

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

I. Medizinische Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie
mit den Sektionen Infektiologie und Tropenmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse

Nicht-invasive Diagnostik der Leberzirrhose mittels transientscher Elastographie bei Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen im Vergleich zur histologischen sowie minilaparoskopischen Zirrhosedagnostik

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Fenna Veeltmann

aus Neuenkirchen

Hamburg 2011

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 14.11.2011

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. U. Denzer

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. M. Sterneck

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter/in: Prof. Dr. C. Schramm

1. Einleitung	5
1.1 Leberfibrose / Zirrhose	6
1.1.1 Mechanismen der Fibrogenese	6
1.1.2 Leberfibrose	6
1.1.3 Leberzirrhose	8
1.2 Autoimmune Lebererkrankungen.....	14
1.2.1 Autoimmunhepatitis (AIH)	14
1.2.2 Primär biliäre Zirrhose (PBC)	16
1.2.3 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	18
1.2.4 Overlap Syndrom	19
1.3 Fibrosediagnostik.....	20
1.3.1 Invasiv: Minimalinvasive Laparoskopie mit Leberbiopsie (Minilaparoskopie)	20
1.3.2 Nicht-invasive Diagnostik	23
1.3.2.1 Serumfibrosemarker und -scores	23
1.3.2.2 Transiente Elastographie (Fibroscan, Echosens).....	25
1.4 Zielsetzung und Fragestellung	28
2. Methode.....	29
2.1 Patienten.....	29
2.1.1 Indikationen zur Leberbiopsie	29
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der klinischen Studie.....	29
2.3 Definition der Diagnosekriterien für Autoimmune Lebererkrankungen....	30
2.4 Studiendesign	31
2.5 Definition des ML/Histo- Mischscores (Minilaparoskopie/ Histologie- Mischscore)	34
2.6 Statistik	34
3. Ergebnisse	36
3.1 Charakterisierung der Gruppen	36
3.1.1 Verteilung der Subgruppen und Geschlechter	36
3.1.2 Alter, Laborwerte und Leberelastizität	37
3.1.3 Stanzzyllinderlänge und Anzahl der Portalfelder.....	38
3.1.4 Verteilung der Fibrosegrade auf das Gesamtkollektiv und die Subgruppen.....	38

3.1.5 Verteilung der Entzündungsaktivität auf das Gesamtkollektiv und die Subgruppen.....	39
3.1.6 Verteilung der Fibroseklassifizierung nach dem Minilaparoskopie-Histologie Mischscore (ML/Histo Mischscore) auf das Gesamtkollektiv und die Subgruppen.....	40
3.1.7 Vergleich der Zirrhosedagnostik: Minilaparoskopie versus Histologie	40
3.2 Verteilung der Leberelastizitätswerte in Abhängigkeit vom histologischen Staging bezogen auf das Gesamtkollektiv und die Subgruppen.....	44
3.2.1 Gesamtkollektiv	44
3.2.2 AIH-Subgruppe	45
3.2.3 PBC-Subgruppe	46
3.2.4 PSC-Subgruppe	47
3.3 Verteilung der Leberelastizitätswerte in Abhängigkeit vom kombinierten ML/Histo Mischscore bezogen auf das Gesamtkollektiv und die Subgruppen	49
3.3.1 Gesamtkollektiv	49
3.3.2 AIH-Subgruppe	50
3.3.3 PBC-Subgruppe	51
3.3.4 PSC-Subgruppe	52
3.4 ROC (Receiver- operating characteristics) Kurven	53
3.4.1 ROC- Kurve FS/Histo (Fibroscan/Histologie): Gesamtkollektiv	54
3.4.2 ROC-Kurve FS/Histo: AIH-Subgruppe	56
3.4.3 ROC-Kurve FS/Histo: PBC-Subgruppe	57
3.4.4 ROC-Kurve FS/Histo: PSC-Subgruppe	59
3.4.5 ROC-Kurve FS/Mischscore (Fibroscan/Minilaparoskopie-Histologie Mischscore: Gesamtkollektiv.....	60
3.4.6 ROC-Kurve FS/Mischscore: AIH- Subgruppe	62
3.4.7 ROC-Kurve FS/Mischscore: PBC- Subgruppe	64
3.4.8 ROC-Kurve FS/Mischscore: PSC- Subgruppe	65
3.5 Diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie im Vergleich	67
4. Diskussion	69
5. Zusammenfassung.....	86
6. Abkürzungsverzeichnis	88
7. Literaturverzeichnis	92
8. Danksagung	105
9. Lebenslauf	106
10. Eidesstattliche Versicherung	106

1. Einleitung

Die Therapie chronischer Lebererkrankungen erfordert eine genaue prätherapeutische Diagnosestellung, auch im Hinblick auf die exakte Erfassung einer Leberfibrose und Zirrhose.

Für die chronisch viralen Hepatitiden wurde die Bedeutung des histologischen Fibrosegrades als prognostischer Faktor für die Zirrhoseprogression (Yano et al. 1996, Poynard et al. 2001) und für das Ansprechen einer antiviralen Therapie nachgewiesen (Everson et al. 1999, Wietzke-Braun et al. 2003). Die korrekte Erfassung einer fortgeschrittenen Fibrose / Zirrhose ist darüber hinaus auch für die Frage der Komplikationsprävention z.B. in Form eines Varizenscreenings oder HCC-Screenings oder der frühzeitigen Transplantationsvorbereitung bedeutsam (Zaman et al. 1990, Yuen et al. 2000, McMahon et al. 2000).

Goldstandard für die Fibrosedetektion und Graduierung ist die histologische Untersuchung von Lebergewebe. Dies kann im Rahmen einer perkutanen Leberpunktion oder laparoskopisch gesteuert gewonnen werden. Die laparoskopisch gesteuerte Leberpunktion ergänzt die histologische Diagnose mit der makroskopischen Beurteilung der Lebermorphologie. In den letzten Jahren wurden verschiedene nicht-invasive Verfahren zur Detektion einer fortgeschrittenen Fibrose entwickelt und getestet. Die meisten Studiendaten liegen für die transiente Elastographie (Fibroscan) vor, hier allerdings überwiegend auf der Basis der viralen und toxischen Hepatitiden.

Für die autoimmunen Lebererkrankungen (Autoimmunhepatitis, PBC, PSC) existieren bisher kaum Daten zur diagnostischen Genauigkeit der transienten Elastographie im Vergleich zur Leberhistologie (Corpechot et al. 2006, Gomez-Dominguez et al. 2008, Obara et al. 2008). Insbesondere die Autoimmunhepatitis ist ausschließlich mit geringer Anzahl in Mischkollektiven untersucht worden. Da die verschiedenen Studien gezeigt haben, dass der optimale Schwellenwert für die Zirrhosedetektion mittels transienter Elastographie sehr stark variiert in Abhängigkeit von der Ätiologie der Lebererkrankung (Nguyen-Khac E et al. 2008), ist die Untersuchung dieses

selektiven Patientenkollektives zur Ermittlung spezifischer Cut-off Werte sinnvoll.

Die diagnostische Wertigkeit der transienten Elastographie im Vergleich zur kombiniert laparoskopisch/histologischen Leberbeurteilung ist bislang noch nicht untersucht worden.

1.1 Leberfibrose / Zirrhose

1.1.1 Mechanismen der Fibrogenese

Unterschiedliche Noxen können bei chronischer Einwirkung zu einer hepatischen Fibrose führen, die einem Wundheilungsprozess mit dysregulierter Ablagerung von Proteinen der Extrazellulärmatrix (EZM) entspricht. Nach akuter Schädigung erfolgt zunächst eine Regeneration der Parenchymzellen und nekrotische oder apoptotische Zellen werden ersetzt. Bei fortgesetzter Schädigung wird das Leberparenchym weitgehend durch Narbengewebe ersetzt, wobei sekundär proliferierende Hepatozyten Regeneratknoten bilden. Aktivierte hepatische Sternzellen, Kupffer-Zellen und Endothelzellen produzieren darüber hinaus Chemokine und Adhäsionsmoleküle, die die Einwanderung von T-Lymphozyten, Monozyten und neutrophilen Granulozyten in die Leber begünstigen und hierdurch die inflammatorischen und fibrogenen Prozesse verstärken. Die Akkumulation von EZM führt zu einer Zerstörung der normalen Leberarchitektur und zur Ausbildung von fibrotischen Bändern. Die sich anschließende Entwicklung von Regeneratknoten definiert das Stadium der Zirrhose (Breitkopf et al. 2008, Schölmerich 2008).

1.1.2 Leberfibrose

Definition: Die Fibrose ist definiert als lokale oder diffuse Vermehrung der extrazellulären Matrix, wobei die einzelnen Komponenten disproportional erhöht sind. Die Matrixkomponenten werden überproportional produziert, dabei finden sich keine strukturellen oder funktionalen Auffälligkeiten der einzelnen Substanzen. Die Läppchenstruktur der Leber bleibt intakt. Die Fibrosierung ist ein dynamischer Prozess, der potentiell reversibel ist (Kuntz und Kuntz 2008).

Funktion der extrazellulären Matrix:

1. Stabilisierung des Gewebes und der Organstruktur
2. Strukturelle Verbindung der Zellen
3. Transmission der Informationen zwischen den verschiedenen Zelltypen innerhalb des Gewebes und dem extrazellulären Milieu
4. Adhäsion oder Migration von Zellen
5. Beeinflussung der Entwicklung und Differenzierung der Zellen und ihrer Polarität

Die extrazelluläre Matrix ist eine dynamische Struktur, d.h. es besteht ein Gleichgewicht zwischen Aufbau (durch Matrixmetalloproteinasen= MMP) und Abbau (durch Inhibitoren der Matrixmetalloproteinasen; engl. tissue inhibitors of matrix metalloproteinases= TIMP) (Kuntz und Kuntz 2008).

Hauptkomponenten der extrazellulären Matrix:

1. Kollagen Typ I, III, IV, V, VI und VII
2. Glykoproteine (Fibronectin, Tenascin, Laminin, Undulin, Elastin, Entactin)
3. Proteoglykane (Chondroitin, Heparansulfat, Hyaluronsäure, Dermatansulfat)

Die gesamte Masse der extrazellulären Matrix steigt während der *Fibrogenese* auf das 8 bis 10 fache der normalen Masse an. Dabei nehmen insbesondere Kollagen Typ I und IV sowie Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat und Dermatansulfat zu.

Der Kollagengehalt (normalerweise 0,5% der Proteinfraction der Leber) kann sich bis auf 50% erhöhen (Kuntz und Kuntz 2008).

Lokalisation der Fibrose:

1. Portal/periportal
2. Perisinusoidal
3. Perivenös
4. Diffuse Fibrose, bei der alle unter 1.-3. genannten Lokalisationen in unterschiedlicher Intensität betroffen sind
5. Periductal

Eine exakte Differenzierung der verschiedenen Typen ist häufig unmöglich (Kuntz und Kuntz 2008).

1.1.3 Leberzirrhose

Definition: Die Leberzirrhose ist die irreversible pathologische Endstrecke verschiedener chronischer Lebererkrankungen und umfasst das gesamte Organ. Die WHO-Definition beschreibt die Zirrhose als einen diffusen Prozess, der durch Fibrose und die Umwandlung der normalen Läppchenarchitektur sowie die Ausbildung strukturell abnormer nodulärer Regeneratknoten gekennzeichnet ist. Es wird vermutet, dass die Übergänge zwischen Fibrose und Zirrhose fließend sind, wobei der entscheidende Unterschied bei der zirrhotisch umgebauten Leber in der Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur liegt (Schölmerich 2008).

Historisch findet man die erste genaue Beschreibung einer Leberzirrhose bei R.T.H. Laennec (1819), der aufgrund der gelben Leberoberfläche den Begriff „Zirrhose“, abgeleitet vom griechischen Ursprungswort *kirros* (*gelb, gelb-orange*) einführte. Im Jahr 1911 definierte F.B. Mallory Zirrhose als einen chronischen, destruktiven, progressiven Prozess mit Regeneration, begleitet von vernarbendem und schrumpfendem Bindegewebe. 1930 stellte R. Rössle eine morphologische Definition der Zirrhose vor, begründet durch drei Kriterien: Erstens die Destruktion des Leberparenchyms, zweitens die Proliferation des Bindegewebes, drittens die Regeneratknoten. In den folgenden Jahren wurde durch Thaler und Popper ein viertes Kriterium hinzugefügt nämlich die Zerstörung der intrahepatischen Gefäßstruktur mit konsekutiver arteriovenöser und portovenöser Shuntbildung (Kuntz und Kuntz 2008).

Histologisch handelt es sich bei der Leberzirrhose um eine Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur der Leber mit entzündlicher Fibrose, wobei bindegewebige Brücken (Septen) zwischen benachbarten Portalfeldern (portoportal) und zwischen Portalfeldern und Zentralvenen (portozentral) sowie Regeneratknoten ausgebildet werden (Crawford 2007).

Je nach Größe der Regeneratknoten wird in mikronoduläre (Regeneratknoten bis 3mm Durchmesser), makronoduläre (Regeneratknoten 3mm bis 3cm Durchmesser) und gemischtknotige (Mischbild aus mikro- und makronodulär) Leberzirrhose unterschieden (Kuntz und Kuntz 2008).

Vermutet wird ein Zusammenhang zwischen Ätiologie und Morphologie der Leberzirrhose. So erscheinen Zirrhosen, die durch Alkohol und biliäre Ursachen verursacht werden, eher mikronodulär. Die erkennbare Morphologie erlaubt jedoch keinen sicheren Rückschluss auf die Ätiologie (Schölmerich 2008).

Das Stadium der Fibrosierung (Staging) wurde nach Desmet et al. (1994) und Scheuer (1991) von F0 bis F4 klassifiziert, wobei 0 das Fehlen jeglicher Fibrose und 4 eine komplette Leberzirrhose bedeuten. Die jeweiligen histologischen Merkmale sind den Fibrorestadien F0 bis F4 in der Tabelle 1 gegenübergestellt. Der Grad der Entzündungsaktivität (Grading) wurde nach Desmet und Scheuer mit einem Score von A0 bis A4 beschrieben, dem in der Tabelle 2 der histologische Aktivitätsindex (Histology Activity Index, HAI), beschrieben durch Knodell, modifiziert durch Ishak (Knodell G et al. 1981, Ishak K et al. 1995), analog gegenübersteht.

Histologische Fibrosegraduierung (Staging) und Beurteilung der Entzündungsaktivität (Grading)

Tab.1 Staging nach Desmet und Scheuer

Staging nach Desmet und Scheuer		Histologische Merkmale
F0	keine Fibrose	keine Faservermehrung
F1	milde/geringgradige Fibrose	portale Faservermehrung, keine Septen
F2	mäßige/mittelgradige Fibrose	inkomplette oder komplette porto-portale Fasersepten, erhaltene Architektur
F3	schwere/hochgradige Fibrose	septenbildende Faservermehrung mit Architekturstörung, kein Anhalt für kompletten zirrhotischen Umbau
F4	Zirrhose	wahrscheinlicher oder definitiver zirrhotischer Umbau

Tab. 2 Grading nach Desmet und Scheuer/ HAI (Histology Activity Index)

Grading nach Desmet und Scheuer		analoger HAI nach Ishak et al.	
Grad	Aktivität	Punkte	Beschreibung
A0	keine Aktivität		
A1	minimal	1-3	geringe portale Entzündungszellinfiltration, keine oder minimale azinäre Parenchymzelluntergänge oder Entzündungszellinfiltrate, keine Grenzzonenhepatitis
A2	mild/ geringgradig	4-8	geringe oder mäßige portale Entzündungszellinfiltration, geringe, fokale Grenzzonenhepatitis, einzelne parenchymatöse Einzelzellnekrosen, keine Gruppennekrosen
A3	mäßig/ mittelgradig	9-12	erhebliche (mäßige bis schwere) portale Entzündungszellinfiltration, erhebliche Grenzzonenhepatitis, zahlreiche azinäre Einzelzellnekrosen, evtl. einzelne Gruppennekrosen, keine Brücken- oder panlobulären Nekrosen
A4	schwer/ hochgradig	13-18	schwere portale Entzündungszellinfiltration und Grenzzonenhepatitis, schwere azinäre Entzündung mit Gruppennekrosen und evtl. Brücken- und panlobulären Nekrosen

Epidemiologie und Ätiologie der Leberzirrhose

In Deutschland leben etwa 300.000 bis 400.000 Patienten mit einer Leberzirrhose, von denen jährlich etwa 20.000 an den Folgen der Erkrankung versterben (Schölmerich 2008).

