51 (196,94)	p=0,542	*Effekt nicht signifikant*
GGT (U/l)	246,64 (246,90)	245,53 (272,67)	p=0,961	*Effekt nicht signifikant*
Gesamtbilirubin (mg/dl)	2,77 (3,97)	1,43 (2,31)	p=0,344	*Effekt nicht signifikant*
Länge Stanzzylinder (cm)	2,63 (0,52)	2,62 (0,55)	p=0,836	*Effekt nicht signifikant*

In Bezug auf das Alter ergab sich, dass die Patient:innen der Gruppe „Ätiologie geklärt" im Durchschnitt ein Alter von 49,59 Jahren mit einer Standardabweichung von 14,8 Jahren aufwiesen, wohingegen das Durchschnittsalter in Gruppe „Ätiologie weiterhin unklar" 46,57 Jahre (SD 16,6 Jahre) betrug. Der Unterschied in den Durchschnittsaltern war nicht signifikant (p=0,42). Auch der Quick Wert war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (p=0,4) (siehe Tabelle 8). Im Gegensatz dazu wiesen die Leberwerte ALT und AST signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf, mit p-Werten von 0,002 und 0,003 und Effektstärken von r=0,36 und r=0,34. Die anderen getesteten Laborparameter AP, GGT, Gesamtbilirubin sowie der BMI und die Länge des Stanzzylinders zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen

den beiden Gruppen (siehe Tabelle 9). Im χ^2 Test nach Pearson wurde geprüft, ob die Unterschiede der Häufigkeitsverteilung zwischen verschiedenen kategorialen Variablen (Geschlecht, Vorliegen von DM II und Hyperlipoproteinämie, Leberwerterhöhung >3-fache des ULN, ANA-Titer und Hennes Score >3 Punkte) und dem Ergebnis Ätiologieklärung durch Leberbiopsie signifikant waren. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Leberwerterhöhung >3-fache des ULN war knapp über Signifikanz mit p=0,069.

3.3.1.2 Therapeutische Konsequenzen

Von allen direkten therapeutischen Konsequenzen nach erfolgter Leberbiopsie bei unklarer Hepatopathie war die medikamentöse Intervention mit 28,17 % die am häufigsten verordnete Maßnahme. Die drei Substanzen, die zum Einsatz kamen, waren Prednisolon in 12 Fällen, UDC in sieben Fällen und Budenosid in einem Fall. In 14,08 % der Fälle erfolgte eine Lifestyle Modifikation, welche eine Gewichtsoptimierung/Reduktion, fett- und zuckerarme Ernährung, mediterrane Kost, strikte Alkohol- und Rauchkarenz und körperliche Betätigung (Ausdauersport, mind. 2–3x Woche für 20 min) umfasst. In 7,04 % der Fälle wurde die bestehende Medikation angepasst oder hepatotoxische Medikamente abgesetzt. Bei 5,63 % erfolgte zur Diagnosesicherung eine weitere Intervention im Rahmen einer MRCP oder ERCP. In je einem Fall (1,41%) war eine genetische Testung und weitere Bildgebung indiziert. In 42,26 % ergab sich keine therapeutische Konsequenz oder sie war anhand der Datenlage nicht ersichtlich bzw. erfolgte – wie im Kollektiv auch – eine Nachkontrolle in regelmäßigen, nicht spezifisch notierten Zeitintervallen.

3.3.2 Auswertung der kryptogenen Zirrhosen

In der Kategorie III wurden insgesamt 13 Patient:innen zur Ätiologieklärung bei kryptogener Zirrhose punktiert. Davon waren 53,8 % weiblich und 46,2 % männlich. Die demografischen und laborchemischen Daten sind Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10: Demografische und laborchemische Daten der Patient:innen mit kryptogener Zirrhose

Charakteristikum (Referenzwerte UMG)	***Mittelwert (SD)***
Alter (Jahren)	55 (19,53)
BMI (kg/m²))	30,61 (6,77)
AST (w<31 U/l; m<35U/l)	60,62 (26,27)

ALT (w<34 U/l; m<45U/l)	41,15 (20,34)
AP (40–150 U/l)	144,62 (80,1)
GGT (w 9–36U/l; m 12–64 U/l)	199,92 (257,85)
Bilirubin ges. (<1,2 mg/dl)	3,05 (5,12)
Quick (80–130 %)	75,46 (21,35)

Von den 13 Patient:innen wiesen 38,5 % einen Diabetes Mellitus Typ II auf, 15,4 % eine Hyperlipoproteinämie, 7,7 % eine Zöliakie. 53,8 % der Patient:innen waren symptomatisch, das am häufigsten aufgetretene Symptom (15,38 %) war Ikterus (siehe Abbildung 14).

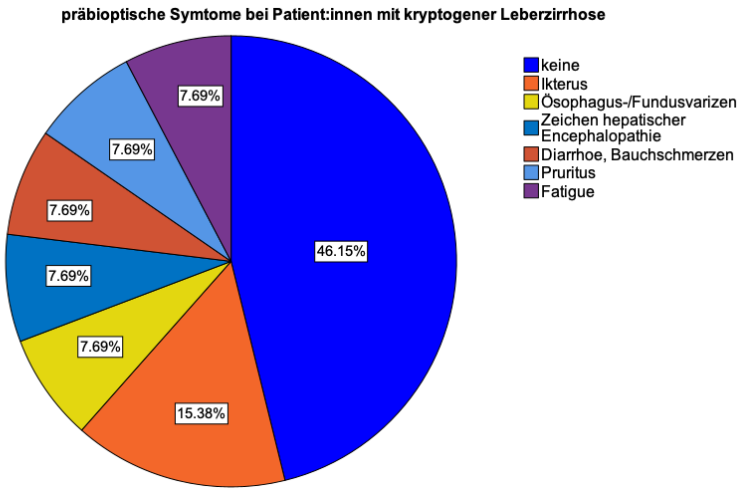

Abbildung 14: Häufigkeit der prä-bioptischen Symptome bei Patient:innen mit kryptogener Zirrhose

Auch in der Subgruppe der kryptogenen Zirrhosen wurde der Hennes Score bestimmt. Da in 91,7 % der Fälle ANA-Autoantikörper erhöht waren, wurden mit dem Ausschluss einer Virushepatitis in der Mehrzahl der Fälle (69,23 %) vier Punkte vergeben. In einem Fall (7,7 %) betrug der Hennes Score sechs Punkte, da zusätzlich IgG über den 1,1-fachen Normwert erhöht war.

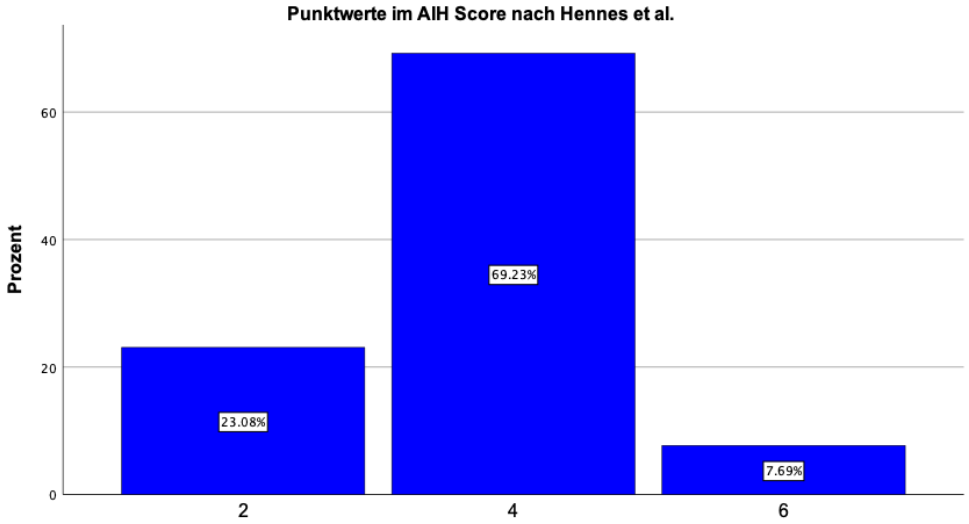

Abbildung 15: präbioptische Bestimmung des Hennes Scores bei kryptogener Zirrhose

Die präbioptisch durchgeführten Sonografien ergaben in 92,3 % Zeichen des parenchymatösen Umbaus. In einem Fall war die Sonografie diesbezüglich unauffällig, aber es wurde eine deutlich erhöhte Lebersteifigkeit in der Elastografie gemessen (13,7 kPa). Insgesamt wurden bei 46,2 % der Fälle eine Elastografie durchgeführt, die durchschnittliche Lebersteifheit betrug 12,01 kPa mit einem IQA von 3,04 kPa.

Die Durchschnittslänge der Stanzzylinder betrug 2,53 cm, nur in einem Fall wurde die Anzahl der Portalfelder dokumentiert (zehn Portalfelder). In der histologischen Untersuchung wurden *Staging* und *Grading* bestimmt, die prozentualen Häufigkeiten des *Gradings* sind Abbildung 16 zu entnehmen. In der Mehrzahl der Fälle wurde die klinische Diagnose einer kryptogenen Zirrhose histologisch bestätigt und eine F4-Zirrhose nach Desmet beschrieben werden. In 15,38 % der Fälle war der bindegewebige Umbau mittelgradig im Sinne einer F2-Fibrose und in einem Fall konnte keine Parenchymveränderung nachgewiesen werden. Die entzündliche Aktivität bei kryptogener Zirrhose rangierte von keinerlei Entzündungsinfiltrat (23,08 % G0) bis zu erheblicher Entzündungsaktivität (15,38 % G3), wobei die meisten Patient:innen minimale (G1) und geringggradige (G2) entzündliche Veränderungen aufwiesen.

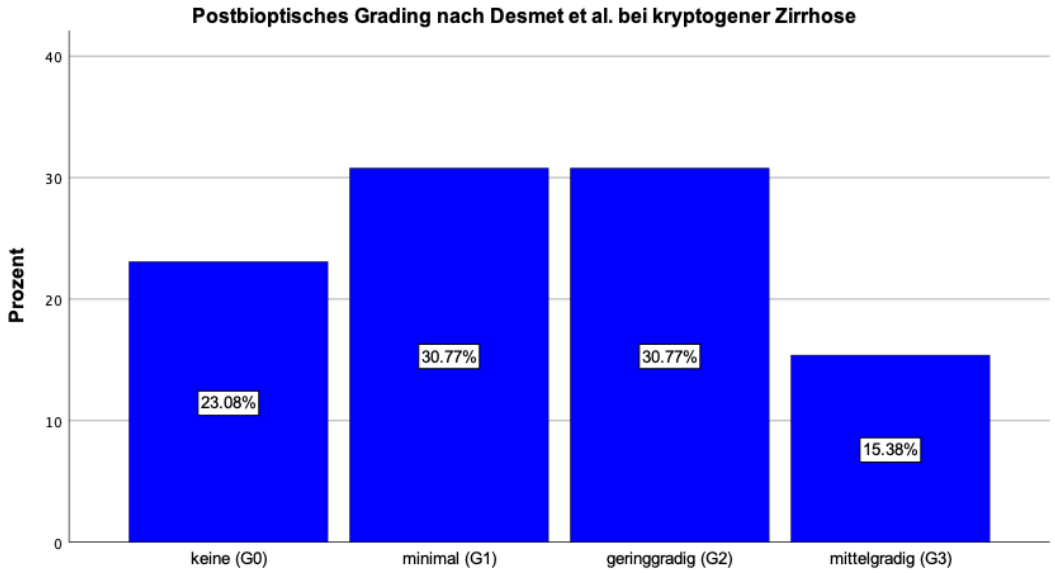

Abbildung 16: Häufigkeiten der entzündlichen Aktivität bei kryptogener Zirrhose

3.3.2.1 Ergebnis hinsichtlich Ätiologieklärung

In der Subgruppe der Patient:innen mit kryptogener Zirrhose (n=13) konnte die Leberbiopsie in 30,77 % der Fälle zur Ätiologieklärung beitragen (siehe Abbildung 17).