In Mitteleuropa und Nordamerika ist der Alkoholabusus mit 50% die häufigste Ursache, gefolgt von der chronischen Virushepatitis (B,C,D) mit 20-25%.

In Europa und den USA sind Männer zweimal häufiger betroffen als Frauen.

In Afrika und Asien steht mit bis zu 90% die chronische Virushepatitis an erster Stelle (Renz- Polster et al. 2004).

Neben den zwei häufigsten Ursachen Alkoholabusus und Virushepatitiden (Hepatitis B und C) kommen noch medikamenteninduzierte Leberschäden (z.B. Methotrexat), Stoffwechselerkrankungen (Hämochromatose, M.Wilson, α 1-Antitrypsinmangel, Mukoviszidose), Behinderungen des hepatovenösen Blutflusses (Cirrhose cardiaque, Budd-Chiari-Syndrom), tropische Infektionen wie Bilharziose und Leberegel sowie die autoimmunen Lebererkrankungen (AIH,PBC,PSC), auf die im Folgenden noch näher eingegangen wird, als Ursachen der Leberzirrhose in Frage (Kuntz und Kuntz 2008, Schuppan und Afdhal 2008).

Symptomatik und klinische Zeichen der Leberzirrhose

Anamnestisch werden meist uncharakteristische Beschwerden und Symptome wie eingeschränkte Leistungsfähigkeit, rasche Ermüdbarkeit oder gastrointestinale Beschwerden mitgeteilt.

Mögliche Befunde bei Leberzirrhose sind:

- Aszites
- Dupuytren-Kontraktur
- Fehlende Sekundärbehaarung
- Gynäkomastie
- Hepatomegalie
- Ikterus
- Kollateralvenen (Bauchwand)

- Lackzunge
- Palmarerythem
- Spider-Nävi
- Splenomegalie
- Striae
- Xanthelasmen.

Komplikationen der Leberzirrhose

Die Komplikationen einer Leberzirrhose beruhen auf der Dekompensation der synthetischen und metabolischen Leberfunktion sowie der Zerstörung der Gefäßstruktur.

Unter anderem können in der Folge eine portale Hypertension mit Ausbildung von Varizenblutungen, Ascites, Ödemen und Hypersplenismus, eine hämorrhagische Diathese bei verminderter Synthese von Gerinnungsfaktoren, eine erhöhte Infektanfälligkeit, insbesondere das Auftreten von Spontan bakterieller Peritonitis, eine hepatische Enzephalopathie bei fehlender Entgiftungsleistung der Leber sowie ein Hepatorenales Syndrom und als Spätfolge ein Hepatozelluläres Karzinom auftreten (Kuntz und Kuntz 2008, Schuppan und Afdhal 2008).

Graduierung und Prognose der Leberzirrhose

Die Prognose einer Leberzirrhose hängt ab von der Ätiologie der Leberzirrhose und den kausalen Behandlungsmöglichkeiten, den Komplikationen wie z.B. Ösophagusvarizenblutung oder primärem Leberzellkarzinom und dem Stadium der Leberzirrhose. Die Einteilung des Schweregrades einer Zirrhose geht auf die Chirurgen C.G. Child und J.G. Turcotte (1964) zurück. Die Klassifikation basiert auf Parametern, die das Ausmaß der synthetischen und metabolischen Funktionseinschränkung der Leber beschreiben. Diese Kriterien wurden im Verlauf ergänzt durch den Quick-Wert (Pugh et al.1973).

Die ausgewählten Parameter werden anhand eines Punktesystems beurteilt (Tab. 3) und die resultierende Punktzahl einem entsprechenden Child-Stadium A, B oder C zugeordnet.

Tab.3 Child-Pugh-Kriterien, Klassifikation zur Stadieneinteilung der Leberzirrhose

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin i.S. (g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Bilirubin i.S. (mg/dl)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Quick (%)	> 70	40 - 70	< 40
Ascites	fehlend	leicht	mittelgradig
Enzephalopathie	keine	I - II	III – IV

Eine Gesamtpunktzahl von 5-6 entspricht dem Child-Stadium A, 7-9 Punkte entsprechen dem Stadium B und 10-15 Punkte dem Stadium C.

Die 1- (und 2-) Jahres-Überlebensraten sind entsprechend dem Stadium Child A 100% (85%), Child B 80% (60%), Child C 45% (35%).

Aufgrund des reduzierten Angebotes von Spenderlebern, wurde der MELD-Score entwickelt (Model for End Stage Liver Disease), um über einen besseren prädiktiven Wert über den Spontanverlauf der Lebererkrankung eine optimierte Organzuteilung zu ermöglichen (Wiesner et al. 2003). Der MELD-Score basiert auf den Laborparametern Kreatinin, Bilirubin und INR (international normalised ratio) und berechnet sich folgendermaßen aus diesen Parametern: $10 [0,957 \ln(\text{Kreatinin}) + 0,378 \ln(\text{Bilirubin gesamt}) + 1,12 \ln(\text{INR}) + 0,643]$. Die beste Vorhersagekraft hat der MELD-Score für das 3-Monats-Überleben von Patienten mit einer Leberzirrhose, unabhängig von der Ursache der zugrundeliegenden Lebererkrankung (Schuppan und Afdhal 2008).

1.2 Autoimmune Lebererkrankungen

1.2.1 Autoimmunhepatitis (AIH)

Definition: Die autoimmune Hepatitis (AIH) ist eine chronische Leberentzündung, die mit dem Auftreten von Autoantikörpern und einer Hypergammaglobulinämie verbunden ist (O`Brian et al. 1958). Eine Immunreaktion gegen Hepatozyten in genetisch prädisponierten Personen, häufig assoziiert mit bestimmten HLA-Antigenen der Klasse I (B8) oder Klasse II (DR3, DR4 oder DR52) führt unbehandelt zu einer fortschreitenden Schädigung des Leberparenchyms (Krawitt 2006). Der Pathomechanismus der AIH ist nicht genau bekannt.

Epidemiologie

Die Prävalenz der AIH wird in Europa mit 1:5.000-10.000 angegeben, die jährliche Inzidenz liegt bei 1:50.000. Frauen sind etwa drei- viermal häufiger betroffen als Männer. Aufgrund des subklinischen Verlaufes in etwa 30% der Fälle kommt es häufig zu einer verzögerten Diagnose, was zu einem hohen Anteil von Patienten mit bereits zirrhotischer Leber bei der Erstdiagnose führt (Lüth et al. 2009).

Im Gegensatz dazu muss auch eine fulminante Hepatitis an eine autoimmune Hepatitis denken lassen, da weitere 30% der AIH-Patienten sich bei der Erstdiagnose mit einem akuten Krankheitsbild präsentieren (Miyake Y et al. 2006).

Extrahepatische Autoimmunerkrankungen kommen gehäuft vor, unter anderem Vitiligo, Colitis ulcerosa, Diabetes mellitus Typ 1, Systemischer Lupus erythematodes, Rheumatoide Arthritis, Sjögren`s Syndrom, Glomerulonephritis und Idiopathische thrombozytopenische Purpura, wobei die stärkste Assoziation mit der Autoimmunthyreoditis gefunden wird (Lohse und Mieli-Vergani 2010).

Diagnostische Kriterien

- Subtypen der AIH

Etwa 70% der Patienten mit Autoimmunhepatitis Typ1 haben Autoantikörper gegen nukleäre Antigene (ANA) und Antigene von glatten Muskelzellen (SMA).

Der AIH-Typ II tritt selten (1-3%) und meist bei Kindern oder jungen Erwachsenen auf und ist durch Antikörper gegen Mikrosomen aus Leber oder Niere (LKM) gekennzeichnet.

Der Typ III der AIH ist durch das Auftreten von Antikörpern gegen lösliches Leberantigen (SLA) charakterisiert und umfasst 20% der AIH-Patienten.

- Histologie

Die für die AIH charakteristischen histologischen Merkmale sind Grenzzonenhepatitis, portale und periportale Entzündungsreaktionen, Plasmazellinfiltrate, Hepatozytenrosetten und Emperipolesis (Fähigkeit der Lymphozyten, andere Zellen zu infiltrieren und zu ummanteln) (Lohse und Mieli-Vergani 2010).

Aufgrund des unregelmäßigen und makronodulären Bildes einer AIH-Zirrhose kann diese Diagnose im Rahmen einer perkutanen Leberbiopsie leicht übersehen werden (Helmreich-Becker et al. 2003). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass in bis zu 40% der Fälle die morphologischen Kriterien des grobknotigen Umbaus bei einer Leberzirrhose auf dem Boden einer AIH nur minilaparoskopisch makroskopisch diagnostiziert werden (Lohse und Mieli-Vergani 2010).

- Diagnostischer Score

Die Diagnose der AIH basiert auf einer Kombination aus klinischen, histologischen und serologischen Befunden. Im Jahr 2008 wurde durch die *International Autoimmune Hepatitis Group* ein neuer vereinfachter diagnostischer "score" eingeführt (Hennes et al. 2008), welcher zwischen einer *probable* (wahrscheinlichen) und einer *definite* (gesicherten) AIH unterscheidet und sich auf 4 Kriterien stützt (Tab. 4):

- Anwesenheit von Autoantikörpern,
- erhöhtes Immunglobulin G (IgG),

- Leberhistologie,
- Ausschluss einer Virushepatitis.

Tab. 4 Diagnostische Kriterien der autoimmunen Hepatitis (AIH)

Parameter	Cut-off-Wert	Punkte
ANA oder SMA	$\geq 1:40$	1
ANA oder SMA	$\geq 1:80$	
Oder LKM	$\geq 1:40$	2
Oder SLA	positiv	2
IgG	> oberer Normwert	1
	> 1,1-facher Normwert	2
Leberhistologie	vereinbar mit AIH	1
(Zeichen der Hepatitis)	typisch für AIH	2
Ausschluss Virushepatitis	ja	2
		≥ 6: wahrscheinliche AIH
		≥ 7: gesicherte AIH

Quelle: Hennes et al. 2008

Prognose

Unter der Therapie mit Prednisolon zur Remissionsinduktion sowie Azathioprin zur Remissionserhaltung oder der Kombinationstherapie haben die Patienten eine normale Lebenserwartung (Kanzler et al. 2001). Unbehandelt liegt die Mortalität bei 50% in 5 Jahren (Lohse 2008).

1.2.2 Primär biliäre Zirrhose (PBC)

Definition: Die primär biliäre Zirrhose (PBC) zeichnet sich histopathologisch durch eine portale Entzündungsreaktion mit immunologisch vermittelter Destruktion der intrahepatischen Gallengänge aus. Die Pathogenese der PBC ist wie die der autoimmunen Hepatitis nicht bekannt (Hadem und Manns 2008).

Epidemiologie

Die Inzidenz liegt zwischen 3 und 54 Fällen pro 100.000 Einwohner und die Prävalenz zwischen 19 und 402 Fällen pro 100.000 Einwohner. Häufig sind Frauen (Männer:Frauen etwa 1:9) in einem Alter über 50 Jahre betroffen.

Extrahepatische Autoimmunerkrankungen, insbesondere der Schilddrüse, kommen gehäuft vor (Hadem und Manns 2008).

Diagnostische Kriterien

Laborchemisch zeigt sich eine cholestatische Laborkonstellation, ggf. auch mit erhöhtem Bilirubin, eine selektive Vermehrung des IgM und häufig eine Hypercholesterinämie. AMA (antimitochondriale Antikörper) in hohen Titern finden sich bei fast 95% der Patienten, spezifisch sind nur die Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex-Antikörper (PDC-E2). Eine Sonderform ist die AMA negative PBC ohne Nachweis der antimitochondrialen Antikörper. In diesem Fall ist eine Leberbiopsie zur Diagnosesicherung notwendig (Hadem und Manns 2008, Boberg et al. 2011).

Histologie

In der Leberbiopsie zeigt sich eine Duktopenie. Das histopathologische Charakteristikum der PBC ist eine granulomatöse, destruktive Cholangitis (Ludwig 2000).

Prognose

Die Therapie der Wahl für die PBC ist die orale Gabe von Ursodesoxycholsäure.

Der natürliche Verlauf der PBC erfolgt in 4 klinischen Stadien:

1. lediglich erhöhte AMA,
2. erste histologische Veränderungen,
3. das symptomatische Stadium,
4. das Stadium des Leberversagens.

Die Patienten mit positiven AMA haben auch bei noch unauffälligen klinisch-chemischen Befunden eine hohe Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer PBC. Asymptomatische Patienten entwickeln in 40% der Fälle innerhalb von 5-7 Jahren Symptome. Es ist davon auszugehen, dass etwa 25% der Patienten unter Ursodesoxycholsäure eine komplette Remission erfahren, die den

histologischen Progress über mindestens vier Jahre anhält (Hadem und Manns 2008).

1.2.3 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

Definition: Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine chronische Erkrankung der intra- und/oder extrahepatischen Gallenwege, bei der histologisch eine konzentrische obliterative Fibrose auftritt, welche zu Gallengangsstrikturen führen kann. Sind nur die sehr kleinen intrahepatischen Gänge der Portalfelder betroffen, spricht man von der „Small-duct-PSC“, die vermutlich eine eigene Entität mit einer günstigeren Prognose darstellt (Schramm 2008).

Epidemiologie

Die PSC betrifft vornehmlich männliche Patienten (Männer:Frauen etwa 2:1) im jungen bis mittleren Alter. 60-80% aller Patienten mit einer PSC leiden zusätzlich an einer PSC-assoziierten chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Die Inzidenz der PSC wird auf 1/100.000 Personen-Jahre geschätzt, die Inzidenz der Small-duct-PSC beläuft sich auf ca. 0,15/100.000 Personen-Jahre (Weismüller et al. 2008).

Diagnostische Kriterien

Da die klinische Symptomatik, der Autoantikörperbefund wie auch die Leberhistologie wenig spezifisch sind, ist die Bildgebung, welche intra- und/oder extrahepatische Gallengangsstrikturen sowie prästenotische Dilatationen zeigt, für die Diagnosestellung der PSC unerlässlich. Zum Einsatz kommen dabei die endoskopisch retrograde Cholangiographie (ERC) und zunehmend auch die Magnetresonanzzholangiographie (MRC). Ursachen für eine sekundär sklerosierende Cholangitis sollten ausgeschlossen sein (Weismüller et al. 2008).

Obligat ist die Leberbiopsie bei unauffälligem Cholangiogramm zur Diagnostik der Small-duct-PSC, da diese nur histologisch diagnostiziert werden kann (Schramm 2008).

Histologie

Die PSC zeigt eine konzentrische Fibrose mit konsekutivem Verlust der mittleren und großen Gallengänge intra- und extrahepatisch. Das typische histologische Bild mit zwiebelschalenartiger Sklerosierung des Gallenwegs sowie lymphozytärem Infiltrat findet man nur bei jedem dritten Patienten (Ludwig 1989). Die charakteristischen Kalibersprünge des Gangsystems sind bei der Small-duct-PSC bildgebend nicht zu sichern, so dass hier die Histologie ausschlaggebend ist.

Prognose

Die Therapie erfolgt medikamentös mit Ursodesoxycholsäure und interventionell endoskopisch zur Dilatation der Strikturen der Gallenwege. Die Prognose der PSC wird durch die Entwicklung einer Leberzirrhose mit den begleitenden Komplikationen sowie das Auftreten eines Cholangiocarcinoms (CCa) oder eines kolorektalen Karzinoms bestimmt (Lazaridis und Gores 2006). So beträgt das 10-Jahres-Risiko eines CCa etwa 9% und bis zu 14% für das kolorektale Karzinom bei bestehender chronisch entzündlicher Darmerkrankung (Claessen et al. 2009).

Daher ist die Tumorüberwachung ein wesentlicher Bestandteil in der Betreuung von Patienten mit PSC. Die durchschnittliche Zeit bis zur Lebertransplantation nach Diagnosestellung beträgt 12 bis 17 Jahre (LaRusso et al. 2006). Die Lebertransplantation ist die einzig kurative Behandlung der PSC.

1.2.4 Overlap Syndrom

Einige Patienten zeigen Charakteristika der verschiedenen autoimmunen Lebererkrankungen (AIH, PBC, PSC) und wurden bislang als *Overlap Syndrom* klassifiziert, da standardisierte Definitionen fehlen. Sie haben sowohl Zeichen einer cholestatischen als auch einer hepatitischen Erkrankung und scheinen

daher von einer Kombinationstherapie aus Ursodesoxycholsäure und Immunsuppressiva zu profitieren (Boberg et al. 2011).

Die IAIGH (International Autoimmune Hepatitis Group) schlägt vor, aufgrund der sehr begrenzten Kenntnisse hinsichtlich der Ätiologie der klassischen autoimmunen Lebererkrankungen AIH, PBC und PSC, die als Overlap klassifizierten Patienten nicht als eigene Entität anzusehen. Weiterhin sollen Patienten den Kategorien AIH, PBC und PSC zugeordnet werden. Bei PBC- und PSC-Patienten, die zusätzlich serologische und/oder histologische Merkmale einer AIH aufweisen, sollte eine immunsuppressive Therapie in Betracht gezogen werden.

Aufgrund der sehr geringen Prävalenz der Overlap Syndrome sind prospektive interventionelle therapeutische Studien mit ausreichenden Patientenzahlen schwierig umzusetzen (Boberg et al. 2011).

1.3 Fibrosediagnostik

1.3.1 Invasiv: Minimalinvasive Laparoskopie mit Leberbiopsie (Minilaparoskopie)

Historische Entwicklung der Laparoskopie

Die Laparoskopie wurde erstmals durch den Chirurgen Georg Kelling in einer Vorlesung in Hamburg am 23.09.1901 beschrieben.

Durch die Publikationen basierend auf den umfangreichen klinischen Erfahrungen von H. Kalk (seit 1923) gelangte die Laparoskopie weltweit zu einer großen diagnostischen Bedeutung. Durch die Entwicklung nicht-invasiver, insbesondere bildgebender Verfahren ab den 70er Jahren (Sonographie, Computertomographie, Kernspintomographie) kam es zu einem deutlichen Rückgang der Laparoskopiezahlen. Mit Einführung der laparoskopischen Cholezystektomie wurde die Methode in den 80er Jahren wieder entdeckt (Kuntz und Kuntz 2008).

Seit 1996 steht nun seit einigen Jahren mit der Minilaparoskopie ein Verfahren zur Verfügung, das aufgrund der dünnlumigen Laparaskope weniger invasiv als die konventionelle Laparoskopie ist (Denzer 2006).

Technik der Minilaparoskopie

Die apparative Ausstattung für die Minilaparoskopie setzt sich zusammen aus Minilaparoskop mit Zubehör, N₂O-Insufflator, Lichtquelle, einem Videosystem zur Projektion des laparoskopischen Bildes auf einen Bildschirm und Instrumenten zur Blutstillung.

Kernstück der minilaparoskopischen Technik ist die 0° Minioptik mit einem Durchmesser von 1,9 mm. In den zugehörigen Trokar mit einem Durchmesser von 2,75 mm kann sowohl die Optik als auch die Veres Nadel (Durchmesser 2,3 mm) mit einem Anschluss für die N₂O- Insufflation eingeführt werden. Dies bedingt neben dem deutlich kleineren Durchmesser der verwendeten Instrumente den Unterschied zur konventionellen Laparoskopie, die für die Anlage des Pneumoperitoneums und für die Organinspektion zwei Einstichstellen benötigt.

Instrumente wie Taststab, Faszange, Koagulationsschere, Koagulationssonde und Knipsbiopsiezange können bei Bedarf ebenfalls über einen Mini-Trokar eingeführt werden.

Stärkere oder anhaltende Blutungen (> 5 min.) nach Organbiopsie (Leber, Milz) werden durch Kompression mit dem Taststab, der Anwendung von Koagulationsverfahren (Argon-Plasma Koagulation, monopolare Koagulation) oder der Applikation / Injektion von Fibrinkleber gestillt (Denzler 2006).

Indikationen zur Minilaparoskopie

Folgende Indikationen sind für die diagnostische Minilaparoskopie mit Punktion evaluiert:

- Staging chronischer Lebererkrankungen
- Diagnostik unklarer Lebererkrankungen
- Leberpunktion bei erhöhtem Blutungsrisiko (Gerinnungseinschränkung, portale Hypertension)
- Tumorstaging mit der Frage nach peritonealen oder oberflächlichen hepatischen Filiae
- Fieber oder Ascites unklarer Ätiologie

- Minilaparoskopisch gesteuerte Milzpunktion

Qualitative Anforderungen an das Leberbiopsat

Um eine adäquate histologische Beurteilung zu gewährleisten, sollte ein Leberstanzzyylinder eine Länge von 1,5 cm und einen Durchmesser von 1,2-1,8 mm sowie 8-10 Portalfelder aufweisen (Crawford 1998). Dieser quantitative Standard wurde 2004 in die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pathologie übernommen.

Bedossa et al. (2003) zeigten in ihrer Studie, dass nur 65% der Biopsien mit 1,5 cm Länge korrekt nach dem Metavir-Score (semiquantitative histologische Beurteilung, validiert für Hepatitis C) kategorisiert wurden, hingegen bei 2,5 cm Biopsatlänge bereits 75%, und dass eine weitere Zunahme der Biopsatlänge keinen Vorteil brachte.

Die Intra- und Inter-Beobachter-Variabilität bei der mikroskopischen Beurteilung des histologischen Präparates schränkt die Genauigkeit der Leberbiopsie weiter ein (The French METAVIR Cooperative Study Group 1994).

Minilaparoskopische Zirrhosediagnostik

Die Leberbiopsie gilt bis zum jetzigen Zeitpunkt als der Goldstandard in der Diagnose der Zirrhose.

Laut Nord (1982) führte das „elegante Konzept“ der „One Second Biopsy of the Liver“ (Menghini 1958) zu einer „Demokratisierung“ dieser Technik und machte sie zu einer einfachen und sicheren diagnostischen Methode, zu einer Säule in der Diagnostik der Lebererkrankungen. Nord weist in einer Überblicksanalyse auf den „sampling error“ (histologische Fehlbeurteilungen aufgrund nicht repräsentativer Leberbiopsien) sowohl bei simultanen als auch sequentiellen Biopsien hin, indem er sich auf eine Studie von Soloway et al. (1971) bezieht, in der nur bei 33% der Biopsien eine Übereinstimmung bestand. Auch Maharaj fand 1986, dass sich in nur 36% der jeweils drei simultan gewonnenen perkutanen Leberbiopsien eine histologische Übereinstimmung fand, selbst bei den Zirrhosepatienten war die Übereinstimmung aller drei Leberbiopsien nur in 50% vorhanden.

Nach Einführung der Minilaparoskopie erfolgte in einer prospektiven randomisierten klinischen Studie der Vergleich der perkutanen Leberbiopsie mit der laparoskopisch gesteuerten Leberhistologiegewinnung hinsichtlich der Zirrhosedagnostik (Denzler et al. 2007). Die Ergebnisse zeigten, dass sich unabhängig vom Verfahren die histologische Beurteilung nicht signifikant unterschied (perkutane Leberbiopsie: 22,3% Zirrhosen, Minilaparoskopie: 26,0% Zirrhosen; $p=0,270$). Wurden hingegen makroskopische und histologische Diagnose der Minilaparoskopie kombiniert, ergab sich eine signifikant höhere Detektionsrate der Leberzirrhose mit 33,8% gegenüber der perkutanen Leberbiopsie mit 22,3% ($p=0,001$). Dabei war das Auftreten schwerer Komplikationen bei der Minilaparoskopie geringer (0,2%, $n=1$) als bei der perkutanen Leberbiopsie (1,0%, $n=4$).

1.3.2 Nicht-invasive Diagnostik

1.3.2.1 Serumfibrosemarker und -scores

Die Entwicklung der direkten Serummarker steht in enger Verbindung mit dem pathophysiologischen Verständnis von Fibrogenese. So wird die Serumkonzentration einiger Komponenten der extrazellulären Matrix gemessen. Die direkten Serummarker lassen sich hinsichtlich ihrer molekularen Struktur unterteilen in Glykoproteine (z.B. Hyaluronsäure (HA)), Kollagene (z.B. Typ IV Kollagen), Kollagenasen (Matrixmetalloproteinasen, MMP), deren Inhibitoren (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP) und Zytokine wie TGF- β (transforming growth factor β) und TNF- β (Tumornekrosefaktor β) (Denzler und Lüth 2009).

Verschiedene Studien zeigten, dass Hyaluronsäure bei der Detektion einer signifikanten Fibrose eine große Varianz zeigte, hingegen eine Zirrhose mit einem negativ prädiktiven Wert von 80-100% ausschließen konnte (Denzler und Lüth 2009).

Die Studie von Walsh et al. (2000) untersuchte ein weiteres Glykoprotein Laminin sowie das Typ IV Kollagen und stellte eine signifikante Korrelation beider Serummarker mit dem Fibrosegrad fest.

Beaugrand (2006) gibt zu bedenken, dass die Serumkonzentrationen der Fibrosemarker eher ihren Metabolismus reflektieren als ihren Gehalt in der Leber, also Ausdruck der Fibrogenese und Fibrolyse und nicht der Fibrose selbst sind.

In einer zweiten Periode wurden verschiedene Blutparameter zu einem Score oder Index kombiniert, der die Leberfunktion als indirekten Marker für Fibrose und Zirrhose zur Grundlage hat.

Einer der ersten Indices war der PGA-Index, bestehend aus Prothrombinzeit, gGT und Apolipoprotein A1, der im Verlauf zum PGAA-Index unter Einschluss von alpha-2 Makroglobulin wurde. Unter Hinzunahme von Bilirubin und Haptoglobin entwickelte sich der Fibrotest, ein mathematischer Algorithmus, mit dessen Hilfe eine signifikante Fibrose mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit bestimmt werden kann (Imbert-Bismut et al. 2001).

Ein weiterer indirekter Marker ist der APRI-Index, der anhand des GOT-Wertes und der Thrombozytenzahl berechnet wird, der in verschiedenen Studien eine geringe Sensitivität für die Detektion einer Fibrose gezeigt hat (Denzer und Lüth 2009) und zum anderen bei Lebererkrankungen mit hohen GOT-Werten nicht angewandt werden kann. Der Forns-Index wird anhand der Thrombozytenzahl, der gGT, dem Alter des Patienten und der Höhe des Cholesterinspiegels berechnet (Forns et al. 2002).

Zusammenfassend ist eine Reihe von Serumfibrosemarkern und Indices entwickelt worden, deren klinische Relevanz kritisch diskutiert wird. Der Nachweis einer Überlegenheit der direkten Serummarker gegenüber den Routinelaborparametern steht noch aus, insbesondere auch im Hinblick auf eine Kosten-Nutzen-Analyse.

1.3.2.2 Transiente Elastographie (Fibroscan, Echosens)

Technik

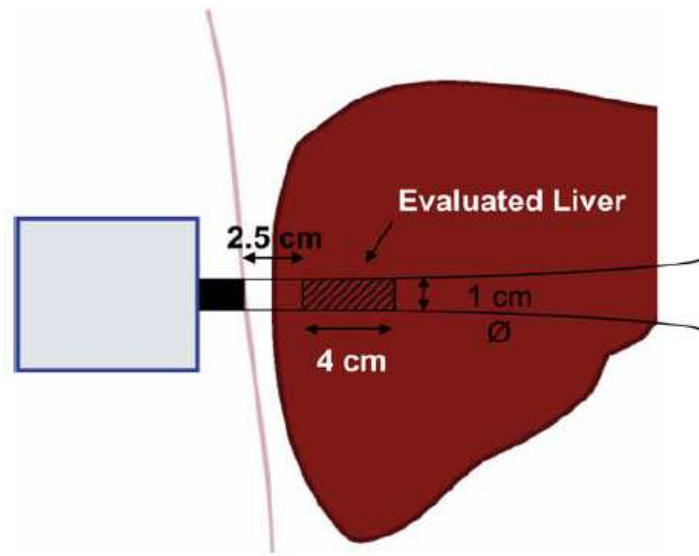
Die transiente Elastographie (Fibroscan, Echosens) ist eine nicht-invasive Technik, die die Leberelastizität Ultraschall basiert quantifiziert (Erstbeschreiber Sandrin L et al. 2002).

Das System besteht aus einem Ultraschalltransducer kombiniert mit einem Vibrationsmodul, welches rechts interkostal aufgesetzt eine Vibrationswelle von niedriger Geschwindigkeit und geringer Amplitude ins Lebergewebe sendet. Die Vibration induziert eine elastische Welle, die sich im Lebergewebe ausbreitet. Mittels gepulster Ultraschallwellen wird die Geschwindigkeit der elastischen Welle im Lebergewebe in einer Distanz von 2,5 bis 6,5 cm unterhalb des Hautniveaus gemessen. Dies entspricht einer Messstrecke von 4 cm im Lebergewebe. Die Geschwindigkeit korreliert mit der Lebersteifigkeit und damit mit dem Fibrosegrad. Je steifer das Gewebe, desto schneller ist die elastische Welle. Das Lebervolumen, das auf diese Weise gemessen wird, ist mindestens 100-fach größer als das einer Leberbiopsie (Castera et al. 2008, Sandrin et al. 2003). Die Ergebnisse werden in kilopascal (kPa) angegeben. Die Untersuchung wird am nicht nüchternen Patienten vorgenommen und dauert etwa 5 Minuten, dabei wird ein Mittelwert von 10 Messungen ermittelt. Die Leberelastizitätswerte bewegen sich innerhalb einer Skala von 2,5 bis zu 75 kPa. Die Ergebnisse stehen sofort zur Verfügung und sind untersucherunabhängig (Fraquelli et al. 2007).

Qualitative Anforderungen an die Messwerte

Die Validität der Ergebnisse der transienten Elastographie ist abhängig von der Interquartilrange (IQR), welche die Variabilität der validen Messungen reflektiert und nicht 30% des Medianwertes überschreiten sollte (Lucidarme et al. 2007) und von der Erfolgsquote der Messungen (Verhältnis erfolgreicher Messungen an der Gesamtanzahl aller Messungen), die mindestens 60% betragen sollte.

Abb.1 Prinzip der transienten Elastographie



Quelle: Denzer UW, Lüth S (2009) Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 23: 457.

Grenzen und Reproduzierbarkeit der Methode

Adipositas und enge Interkostalräume erschweren eine Fibroscanmessung, Ascites stellt eine Kontraindikation dar (Sandrin et al. 2003).

In einer umfangreichen prospektiven Studie mit 13.369 Fibroscan-Untersuchungen über einen Zeitraum von 5 Jahren stellten Castera et al. 2010 fest, dass in nahezu 20% der Untersuchungen nicht verwertbare Messergebnisse gewonnen wurden. Die wesentlichen Gründe dafür waren Adipositas, insbesondere erhöhter Taillenumfang und begrenzte Erfahrung des Untersuchers (< 500 Untersuchungen). Ebenso können erhöhte GPT-Werte die Leberelastizitätsmessung beeinflussen (Coco et al. 2007, Arena et al. 2008, Sagir et al. 2008).

Die Studie von Fraquelli et al. (2007) zeigte hervorragende Ergebnisse hinsichtlich der Reproduzierbarkeit bezüglich der Inter- und Intrauntersucherübereinstimmung.

Die Interuntersucherübereinstimmung war signifikant reduziert bei Patienten mit geringeren Fibrosegraden F0 und F1, mit hepatischer Steatose $\geq 25\%$ der

Hepatozyten und bei einem BMI (Body mass index) $\geq 25\text{kg/m}^2$ KÖF (Körperoberfläche).

Normwerte der Leberelastizitätsmessung

In der Studie von Roulot et al. (2008) wurden über 400 gesunde Probanden im Rahmen eines medizinischen Check-up's einer Leberelastizitätsmessung unterzogen, mit dem Ziel, den Normwert der Leberelastizität zu ermitteln. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 5,49 (+/- 1,59) kPa. Bezogen auf das Geschlecht lagen die Leberelastizitätswerte bei Männern höher als bei Frauen (5,81 versus 5,23 kPa).

Dieser geschlechtsspezifische Zusammenhang wurde bereits zuvor beobachtet (Corpechot et al. 2006).

Performance der transienten Elastographie

In der prospektiven Studie von Foucher et al. (2006) wurden über 700 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie mittels transienter Elastographie untersucht. Als Referenzwert galt die Leberbiopsie, der Fibrosegrad wurde nach dem Metavir score evaluiert. Die Leberelastizität korrelierte signifikant mit den jeweiligen Fibrosegraden. Bei einem Cut-off Wert von 17,6 kPa konnte eine Zirrhose mit einem positiv prädiktiven Wert und negativ prädiktiven Wert von 90% detektiert werden (Sensitivität 77%, Spezifität 97%).