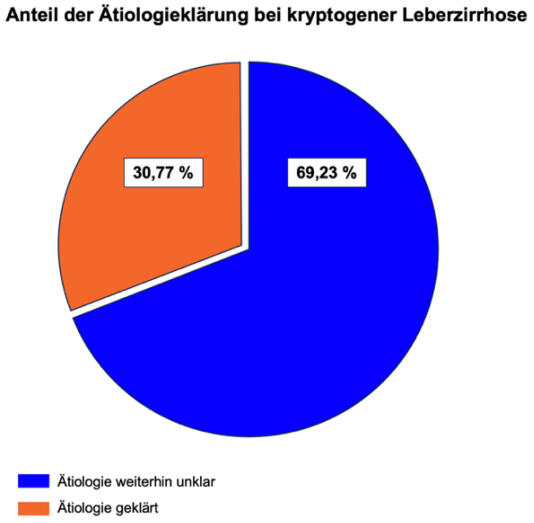

Abbildung 17: Häufigkeit der Ätiologieklärung bei kryptogener Leberzirrhose

Die postbioptisch gestellten Diagnosen sind Abbildung 18 zu entnehmen. Bei drei Patient:innen wurde die Diagnose einer nutritiv toxischen Zirrhose gestellt, in einem Fall wurde die Ursache der unklaren Fibrose in Zusammenschau mit der Klinik als kardial, stauungsbedingt im Rahmen eines angeborenen Herzfehlers und Z.n chirurgischer Intervention gesehen. In einem Fall verblieb die Leberstanze ohne pathologischen Befund. Die laborchemischen Charakteristika der einzelnen Diagnosegruppen sind Tabelle 11 zu entnehmen.

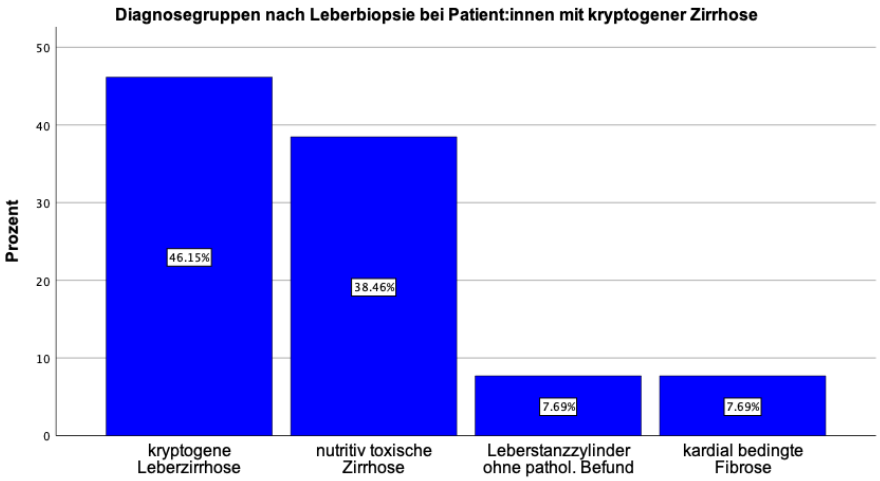

Abbildung 18: postbioptisch gestellte Diagnosen bei kryptogener Zirrhose

Tabelle 11: klinische und laborchemische Daten bezogen auf postpunktionelle Diagnosegruppen bei zunächst kryptogener Leberzirrhose. Datenangabe erfolgt als Mittelwert (Standardabweichung)

Parameter	***Kryptogene Zirrhosen n=8***	***Leberstanzzylinder o.p.B, n=1***	***Nutritiv toxische Zirrhosen, n=3***	***Kardial-stauungsbedingte Fibrose, n=1***
Alter (Jahren)	62 (12,7)	19	61 (10,44)	17
BMI (kg/m²)	33,175 (7,16)	25,5	28,83 (0,65)	20,5
AST (U/l)	67,63 (29,33)	43	59 (14,52)	27
ALT (U/l)	40,13 (24,64)	64	39 (7,21)	33
AP (U/l)	149,38 (103,22)	113	150,33 (17,01)	21
GGT (U/l)	217 (294,552)	102	219,33 (289,87)	103
Quick (%)	68,75 (24,75)	81	86,67 (10,11)	90
Gesamtbilirubin (mg/dl)	4,96 (6,52)	0,5	1,26 (0,55)	2,9

Die Untersuchung bezüglich signifikanter Unterschiede zwischen den Gruppen „Ätiologie geklärt“ und „Ätiologie weiterhin unklar“ bei Patient:innen mit kryptogener Zirrhose zeigte, dass kein signifikanter Altersunterschied zwischen den beiden Gruppen vorlag (p=0,612), jedoch möglicherweise ein Unterschied in den Quick Werten (p=0,077), welcher sich auf Grund der begrenzten Stichprobengröße nicht signifikant zeigte (siehe Tabelle 12). Die übrigen getesteten Laborwerte AST, ALT, AP, GGT, Gesamtbilirubin, sowie BMI und die Länge der Stanze zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 12: Ergebnisse des zweiseitigen T-Tests für parametrische Variablen

	„Ätiologie geklärt“		***„Ätiologie weiterhin unklar“***		
	n=4		***n=9***		
Parameter	*M*	*SD*	*M*	*SD*	*Signifikanzniveau*
Alter (Jahren)	50	23,59	57,22	18,62	p= 0,612
Quick (%)	87,5	8,42	70,11	23,51	p= 0,077

Tabelle 13: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für nicht parametrische Variablen

Nicht normalverteilte Parameter	***Mittelwert (SD) „Ätiologie geklärt“***	***Mittelwert (SD) „Ätiologie unklar“***	***Signifikanzniveau***	***Effektstärkebestimmung nach Cohen (Korrelationskoeffizient r) r= |Z/√n|***
BMI (kg/m²)	26,75 (4,2)	32,32 (7,16)	p=0,165	*Effekt nicht sig.*
ALT (U/l)	37,5 (6,61)	42,78 (24,38)	p=0,877	*Effekt nicht sig.*
AST (U/l)	51,0 (19,9)	64,89 (24,38)	p=0,44	*Effekt nicht sig.*
AP (U/l)	143,0 (20,19)	145,33 (97,31)	p=0,354	*Effekt nicht sig.*
GGT (U/l)	190,25 (243,72)	204,22 (278,18)	p=0,758	*Effekt nicht sig.*
Gesamtbilirubin (mg/dl)	1,67 (0,93)	3,66 (6,21)	p=0,643	*Effekt nicht sig.*
Länge Stanzzylinder (cm)	2,75 (0,5)	2,44 (0,71)	p=0,481	*Effekt nicht sig.*

Der χ^2 Test nach Pearson für die kategorialen Variablen Geschlecht, Vorliegen von DM II und Hyperlipoproteinämie, Leberwerterhöhung >3-fache des ULN, ANA-Titer und Hennes Score >3 Punkte ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Ätiologie geklärt und ungeklärt.

Bei den Patient:innen mit kryptogener Zirrhose ergab sich in allen Fällen eine regelmäßige Verlaufskontrolle inkl. HCC-Screening. In einem Fall wurde nebenbefundlich eine Pfortaderteilthrombose festgestellt und es erfolgte eine therapeutische Antikoagulation.

3.3.3 Binär logistische Regressionen

In dieser Studie wurde eine binär logistische Regression durchgeführt, um den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Klärung der Ätiologie durch eine Leberbiopsie zu untersuchen. Ziel dieser war es zu ermitteln, welche dieser Faktoren signifikante Prädiktoren für die Ätiologieklärung sind. Die Analyse umfasste 84 Fälle. Die abhängige Variable „Ätiologie durch Biopsie geklärt“ wurde dichotom codiert: null entspricht „ungeklärt“, eins entspricht „geklärt“.

Um zu bewerten, ob das Modell als Ganzes signifikant ist, wurde der Omnibus Test der Modellkoeffizienten ausgewertet. Der Chi Quadrat Test für den Omnibus Test betrug 15,617 bei 14 Freiheitsgraden und war statistisch nicht signifikant (p=0,337). Die fehlende Signifikanz des Modells besagt also, dass die unabhängigen Variablen Alter, BMI, Geschlecht, Länge der Stanzbiopsie, Vorliegen von DMII oder Hyperlipoproteinämie, Hennes Score >3, AST, ALT, AP, GGT, Quick, Gesamtbilirubin keinen prädiktiven Wert auf das Outcome Ätiologieklärung haben. Die nachgestellten Post-hoc-Analysen bestätigten dies (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Maximalmodell der binär logistischen Regression

Parameter	*Regressions-koeffizient B*	*Standardfehler*	*Wald*	*df*	*Sig.*	*Exp (B)*
AST	.000	.002	.000	1	.988	1.000
ALT	.003	.002	2.017	1	.156	1.003
AP	.002	.002	.541	1	.462	1.002
GGT	-.001	.002	.684	1	.408	.999
Bilirubin mg/dl (P)	-.242	.210	.289	1	.591	1.033
Quick (%)	.016	.020	.689	1	.406	1.016

Hennes Score>3	.394	.681	.335	1	.563	5.634
Alter	.016	.019	.745	1	.388	1.016
BMI	.059	.060	.944	1	.331	1.060
Geschlecht	-.065	.580	.013	1	.910	.310
Vorliegen DMII	.620	.980	.401	1	.527	1.860
Vorliegen Hyperlipoproteinämie	-1.1311	.807	2.641	1	.104	.270
Länge Stanzzylinder	.185	.531	.122	1	.727	1.204

Das Klassifikationsdiagramm für das Maximalmodell der binär logistischen Regression ist hilfreich für die Analyse der Modellgüte (Abbildung 19). Die auf der Y-Achse aufgetragenen beobachteten Gruppenzugehörigkeiten werden in Abhängigkeit der auf der X-Achse geschätzten Wahrscheinlichkeit dargestellt. Idealerweise sollten möglichst viele Fälle der Kategorie 1 „Ätiologie geklärt“ jenseits des Schwellenwertes 0,5 auf der X-Achse liegen. Die Form der Verteilung der einzelnen Fälle liefert Informationen darüber, wie gut das Modell zu einer der beiden Gruppen zuordnen kann bzw. wie gut die Trennschärfe ist. Ein ideales Modell weist eine Verteilung auf, in der die geschätzten Wahrscheinlichkeiten in der Nähe der Extremwerte 0 und 1 gehäuft sind. Im vorliegenden Fall sind die beobachteten Häufigkeiten der Gruppenzugehörigkeit recht gleichmäßig auf der X-Achse verteilt. Dies deutet darauf hin, dass das Model anhand der gegebenen Prädiktoren das Outcome „Ätiologieklärung“ nicht deutlich klassifizieren kann.

```
                Step number: 1

                Observed Groups and Predicted Probabilities

         4 +                                                                                                  +
           I                                                                                                  I
           I                                                                                                  I
   F       I                                                                                                  I
   R     3 +                             1              1     1                                               +
   E       I                             1              1     1                                               I
   Q       I                             1              1     1                                               I
   U       I                             1              1     1                                               I
   E     2 +         0  1        0 1    0 0      0   1111 1  0  1 1    0 1    1       1                1      +
   N       I         0  1        0 1    0 0      0   1111 1  0  1 1    0 1    1       1                1      I
   C       I         0  1        0 1    0 0      0   1111 1  0  1 1    0 1    1       1                1      I
   Y       I         0  1        0 1    0 0      0   1111 1  0  1 1    0 1    1       1                1      I
         1 + 0       0  0  00000 001000 000 0 1  0 0 000011010 00011101000  1 11  1 1 0        111      0   1   +
           I 0       0  0  00000 001000 000 0 1  0 0 000011010 00011101000  1 11  1 1 0        111      0   1   I
           I 0       0  0  00000 001000 000 0 1  0 0 000011010 00011101000  1 11  1 1 0        111      0   1   I
           I 0       0  0  00000 001000 000 0 1  0 0 000011010 00011101000  1 11  1 1 0        111      0   1   I
   Predicted ---------+---------+---------+---------+---------+---------+---------+---------+---------+----------
     Prob:   0        .1        .2        .3        .4        .5        .6        .7        .8        .9         1
     Group:  00000000000000000000000000000000000000000000000000111111111111111111111111111111111111111111111111111

             Predicted Probability is of Membership for Ätiologie geklärt
             The Cut Value is .50
             Symbols: 0 - Ätiologie weiterhin unklar
                      1 - Ätiologie geklärt
             Each Symbol Represents .25 Cases.
```

Abbildung 19: Klassifikationsdiagramm für Maximalmodell der binär log. Regression

Da eine größere Menge an Prädiktoren in einem Regressionsmodell die Wahrscheinlichkeit verringert, Effekte zu finden, die tatsächlich vorhanden sind, sollte angestrebt werden, Variablen mit eigenständig erklärender Varianz aufzunehmen. Dies kann in einer hierarchischen Modellselektion geschehen. Da die vorliegende Studie explorativ ist, wurde ein reduziertes Modell gerechnet, mit Variablen, die anhand von Vortests (zweiseitig ungepaarter T-Test, Mann-Whitney-U Test, χ^2 Test) als signifikant oder annähernd signifikant identifiziert wurden, um so das Regressionsmodell sparsam zu halten. Hier betrug der Chi-Quadrat Test für den Omnibus Test 5,322 mit 4 Freiheitsgraden und war statistisch nicht signifikant (p=0,255). Im reduzierten Modell konnten daher ebenfalls keine Prädiktoren für die Ätiologieklärung identifiziert werden (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: reduziertes Modell der binär logistischen Regression