In einer Meta-Analyse von Friedrich-Rust et al. (2008), in der 50 Studien eingeschlossen wurden, zeigte die transiente Elastographie eine hohe diagnostische Genauigkeit im Hinblick auf die Diagnose einer Leberzirrhose unabhängig von der zugrunde liegenden chronischen Lebererkrankung, bei der Diagnose der signifikanten Fibrose hingegen zeigte sich eine hohe Varianz der diagnostischen Genauigkeit abhängig von der Ätiologie der Lebererkrankung.

1.4 Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel dieser klinischen Studie ist die Ermittlung der diagnostischen Genauigkeit der transienten Elastographie in der Diagnostik der Fibrose / Zirrhose bei den Autoimmunen Lebererkrankungen.

Verglichen wird die transiente Elastographie gegen folgenden Goldstandard:

- a) Histologisches Fibroestaging (F0 bis F4) nach Desmet und Scheuer
- b) Kombiniertes laparoskopisches und histologisches Staging.

2. Methode

2.1 Patienten

Im Rahmen der prospektiven klinischen beobachtenden Diagnosestudie wurde die nicht-invasive Diagnostik der Leberzirrhose mittels transienter Elastographie (Fibroscan) mit der histologischen Diagnostik sowie der minilaparoskopischen (kombiniert makroskopischen/histologischen) Zirrhosedagnostik verglichen.

Dabei wurde ein selektives Patientenkollektiv mit den autoimmunen Lebererkrankungen AIH (Autoimmunhepatitis), PBC (Primär biliäre Zirrhose) und PSC (Primär sklerosierende Cholangitis) untersucht.

Die prospektive klinische Studie wurde als einarmige Beobachtungsstudie geplant. Es liegt ein positives Ethikvotum vom 16.08.2007 mit der Bearbeitungsnummer 2742 vor.

2.1.1 Indikationen zur Leberbiopsie

Die Indikation für die Durchführung einer Minilaparoskopie mit Leberbiopsie war die Aktivitätsbestimmung der Entzündung und das Staging des Fibrosegrades im Rahmen von routinemäßigen Kontrolluntersuchungen bei den bekannten zugrundeliegenden chronischen autoimmunen Lebererkrankungen.

Bei einigen wenigen Patienten erfolgte die Leberbiopsie zur primären Abklärung einer unklaren Hepatopathie, die dann histologisch im Kontext mit klinischen und serologischen Parametern eine autoimmune Lebererkrankung bestätigte.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der klinischen Studie

Einschlusskriterien für die Studie waren:

- Indikation zur Leberbiopsie zur Diagnostik, Aktivitätsbeurteilung oder zum Staging einer Autoimmunen Lebererkrankung (AIH, PBC, PSC)
- Alter: über 18-80 Jahre
- Patientenaufklärung und schriftliche Einverständniserklärung des Patienten bezüglich der Studie mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff

- Patientenaufklärung und schriftliche Einverständniserklärung des Patienten bezüglich der Minilaparoskopie und Leberpunktion zur Histologiegewinnung mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff

Ausschlusskriterien für die Studie waren:

- Adipositas permagna
- Aszites
- Ileus oder Subileus
- Aktive Peritonitis oder Bauchwandabszesse
- Schwangerschaft
- Extrahepatische Cholestase
- Fehlendes Patienteneinverständnis

2.3 Definition der Diagnosekriterien für Autoimmune Lebererkrankungen

AIH

- Diagnostischer Score nach Hennes et al. 2008 (Tab. 4)
- Laborwerte: ANA, SMA, LKM, SLA, IgG, negative Virushepatitis-serologien
- Charakteristische Veränderungen der Leberhistologie (Einleitung, S.12)

PBC

- Laborwerte: GGT, AP, Bilirubin, IgM, AMA
- Charakteristische Veränderungen der Leberhistologie (Einleitung, S.14)

PSC

- Laborwerte: GGT, AP, Bilirubin
- Bildgebung (obligat für die Diagnosestellung):
 - ERC (endoskopisch retrograde Cholangiographie) oder
 - MRC (Magnetresonanzcholangiographie)
- Leberhistologie bei unauffälligem Cholangiogramm zur Diagnostik der Small-duct-PSC

2.4 Studiendesign

Nach der Patientenaufklärung und dem Erhalt des Einverständnisses zur Teilnahme an der klinischen Studie wurden folgende klinische und laborchemische Parameter aufgenommen:

Tag 0:

- Alter
- Geschlecht
- Diagnose
- Labor: Thrombozyten, Quick, INR, Albumin, Bilirubin, Kreatinin, MELD, GOT, GPT, GGT, AP, G-Globuline, IgG, IgM
- Autoimmunserologie: ANA, AMA, LKM, SMA, SLA
- Hepatitisserologie: HBsAg, Anti HBs, Anti HBc, Anti HCV, Anti HAV

Vor der transienten Elastographie bzw. Minilaparoskopie erfolgte eine sonographische Untersuchung zur Darstellung von Organgrößen und Umgehungskreisläufen bei portaler Hypertension sowie zum Ausschluss einer intrahepatischen Cholestase.

Tag 1:

Transiente Elastographie: Leberelastizität (kPa)

Die Fibroscan-Untersuchung wurde verblindet vor der Minilaparoskopie folgendermaßen durchgeführt:

Die Untersuchungs-sonde wurde bei dem in Rückenlage befindlichen Patienten rechts interkostal im 7.-9. Intercostalraum zwischen vorderer und hinterer Axillarlinie positioniert. Es wurde ein Tropfen Gel auf den Messpunkt auf der Haut aufgetragen. Die Sonde stand während der gesamten Messung senkrecht zur Hautoberfläche des Patienten. Insgesamt wurden 10 gültige Messungen durchgeführt, wobei der Mittelwert in kPa als Endwert festgehalten wurde.

Erfasst wurden folgende Messparameter:

- Leberelastizität (Steifheit des Lebergewebes angegeben in kPa)

- IQR (Interquartilrange: Spanne, in der 50% der insgesamt gemessenen Werte der Fibroscanuntersuchungen liegen, angegeben in kPa)
- Erfolgsquote (Successrate in %): Anteil der erfolgreichen Messungen bezogen auf die Gesamtanzahl aller durchgeführten Messungen, Ausschluss bei Successrate < 60%

Minilaparoskopisch gesteuerte Leberpunktion

Alle Patienten der Studie wurden entweder noch am selben Untersuchungstag nach der transienten Elastographie oder innerhalb eines Zeitraumes von maximal 3 Monaten einer minilaparoskopisch gesteuerten Leberbiopsie unterzogen.

Die Minilaparoskopie wurde von einem Untersucher und einem Assistenten unter sterilen Kautelen durchgeführt. Intravenös erhielten die Patienten nach Lagerung auf dem kippbaren Tisch vor Beginn der Untersuchung eine Prämedikation mittels Pethidin 50 mg und Midazolam 1 mg. Während der Minilaparoskopie wurde die weitere Sedierung mit Propofol i.v. nach Bedarf weitergeführt. Während der Untersuchung wurden die Patienten durch ein kontinuierliches Monitoring von Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung überwacht. Es erfolgte eine kontinuierliche Oxygenierung mit 2 l O₂ über Nasensonde.

Nach Hautdesinfektion und steriler Abdeckung des Operationsgebietes erfolgte die Lokalanästhesie (5-10 ml Mepivacain 1%) der Punktionsstelle. Danach wurde die Veres Nadel mit dem 2,75 mm Trokar durch Haut, Faszie und Peritoneum 2-3 Querfinger kranial und links lateral des Nabels (Kalk'scher Punkt) eingebracht, während der Patient ein Valsalva-Manöver durchführte. Nach Lagekontrolle der Veres Nadel mittels Injektion von 10-20 ml NaCl 0,9% erfolgte die Anlage des Pneumoperitoneums durch Insufflation von circa 1,5 l N₂O.

Mittels der Mini-Optik erfolgten die Inspektion des Oberbauchs und die Beurteilung der Lebermorphologie. Anschließend wurde die Punktion des rechten und linken Leberlappens mit der Tru-cut Nadel 16 GAUGE entweder direkt oder über einen zusätzlichen Mini-Trokar durchgeführt. Die

Punktionsstellen wurden jeweils für 5 Minuten beobachtet. Im Falle einer anhaltenden oder starken Blutung erfolgte eine Koagulation mit Argon-Plasma Gas.

Nach Abschluss der Untersuchung erfolgte die Desufflation. Die Nachsorge umfasste Bettruhe, Nahrungskarenz und Kreislaufkontrollen über einen Zeitraum von vier Stunden sowie eine stationäre Überwachung bis zum Folgetag (Denzler 2006).

Definition der Laparoskopisch-Makroskopischen Beurteilung der Leberoberfläche (je rechter und linker Leberlappen):

- Normalbefund: Abwesenheit der Kriterien für Fibrose und Zirrhose, kein Nachweis von tumorösen Veränderungen, kein Nachweis von Metastasen, normale Form und Größe
- Fibrose: Vorliegen von fibrösen Septen und gebrochenen Lichtreflexen
- Zirrhose: Knotig umgebaute Leber, deren Knoten durch Bindegewebssepten voneinander getrennt sind:
 - Feinknotig: bis zu 3 mm Größe
 - Mittelknotig: von 3 bis 7 mm Größe
 - Grobknotig: mehr als 7 mm Größe (Helmreich-Becker et al. 2003, Vido und Wildhirt 1969)

Histologische Beurteilung des Leberstanzzyinders

Die Beurteilung der Gewebeproben erfolgte durch einen erfahrenen Pathologen in Unkenntnis der laparoskopisch-makroskopischen Diagnose.

Die histologische Begutachtung der gewonnenen Biopsien erfolgte anhand der HE-(Hämoxylilin-Eosin) und EvG- (van Gieson-Elastin) gefärbten Gewebeschnitte. Diese Beurteilung beinhaltete die Längenmessung der Stanzzyylinder, das Auszählen der vorhandenen Portalfelder pro Stanze, die Bestimmung der entzündlichen Aktivität (Grading) sowie die Bestimmung des Fibrosegrades (Staging).

Erfasst wurden:

- Länge der Stanzzylinder in cm
- Anzahl der Portalfelder je Stanze
- Aktivität der Entzündung (Grading nach Desmet u. Scheuer/ analoger HAI-SCORE, siehe Tab.2)
- Fibrorestaging nach Desmet u. Scheuer (siehe Tab.1)

2.5 Definition des ML/Histo- Mischscores (Minilaparoskopie/ Histologie-Mischscore)

Der ML/Histo-Mischscore war das Ergebnis der kombiniert makroskopischen und histologischen Beurteilung der Leber. Dabei unterscheidet die Fibroseklassifizierung des Mischscores Normalbefund (1), Fibrose (2) und Zirrhose (3). Hier entschied die schwerwiegendere Diagnose (Histologie oder Laparoskopie) über die Zugehörigkeit in die jeweilige Diagnosegruppe (Tab. 5).

Tab.5 Äquivalente Fibrosebestimmung

Fibrorestaging	ML	Fibroseklassifizierung Mischscore (ML/Histo)
F0	Normal (1)	Normal (1)
F1 F2 F3	Fibrose (2)	Fibrose (2)
F4	Zirrhose (3)	Zirrhose (3)

Alle Daten wurden pseudonymisiert in eine Datenbank eingegeben.

2.6 Statistik

Die Patienten wurden bezogen auf das Gesamtkollektiv und die jeweiligen Subgruppen AIH, PBC und PSC entsprechend den Fibrosegraden F0 bis F4 in die Gruppen F0, F1, F2, F3 und F4 unterteilt. Die Gruppen wurden mittels des Kruskal-Wallis Testes verglichen.

Analog wurde das Patientenkollektiv nach den drei Fibroseklassifizierungen Normalbefund, Fibrose und Zirrhose auf dem Boden der kombiniert makroskopisch/histologischen Beurteilung (Minilaparoskopie/Histologie-

Mischscore) eingeteilt. Die Gruppen Normalbefund (1), Fibrose (2) und Zirrhose (3) wurden auch mittels des Kruskal-Wallis Testes für jeweils das Gesamtkollektiv und die Subgruppen AIH, PBC und PSC verglichen.

Der Zusammenhang zwischen Leberelastizität und den Fibrosegraden F0 bis F4 sowie den Fibroseklassifizierungen 1 bis 3 wurde mit dem Korrelationstest nach Spearman untersucht.

Die diagnostische Genauigkeit der Leberelastizitätsmessung wurde anhand von ROC-Kurven ermittelt. Die ROC-Kurve zeichnet die Sensitivität versus 1-Spezifität für alle möglichen Schwellenwerte (Cut-off Werte) eines Verfahrens auf. Die diagnostische Genauigkeit wird dabei als Fläche unter der ROC Kurve (AUROC (Area under the receiver operating characteristics curve) mit 95% Konfidenzintervall angegeben, wobei Werte gegen 1,0 eine hohe diagnostische Genauigkeit aufweisen.

Der optimale Cut-off Wert für die Leberelastizität wurde definiert als die maximale Summe aus Sensitivität und Spezifität.

Alle Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5%.

Die statistische Analyse wurde unter Verwendung des Programmes SPSS für Windows, Rel. 18.0.1. 2009. Chicago: SPSS Inc. im Institut für Biomedizin und Epidemiologie der Universität Hamburg durchgeführt.

3. Ergebnisse

Von den zunächst 124 gewonnenen Patienten mussten 12 Patienten wegen fehlender transienter Elastographie und 14 wegen eines zeitlichen Abstandes von mehr als 3 Monaten zwischen den beiden Untersuchungsmethoden Fibroscan und Minilaparoskopie ausgeschlossen werden. Bei einem Patienten fehlte die histologische Beurteilung und bei 11 weiteren war die Erfolgsquote (Anteil der erfolgreichen Messungen bezogen auf die Gesamtanzahl aller Messungen) kleiner als 60% bei der Durchführung der transienten Elastographie. Somit reduzierte sich das zu untersuchende Gesamtkollektiv auf 86 Patienten.

Beim Vergleich gegenüber der minilaparoskopischen Zirrhosedagnostik betrug das Patientenkollektiv 80 Patienten, da bei 6 Patienten die Histologie mittels perkutaner Leberbiopsie gewonnen wurde.

3.1 Charakterisierung der Gruppen

3.1.1 Verteilung der Subgruppen und Geschlechter

Die Verteilung der einzelnen Subgruppen war wie folgt: 35 Patienten mit AIH (41%), 33 Patienten mit PBC (38%) und 18 Patienten mit PSC (21%), dabei waren es insgesamt 67 Frauen (78%) und 19 Männer (22%).

Im Hinblick auf die Geschlechterverteilung innerhalb der jeweiligen Subgruppen waren 28 der 35 AIH- Patienten Frauen (80%), 30 der 33 PBC- Patienten Frauen (91%) sowie 9 der 18 PSC- Patienten Frauen (50%). Die Verteilung der Subgruppen und Geschlechter ist in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tab.6 Verteilung der Subgruppen und Geschlechter

	AIH	PBC	PSC	GESAMT
Geschlecht (n (%)) w	28 (80%)	30 (91%)	9 (50%)	67 (78%)
Geschlecht (n (%)) m	7 (20%)	3 (9%)	9 (50%)	19 (22%)
	35 (41%)	33 (38%)	18 (21%)	86 (100%)

3.1.2 Alter, Laborwerte und Leberelastizität

Beim Gesamtkollektiv (AIH und PBC und PSC) war das Alter im Median 53 Jahre (Spannweite 21-74), bei den AIH- Patienten betrug das Alter im Median ebenfalls 53 Jahre, bei den PBC- Patienten 58 Jahre. Die PSC-Patienten waren mit im Median 39,5 Jahren dagegen deutlich jünger.

Die jeweiligen Mediane und Spannweiten der einzelnen Laborparameter sind der Tabelle 7 zu entnehmen:

Tab.7 Mediane und Spannweiten verschiedener Parameter bezogen auf das Gesamtkollektiv und die Subgruppen

	AIH		PBC		PSC		GESAMT	
	Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite	Median	Spannweite
Alter (J)	53,0	21-74	58,0	34-73	39,5	21-68	53,0	21-74
Thrombozyten (Mrd/l)	251,0	140-416	268,0	141-454	272,0	122-370	260,0	122-454
Quick (%)	103,2	16,4-130	112,6	88-128,5	104,5	67,2-129	108,6	16,4-130
Albumin (g/l)	44,0	35-51	45,0	36-50	45,0	41-49	45,0	35-51
Bilirubin (mg/dl)	0,6	0,3-2,0	0,5	0,2-1,1	0,6	0,3-3,3	0,6	0,2-3,3
Kreatinin (mg/dl)	0,8	0,57-1,4	0,7	0,49-1,4	0,8	0,5-1,1	0,7	0,49-1,4
MELD	6,4	6-20,7	6,0	6-9,4	6,4	6-11,5	6,4	6-20,7
GOT (U/l)	40,0	16-626	34,0	16-197	45,0	25-156	37,0	16-626
GPT (U/l)	54,0	8-1212	35,0	7-236	72,0	14-213	43,0	7-1212
GGT (U/l)	86,0	10-968	86,0	13-1352	137,0	18-1398	97,5	10-1398
AP (U/l)	88,0	38-669	113,0	45-713	182,0	61-691	112,0	38-713
Elastizität (kPa)	6,8	2,5-33,3	4,8	2,9-21,3	8,5	3,4-27,4	6,8	2,5-33,3

Dabei fiel auf, dass die Mediane innerhalb der einzelnen Subgruppen und des Gesamtkollektivs bezogen auf die Labordaten Thrombozyten, Quick, Albumin, Bilirubin, Kreatinin und MELD (Model for End Stage Liver Disease) sich nicht wesentlich voneinander unterschieden und jeweils im Normbereich lagen. Bei den Transaminasen GOT und GPT lagen die Mediane bei den AIH- und PSC-Patienten oberhalb des Normbereiches (Referenzbereich GOT und GPT: 10-35 U/l) im Gegensatz zu den PBC-Patienten, hingegen waren die Mediane der Cholestasewerte GGT und AP bei den PSC-Patienten deutlich höher verglichen

mit den übrigen Subgruppen und lagen deutlich oberhalb des Normbereiches (Referenzbereich GGT: bis 38 U/l, AP: 35-104 U/l). Der Median der Leber-Elastizität, gemessen in kilopascal (kPa), betrug bezogen auf das Gesamtkollektiv 6,8 kPa (Spannweite 2,5- 33,3), für die AIH-Subgruppe 6,8 kPa, für die PBC-Subgruppe 4,8 kPa und für die PSC- Subgruppe 8,5 kPa (Normwert 5,49 kPa nach Roulot et al. 2008). Die Erfolgsquote (Anteil der erfolgreichen Fibroscanmessungen an der Gesamtzahl der Messungen) betrug im Mittel 92%.

3.1.3 Stanzzyylinderlänge und Anzahl der Portalfelder

Der Median der Stanzzyylinderlänge, gewonnen aus dem rechten Leberlappen, betrug 1,3 cm, die mediane Anzahl der Portalfelder pro Stanzzyylinder rechts 9.

Der Median der Stanzzyylinderlänge, gewonnen aus dem linken Leberlappen, betrug 1,2 cm, die mediane Anzahl der Portalfelder pro Stanzzyylinder links auch 9.

Der Median der Gesamtstanzzyylinderlänge (Summe der Stanzzyylinderlänge rechts und links) betrug 1,9 cm, die mediane Anzahl der Gesamtportalfelder (Summe der Portalfelder rechts und links) 14.

3.1.4 Verteilung der Fibrosegrade auf das Gesamtkollektiv und die Subgruppen

Die Einteilung in die Fibrosegrade F0 bis F4, das Staging, erfolgte nach Desmet und Scheuer (Tab.1).

Im Gesamtkollektiv wurden 50 Patienten (58%) den Fibrosegraden F0 (n=22) und F1 (n=28) zugeordnet, 16 Patienten (19%) dem Fibrosegrad F2, 11 Patienten (13%) dem Fibrosegrad F3 und 9 Patienten (10%) dem Fibrosegrad F4.

Die entsprechende Verteilung der Fibrosegrade F0 bis F4 für die jeweiligen Subgruppen AIH, PBC und PSC ist der Tabelle 8 zu entnehmen.

Dabei fiel auf, dass es keine Zirrhosepatienten in der Subgruppe der PBC-Patienten gab (F4=0) und dass sich auf die zu diskriminierenden Fibrosestadien *signifikante* Fibrose (F $\geq$ 2), *schwere* Fibrose (F $\geq$ 3) sowie *Zirrhose* (F=4), also auf

die Stadien F2 bis F4 in der PSC-Subgruppe insgesamt nur 5 Patienten verteilten.

Tab.8 Verteilung der Fibrosegrade (F0-F4)/ der Entzündungsaktivität (A0-A4)/ des ML/Histo Mischscores (kombiniert makroskopisch-histologische Diagnose) auf das Gesamtkollektiv und die Subgruppen

	AIH 35 (41%)	PBC 33 (38%)	PSC 18 (21%)	GESAMT 86 (100%)
Staging nach Desmet und Scheuer (n(%))				
F0-F1	13 (37%)	24 (73%)	13 (72%)	50 (58%)
F2	11 (31%)	4 (12%)	1 (5,5%)	16 (19%)
F3	5 (14%)	5 (15%)	1 (5,5%)	11 (13%)
F4	6 (17%)	0	3 (17%)	9 (10%)
Grading nach Desmet und Scheuer (n(%))				
A0	0	2 (6%)	3 (17%)	5 (6%)
A1	7 (20%)	12 (36%)	8 (44%)	27 (31%)
A2	9 (26%)	16 (49%)	6 (33%)	31 (36%)
A3	12 (34%)	3 (9%)	1 (6%)	16 (19%)
A4	7 (20%)	0	0	7 (8%)
	AIH 33 (41%)	PBC 29 (36%)	PSC 18 (23%)	GESAMT 80 (100%)
ML/Histo Mischscore (n(%))				
1 = Normalbefund	2 (6%)	5 (17%)	0	7 (9%)
2 = Fibrose	23 (70%)	22 (76%)	15 (83%)	60 (75%)
3 = Zirrhose	8 (24%)	2 (7%)	3 (17%)	13 (16%)

3.1.5 Verteilung der Entzündungsaktivität auf das Gesamtkollektiv und die Subgruppen

Bei der Entzündungsaktivität fiel auf, dass keiner der AIH-Patienten der Gruppe A0 (keine Entzündungsaktivität) angehörte, im Gegensatz dazu bei der PBC- und PSC-Subgruppe kein Patient der A4-Gruppe mit schwerer Entzündungsaktivität zugeordnet wurde. Bei den Gruppen A0 (keine Entzündungsaktivität) und A1 (minimale Entzündungsaktivität) fanden sich innerhalb der AIH-Subgruppe nur 20% der Patienten, innerhalb der PBC-Subgruppe schon 42%, und innerhalb der PSC-Subgruppe sogar 61%. Bei der

mittelgradigen und hochgradigen Entzündungsaktivität (A3 und A4) stellte sich die Verteilung umgekehrt dar: Über die Hälfte der AIH-Patienten (54%) gehörte diesen beiden Gruppen an, wobei sogar 20% der hochgradigen Entzündungsaktivität A4 angehörten. Auf die A3-Gruppe verteilten sich nur je 9% der PBC-Patienten und 6% der PSC-Patienten. Wie schon erwähnt gab es in diesen beiden Subgruppen keine Patienten mit hochgradiger Entzündungsaktivität (A4). Die Verteilung ist im Überblick der Tabelle 8 zu entnehmen.

3.1.6 Verteilung der Fibroseklassifizierung nach dem Minilaparoskopie-Histologie Mischscore (ML/Histo Mischscore) auf das Gesamtkollektiv und die Subgruppen

Entsprechend dem ML/Histo Mischscore als Ergebnis einer kombiniert makroskopisch/histologischen Beurteilung des Lebergewebes, wie im Methodenteil beschrieben, hatten 7 Patienten (9%) des Gesamtkollektives einen Normalbefund (Normal= 1), 60 Patienten (75%) eine Fibrose (Fibrose= 2) und 13 Patienten (16%) eine Zirrhose (Zirrhose= 3).

Die Verteilung des ML/Histo Mischscores für die jeweiligen Subgruppen AIH, PBC und PSC ist der Tabelle 8 zu entnehmen. Auffällig war der hohe Anteil der Fibrosepatienten in allen Gruppen. Diese Beobachtung erklärt sich damit, dass aufgrund des ML/Histo Mischscores die Fibrosegrade F1 bis F3 unter Fibrose zusammengefasst wurden.

3.1.7 Vergleich der Zirrhosedagnostik: Minilaparoskopie versus Histologie

Betrachtet man die Tabelle 8 im Hinblick auf die Zirrhosedagnostik, stellt man fest, dass beim histologischen Staging 9 Zirrhosen (F4=9) detektiert wurden, im Rahmen der kombinierten makroskopischen/histologischen Beurteilung (ML/Histo Mischscore) aber 13 Zirrhosen (3=13) diagnostiziert wurden. Die folgende Tabelle erklärt die Diskrepanz in der Zirrhosedagnostik:

Tab.9 Zirrhosediagnostik Minilaparoskopie/ Histologie

	HISTOLOGIE		TOTAL
	Zirrhose/ nein	Zirrhose/ja	
ML Zirrhose/nein	67	1	68
ML Zirrhose/ja	4	8	12
TOTAL	71	9	80

Aus dieser 4-Felder-Tafel geht hervor, dass sowohl das histologische Staging als auch die Minilaparoskopie übereinstimmend 8 Zirrhosen diagnostiziert hatten.

Vier weitere Zirrhosen wurden allein durch die Minilaparoskopie detektiert (2 x AIH, 2 x PBC), eine weitere Zirrhose allein durch die Histologie (1 x AIH). Somit erklärt sich, dass im Rahmen des ML/Histo Mischscores zu den bereits 9 im histologischen Staging diagnostizierten Zirrhosen 4 durch die Minilaparoskopie hinzukamen.

In der folgenden Tabelle 10 sind die 4 durch die Minilaparoskopie diagnostizierten Zirrhosen kräftig rot umrandet (2x AIH, 2x PBC), wobei drei dieser makroskopisch detektierten Zirrhosen Leberelastizitätswerte aufwiesen, die besser zum histologischen Staging als zur makroskopischen Diagnose passten. Bei einem PBC-Patienten zeigten die Leberelastizitätsmessung (21,3 kPa), das histologische Staging (F=3) und die makroskopische Diagnose einer Zirrhose (3) eine gute Übereinstimmung.

Tab.10 Diskrepanz Minilaparoskopie (ML)/Histologie

Elastizität	Grading	Staging	ML	ML/HISTO Mischscore
(kPa)	A0-A4	F0-F4	1 Normal 2 Fibrose 3 Zirrhose	1 Normal 2 Fibrose 3 Zirrhose

AIH				
22,8	3	0	1	1
10,2	3	0	2	2
2,5	1	0	2	2
4,4	1	0	2	2
4,9	3	0	3	3

PBC				
7,8	2	0	2	2
3,8	0	0	2	2
3,3	1	0	2	2
5,3	1	0	2	2
5,3	1	0	2	2
3,5	1	0	2	2
5,6	2	0	3	3

PSC				
9	2	0	2	2

AIH				
10,8	4	2	3	3
4,9	3	0	3	3

PBC				
21,3	2	3	3	3
5,6	2	0	3	3

Betrachtet man generell die Patienten mit der histologischen Diagnose eines Normalbefundes (Fibrosegrad F=0), so wurden von diesen im Rahmen der Minilaparoskopie 10 als Fibrose und 2 als Zirrhose beurteilt (Tabelle 10, farblich rot gestrichelt hervorgehoben). 9 dieser insgesamt 12 makroskopisch als Fibrose oder Zirrhose diagnostizierten Patienten zeigten normwertige Leberelastizitätswerte (Spanne von 2,5 - 5,6 kPa).

Die Diskrepanz der Leberelastizitätsmessung mit 22,8 kPa eines AIH-Patienten (rot markiert) zur übereinstimmenden histologischen und makroskopischen

Diagnose eines Normalbefundes soll hier nur dargestellt werden und wird im Verlauf noch näher erläutert.

In den folgenden Kapiteln 3.2 und 3.3 wird die Verteilung der Leberelastizitätswerte zum einen in Abhängigkeit vom histologischen Staging (Kap. 3.2), zum anderen in Abhängigkeit vom ML/Histo-Mischscore (Kap. 3.3) graphisch in Form von Box plots dargestellt.

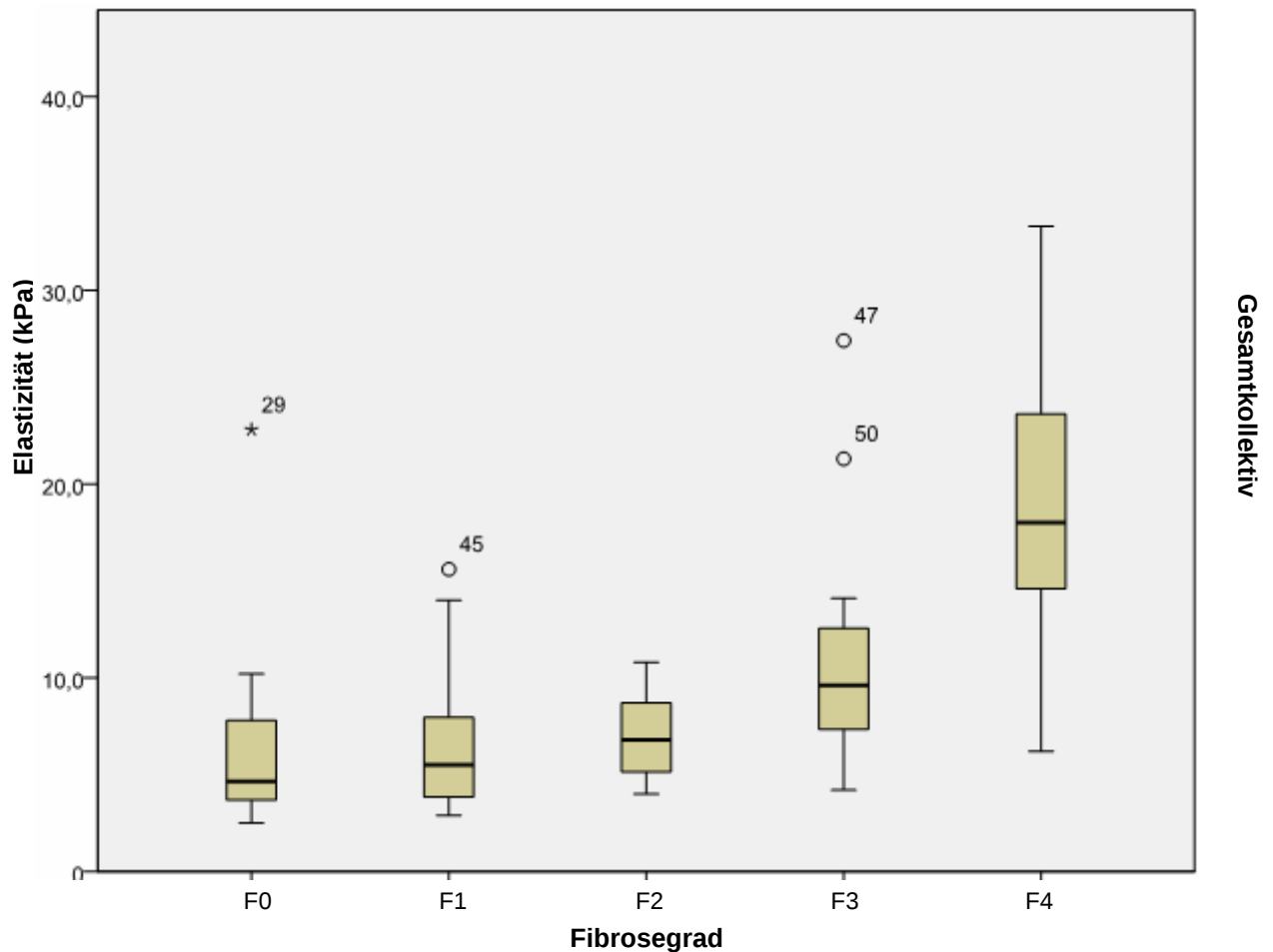
Für die Box plots gelten in gleicher Weise:

- Die Länge der Box repräsentiert 50% der erhobenen Daten und stellt die Interquartilrange dar.
- Das untere Ende der Box entspricht dem 25%-Quartil (Q1), das obere Ende der Box dem 75%-Quartil (Q3).
- Die Linie innerhalb der Box ist der Median.