Parameter	***Regressions-koeffizient B***	***Standardfehler***	***Wald***	***df***	***Sig.***	***Exp (B)***
AST	.001	.002	.124	1	.725	1.001
ALT	.001	.001	0.347	1	.556	1.001
Quick (%)	.015	.016	.890	1	.449	.182

```
            Step number: 1

            Observed Groups and Predicted Probabilities

       8 +                                                                                  +
         I                                                                                  I
         I                                  1                                               I
F        I                                  1                                               I
R      6 +                                  1 1 0                                           +
E        I                                  1 1 0                                           I
Q        I                                  0 1 0                                           I
U        I                                  0 1 0                                           I
E      4 +                                 0010 0 1   1                                     +
N        I                                 0010 0 1   1                                     I
C        I                                 000010 111 1                                     I
Y        I                                 000010 111 1                                     I
       2 +                           0 1  1 000000 101 1 1  11              1               +
         I                           0 1  1 000000 101 1 1  11              1               I
         I                0         0010001000000000110100 10 01 0 111   0 10         1     1     0          I
         I                0         0010001000000000110100 10 01 0 111   0 10         1     1     0          I
 Predicted ---------+---------+---------+---------+---------+---------+---------+---------+---------+---------
   Prob:   0       .1        .2        .3        .4        .5        .6        .7        .8        .9         1
   Group:  00000000000000000000000000000000000000000000000011111111111111111111111111111111111111111111111111

           Predicted Probability is of Membership for Ätiologie geklärt
           The Cut Value is .50
           Symbols: 0 - Ätiologie weiterhin unklar
                    1 - Ätiologie geklärt
           Each Symbol Represents .5 Cases.
```

Abbildung 20: Klassifikationsdiagramm für reduziertes Modell der binär log. Regression

Das Klassifikationshistogramm der reduzierten binär logistischen Regression (Abbildung 20) illustriert eine Konzentration der beobachteten Gruppenzugehörigkeiten um den Schwellenwert 0,5. Dies weist auf eine schwache Trennschärfe des Modells hin, welches nicht in der Lage ist, Merkmale zu identifizieren, die eine klare Unterscheidung zwischen beiden Gruppen ermöglicht. Dies deutet auf eine geringe Qualität der Prädiktoren oder eine unzureichende Modellspezifikation hin.

Um der Fragestellung bezüglich des Einflusses des Hennes Scores als Prädiktor für die Diagnose einer Autoimmunhepatitis und einer therapeutischen Intervention in Form einer medikamentösen Therapie nachzugehen, wurden zwei zusätzliche binär logistische Regressionen gerechnet. Hier waren die abhängigen Variablen zum einen die Diagnose AIH (Tabelle 16), zum anderen die medikamentöse Therapie (Tabelle 17).

Das erste Modell war insgesamt signifikant (χ^2 (1)=8,863, p=0,003*), allerdings war der Hennes Score >3 als Prädiktor für eine AIH-Diagnose statistisch nicht signifikant (p= 0,998).

Tabelle 16: Binär logistische Regression- Hennes Score als AIH-Prädiktor

Parameter	*Regressions-koeffizient B*	*Standardfeh-ler*	*Wald*	*df*	*Sig.*	*Exp (B)*
Hennes Score >3	20.024	8987,42	.000	1	.998	49706916

Das zweite Modell war ebenfalls statistisch signifikant ($\chi^2(1)=6{,}884$), p=0,009*). Ein Hennes Score von mehr als drei Punkten hängt signifikant mit einer medikamentösen Intervention zusammen (p=0,018*). Die Interpretation von Nagelkerkes R^2 ($R^2=0{,}126$) gemäß Backhaus et al. (2006) zeigte einen kleinen Effekt der Varianzaufklärung.

Tabelle 17: Hennes Score als Prädiktor für therapeutische Intervention

Parameter	*Regressions-koeffizient B*	*Standardfeh-ler*	*Wald*	*df*	*Sig.*	*Exp (B)*
Hennes Score >3	1,617	0,686	5,552	1	**.018**	5,037

Die Leberwerte AST und ALT zeigten zwar keinen signifikanten Vorhersagewert für die Klärung der Ätiologie durch die Leberbiopsie, unterscheiden sich allerdings signifikant zwischen den beiden Gruppen „Ätiologie geklärt“ und „Ätiologie weiterhin unklar“. Es wurde eine ROC-Analyse durchgeführt, mit dem Ziel, einen Cut-Off-Wert für AST und ALT zu berechnen, ab dem sich die Wahrscheinlichkeit der Diagnosestellung durch die Biopsie lohnend erhöht (Abbildung 21). Die ROC-Kurve (siehe Abbildung 21) zeigt das Verhältnis aus Sensitivität und 1-Spezifität von AST und ALT und visualisiert die Fähigkeit der Werte, zwischen „Ätiologie geklärt“ und „Ätiologie ungeklärt" bei Variation der Schwellenwerte zu unterscheiden. Um den optimalen Cut-Off-Wert für AST und ALT zu bestimmen, wurde der Youden Index berechnet. Dieser ist ein diagnostisches Maß für die Beurteilung der Testgüte, mit zunehmendem Youden Index (Maximalwert = 1) verbessert sich das Equilibrium aus Sensitivität und Spezifität, was auf eine optimale Testgüte hinweist.

In die Analyse wurden nur AST und ALT Werte eingeschlossen, die über dem festgelegten ULN der UMG lagen, Patient:innen mit normwertiger AST und ALT aber erhöhten Cholestaseparametern (demnach „erhöhten Leberwerten“) wurden aus der ROC-Analyse exkludiert. Für die

ALT ergab sich der höchste Youden Index bei einem Schwellenwert von 101,5 U/l, wenngleich dieser mit 0,36 nicht sonderlich hoch lag. Bei 101,5 U/l lag eine Sensitivität von 0,735 und eine Spezifität von 0,622 vor (1-Spezifität = 0,378). Die Berechnung für die AST ergab den besten Cut-off-Wert von 81 U/l mit einem Youden-Index von 0.4. Hier lag die Sensitivität bei 0,588 und die Spezifität bei 0,811 (1-Spezifität = 0,189).

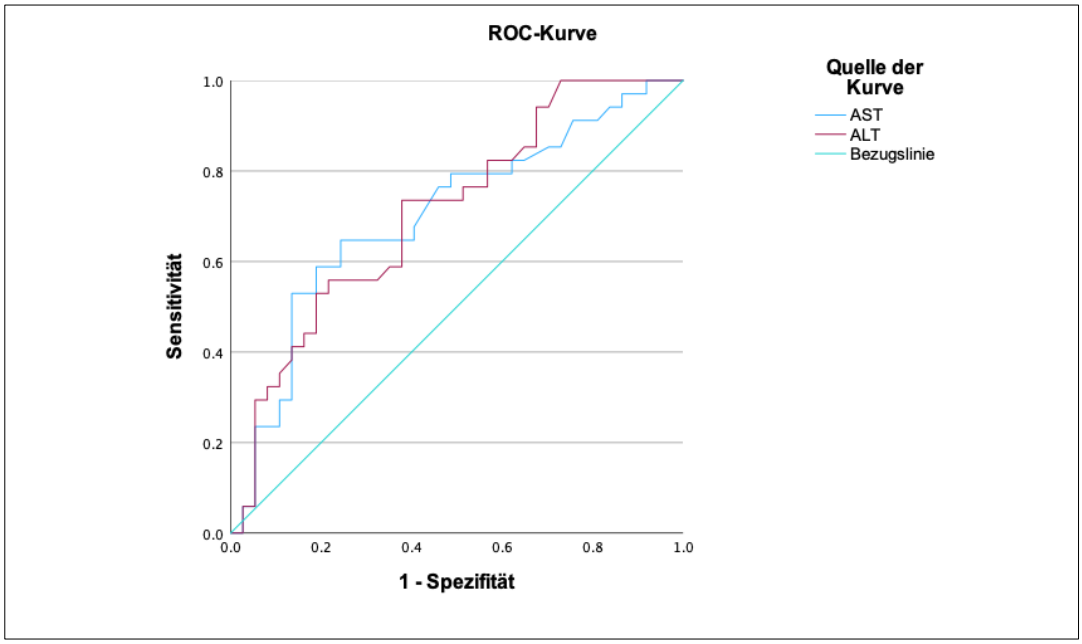

Abbildung 21: ROC-Kurve für die Laborwerte AST und ALT

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es zu evaluieren, inwiefern eine Leberbiopsie bei chronisch unklar erhöhten Leberwerten oder kryptogener Leberzirrhose zur Ätiologieklärung beitragen kann. Es wurde untersucht, ob es möglich ist, anhand klinischer Prädiktoren die Wahrscheinlichkeit der Ätiologieklärung vorherzusagen. Hierfür wurden die klinischen Daten von 84 Patient:innen, bei denen in den Jahren 2015–2021 an der UMG bei oben genannter Konstellation eine Leberbiopsie durchgeführt wurde, retrospektiv ausgewertet, deskriptiv dargestellt und statistisch analysiert.

Bei Patient:innen mit chronisch unklar erhöhten Leberwerten konnte in dem hier vorliegenden Kollektiv in 47,89 % der Fälle die Ätiologie nach Durchführung einer Leberbiopsie geklärt werden. Die am häufigsten gestellten Diagnosen waren Autoimmunhepatitis (35,3 %), gefolgt von DILI (23,53 %) und NAFLD (23,53 %). Diese Daten stehen in Konkordanz mit den Ergebnissen von Heringlake et al. (2009), in der diese ebenfalls retrospektiv die klinischen, laborchemischen und histologischen Daten von 126 Patient:innen mit kryptogener Hepatopathie und erfolgter Leberbiopsie reevaluierten und zu Studienzwecken den internationalen AIH-Score nach Alvarez et al. (1999) anwendeten. Von den dort insgesamt 126 analysierten Fällen wurde in 43 Fällen (34 %) eine seronegative Autoimmunhepatitis (AIH) diagnostiziert, in 22 Fällen (17 %) wurde eine NASH diagnostiziert, während in 19 Fällen (15 %) die Diagnose DILI gestellt wurde. 42 Fälle (33 %) wurden weiterhin als kryptogen eingestuft. Auch rezentere Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen: So zeigten Khalifa et al. (2021) ähnliche Hauptdiagnosen in ihrer Untersuchung von 383 Leberbiopsien bei unklar erhöhten Leberwerten, wenngleich sich hier mehr Patient:innen mit NAFLD oder NASH zeigten (33 %), gefolgt von 10 % AIH und 8 % DILI-Patient:innen. Wie häufig die Ätiologie mit Hilfe einer Leberbiopsie geklärt werden kann, divergiert zwischen Studien ähnlicher Fragestellung. Um einen direkteren Vergleich der Ergebnisse zu ermöglichen, wurden insbesondere Studien mit sehr ähnlichem Studiendesign und Einschlusskriterien gewählt. Dies trifft insbesondere auf Schwake et al. (2003) zu, die retrospektiv eine Kohorte von 100 Patient:innen der hepatologischen Ambulanz eines Universitätsklinikums mit chronisch unklar erhöhten Leberwerten nicht viraler Genese hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit der Leberbiopsie untersuchten. Die Daten wurden unabhängig von zwei Hepatologen ausgewertet und es zeigte sich in 71% bzw. 74 % der Fälle eine Bestätigung oder Präzisierung der Diagnose durch die Leberbiopsie, während in 26% bzw. 29% die zunächst klinisch geformte Diagnose verworfen wurde. Die in dieser Dissertation gezeigte Ätiologieklärungsrate von 47,89 % liegt also noch über dem von Schwake et al. berichteten ca. 30% diagnostischen Zugewinn, wenngleich die Ergebnisse der begrenzten Stichprobe der vorliegenden Arbeit eben-

falls exemplarisch zu verstehen sind. Heringlake et al. (2009) kamen wiederum auf eine Ätiologieklärungsrate von 66,6 %. Khalifa et al. (2021) kamen im Ergebnis zu noch höheren Werten, indem sie in 85 % der Fälle ein histopathologisches Korrelat für die Leberwerterhöhungen nachweisen konnten, woraufhin in 87% der Fälle eine klinische Diagnose gestellte werden konnte (Auswahl: 62 % NAFLD/NASH, 38 % AIH, 8 % DILI). Wichtig hierbei anzumerken ist einerseits, dass die histopathologische Diagnosen unspezifisch waren (die Hauptdiagnosen waren in 25 % chronische Hepatitis, 15 % akute Hepatitis, 10 % normales Parenchym, 9 % zirrhotisches Gewebe) und die klinischen Diagnosen im Anschluss an die Biopsie in einem Komitee aus interventionellem Radiologen, befundendem Hepatopathologen und dem den Patienten betreuenden Kliniker gestellt wurde. Dies unterscheidet sich also deutlich von den in dieser Untersuchung angewandten Methoden, die umfassende präbioptische, noninvasive Methoden voranstellte und die Histologie zur Ätiologieklärung bei persistierender Unklarheit nutzte. Die Histologie ist bei Khalifa et al. letztendlich ein diagnostisches Mittel, um die pathologische Veränderung des Leberparenchyms zu definieren, was in der hier vorliegenden Studie durch noninvasive Techniken zur Bestimmung des Fibrose- oder Steatosegrades geschehen ist, und in Zusammenschau aller Befunde eine Diagnose zu stellen. Letztendlich stellt sie in diesem Fall also keinen wirklichen ätiologischen Zugewinn dar.