3.2 Verteilung der Leberelastizitätswerte in Abhängigkeit vom histologischen Staging bezogen auf das Gesamtkollektiv und die Subgruppen

3.2.1 Gesamtkollektiv

Abb.2 Box plots der Leberelastizitätswerte bezogen auf die jeweiligen Fibrosegrade im Gesamtkollektiv



In der Abbildung 2 wurden die im Rahmen der transienten Elastographie gemessenen Leberelastizitätswerte (in kPa) in Abhängigkeit der verschiedenen histologischen Fibrosegrade F0 bis F4 für das Gesamtkollektiv in Form von Box plots dargestellt.

Dabei ergaben sich für die Leberelastizität in kPa folgende angegebene Werte:

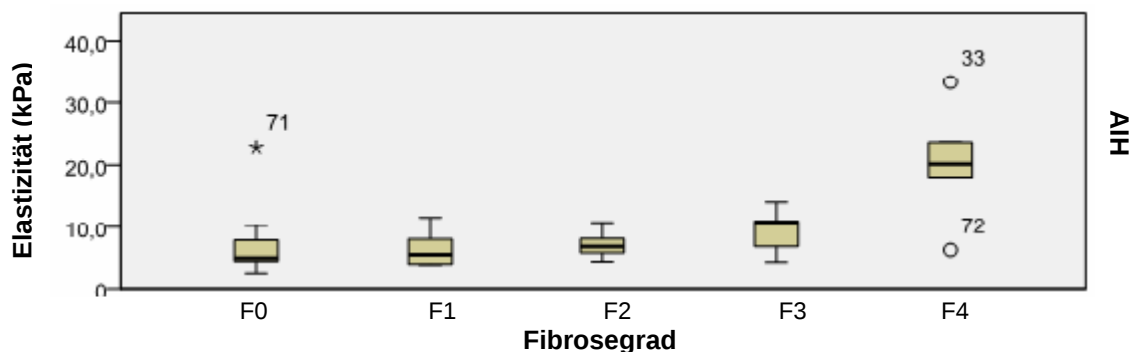
Tab.11 Median,Q1,Q3 der Leberelastizität (in kPa) *Gesamtkollektiv*

Fibrosegrad	Median	Q1	Q3
F0	4,7	3,7	7,8
F1	5,5	3,9	8
F2	6,8	5,2	8,7
F3	9,6	6,8	14,1
F4	18	14,6	23,6

Die Leberelastizitätswerte im Gesamtkollektiv unterschieden sich signifikant in Abhängigkeit von den jeweiligen Fibrosegraden F0 bis F4 ($p\text{-Wert} < 0,000$) und korrelierten positiv mit den Fibrosegraden (Korrelationstest nach Spearman $\rho = 0,52$).

3.2.2 AIH-Subgruppe

Abb.3 Box plots der Leberelastizitätswerte bezogen auf die jeweiligen Fibrosegrade der AIH-Subgruppe



In der Abbildung 3 wurden die im Rahmen der transienten Elastographie gemessenen Leberelastizitätswerte (in kPa) in Abhängigkeit der verschiedenen histologischen Fibrosegrade F0 bis F4 für die AIH-Subgruppe in Form von Box plots dargestellt.

Dabei ergaben sich für die Leberelastizität in kPa folgende angegebene Werte:

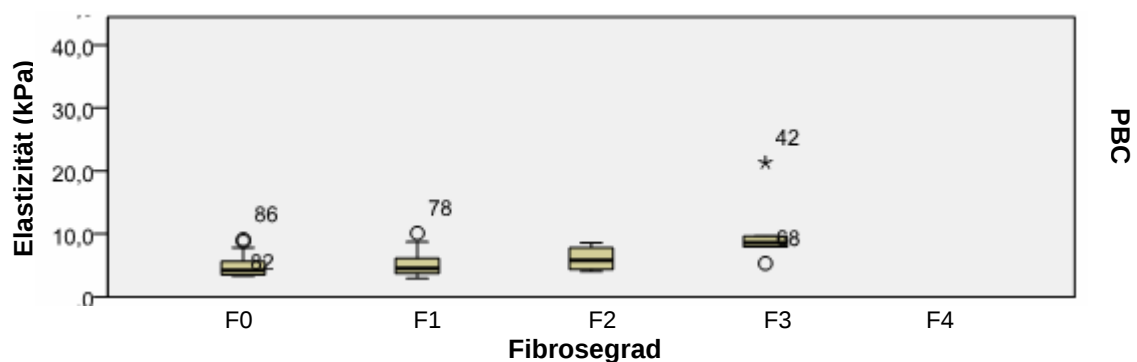
Tab.12 Median,Q1,Q3 der Leberelastizität (in kPa) *AIH-Subgruppe*

Fibrosegrad	Median	Q1	Q3
F0	4,9	4,4	10,2
F1	5,4	3,9	8
F2	6,8	5,4	8,8
F3	10,7	6,8	11
F4	20,2	18	23,6

Die Leberelastizitätswerte in der AIH-Subgruppe unterschieden sich signifikant in Abhängigkeit von den jeweiligen Fibrosegraden F0 bis F4 (p-Wert<0,002) und korrelierten positiv mit den Fibrosegraden (Korrelationstest nach Spearman $\rho=0,51$).

3.2.3 PBC-Subgruppe

Abb.4 Box plots der Leberelastizitätswerte bezogen auf die jeweiligen Fibrosegrade der PBC-Subgruppe



In der Abbildung 4 wurden die im Rahmen der transienten Elastographie gemessenen Leberelastizitätswerte (in kPa) in Abhängigkeit der verschiedenen histologischen Fibrosegrade F0 bis F4 für die PBC-Subgruppe in Form von Box plots dargestellt.

Dabei ergaben sich für die Leberelastizität in kPa folgende angegebene Werte:

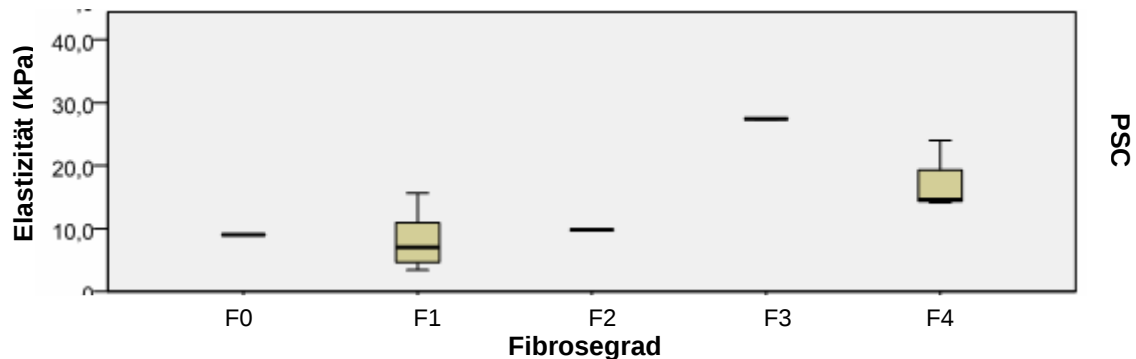
Tab.13 Median,Q1,Q3 der Leberelastizität (in kPa) *PBC- Subgruppe*

Fibrosegrad	Median	Q1	Q3
F0	4,2	3,5	5,6
F1	4,5	3,7	6,1
F2	5,8	4,4	7,8
F3	8,6	7,9	9,6
F4			

Die Leberelastizitätswerte in der PBC-Subgruppe unterschieden sich signifikant in Abhängigkeit von den jeweiligen Fibrosegraden F0 bis F3 (p -Wert<0,021) und korrelierten positiv mit den Fibrosegraden (Korrelationstest nach Spearman $\rho=0,40$).

3.2.4 PSC-Subgruppe

Abb.5 Box plots der Leberelastizitätswerte bezogen auf die jeweiligen Fibrosegrade der PSC-Subgruppe



In der Abbildung 5 wurden die im Rahmen der transienten Elastographie gemessenen Leberelastizitätswerte (in kPa) in Abhängigkeit der verschiedenen histologischen Fibrosegrade F0 bis F4 für die PSC-Subgruppe in Form von Box plots dargestellt.

Dabei ergaben sich für die Leberelastizität in kPa folgende angegebene Werte:

Tab.14 Median,Q1,Q3 der Leberelastizität (in kPa) *PSC- Subgruppe*

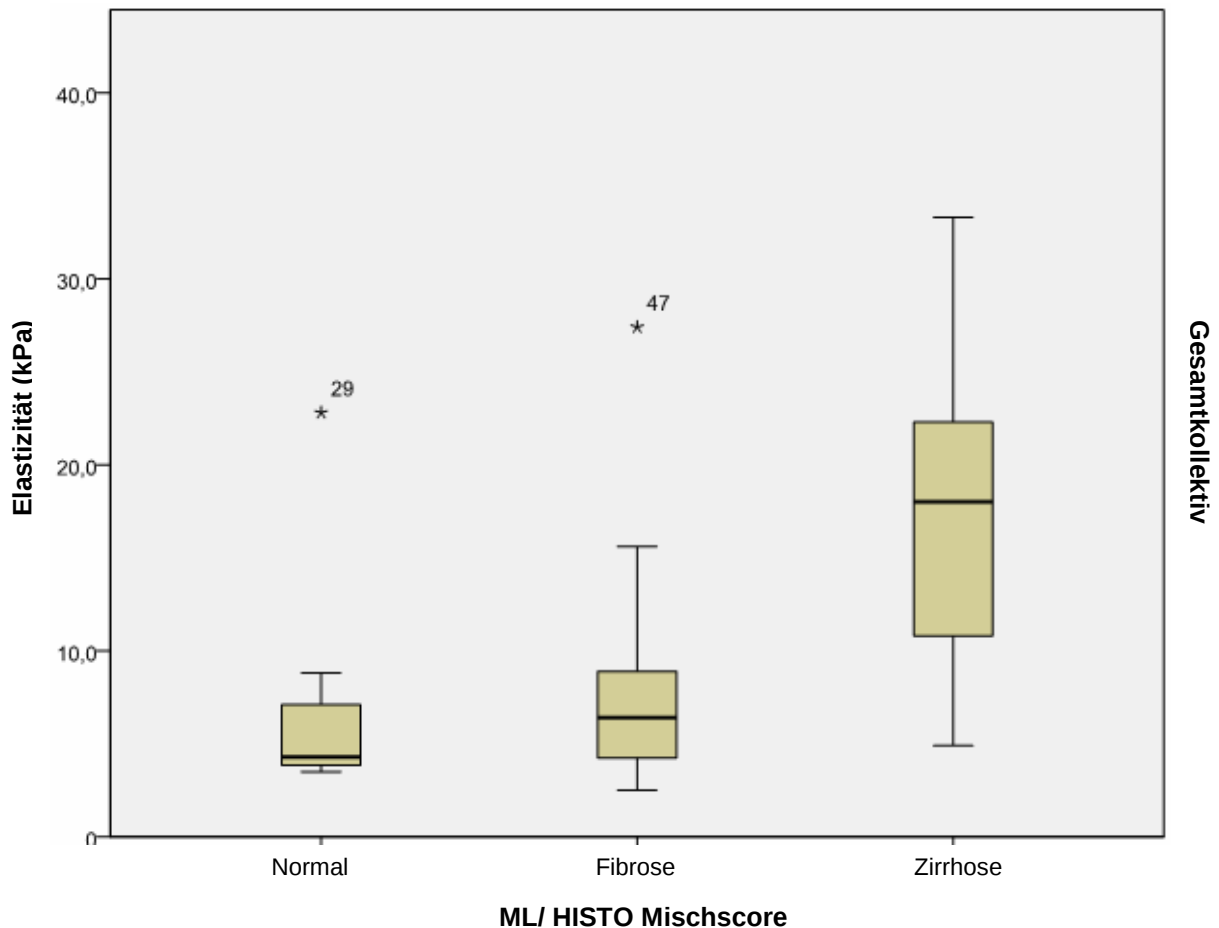
Fibrosegrad	Median	Q1	Q3
F0	9	9	9
F1	7	4,7	11
F2	9,8	9,8	9,8
F3	27,4	27,4	27,4
F4	14,6	14,1	24

Die Leberelastizitätswerte in der PSC-Subgruppe unterschieden sich signifikant in Abhängigkeit von den jeweiligen Fibrosegraden F0 bis F4 (p-Wert<0,011) und korrelierten positiv mit den Fibrosegraden (Korrelationstest nach Spearman $\rho=0,58$).

3.3 Verteilung der Leberelastizitätswerte in Abhängigkeit vom kombinierten ML/Histo Mischscore bezogen auf das Gesamtkollektiv und die Subgruppen

3.3.1 Gesamtkollektiv

Abb.6 Box plots der Leberelastizitätswerte bezogen auf die Fibroseklassifizierung im Gesamtkollektiv



In der Abbildung 6 wurden die im Rahmen der transienten Elastographie gemessenen Leberelastizitätswerte (in kPa) in Abhängigkeit der Fibroseklassifizierung nach dem ML/Histo Mischscore (Normal =1, Fibrose =2, Zirrhose =3) für das Gesamtkollektiv in Form von Box plots dargestellt.

Dabei ergaben sich für die Leberelastizität in kPa folgende angegebene Werte:

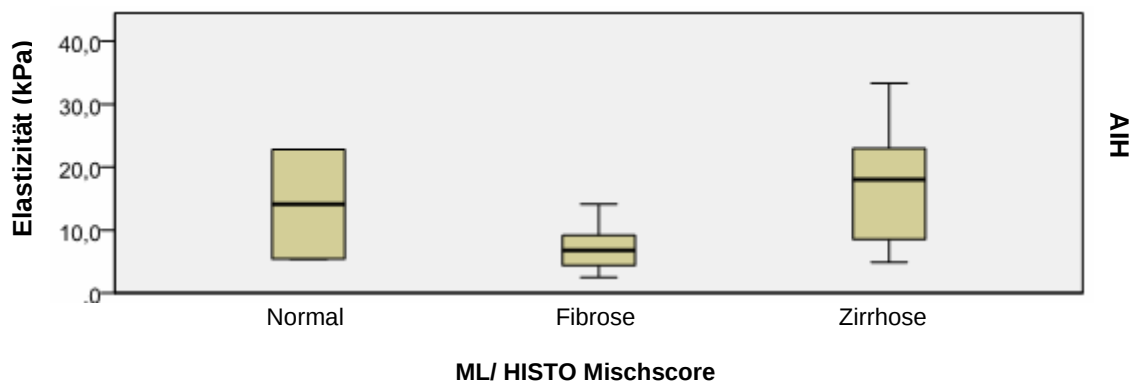
Tab.15 Median,Q1,Q3 der Leberelastizität (in kPa) *Gesamtkollektiv*

ML/Histo Mischscore	Median	Q1	Q3
1 = Normal	4,3	3,7	8,8
2 = Fibrose	6,4	4,3	8,9
3 = Zirrhose	18	10,8	22,3

Die Leberelastizitätswerte im Gesamtkollektiv unterschieden sich signifikant ($p\text{-Wert} < 0,000$) in Abhängigkeit vom ML/Histo Mischscore (Fibroseklassifizierung 1-3) und korrelierten positiv mit der Fibroseklassifizierung (Korrelationstest nach Spearman $\rho = 0,42$).

3.3.2 AIH-Subgruppe

Abb.7 Box plots der Leberelastizitätswerte bezogen auf die Fibroseklassifizierung der AIH- Subgruppe



In der Abbildung 7 wurden die im Rahmen der transienten Elastographie gemessenen Leberelastizitätswerte (in kPa) in Abhängigkeit der Fibroseklassifizierung nach dem ML/Histo Mischscore (Normal =1, Fibrose =2, Zirrhose =3) für die AIH-Subgruppe in Form von Box plots dargestellt.

Dabei ergaben sich für die Leberelastizität in kPa folgende angegebene Werte:

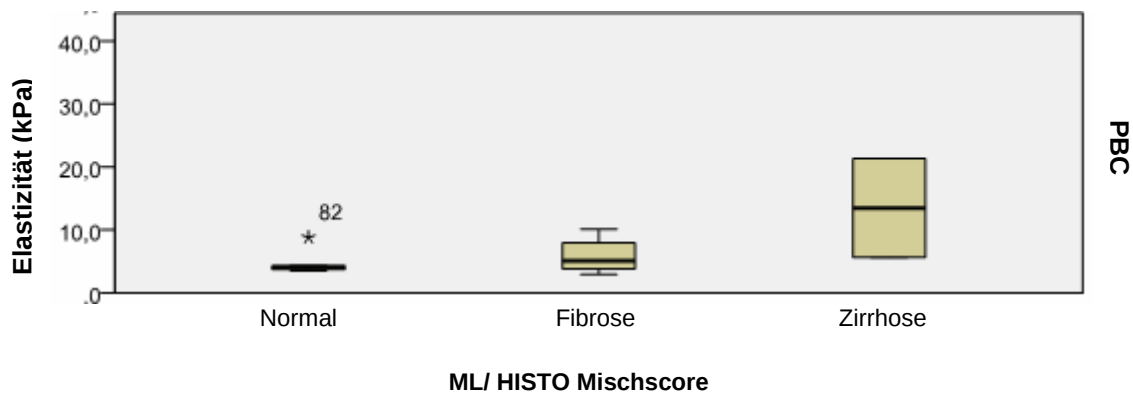
Tab.16 Median, Q1,Q3 der Leberelastizität (in kPa) *AIH-Subgruppe*

ML/Histo Mischscore	Median	Q1	Q3
1 = Normal	14,1	5,4	22,8
2 = Fibrose	6,8	4,3	9,5
3 = Zirrhose	18	8,5	23

Die Leberelastizitätswerte in der AIH-Subgruppe unterschieden sich signifikant ($p\text{-Wert} < 0,037$) in Abhängigkeit vom ML/Histo Mischscore (Fibroseklassifizierung 1-3) und korrelierten positiv mit der Fibroseklassifizierung (Korrelationstest nach Spearman $\rho = 0,36$). Der ungewöhnlich hohe Median für die Gruppe 1 (Normalbefund) erklärt sich damit, dass die Gruppe aus nur $n=2$ besteht und einen Ausreißer mit 22,8 kPa enthält.

3.3.3 PBC-Subgruppe

Abb.8 Box plots der Leberelastizitätswerte bezogen auf die Fibroseklassifizierung der PBC- Subgruppe



In der Abbildung 8 wurden die im Rahmen der transienten Elastographie gemessenen Leberelastizitätswerte (in kPa) in Abhängigkeit der Fibroseklassifizierung nach dem ML/Histo Mischscore (Normal =1, Fibrose =2, Zirrhose =3) für die PBC-Subgruppe in Form von Box plots dargestellt.

Dabei ergaben sich für die Leberelastizität in kPa folgende angegebene Werte:

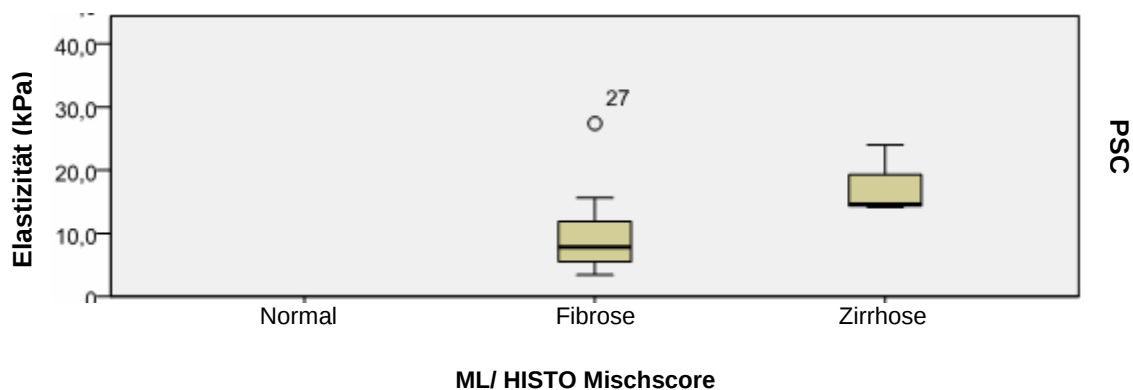
Tab.17 Median,Q1,Q3 der Leberelastizität (in kPa) *PBC-Subgruppe*

ML/Histo Mischscore	Median	Q1	Q3
1 = Normal	4	3,7	4,3
2 = Fibrose	5,1	3,8	7,9
3 = Zirrhose	13,5	5,6	21,3

Die Leberelastizitätswerte in der PBC-Subgruppe unterschieden sich nicht signifikant ($p\text{-Wert} < 0,104$) in Abhängigkeit vom ML/Histo Mischscore (Fibroseklassifizierung 1-3) und korrelierten mäßig positiv mit der Fibroseklassifizierung (Korrelationstest nach Spearman $\rho = 0,31$).

3.3.4 PSC-Subgruppe

Abb.9 Box plots der Leberelastizitätswerte bezogen auf die Fibroseklassifizierung der PSC- Subgruppe



In der Abbildung 9 wurden die im Rahmen der transienten Elastographie gemessenen Leberelastizitätswerte (in kPa) in Abhängigkeit der Fibroseklassifizierung nach dem ML/Histo Mischscore (Normal =1, Fibrose =2, Zirrhose =3) für die PSC-Subgruppe in Form von Box plots dargestellt.

Dabei ergaben sich für die Leberelastizität in kPa folgende angegebene Werte:

Tab.18 Median,Q1,Q3 der Leberelastizität (in kPa) *PSC-Subgruppe*

ML/Histo Mischscore	Median	Q1	Q3
1 = Normal			
2 = Fibrose	7,8	5,3	14
3 = Zirrhose	14,6	14,1	24

Die Leberelastizitätswerte in der PSC-Subgruppe unterschieden sich signifikant ($p\text{-Wert} < 0,033$) in Abhängigkeit vom ML/Histo Mischscore (Fibroseklassifizierung 1-3) und korrelierten positiv mit der Fibroseklassifizierung (Korrelationstest nach Spearman $\rho = 0,50$).

Zusammenfassend bestand statistisch eine positive Korrelation zwischen der Leberelastizität und dem ML/Histo Mischscore, allerdings in einem geringeren Ausmaß als zwischen der Leberelastizität und dem histologischen Staging.

3.4 ROC (Receiver- operating characteristics) Kurven

Die diagnostische Genauigkeit der Leberelastizitätsmessung wurde anhand von ROC-Kurven ermittelt. Die ROC-Kurve zeichnet die Sensitivität versus 1-Spezifität für alle möglichen Schwellenwerte (Cut off Werte) eines Verfahrens auf. Die diagnostische Genauigkeit wird dabei als Fläche unter der ROC-Kurve (AUROC (Area under the receiver operating characteristics curve)) mit 95% Konfidenzintervall angegeben, wobei Werte gegen 1,0 eine hohe diagnostische Genauigkeit aufweisen.

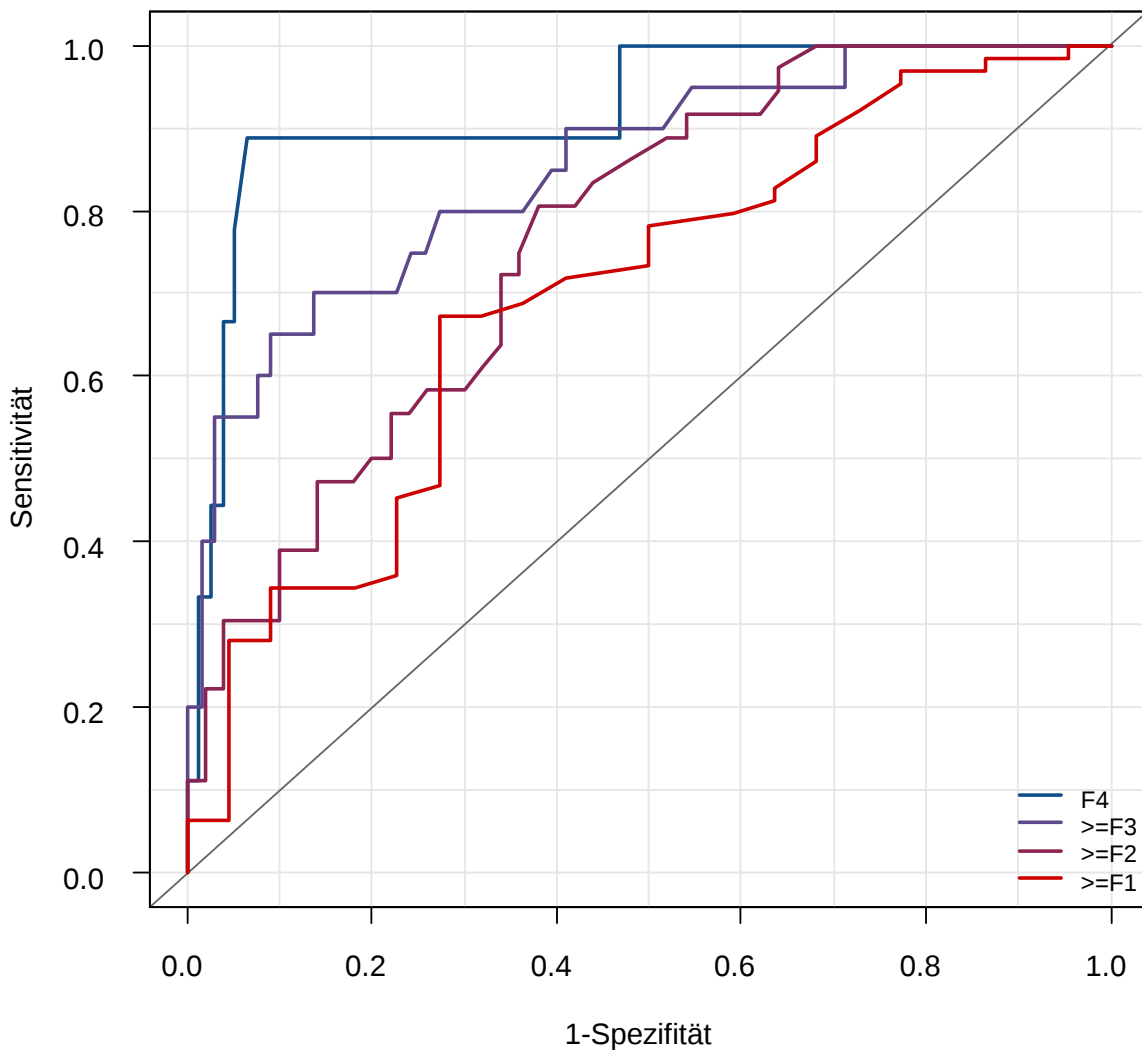
Die ROC-Kurven wurden bezogen auf das histologische Fibrorestaging für $F \geq 1$, $F \geq 2$, $F \geq 3$ und $F = 4$ erstellt, wobei nur $F \geq 2$ (*signifikante Fibrose*), $F \geq 3$ (*schwere Fibrose*) und $F = 4$ (*Zirrhose*) ausgewertet wurden, da nur diese Stadien von klinischer Relevanz sind. Diese Darstellung der ROC-Kurven erfolgte sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die einzelnen Subgruppen AIH, PBC und PSC.

In gleicher Weise wurden die ROC-Kurven bezogen auf die Fibroseklassifizierung (Normal (1), Fibrose (2), Zirrhose (3)) für $\geq$ Fibrose (2) und = Zirrhose (3) auf dem Boden der kombiniert makroskopisch/histologischen Beurteilung (Mischscore) erstellt.

Die optimalen Cut-off Werte wurden definiert als der maximale Summenwert aus Sensitivität und Spezifität. Für diese ermittelten Cut-off Werte wurden die entsprechenden Werte für die Sensitivität, die Spezifität sowie für den positiv und negativ prädiktiven Wert bestimmt.

3.4.1 ROC- Kurve FS/Histo (Fibroscan/Histologie): Gesamtkollektiv

Abb.10 Gesamtkollektiv



F1- F4: Fibrosegrade F1 bis F4 nach Desmet und Scheuer

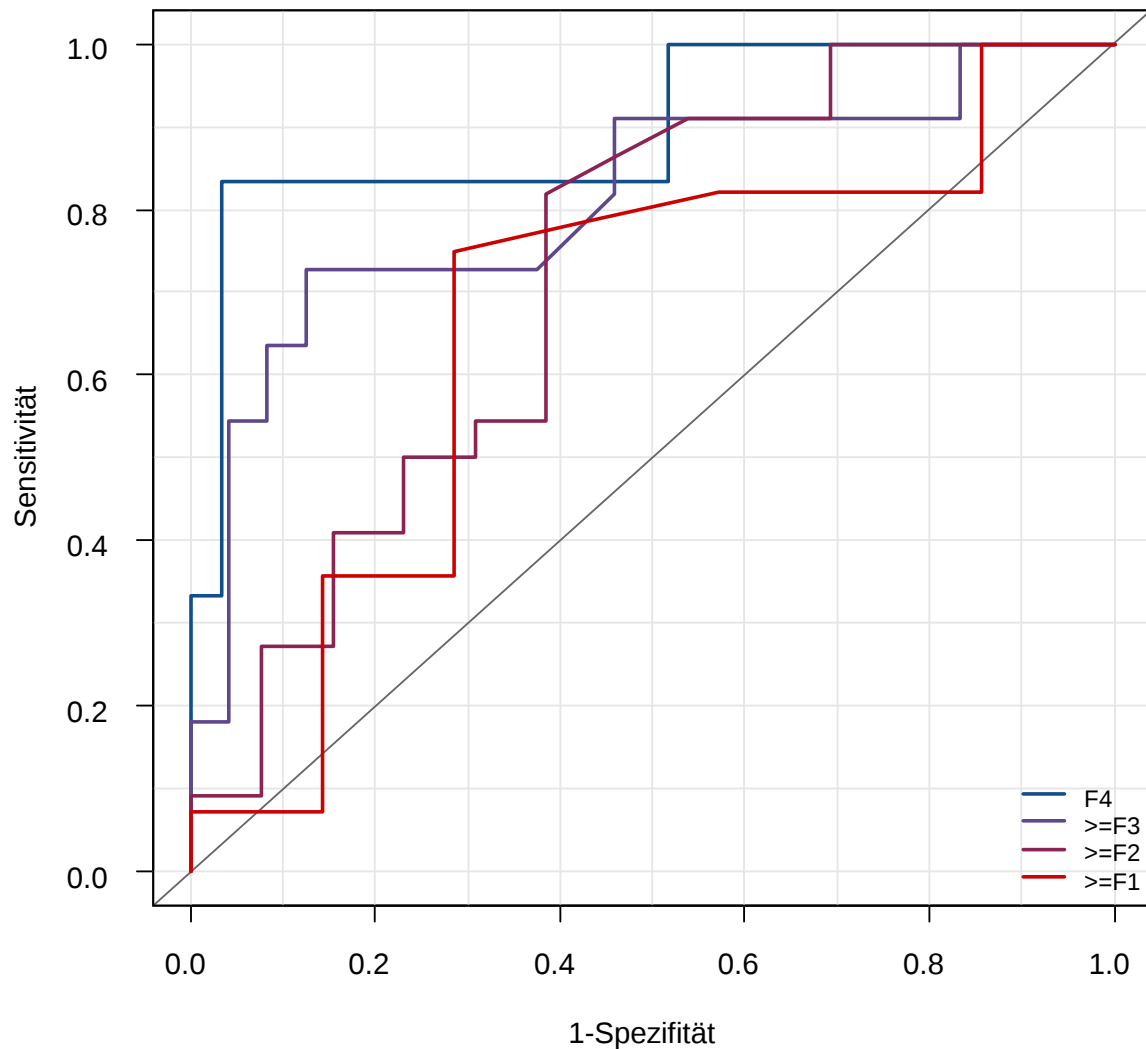
Tab.19 Diagnostische Genauigkeit FS/Histo: Gesamtkollektiv

Gesamtkollektiv	FS/ Histo		
	F $\geq$ 2	F $\geq$ 3	F = 4
AUROC	0,77	0,85	0,92
Optimaler cutoff (kPa)	5,90	9,55	14,05
Sensitivität	0,81	0,70	0,89
Spezifität	0,62	0,86	0,94
Pos. Präd. Wert	0,61	0,60	0,65
Neg. Präd. Wert	0,82	0,91	0,99

In der Abbildung 10 wurden die ROC-Kurven bezogen auf das histologische Fibrorestaging für das Gesamtkollektiv dargestellt. Die AUROC-Werte (95% Konfidenzintervall (KI)) waren 0,77 (0,67-0,86) für F $\geq$ 2, 0,85 (0,75-0,95) für F $\geq$ 3, 0,92 (0,82-1,0) für F=4. Die optimalen Cut-off Werte betrugen 5,9 kPa für F $\geq$ 2, 9,55 kPa für F $\geq$ 3 und 14,05 kPa für F=4. Die korrespondierenden Werte für die Sensitivität, die Spezifität sowie für den positiv und negativ prädiktiven Wert sind der Tabelle 19 zu entnehmen.