Das hier vorliegende Kollektiv ähnelt dem von Khalifa et al. beschriebenen am meisten. In dem hier untersuchten Kollektiv der unklaren Hepatopathien waren die Patient:innen durchschnittlich 48,01 (SD 15,72) Jahre alt und zu 53,5 % weiblich. Khalifa et al. berichten, dass von den 383 Patient:innen 53% weiblich waren und die Patient:innen im Durchschnitt 51 (SD 15,0) Jahre alt und die Leberwerte durchschnittlich ebenfalls um das Fünffache erhöht waren. Ein Hauptunterschied der beiden Studien ist zusätzlich, dass Khalifa et al. zusätzlich transjuguläre Biopsien ausgewertet haben. Dies dürfte allerdings ebenfalls kein Grund für den angegebenen höheren diagnostischen Zugewinn darstellen, so weisen transjuguläre Biopsien Studien zufolge eine Erfolgsrate von 87–97 % auf, mit einer im Vergleich zu perkutanen ultraschallgestützen Biopsien höheren Probenfragmentierungsrate von 13–25 % (Behrens und Ferral 2012). An der UMG wurden die Leberstanzyen histologisch von jeweils einer Person ausgewertet, wohingegen Vergleichsstudien teils mehrere Hepatologen (Schwake et al.) oder spezialisierte Hepatopathologen (Khalifa et al.) mit der Analyse beauftragten, welche sich des Studienkontexts bewusst waren und somit, spekulativ, ausreichend Kapazitäten und Zeit für eine besonders detaillierte Befundung hatten. Wird die Leberprobe hingegen nur von einer Person evaluiert, besteht ein höheres Risiko der Intraobserver-Variabilität bzw. Subjektivität der Einschätzung. Hinzukommend ist zu berücksichtigen, dass die genannten Referenzstudien größere Studienkollektive aufwiesen und durch die Varianzverringerung somit die Wahrscheinlichkeit, Effekte zu finden, steigt.

Es wird also deutlich, dass in mehreren Kollektiven unklarer Hepatopathien die Ursache für die Leberwerterhöhungen seronegative autoimmune Prozesse, metabolische Genesen und Arzneimittelschäden sind.

Die acht Patient:innen (23,53 %), die in der hier vorliegenden Kohorte postbioptisch die Diagnose NAFLD bzw. NASH erhielten, wiesen sonografisch keinen Hinweis auf eine Steatosis auf. Sie lagen grenzwertig unter dem von der WHO definierten BMI für Adipositas 1. Grades, lediglich eine Person wies einen Diabetes Mellitus II auf, sowie eine Person eine Hyperlipoproteinämie. Die klassische Risikokonstellation einer NALFD war somit nicht vollständig erfüllt. In der histopathologischen Untersuchung wurden minimale bis mäßige Steatosegrade beschrieben (in vier Fällen 5%ige Verfettung, einmal 15%ige Verfettung und in drei Fällen 20%ige Verfettung). Wie in der Einleitung erwähnt, ist es sonografisch diffizil, diese Grade an Steatose zu detektieren. Es ist daher nicht verwunderlich, dass diese Patient:innen sonografisch als blande eingestuft wurden. Demnach lässt sich schlussfolgern, dass die Biopsie in diesem Patient:innenkollektiv so lange einen diagnostischen Zugewinn darstellen kann, bis quantitative Ultraschallverfahren zur Detektion minimaler Steatosegrade routinemäßig Einzug in die gastroenterologischen Institute gehalten haben.

Ein weiteres relevantes Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist die Beobachtung, dass insgesamt 28,17 % der Patient:innen mit unklarer Hepatopathie fortgeschrittenen Umbau des Parenchyms aufweisen, davon 16,9 % mittelgradige, 9,86 % hochgradige und 1,41 % zirrhotische Veränderungen. Diese Daten stehen in Einklang mit denen von Skelly et al. (2001). Die Autor:innen berichten, dass in der von ihnen untersuchten Kohorte von leberbiopsierten Patient:innen mit chronisch unklar erhöhten Leberwerten in 20 % der Fälle fibrotischer Umbau gesehen wurde, wobei zusätzlich in 6 % der Fälle eine Zirrhose diagnostiziert wurde. Schwake et al. berichten ebenfalls von 12 % asymptomatischen Patient:innen, die einen fortgeschrittenen histologischen hepatischen Umbau aufwiesen. Wenngleich die hier diagnostizierten Befunde nicht immer in direkter Therapiebedürftigkeit resultierten, so liefern sie doch einen wertvollen Erkenntnisgewinn und Beitrag zum Patient:innenmanagement, in Form von Verordnung von Lifestyle Modifikation und Anberaumung regelmäßiger Kontrollen.

Überdies konnte gezeigt werden, dass in 11,27 % der Fälle aller Patient:innen mit chronisch unklar erhöhten Leberwerten Leberstanzzylinder vorhanden sind, die keine pathologischen Befunde aufweisen. Ein Blick in die Literatur verdeutlicht, dass andere Arbeiten zu ähnlichen Ergebnissen kommen. So berichten Skelly et al. von 6 %, Schwake et al. von 8 bzw. 11 % und Khalifa et al. von 15 % histologisch lebergesunden Patient:innen trotz erhöhter Leberwerte. Die in dieser Studie reproduzierten Werte sind nicht hinreichend durch die bei Normalverteilung

anzunehmenden 2,5 % physiologisch übernormwertigen Leberwerte im Serum zu erklären. Alternativ könnten falsch negative Befunde entweder durch *sampling error,* oder durch mangelhafte technische Durchführung ursächlich sein, da wie eingangs erwähnt eine ausreichende Länge des Stanzzylinders sowie ausreichend viele erfasste Portalfelder von diagnostischer Bedeutsamkeit sind. Mit durchschnittlicher Stanzen-Länge von 2,62 cm liegen diese allerdings deutlich über der empfohlenen Mindestlänge und diese Erklärung erscheint unplausibel. Es erscheint überdies möglich, dass die Leberwerterhöhungen durch primär nicht-hepatische Erkrankungen, wie beispielsweise Kollagenosen oder Myopathien, entstanden sind. Ein statistischer Vergleich von AST und ALT zwischen den Patient:innen mit blander Histologie und derer, bei denen die Histologie die Ätiologie klären konnte, zeigt signifikant niedrigere ALT-Werte in der ersten Gruppe (p=0,012).

Im Rahmen dieser Studie wurden außerdem die Leberbiopsien von 13 Patient:innen mit kryptogener Zirrhose ausgewertet und der Anteil der Ätiologieklärung untersucht. Bei 30,7 % (n=4) konnte die Biopsie in Zusammenschau mit klinischen Befunden die Ursache der Zirrhose klären. Von den vier Fällen wiesen drei eine nutritiv toxische Zirrhose auf, ein Patient wies im Rahmen seiner kardialen Vorerkrankung eine stauungsbedingte Fibrose auf. In einem Fall zeigte die Stanze einen Normalbefund, in acht Fällen ging die Ursache der Zirrhose aus der Probe nicht hervor. Im Vergleich zu den Patient:innen mit unklarer Leberwerterhöhung waren sie durchschnittlich sieben Jahre älter und wiesen einen höheren BMI auf. Der Anteil an Frauen überwog (53,85 %) und 38,46 % wiesen einen DM II auf. Hinsichtlich der Leberwerterhöhung zeigte sich, dass bei den kryptogenen Zirrhosen ebenfalls deutlich niedrige Enzymkonzentrationen für AST und ALT gemessen wurden, dafür aber deutlich erhöhte AP und GGT-Werte. Der Quick Wert zeigte sich erwartungsgemäß verringert. Hinsichtlich der Tatsache, dass die Hauptätiologie in diesem Kollektiv metabolisch-toxischen Ursprungs war, kommt der Alkoholanamnese besondere Bedeutung zu. Angesichts der Tatsache, dass sich dieser vor der Biopsie nicht immer hinreichend eruieren lässt, bzw. dieser durch Patient:innen geleugnet oder verharmlost werden kann, können anonyme, standardisierte Fragebögen oder konsiliarische psychiatrische Evaluierungen weiterhelfen und diese Subgruppe womöglich vermehrt ausschließen. Betrachtet man die Häufigkeiten, mit denen es anderen Studien gelang, die Ätiologie bei kryptogenen Zirrhosen zu bestimmen, liegen die hier berichteten 30,7 % am unteren Ende des Spektrums und stimmen am ehesten mit denen von Tardu et al. (2015) überein. Diese werteten die prä- und postoperativen Daten von 117 lebertransplantierter Patient:innen mit Z.n kryptogener Zirrhose aus, mit besonderem Augenmerk auf die histologische Evaluation der explantierten Leber. In 42 % konnte eine Ätiologie gefunden werden, wobei auch hier NAFLD (17,9 %) und NASH (7,69 %) überwogen. Auffällig in dieser Studie war der mit 46 % überdurchschnittlich

hohe Anteil an Patient:innen mit DM II, ähnlich den in dieser Arbeit berichteten 38,46 %. Marmur et al. (2010) kamen bei ähnlicher Fragestellung zu dem Schluss, dass in 51 % der Fälle nach sorgfältiger Reevaluation der klinischen und histologischen Daten von 39 prätransplantat-Patient:innen mit kryptogener Zirrhose eine zugrunde liegende Ätiologie gefunden werden konnte, wobei sie ausführten, dass NAFLD und NASH mit 44 % ein häufiges Merkmal bei Patient:innen mit kryptogener Zirrhose seien und schließen sich so einer Reihe von Studien an, die NAFLD und NASH als Hauptätiologie von kryptogenen Zirrhosen postulieren, viele davon auf Grund des Verlaufs nach orthotoper Lebertransplantation (OLT) (Sutedja et al. 2004) oder aufgrund epidemiologischer Daten (Poonawala 2000). Am oberen Ende des Spektrums, mit 85 % Ätiologieklärungsrate, liegen die Daten von Ayata et al. (2002). Auch hier wurden die klinischen Daten in Kombination mit der Leberhistologie von 27 bei kryptogener Zirrhose lebertransplantierter Patient:innen ausgewertet. Den Hauptunterschied zu Vergleichsstudien sahen die Autor:innen darin, dass hier die gesamte explantierte Nativleber untersucht werden konnte, um den *sampling error* möglichst gering zu halten, sowie die Expertise zweier spezialisierter Patholog:innen eines Zentrums für Lebertransplantationen. Als vorherrschende Ursachen zeigten sich NASH (33 %) und autoimmune Genesen (22 %). Ebenfalls hoch liegen die Ergebnisse von Duclos-Vallee et al. (2005), die nach sorgfältiger Bewertung klinischer, immunologischer und histologischer Daten der Vor- und Nachtransplantationszeiträume von 26 Patient:innen mit kryptogener Zirrhose in 77 % eine Ätiologie bestimmen konnten, wobei autoimmune Genesen mit 54 % am häufigsten waren. Hier ist anzumerken, dass hier auch der post-OLT-Verlauf als diagnostisches Mittel benutzt wurde, da bekannt ist, dass zugrunde liegende Krankheiten nach OLT reaktiviert werden können. Dies erschwert den Vergleich. Die Daten der hier vorliegenden Arbeit lassen sich also auf Grund des Studiendesigns gut in die Arbeiten von Tardu et al. und Marmur et al. einordnen, weniger in die von Ayata et al. und Duclos-Vallee et al. Warum der diagnostische Zugewinn in der hier untersuchten Kohorte dennoch niedriger ist, lässt sich nicht abschließend sagen, es lassen sich jedoch folgende Vermutungen aufstellen: Zum einen lässt die hier vorliegende kleine Stichprobengröße begrenzte Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu, da es bei kleinen Stichproben zu Verzerrungen, Verringerung statistischer Power und erhöhter Anfälligkeit für Fehler erster und zweiter Art kommen kann. Zudem wurde in den Vergleichsarbeiten nicht detailliert ausgeführt, welche Selektion in Bezug auf die eingeschlossenen Patient:innen stattgefunden hat, gerade vor dem Hintergrund der in der hier durchgeführten Studie erfolgten intensiven präbioptischen nichtinvasiven Diagnostik, was in vielen Fällen bereits zur Ätiologieklärung geführt hat. Insbesondere was Prätransplantat-Sonografien angeht, ist in Vergleichsarbeiten nicht sicher auszuschließen, dass Patient:innen mit Steatosezeichen retrospektiv

als NAFLD/NASH eingruppiert wurden. Auffällig ist allerdings, dass in beiden direkten Vergleichsstudien die Patient:innen normalgewichtig waren (durchschnittlich 24,21 kg/m² bei Tardu et al. und 24,5 kg/m² bei Marmur et al.), allerdings in beiden Kohorten eine hohe Prävalenz an DM II verzeichnet wurde (46,2 % bei Tardu et al. und 26 % bei Marmur et al.). In der hier untersuchten Kohorte wiesen die drei Patient:innen mit der Diagnose nutritiv toxische Leberzirrhose einen durchschnittlichen BMI von 29,17 kg/m² auf, zwei einen DM II, keiner eine Hyperlipoproteinämie, zwei Personen waren männlich. Die Risikofaktoren für das Vorliegen einer NASH waren also durchaus erfüllt. Alle drei wiesen einen Hennes Score von vier Punkten auf, mit erhöhten ANA-Titern von zweimal 1:100 und 1:320. Keiner der Patient:innen wies präbioptisch Steatosezeichen auf. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse bezüglich der kryptogenen Zirrhosen konkordant mit den Beobachtungen vorangegangener Studien mit ähnlicher Fragestellung sind. Wenngleich die Leberbiopsie in dem hier vorliegenden Kollektiv nicht mehrheitlich die Ätiologie klären konnte, so decken sich die gefundenen Diagnosen mit denen der Literatur.

Diese Untersuchung umfasste außerdem eine Prüfung der Komplikationsraten nach Leberbiopsie. Sowohl für Kategorie II als auch für Kategorie III wurde das Auftreten von Komplikationen erfasst, welche für Kategorie II insgesamt bei 6,4% der 250 untersuchten Patient:innen und in Kategorie III bei 3,57 % der 84 Patient:innen auftraten. In Kategorie II wurden zwei Fälle von Analgetika-bedürftigen Schmerzen verzeichnet (0,8 %), welche in Anlehnung an die Unterteilung in *major* und *minor complications* der Metaanalyse von Tian et. al 2020 als *major complication* gewertet werden kann und minimal über der von Tian et al. berichteten 0,5 % Prävalenzrate liegt. In Kategorie III kam es in einem Fall zu einer *major complication* mit ebenfalls Analgetika-bedürftigen Schmerzen, hier liegt die Rate bei 1,19 %. Dieser Wert ist jedoch eingeschränkt verwertbar, da die Schmerzen nach notwendiger Zweitpunktion bei initialer Inspiration erfolgten. Insgesamt lässt sich festhalten, dass die ultraschallgestützte Leberpunktion ein sicheres Verfahren ist, deren Komplikationsraten sich mit denen in einer großen Metaanalyse angegebenen Werten deckt.

Essenzieller Teil der Entscheidungsfindung zur Durchführung einer Leberbiopsie vor dem Hintergrund der Komplikationen sollte die therapeutische Konsequenz für Patient:innen sein. Eine zentrale Fragestellung dieser Dissertation war, ob die Leberbiopsie die potenziellen Risiken in Bezug zur Ätiologieklärung wert ist und inwiefern sich dadurch das Patient:innenmanagement ändert. Es konnte gezeigt werden, dass sich in der Kohorte der unklaren Hepatopathien als häufigste therapeutische Konsequenz eine medikamentöse Intervention, hauptsächlich mit Prednisolon zeigte. Dies ist auf den großen Anteil der AIH-Diagnosen zurückzuführen. Eine

wertvolle Erkenntnis ist also, dass in ca. 30% der Fälle, bei denen die Biopsie zur Ätiologieklärung beitragen konnte, Patient:innen eine immunsuppressive Therapie erhielten, die sie ohne Leberbiopsie nicht erhalten hätten. So kann der Progress zu Fibrosierung und konsekutiven Langzeitschäden bei fortschreitender Entzündung unterbunden werden, da gezeigt werden konnte, dass Remissionsraten von 85% durch eine Corticosteroid Therapie (mit oder ohne Azathioprin) erreicht werden können (Heneghan et al. 2013). Auch die anderweitig als Folge der Biopsie resultierenden Maßnahmen wie in ca. 14 % Lifestyle Modifikation, 7 % Anpassung oder Absetzen bestehender Medikamente oder weitere Intervention im Sinne von ERCP oder MRCP (5,6 %) zeigen, dass die Leberbiopsie bei chronisch unklar erhöhten Leberwerten in der Mehrheit der Fälle (57,74%) eine direkte Konsequenz für das Patient:innenmanagements hatte. Die mit der binär logistischen Regression untersuchte Hypothese, ob ein Hennes Score von über drei Punkten prädiktiv für eine medikamentöse Intervention sei, konnte bestätigt werden. Obwohl ein Hennes von über drei Punkten signifikant mit einer medikamentösen Intervention verbunden ist, erklärt er nur einen kleinen Teil der Variation bei Entscheidungen für medikamentöse Therapien. Dies wird anhand von Nagelkerkes R^2 (0,126) und des Standardfehlers (0,686) ersichtlich. Eine höhere Standardfehlerzahl weist darauf hin, dass die Schätzung des Regressionskoeffizienten (geschätzte Veränderung zwischen der unabhängigen Variable „Hennes Score“ und der abhängigen Variable „Wahrscheinlichkeit der medikamentösen Intervention“) weniger präzise ist. Es gibt also eine größere Ungewissheit darüber, wie repräsentativ der geschätzte Koeffizient für den tatsächlichen Zusammenhang zwischen dem Hennes Score >3 und der Wahrscheinlichkeit der medikamentösen Intervention ist. Diese Ergebnisse legen also zusammenfassend nahe, dass andere Variablen wahrscheinlich einen Einfluss auf die Entscheidungsfindung für medikamentöse Therapien haben, die nicht im Modell berücksichtig wurden und z.B. auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass ein Großteil der Patient:innen des untersuchten Kollektivs einen Score von über drei Punkten aufwiesen, welche schlussendlich mit verschiedenen Krankheitsentitäten diagnostiziert wurden, mit anschließend unterschiedlichen bzw. ausbleibenden Therapieoptionen.

Um die eingangs gestellte Frage zu beantworten, ob es klinische Prädiktoren gibt, die die Wahrscheinlichkeit der Ätiologieklärung vorhersagen können, wurde eine binär logistische Regression durchgeführt. Nach aktueller Wissenslage ist dies bisher in keiner Studie mit ähnlicher Fragestellung durchgeführt worden, sodass keine Referenzen vorliegen. Ansatzweise vergleichbar ist die Untersuchung von Khalifa et al., welche den prädiktiven Einfluss einzelner Leberwerte bzw. Enzymmuster (hepatisch, cholestatisch, gemischt) auf die endgültige Diagnose prüften, mit dem Ergebnis, dass weder einzelne Leberwerte noch spezifische Leberwertmuster prädiktiv

für spezifische Lebererkrankungen sind. Der hier durchgeführte statistische Vergleich auf Gruppenunterschiede der zwei Gruppen „Ätiologie geklärt“ und „Ätiologie weiterhin unklar“ ergab für die unklaren Hepatopathien lediglich signifikante Unterschiede bezüglich der Erhöhung von AST und ALT. In der Gruppe „Ätiologie geklärt“ war die Leberwerterhöhung also signifikant deutlicher ausgeprägt, mit Hilfe einer ROC-Analyse wurde versucht cut-off Werte zu etablieren. Bei den kryptogenen Zirrhosen zeigte sich ein grenzwertiger, wenngleich nicht signifikanter, Unterschied beim Quick Wert. Die Regressionsanalyse zeigte, dass keine der hier gewählten klinischen Parameter einen prädiktiven Einfluss auf die Ätiologieklärung haben. Diese Beobachtung könnte auf einige mögliche Ursachen zurückzuführen sein: Ein Problem scheint die Heterogenität der Diagnosegruppen der Gruppe „Ätiologie geklärt“ hinsichtlich ihrer spezifischen Enzymkonstellation zu sein. So ist bekannt, dass trotz klinischer Heterogenität sich die AIH typischerweise mit deutlich erhöhten Transaminasen zeigt (Terziroli Beretta-Piccoli et al. 2022), eine NAFLD hingegen normwertige oder lediglich leicht erhöhte Enzymwerte im Serum aufweisen kann (Roeb et al. 2015). Dies zeigte sich auch in dieser Kohorte. Diese Streuung gestaltete sich in der statistischen Berechnung als herausfordernd. Fasst man die unterschiedlich hohen Mittelwerte und Varianzen der einzelnen Laborwerte der verschiedenen Diagnosegruppen in einer Gruppe („Ätiologie geklärt“) zusammen, so wird der Gesamtunterschied zur Gruppe „Ätiologie ungeklärt“ deutlich verringert und die Werte können nicht als Prädiktoren fungieren. Es gilt also spezifischere Prädiktoren zu etablieren, welche charakteristisch für die jeweilige Diagnosegruppe ist. Aktuellen Studien zufolge erweist sich beispielsweise Cytokeratin-18, ein Intermediärfilament der Leber, welches durch NASH induzierte Apoptose von Hepatozyten durch aktivierte Caspasen gespalten wird und daraufhin ins Serum gelangt, als vielversprechender nichtinvasiver Prädiktor für die Diagnose einer NASH (Feldstein et al. 2009). Eine Überlegung für zukünftige Studien, die sich einer ähnlichen Fragestellung annehmen, könnte auch sein, den Ansatz umzukehren und Marker zu etablieren, die beispielsweise immer in der Gruppe „Ätiologie ungeklärt“ vorliegen könnten. Eine weitere Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss des Hennes Scores auf eine AIH-Diagnose zu untersuchen. Dies war statistisch nicht signifikant. Eine mögliche Erklärung hierfür ist zum einen die mangelnde Spezifität der Variable, mutmaßlich da der Großteil der hier untersuchten Patient:innen einen Hennes Score von mehr als drei Punkten aufwiesen und nicht alle davon eine AIH-Diagnose erhielten. Zum anderen ist zu bedenken, dass eine Nicht-Signifikanz nicht unbedingt bedeutet, dass ein Prädiktor keinen Einfluss hat, sondern dass das Modell und die Daten möglicherweise nicht ausreichen, um einen Einfluss nachzuweisen. Eine Erweiterung des Modells um zusätzliche Prädiktoren und Anpassung der Stichprobengröße sollte erfolgen.

In einem weiteren Teil dieser Arbeit wurde mittels einer ROC-Analyse die Beziehung zwischen den Leberwerten AST und ALT und der Ätiologieklärung untersucht und versucht, einen optimalen Cut-Off-Wert zu etablieren. Im Hinblick auf die Leberbiopsie als Screening Test wäre idealerweise eine hohe Sensitivität und hohe Spezifität wünschenswert. Die klinischen Daten von AST und ALT zeigen jedoch, dass in der Praxis ein Kompromiss aus beiden gefunden werden muss. Hierfür müssen zum einen die Prätestwahrscheinlichkeit, als auch die Verfügbarkeit wirksamer Therapieoptionen berücksichtigt werden. Existieren diese, würde man sich eher für eine hohe Sensitivität und niedrigere Spezifität entscheiden, um möglichst viele Patient:innen als richtig krank zu identifizieren und diesen eine Therapie zukommen zu lassen. Hat man es allerdings mit einem Hochrisikokollektiv zu tun, wäre eine hohe Spezifität von Vorteil, um möglichst viele falsch negative Fälle auszuschließen. Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen scheint es ratsam, eine höhere Sensitivität des Cut-Off-Wertes für AST und ALT anzunehmen und dafür eine geringe Spezifität, da in dem vorliegenden Kollektiv gezeigt werden konnte, dass sich in 57,74 % der Patient:innen der Kohorte „präbioptisch unklare Hepatopathie“ postbioptisch eine Konsequenz im Patient:innenmanagements ergab, wovon in ca. 30 % eine immunsuppressive Therapie eingeleitet wurde, also durchaus einem beträchtlichen Teil eine wirksame Therapie zukam. Ein Versuch, den idealen Cut-Off-Wert zu identifizieren, wurde mit Hilfe der Berechnung des Youden Index durchgeführt. Die hierbei resultierenden AST und ALT Cut-Off-Werte weisen eine mäßige Sensitivität auf. Problematisch bei dieser Untersuchung war die immense Streuung der Leberwerte der einzelnen Patient:innen, welche wieder auf die Heterogenität der zugrunde liegenden Ätiologien zurückzuführen ist. Das Spektrum für die ALT Werte reichte beispielsweise von 45,0 U/l bis 2763,0 U/l. Die Streuung der Daten erschwert eine eindeutige Klassifikation zwischen der Ätiologieklärung und Identifikation eines Schwellenwertes. In Anbetracht dessen wäre es für künftige Untersuchungen förderlich, diese Streuung zu minimieren, beispielsweise indem Subgruppen exploriert werden oder geeignete statistische Verfahren für die Modellierung eines Cut-off-Wertes ermitteln werden.

Es wurden weitere Limitationen dieser Arbeit ersichtlich. Die Daten wurden ausschließlich an der UMG erhoben, die Ergebnisse der spezifischen Patient:innenpopulation sind also monozentrisch. Außerdem liegt hier eine vergleichsweise kleine Stichprobe für die Datenanalyse vor, was zu statistischen Einschränkungen führen und die Zuverlässigkeit bestimmter Schlussfolgerungen beeinflussen kann. Beide Aspekte resultieren also in einer eingeschränkten externen Validierung. Positiv hervorzuheben ist jedoch der lange Beobachtungszeitraum von sieben Jahren, welcher ermöglichte, Entwicklungen und Veränderung im Laufe der Zeit zu verfolgen.

Ein Ansatz dieser Studie war der statistische Vergleich zwischen den Gruppen „geklärt“ und „ungeklärt“ mit der Hypothese, es gebe signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, anhand derer man klinisch festlegen könnte, bei welchen Patient:innen eine Leberbiopsie sinnvoll sei. So unterschieden sich die Höhe der Enzyme AST und ALT zwar signifikant zwischen den Gruppen, ein wirklich klinisch nutzbarer Cut-Off-Wert ließ sich allerdings nicht ermitteln. Auch die binär logistische Regression zeigte keine guten Prädiktoren. Wurde auf die einzelnen statistischen Gründe hierfür und Vorschläge für künftige Ansätze bereits weiter oben eingegangen, so lässt sich folgendes zentrales Problem dieser Arbeit und wahrscheinlich auch der hier aufgeführten Vergleichsarbeiten etablieren: Der Ansatz, eine Gruppendualität („geklärt“ und „ungeklärt“) zu wählen und die beiden miteinander zu vergleichen, impliziert für die jeweilige Gruppe eine Fusion an Daten verschiedener Krankheiten mit unterschiedlichen Pathogenesen, klinischen Erscheinungsbildern und konstruierten Mittelwerten, die es so gar nicht gibt. Ein Vergleich der beiden Gruppen ist also wenig relevant für das Patient:innenmanagement. Dieser Ansatz ist für künftige Studien daher fragwürdig. Vielmehr sollte ein besonderer Fokus auf die Anamnese gelegt werden und diese, wenn nötig und möglich, nachträglich erneut erhoben werden, um somit womöglich den Anteil an nutritiv toxischen Genesen zu verringern. Angelehnt an das Studiendesign von Heringlake et al. und auf Basis der Ergebnisse der hier vorliegenden Studie ist in Erwägung zu ziehen bei allen Patient:innen mit unklarer Hepatopathie den internationalen IAHG-Score nach Alvarez et al. (1999) anzuwenden. Die Befundung durch mehr als einen Pathologen bzw. eine Pathologin oder die Entnahme einer weiteren Biopsie bei inkonklusivem Ergebnis wäre vor den theoretischen Limitationen der Leberbiopsie wünschenswert, ist aber wohl Studienzwecken vorbehalten. Es bleibt abzuwarten, wann molekulargenetische Verfahren routinemäßigeren Einzug in den klinischen Alltag halten werden, aber solange diese nicht kosteneffizient gestaltet werden können, bleibt auch dies weiteren Studien zu diesem Thema vorbehalten.

Unter Berücksichtigung all dieser Schlussfolgerungen lässt sich festhalten, dass unklare Hepatopathien trotz Leberbiopsie eine bis dato nicht vollständig erforschte Gruppe heterogener Krankheitsentitäten sind. Die Diagnosen vorangegangener Untersuchungen zu dem Thema wurden reproduziert und bei knapp der Hälfte der Patient:innen konnte die Ätiologie geklärt werden, wenngleich sich nach den hier durchgeführten Analysen nicht abschließend sagen lässt, für welche Patient:innen mit unklarer Hepatopathie die Biopsie am besten geeignet ist. Die Biopsie bleibt aktuell, vor allem vor dem Hintergrund der erfolgten therapeutischen Konsequenzen weiterhin relevant. Die Beantwortung der Frage nach dem Stellenwert der Leberbiopsie bei unklar erhöhten Leberwerten sollte allerdings in Anbetracht der Tatsache der sich wandelnden Indikationsstellung erfolgen, denn die Beschaffenheit des Kollektivs „unklarer Hepatopathien“

wird sich verändern. Angesichts der sich stetig entwickelnden nichtinvasiven bildgebenden Verfahren für die Darstellung der (pathologischen) Beschaffenheit von Gewebe ist denkbar, dass durch die bessere Erkennung von NAFLD oder NASH-Patient:innen ein Teil der unklaren Hepatopathien wegfallen werden. Dies wäre auch für den beachtlichen Anteil der hier durch die Biopsie identifizierten NAFLD Patient:innen, die sonografisch keine Steatose aufwiesen und nicht der klassischen NAFLD Risikokonstellation entsprachen, denkbar. Zudem wird das wachsende Verständnis von Pathophysiologie bis dato unzureichend erklärter Krankheiten wie AIH oder NASH wahrscheinlich in neuen serologischen Markern zur Diagnostik resultieren und ein weiterer Anteil gegenwärtiger kryptogener Hepatopathien wäre erklärt. Dann wird interessant sein zu sehen, welchen Anteil die Biopsie an der Ätiologieklärung haben wird. Hier ist denkbar, dass die zunehmende Verfügbarkeit molekulargenetischer Testverfahren (wie beispielsweise WES) den Anteil bisher weiterhin als unklar klassifizierter Hepatopathien reduzieren wird, wie es bereits in Studien gezeigt werden konnte (Hakim et al. 2019).

Abschließend lässt sich auf der Grundlage der hier vorgestellten Ergebnisse folgende klinische Anwendung skizzieren: Patient:innen mit unklarer Hepatopathie sollten über die Datenlage aufgeklärt werden, dass die Biopsie ein risikoarmes Verfahren ist, welches auf der Grundlage mehrerer Studien in der Mehrzahl, auf Basis der hier vorliegenden Studie in etwas weniger als der Hälfte der Fälle, zur Diagnose führen kann, es aber anhand dieser Studie keine Prädiktoren gibt, anhand derer die Wahrscheinlichkeit zur Ätiologieklärung vorhergesagt werden kann. Zudem zeigt sich in 10-15 % der Fälle physiologisches Parenchym trotz erhöhter Leberwerte. So kann im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung individuell die Indikation zur Biopsie bei unklarer Hepatopathie gestellt werden.

Insgesamt trägt die vorliegende Arbeit zu einem besseren Verständnis des klinischen Managements von Patient:innen mit chronisch unklar erhöhten Leberwerten und kryptogener Leberzirrhose bei.

5 Zusammenfassung

Erhöhte Leberwerte sind mit einer Prävalenz von ca. 10 % ein häufiges klinisches Phänomen, hinsichtlich dessen es aufgrund mannigfaltiger zugrunde liegender Krankheitsentitäten sorgfältiger Abklärung bedarf, um eine rechtzeitige therapeutische Intervention zu ermöglichen und so den Progress fortgeschrittener Fibrosierung aufzuhalten. Fortschritte auf dem Gebiet der serologischen Erkennung viraler und autoimmuner Krankheitsentitäten, verfeinerte Bildgebung zur Fibrose-Detektion und die Möglichkeit der genetischen Testung haben die Leberbiopsie bei vielen Indikationen entbehrlich gemacht. Dennoch kommen Studien immer wieder zu dem Ergebnis, dass die Biopsie im Kontext unklarer Hepatopathien diagnostische Wertigkeit besitzt. Gerade vor dem Hintergrund von *sampling error*, postpunktionellen Komplikationen und Kosten gilt es jedoch sorgfältig abzuwägen, ob eine Biopsie indiziert ist.

In der hier vorliegenden Dissertation wurden retrospektiv die klinischen, serologischen, bildgebenden und histopathologischen Daten von 84 Patient:innen, welche im Zeitraum von 2015–2021 an der UMG bei chronisch unklarer Leberwerterhöhung oder kryptogener Leberzirrhose biopsiert wurden, ausgewertet, mit dem Ziel, den Anteil an Ätiologie-Klärungen und die zugrunde liegenden Diagnosen zu untersuchen. Außerdem wurde anhand einer binär logistischen Regression überprüft, ob es klinische Prädiktoren gibt, welche das Outcome Ätiologieklärung vorhersagen können. Eine Leberbiopsie konnte in der vorliegenden Kohorte in etwas weniger als der Hälfte der Fälle zur Ätiologieklärung beitragen (unklare Hepatopathien 47,89 %, kryptogene Zirrhosen 30,7 %). Die Hauptdiagnosen waren autoimmuner Genese und nutritiv toxischer Natur, was sich mit den Ergebnissen rezenter Studien zum selben Thema deckt, wenngleich die Häufigkeit, mit der die Ätiologie geklärt werden konnte, niedriger ist als in Vergleichsstudien. Ferner ergab die Datenauswertung, dass 28,17% der unklaren Hepatopathien fortgeschrittenen Umbau des Parenchyms zeigen, und wiederum 11,27 % der Patient:innen mit chronisch erhöhten Leberwerten normales Leberparenchym aufweisen. In der Gruppe der unklaren Hepatopathien mit geklärter Ätiologie post punctionem (47,89 %) hatte die Biopsie in 57,74 % der Fälle Auswirkungen auf das therapeutische Management der Patient:innen, die am häufigsten verordnete Maßnahme war eine immunsuppressive Therapie, gefolgt von Lifestylemodifikation. Die in dieser Studie untersuchten klinischen Daten hatten keinen prädiktiven Wert auf das Outcome der Ätiologieklärung, was zum einen an der Heterogenität der postpunktionellen Diagnosegruppen liegen kann, zum anderen an der mangelnden Spezifität der Prädiktoren für bestimmte Diagnosen.

In Zusammenschau von Ätiologieklärungsrate, therapeutischen Konsequenzen und Komplikationsraten innerhalb der etablierten Referenzwerte lässt sich festhalten, dass die Invasivität einer Leberbiopsie zur Diagnosefindung bei chronisch unklar erhöhten Leberwerten gerechtfertigt ist.

6 Anhang

6.1 Antrag auf hepatopathologische Begutachtung

Prof. Dr. med. P. Ströbel	INSTITUT FÜR PATHOLOGIE
Tel.: 0551/39-62487, Fax: 0551/39-68627	Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN UMG
LeberZentrum Göttingen LZG

Antrag auf hepatopathologische Begutachtung

Patientendaten (Patientenaufkleber)

_____
Name, Vorname

_____
Adresse

_____
Geburtsdatum

Station: _____

Auftraggeber / Paxisstempel

Ambulant: ☐ (Bitte Überweisung beifügen!) Stationär: ☐ Privat: ☐ (Bitte Adresse angeben)

☐ Elektronische Anforderung

Klinische Diagnose und Fragestellung:

Anamnese/Verlauf/Vorerkrankungen

Medikation: _____

Alkohol: _____ BMI: _____ Diabetes: ☐ nein ☐ ja, seit: _____

Laborbefunde

GOT: _____ GPT: _____ γGT: _____ AP: _____ Bilirubin: ____

HBV: _____ HCV: _____

Sonstige Virusmarker
(HAV, HDV, HEV, HIV, EBV, CMV, etc.)

Autoantikörper
(Titer bitte vollständig angeben!):

Sonstige Serumbefunde
(AFP, CHE, Immunglobuline, Ferritin, Fe, Coeruloplasmin):

☐ **Transplantatleber**

_____
Tx-Datum

_____
(Zuständiger Arzt)

_____
Telefon/Pieper

_____
Datum, Unterschrift

QMH Pathologie/06.1.01.02-FB Antrag hepatopath. Begutachtung Rev 4

Abbildung 22: UMG-interner Begleitschein für Leberbiopsiepräparate

6.2 AUDIT-Score

AUDIT-Fragebogen
Auswertungsschema

Ein Glas Alkohol entspricht:

0,33 Liter Bier
0,25 Liter Wein oder Sekt
0,02 Liter Spirituosen

a) Wie oft trinken Sie Alkohol?

0 Nie **1** Etwa 1 mal pro Monat **2** 2-4 mal pro Monat **3** 2-3 mal pro Woche **4** 4 mal oder öfter pro Woche

b) Wenn Sie an einem Tag Alkohol trinken, wie viel alkoholhaltige Getränke trinken Sie dann typischerweise?

0 1 oder 2 **1** 3 oder 4 **2** 5 oder 6 **3** 7 oder 8 **4** 10 oder mehr

	Nie	Seltener als einmal pro Monat	Einmal im Monat	Einmal pro Woche	Täglich oder fast täglich
c) Wie oft haben Sie an einem Tag mehr als 6 alkoholische Getränke getrunken?	0	1	2	3	4
d) Wie oft haben Sie im letzten Jahr festgestellt, dass Sie mehr getrunken haben, als Sie eigentlich wollten?	0	1	2	3	4
e) Wie oft haben Sie im letzten Jahr im Zusammenhang mit dem Alkoholtrinken eine Aufgabe nicht erledigt, die man eigentlich von Ihnen erwartet hatte?	0	1	2	3	4
f) Wie oft haben Sie im letzten Jahr morgens Alkohol getrunken, um in Schwung zu kommen?	0	1	2	3	4
g) Wie oft fühlten Sie sich im letzten Jahr schuldig oder hatten ein schlechtes Gewissen aufgrund Ihres Alkoholtrinkens ?	0	1	2	3	4
h) Wie oft im letzten Jahr waren Sie aufgrund des Alkoholtrinkens nicht in der Lage, sich an Ereignisse der letzten Nacht zu erinnern?	0	1	2	3	4

	Nein	Ja, aber nicht im letzten Jahr	Ja, im letzten Jahr
i) Wurden Sie oder jemand anders schon einmal verletzt, weil Sie Alkohol getrunken hatten?	0	2	4
j) Hat sich schon einmal ein Verwandter, ein Freund, ein Arzt oder jemand anders über Ihr Alkoholtrinken Sorgen gemacht oder Ihnen vorgeschlagen, weniger zu trinken ?	0	2	4

Auswertung: **a.) + b.) +c.) + d.) + e.) + f.) + g.) + h.) + i.) + j.) = GESAMTSCORE**

Verdacht auf alkoholbezogene Störung bei einem Scorewert ab 8
Mit höherem Scorewert steigt Wahrscheinlichkeit der Abhängigkeit, kritischer Wert. 15 - 20

© Suchtforschungsverbund BadenWürttemberg, UKL Freiburg

Abbildung 23: «Alcohol Use Disorders Identification Test», standardisierter Fragebogen der WHO zur Erkennung kritischen Alkoholkonsums

Aus: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/AlkAuditAuswertung.pdf, aufgerufen am Freitag, 23.9.22 um 18.43 Uhr

7 Literaturverzeichnis

Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, et al. (2012): Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). J Hepatol 57, 675–688, S.22

Aisyah DN, Shallcross L, Hully AJ, O'Brien A, Hayward A (2018): Assessing hepatitis C spontaneous clearance and understanding associated factors-A systematic review and meta-analysis. J Viral Hepat 25, 680–698, S.11

Alberti A, Chemello L, Benvegnù L (1999): Natural history of hepatitis C. J Hepatol 31, 17–24, S.11

Alkhouri N, McCullough AJ (2012): Noninvasive Diagnosis of NASH and Liver Fibrosis Within the Spectrum of NAFLD. Gastroenterol Hepatol 8, 661–668, S.21

Allan R, Thoirs K, Phillips M (2010): Accuracy of ultrasound to identify chronic liver disease. World J Gastroenterol WJG 16, 3510–3520, S.14

Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH (1977): The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification. Bull World Health Organ 55, 521–540, S.3

Aragon G, Younossi ZM (2010): When and how to evaluate mildly elevated liver enzymes in apparently healthy patients. Cleve Clin J Med 77, 195–204, S.10

Arndt V, Brenner H, Rothenbacher D, Zschenderlein B, Fraisse E, Fliedner TM (1998): Elevated liver enzyme activity in construction workers: prevalence and impact on early retirement and all-cause mortality. Int Arch Occup Environ Health 71, 405–412, S.3

Bahr M (2013): Abklärung erhöhter Leberwerte. DMW - Dtsch Med Wochenschr 138, 131–148, S.1

Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, Loftus EV, Yawn BP, Dickson ER, Melton LJ (2003): Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a united states community. Gastroenterology 125, 1364–1369, S.8

Bedossa et al. P (1994): Intraobserver and Interobserver Variations in Liver Biopsy Interpretation in Patients with Chronic Hepatitis C. Hepatology 20, 15–20, S19

Behrens G, Ferral H (2012): Transjugular Liver Biopsy. Semin Interv Radiol 29, 111–117, S.6

Berg T (2009): Diagnostik bei erhöhten Leberwerten. Gastroenterol 4, 557–572, S.10

Bernal W, Wendon J (2013): Acute Liver Failure. N Engl J Med 369, 2525–2534, S.6

Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N (2001): The Prevalence of Extraintestinal Diseases in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study: Am J Gastroenterol 96, 1116–1122, S8

Bert F, Rindermann A, Abdelfattah MA, Stahmeyer JT, Rossol S (2016): High prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in a population of a German metropolitan area: a prospective survey including 10 215 patients of an interdisciplinary emergency unit. Eur J Gastroenterol Hepatol 28, 1246–1252, S.1

Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg A-S, Muljono DH, Waked I, Alavian SM, Lee M-H, Negro F, et al. (2017): Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2, 161–176, S.6

Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F (2013): The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. J Hepatol 58, 593–608, S.4

Bourhis H, Gerbes AL, op den Winkel M, Denk G (2020): Erhöhte Leberwerte. MMW - Fortschritte Med 162, 59–67, S.10

Bravo AA, Sheth SG, Chopra S (2001): Liver Biopsy. N Engl J Med 344, 495–500, S.16

Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA (2016): The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism 65, 1038–1048, S.5

Byrne CD, Targher G (2015): NAFLD: A multisystem disease. J Hepatol 62, S47–S64, S.4

Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ (1999): Cryptogenic cirrhosis: Clinical characterization and risk factors for underlying disease. Hepatology 29, 664–669, S.22

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ (2012): The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 55, 2005–2023, S.4

Chalasani N, Bonkovsky H, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, Reddy K, Watkins P, Navarro V, Barnhart H, et al. (2015): Features and Outcomes of 899 Patients with Drug-induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. Gastroenterology 148, 1340-1352.e7, S.6

Chen JH, Deshpande V (2017): IgG4-related Disease and the Liver. Gastroenterol Clin North Am 46, 195–216, S.8

Cholongitas E, Pavlopoulou I, Papatheodoridi M, Markakis GE, Bouras E, Haidich A-B, Papatheodoridis G (2021): Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. Ann Gastroenterol 34, 404–414, S.4

Chou R, Wasson N (2013): Blood Tests to Diagnose Fibrosis or Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. Ann Intern Med 158, 807, S.21

Clark JM, Brancati FL, Diehl AM (2003): The Prevalence and Etiology of Elevated Aminotransferase Levels in The United States. Am J Gastroenterol 98, 960–967, S.3

Colombo M, Del Ninno E, de Franchis R, De Fazio C, Festorazzi S, Ronchi G, Tommasini MA (1988): Ultrasound-assisted percutaneous liver biopsy: Superiority of the Tru-Cut over the Menghini needle for diagnosis of cirrhosis. Gastroenterology 95, 487–489, S.16

Cornberg M, Sandmann L, Protzer U, Niederau C, Tacke F, Berg T, Glebe D, Jilg W, Wedemeyer H, Wirth S, et al. (2021b): S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion – (AWMF-Register-Nr. 021-11). Z Für Gastroenterol 59, 691–776, S.6

Dalton HR, Kamar N, Baylis SA, Moradpour D, Wedemeyer H, Negro F (2018): EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. J Hepatol 68, 1256–1271, S.10

Dietrich C, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D, Ferraioli G, Friedrich-Rust M, Gilja O, et al. (2017): EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). Ultraschall Med - Eur J Ultrasound 38, e16–e47, S.14

Doerr HW, Gerlich WH (Hrsg.): Medizinische Virologie: Grundlagen, Diagnostik, Prävention und Therapie viraler Erkrankungen. 2. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2010, S.6

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ (2005): The metabolic syndrome. The Lancet 365, 1415–1428, S.9

Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R (2015): Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Hepatology 61, 1547–1554, S.9

European Association for the Study of the Liver (2010): EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol 53, 3–22, S.13

Fang C, Lim A, Sidhu PS (2020): Ultrasound-based liver elastography in the assessment of fibrosis. Clin Radiol 75, 822–831, S.14

Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, Liu Y-C, Zein NN, McCullough AJ (2009): Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: A multicenter validation study. Hepatology 50, 1072–1078, S.60

Ferenci P (2005): Wilson's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 3, 726–733, S.7

Ferraioli G, Berzigotti A, Barr RG, Choi BI, Cui XW, Dong Y, Gilja OH, Lee JY, Lee DH, Moriyasu F, et al. (2021): Quantification of Liver Fat Content with Ultrasound: A WFUMB Position Paper. Ultrasound Med Biol 47, 2803–2820, S.15

Fischer H-P, Goltz D (2020): Autoimmune Lebererkrankungen. Pathol 41, 444–456, S.17

Fuster D, Samet JH (2018): Alcohol Use in Patients with Chronic Liver Disease. N Engl J Med 379, 1251–1261, S.5

Galoosian A, Hanlon C, Zhang J, Holt EW, Yimam KK (2020): Clinical Updates in Primary Biliary Cholangitis: Trends, Epidemiology, Diagnostics, and New Therapeutic Approaches. J Clin Transl Hepatol 8, 49–60, S.7

Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, Morris MD, Hajarizadeh B, Amin J, Cox AL, et al. (2014): The effects of female sex, viral genotype and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. Hepatol Baltim Md 59, 109–120, S.11

Green RM, Flamm S (2002): AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. Gastroenterology 123, 1367–1384, S.10

Hakim A, Zhang X, DeLisle A, Oral EA, Dykas D, Drzewiecki K, Assis DN, Silveira M, Batisti J, Jain D, et al. (2019): Clinical utility of genomic analysis in adults with idiopathic liver disease. J Hepatol 70, 1214–1221, S.24

Hanson EH (2001): HFE Gene and Hereditary Hemochromatosis: A HuGE Review. Am J Epidemiol 154, 193–206, S.7

Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS (2013): Autoimmune hepatitis. The Lancet 382, 1433–1444, S.7

Hennes EM, Zeniya M, Czaja AlbertJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, et al. (2008): Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 48, 169–176, S.17

Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, Clark JM (2011): Diagnostic Accuracy and Reliability of Ultrasonography for the Detection of Fatty Liver: A Meta-Analysis. Hepatol Baltim Md 54, 1082–1090, S.15

Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH (2013): Primary sclerosing cholangitis. The Lancet 382, 1587–1599, S.12

Hyeon CK, Chung MN, Sun HJ, Kwang HH, Kyu Oh D, Suh I (2004): Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. BMJ 328, 983, S.4

Hytiroglou P, Snover DC, Alves V, Balabaud C, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, Crawford JM, Dhillon AP, Ferrell L, Guido M, et al. (2012): Beyond "Cirrhosis": A Proposal From the International Liver Pathology Study Group. Am J Clin Pathol 137, 5–9, S.3

Kaplan MM, Gershwin ME (2005): Primary Biliary Cirrhosis. N Engl J Med 353, 1261–1273, S.7

Karlas T (2017): Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. J Hepatol 66, S.15

Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M (2017): Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. J Hepatol 67, 1298–1323, S.8

Keerl C, Bernsmeier C (2020): Erhöhte Leberwerte – Zufallsbefund in der Hausarztpraxis. Ther Umsch 77, 371–378, S.2

Kew MC (2000): Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage. The Lancet 355, 591–592, S.1

Khalifa A, Rockey DC (2020): The utility of liver biopsy in 2020: Curr Opin Gastroenterol 36, 184–191, S.16

Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu Y-C, Torbenson MS, Unalp-Arida A, et al. (2005): Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 41, 1313–1321, S.27

Kwo PY, Cohen SM, Lim JK (2017): ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Am J Gastroenterol 112, 18–35, S.1

Lai M, Afdhal NH (2019): Liver Fibrosis Determination. Gastroenterol Clin North Am 48, 281–289, S.20

Lee HE, Zhang L (2019): Immunoglobulin G4-related hepatobiliary disease. Semin Diagn Pathol 36, 423–433, S.8

Lee TH, Kim WR, Benson JT, Therneau TM, Melton III LJ (2008): Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. Hepatology 47, 880–887, S.4

Lee TH, Kim WR, Poterucha JJ (2012): Evaluation of Elevated Liver Enzymes. Clin Liver Dis 16, 183–198, S.3

Limdi JK (2003): Evaluation of abnormal liver function tests. Postgrad Med J 79, 307–312, S.2

Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, Rakela J, Bordas JM, Gross JB, Rodes J, McGill DB, Reading CC, James EM, et al. (1996): The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy. Hepatology 23, 1079–1083, S.16

Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, et al. (2012): Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet 380, 2095–2128, S.6

Lurie Y (2015): Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. World J Gastroenterol 21, 11567, S.14

Malakouti M, Kataria A, Ali SK, Schenker S (2017): Elevated Liver Enzymes in Asymptomatic Patients – What Should I Do? J Clin Transl Hepatol 5, 394–403, S.9

Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM (2010): Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology 51, 2193–2213, S.7

Marrero JA, Ahn J, Reddy RK (2014): ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Focal Liver Lesions. Am J Gastroenterol 109, 1328–1347, S.22

Nascimbeni F, Ballestri S, Machado MV, Mantovani A, Cortez-Pinto H, Targher G, Lonardo A (2018): Clinical relevance of liver histopathology and different histological classifications of NASH in adults. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 12, 351–367, S.17

Neuberger J, Cain O (2021): The Need for Alternatives to Liver Biopsies: Non-Invasive Analytics and Diagnostics. Hepatic Med Evid Res 13, 59–69, S.16

Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C, Hubscher S, Karkhanis S, Lester W, Roslund N, et al. (2020): Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. Gut 69, 1382–1403, S.20

Niller H-H, Bauer G: Epstein-Barr Virus: Clinical Diagnostics. In: Minarovits J, Niller HH (Hrsg.): Epstein Barr Virus (Methods in Molecular Biology). Band 1532; Springer New York, New York, NY 2017, 33–55, S.11

Papatheodoridis GV, Goulis J, Christodoulou D, Manolakopoulos S, Raptopoulou M, Andrioti E, Alexandropoulos N, Savvidou S, Papachristou A, Zervou E, et al. (2007): High prevalence of elevated liver enzymes in blood donors: associations with male gender and central adiposity: Eur J Gastroenterol Hepatol 19, 281–287, S.3

Park J, Lee JM, Lee G, Jeon SK, Joo I (2022): Quantitative Evaluation of Hepatic Steatosis Using Advanced Imaging Techniques: Focusing on New Quantitative Ultrasound Techniques. Korean J Radiol 23, 13, S.15

Pasha T, Gabriel S, Therneau T, Dickson ER, Lindor KD (1998): Cost-effectiveness of ultrasound-guided liver biopsy. Hepatology 27, 1220–1226, S.16

Patel D, Teckman JH (2018): Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Liver Disease. Clin Liver Dis 22, 643–655, S.7

Patel K, Sebastiani G (2020): Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. JHEP Rep 2, 100067, S.21

Petzold G (2022): Role of Ultrasound Methods for the Assessment of NAFLD. J Clin Med 11, 4581, S.15

Petzold G, Bremer SCB, Knoop RF, Amanzada A, Raddatz D, Ellenrieder V, Ströbel P, Kunsch S, Neesse A (2020): Noninvasive assessment of liver fibrosis in a real-world cohort of patients with known or suspected chronic liver disease using 2D-shear wave elastography. Eur J Gastroenterol Hepatol 32, 1559–1565, S.16

Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, Marra F (2008): Technology Insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 5, 95–106, S.21

Poonawala A (2000): Prevalence of Obesity and Diabetes in Patients With Cryptogenic Cirrhosis: A Case-Control Study. Hepatology 32, 689–692, S.22

Pratt DS (2000): Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients. N Engl J Med 6, S.2

Rahmani J, Miri A, Namjoo I, Zamaninour N, Maljaei MB, Zhou K, Cerneviciute R, Mousavi SM, Varkaneh HK, Salehisahlabadi A, Zhang Y (2019): Elevated liver enzymes and cardiovascular mortality: a systematic review and dose–response meta-analysis of more than one million participants. Eur J Gastroenterol Hepatol 31, 555–562, S.4

Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, Roerecke M (2010): Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis: Alcohol and liver cirrhosis. Drug Alcohol Rev 29, 437–445, S.5

Reuner U, Dinger J, Morbus Wilson – das Wichtigste ist: „daran zu denken“, Neurologie up2date 2021; 4(01): 71-89 19, S.13

Roberts EA, Schilsky ML (2008): Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. Hepatology 47, 2089–2111, S.13

Rockey DC, Bissell DM (2006): Noninvasive measures of liver fibrosis. Hepatology 43, S113–S120, S.20

Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD (2009): Liver biopsy. Hepatology 49, 1017–1044, S.19

Roeb E, Steffen H, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, Drebber U, Geier A, Hampe J, Hellerbrand C, et al. (2015): S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen. Z Für Gastroenterol 53, 668–723, S.60

Ruhl CE, Everhart JE (2009): Elevated Serum Alanine Aminotransferase and γ-Glutamyltransferase and Mortality in the United States Population. Gastroenterology 136, 477-485.e11, S.3

Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, Vilstrup H, Weiss KH, Ott P (2020): The Prevalence of Wilson's Disease: An Update. Hepatology 71, 722–732, S.7

Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, Cazzagon N, Fabris L, Cadamuro M, Cataldo I, Covelli C, Mangia A, Guido M (2021): Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. Pathologica 113, 170–184, S.17

Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann U, Schirmacher P, Schmidt H, Spengler U, Timm J, Wedemeyer H, Wirth S, et al. (2018): S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion": AWMF-Register-Nr.: 021/012. Z Für Gastroenterol 56, 756–838, S.11

Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K (2014): Chronic hepatitis C and liver fibrosis. World J Gastroenterol WJG 20, 11033–11053, S.6

Sharma S, Khalili K, Nguyen GC (2014): Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. World J Gastroenterol WJG 20, 16820–16830, S.14

Sheron N (2016): Alcohol and liver disease in Europe – Simple measures have the potential to prevent tens of thousands of premature deaths. J Hepatol 64, 957–967, S.5

Strassburg, Collaborators:, Externe Begutachtung durch:, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (federführend), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche M. Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV), Deutsche Leberhilfe e.V., Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM), Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGE-BV), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), et al. (2017): S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen: AWMF-Reg. Nr. 021-27. Z Für Gastroenterol 55, 1135–1226, S.12

Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T (2019): Autoimmune Hepatitis—Immunologically Triggered Liver Pathogenesis—Diagnostic and Therapeutic Strategies. J Immunol Res 2019, 1–19, S.7

Sutedja DS, Gow PJ, Hubscher SG, Elias E (2004): Revealing the cause of cryptogenic cirrhosis by posttransplant liver biopsy. Transplant Proc 36, 2334–2337, S.57

Swinkels DW, Janssen MC, Bergmans J, Marx JJ (2006): Hereditary Hemochromatosis: Genetic Complexity and New Diagnostic Approaches. Clin Chem 52, 950–968, S.6

Tabibian JH, Ali AH, Lindor KD (2018): Primary Sclerosing Cholangitis, Part 1: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, and Treatment. Gastroenterol Hepatol 14, 293–304, S.9

Takahashi Y, Fukusato T (2014): Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. World J Gastroenterol WJG 20, 15539–15548, S.17

Tapper EB, Lok AS-F (2017): Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. N Engl J Med 377, 756–768, S.15

Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D (2022): Autoimmmune hepatitis. Cell Mol Immunol 19, 158–176, S.60

Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, Sterneck M, Cortez-Pinto H (2018): EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. J Hepatol 69, 154–181, S.5

Tian G, Kong D, Jiang T, Li L (2020): Complications After Percutaneous Ultrasound-Guided Liver Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis of a Population of More Than 12,000 Patients From 51 Cohort Studies. J Ultrasound Med 39, 1355–1365, S.19

Tischendorf JJW, Hecker H, Krüger M, Manns MP, Meier PN (2007): Characterization, Outcome, and Prognosis in 273 Patients with Primary Sclerosing Cholangitis: A Single Center Study. Am J Gastroenterol 102, 107–114, S.7

Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK (2011): Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. J Hepatol 54, 650–659, S.15

Tweezer-Zaks N, Doron-Libner A, Weiss P, Ben-Horin S, Barshack I, Lidar M, Livneh A (2007): Familial Mediterranean Fever and Cryptogenic Cirrhosis. Medicine (Baltimore) 86, 355–362, S.23

Udompap P, Kim D, Kim WR (2015): Current and Future Burden of Chronic Nonmalignant Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc 13, 2031–2041, S.5

Wedemeyer H, Hofmann W, Lueth S, Malinski P, Thimme R, Tacke F, Wiegand J (2010): ALT als Screeningparameter für Lebererkrankungen: eine kritische Evaluation der Evidenz. Z Für Gastroenterol 48, 46–55, S.1

Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M (2016): Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes: HEPATOLOGY, Vol. XX, No. X 2016. Hepatology 64, 73–84, S.5

Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Lédinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet J-C, Beaugrand M (2005): Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 41, 48–54, S.15

Danksagung

Mein Dank gilt an erster Stelle Herrn PD Dr. med. Golo Petzold für die freundliche Überlassung des Themas, die Organisation der Datenerhebung und die herzliche Betreuung.

Ferner möchte ich mich sehr bei Frau Berenike Blaser bedanken, die stets ein offenes Ohr für statistische Fragen hatte und bei Herrn Alexander Fichtner für die Überlassung des histologischen Bildmaterials.

Und zuletzt meinen Freund:innen, meiner Familie und meinem Partner für ihren Halt und Optimismus.

Lebenslauf

Am 17.07.1995 wurde ich in Berlin geboren und verbrachte die ersten Jahre meines Lebens in Potsdam, wo ich 2013 am Hermann-von-Helmholtz Gymnasium mein Abitur mit Auszeichnung bestand. Mir meiner beruflichen Zukunft zunächst noch nicht klar, schlossen sich eineinhalb Jahre der Reisen und Freiwilligenarbeit in Südostasien, Neuseeland und Australien an. Dort wurde ich mir insbesondere als Teacher-Aid in einer Einrichtung für Kinder mit Autismus-Spektrum-Störungen klarer über meine Neigung für zwischenmenschliche Arbeit. Im ärztlichen Beruf meinte ich viele meiner Anlagen und Wünsche für mein berufliches Schaffen vereinen zu können, sodass ich im Winter 2015 ein Pflegepraktikum am Ernst-von-Bergmann Klinikum Potsdam absolvierte.

Das Studium der Humanmedizin nahm ich im Sommer 2016 an der Ernst-August Universität Göttingen auf und arbeitete nebenbei als studentische Hilfskraft auf der Palliativstation der UMG sowie später als Assistenz in einer internistisch hausärztlichen Praxis. Im Rahmen eines Erasmus Aufenthaltes verbrachte ich ein Semester in Wien und studierte am Allgemeinen Krankenhaus Wien. Mein außeruniversitäres Interesse gilt der Musik, so war ich von 2017-2019 Mitglied im Universitätschor Göttingen, der Bewegung und der Natur.

Angeregt durch den Sonografie Kurs der UMG und meine Neigung zum Gebiet der Gastroenterologie nahm ich 2021 meine Promotion unter der Betreuung von Herrn PD Dr. Petzold in der Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie auf. Ein klinischer Bezug meines Forschungsthemas hatte großen Stellenwert für mich, sodass ich die Promotion zum Thema „Stellenwert der Leberbiopsie zur Klärung der Ätiologie chronisch unklarer Leberwerterhöhung“ mit Interesse aufnahm.

Im Juni 2023 erlangte ich meine Approbation und stellte parallel zu meinem Berufsbeginn meine Promotion fertig. Im Januar 2024 nahm ich als Ärztin in Weiterbildung eine Stelle in der Klinik für Innere Medizin im St. Josefs Krankenhaus Potsdam auf.