3.4.2 ROC-Kurve FS/Histo: AIH-Subgruppe

Abb.11 AIH



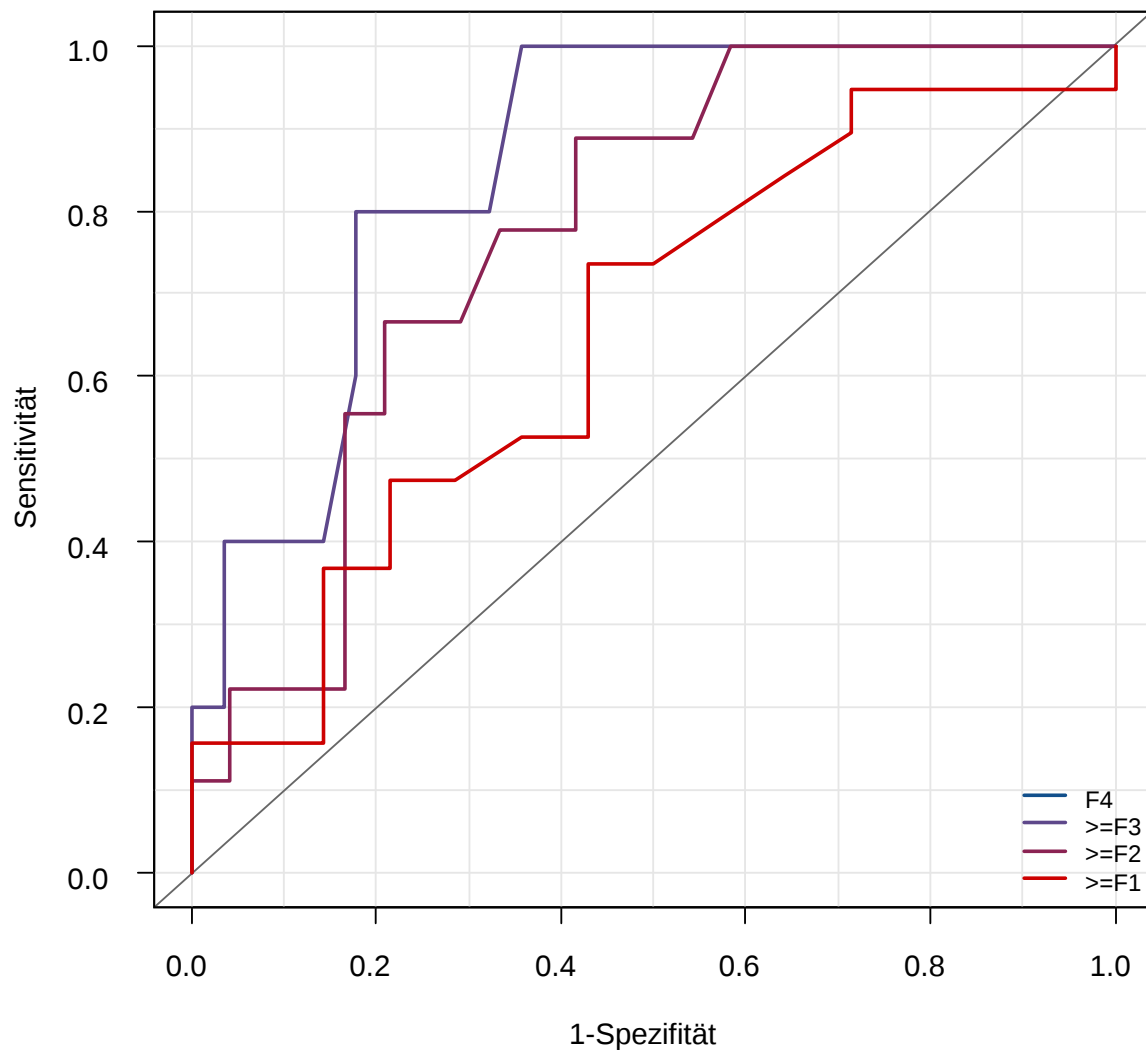
Tab.20 Diagnostische Genauigkeit FS/Histo: AIH

AIH	FS/ Histo		
	F ≥ 2	F ≥ 3	F = 4
AUROC	0,72	0,81	0,89
Optimaler cutoff (kPa)	5,75	10,45	16,05
Sensitivität	0,82	0,73	0,83
Spezifität	0,62	0,88	0,97
Pos. Präd. Wert	0,79	0,73	0,85
Neg. Präd. Wert	0,67	0,88	0,97

In der Abbildung 11 wurden die ROC-Kurven bezogen auf das histologische Fibrorestaging für die AIH-Subgruppe dargestellt. Die AUROC-Werte (95% KI) waren 0,72 (0,53-0,91) für $F \geq 2$, 0,81 (0,64-0,98) für $F \geq 3$, 0,89 (0,74-1,0) für $F=4$. Die optimalen Cut-off Werte betrugen 5,75 kPa für $F \geq 2$, 10,45 kPa für $F \geq 3$ und 16,05 kPa für $F=4$. Die korrespondierenden Werte für die Sensitivität, die Spezifität sowie für den positiv und negativ prädiktiven Wert sind der Tabelle 20 zu entnehmen.

3.4.3 ROC-Kurve FS/Histo: PBC-Subgruppe

Abb.12 PBC



Tab.21 Diagnostische Genauigkeit FS/Histo: PBC

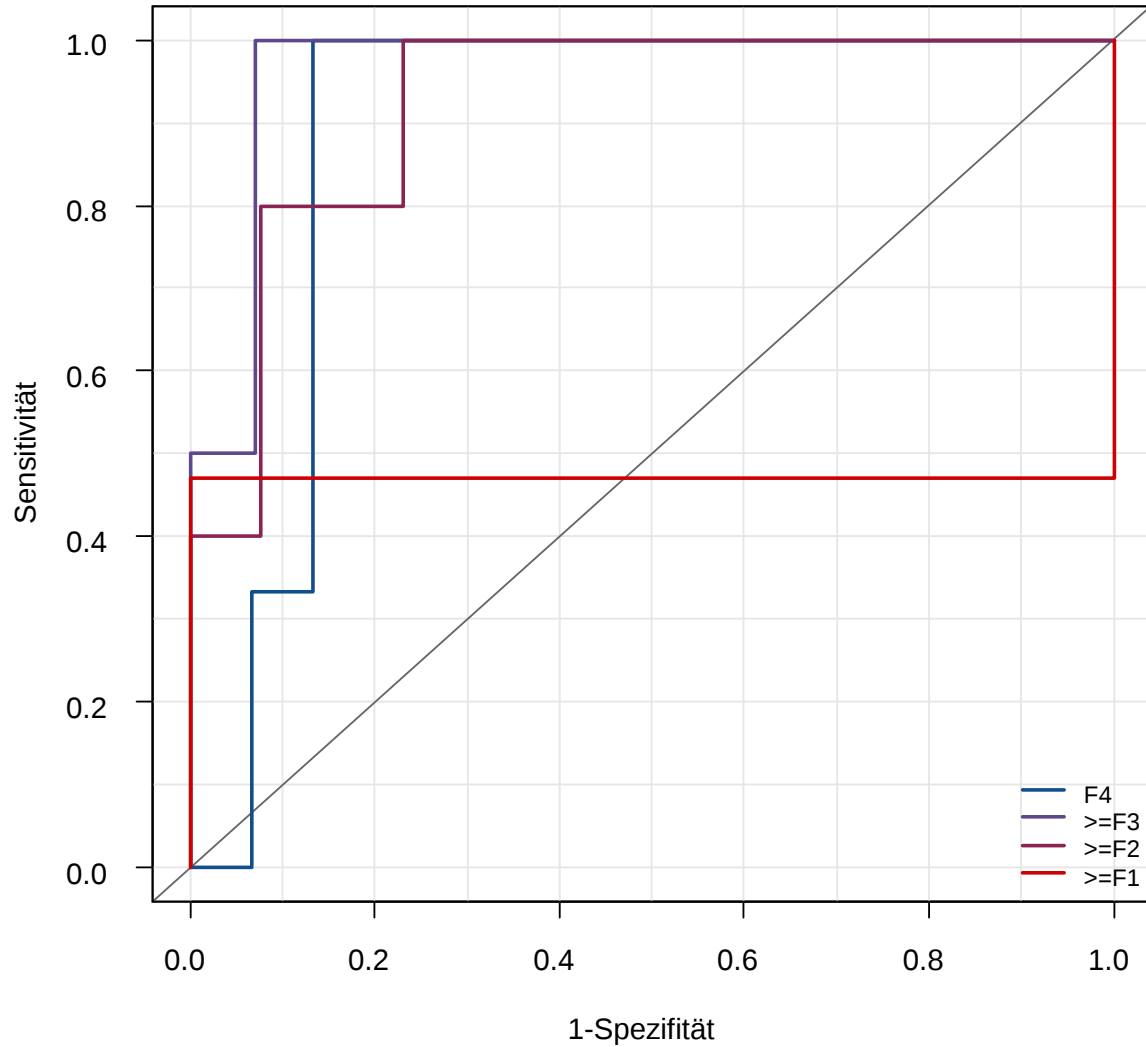
PBC	FS/ Histo		
	F $\geq$ 2	F $\geq$ 3	F = 4
AUROC	0,77	0,86	
Optimaler cutoff (kPa)	4,65	5,10	
Sensitivität	0,89	1,00	
Spezifität	0,58	0,64	
Pos. Präd. Wert	0,44	0,33	
Neg. Präd. Wert	0,93	1,00	

In der Abbildung 12 wurden die ROC-Kurven bezogen auf das histologische Fibrorestaging für die PBC-Subgruppe dargestellt. Die AUROC-Werte (95% KI) waren 0,77 (0,61-0,94) für F $\geq$ 2 und 0,86 (0,72-0,99) für F $\geq$ 3.

Die optimalen Cut-off Werte betrugen 4,65 kPa für F $\geq$ 2 und 5,10 kPa für F $\geq$ 3. Die korrespondierenden Werte für die Sensitivität, die Spezifität sowie für den positiv und negativ prädiktiven Wert sind der Tabelle 21 zu entnehmen.

3.4.4 ROC-Kurve FS/Histo: PSC-Subgruppe

Abb.13 PSC



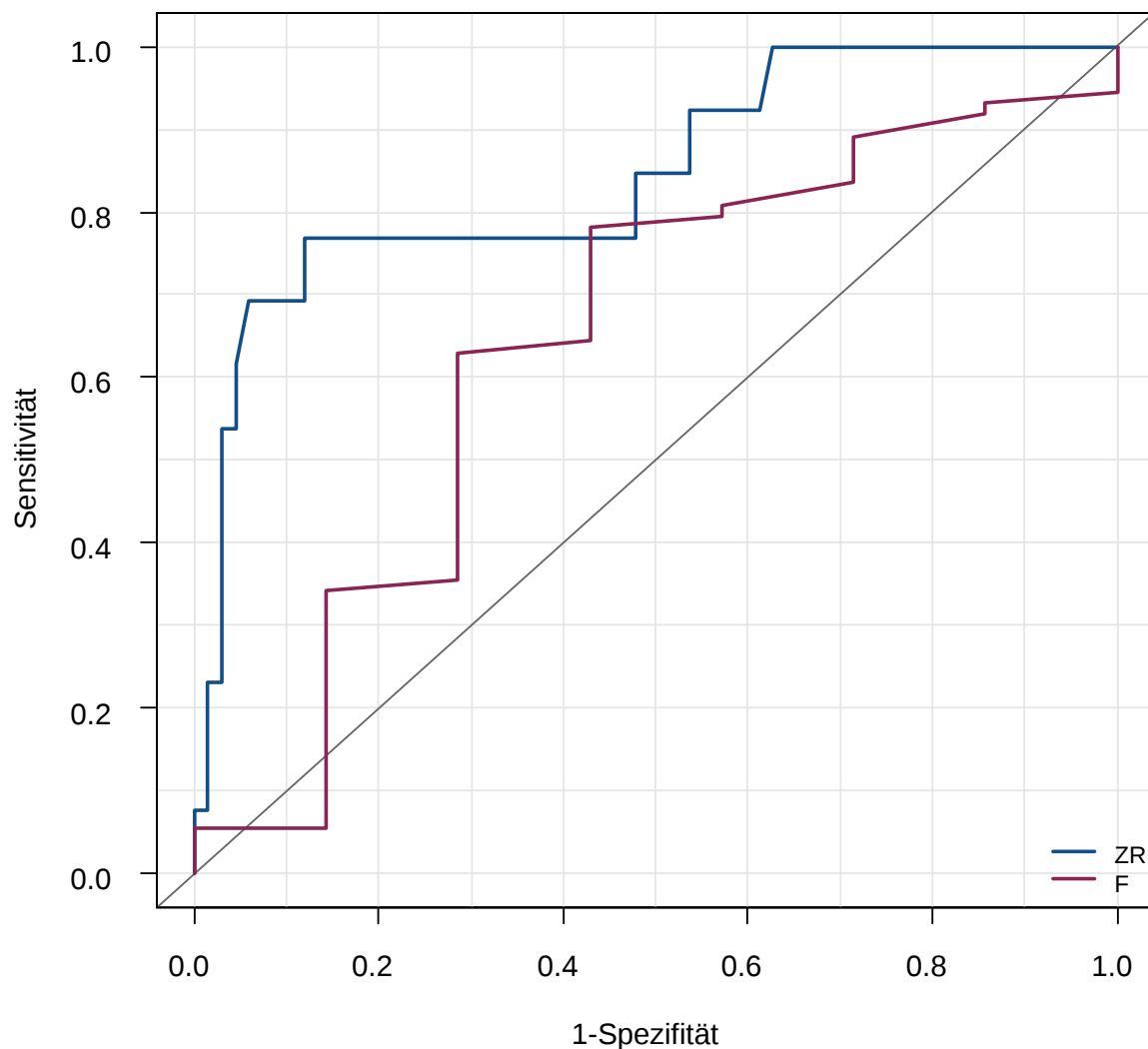
Tab.22 Diagnostische Genauigkeit FS/Histo: PSC

PSC	FS/ Histo		
	$F \geq 2$	$F \geq 3$	$F = 4$
AUROC	0,92	0,96	0,89
Optimaler cutoff (kPa)	9,40	14,05	14,05
Sensitivität	1,00	1,00	1,00
Spezifität	0,77	0,93	0,87
Pos. Präd. Wert	0,63	0,80	0,61
Neg. Präd. Wert	1,00	1,00	1,00

In der Abbildung 13 wurden die ROC-Kurven bezogen auf das histologische Fibrorestaging für die PSC-Subgruppe dargestellt. Die AUROC-Werte (95% KI) waren 0,92 (0,79-1,0) für $F \geq 2$, 0,96 (0,88-1,0) für $F \geq 3$ und 0,89 (0,73-1,0) für $F=4$. Die optimalen Cut-off Werte betrugen 9,40 kPa für $F \geq 2$, 14,05 kPa für $F \geq 3$ und 14,05 kPa für $F=4$. Die korrespondierenden Werte für die Sensitivität, die Spezifität sowie für den positiv und negativ prädiktiven Wert sind der Tabelle 22 zu entnehmen.

3.4.5 ROC-Kurve FS/Mischscore (Fibroscan/Minilaparoskopie-Histologie Mischscore: Gesamtkollektiv)

Abb.14 Gesamtkollektiv



F: Fibrose ; ZR: Zirrhose

Tab.23 Diagnostische Genauigkeit FS/Mischscore: Gesamtkollektiv

Gesamtkollektiv	FS/ Mischscore	
	Fibrose	Zirrhose
AUROC	0,64	0,85
Optimaler cutoff (kPa)	4,35	10,75
Sensitivität	0,78	0,77
Spezifität	0,57	0,88
Pos. Präd. Wert	0,95	0,55
Neg. Präd. Wert	0,20	0,95

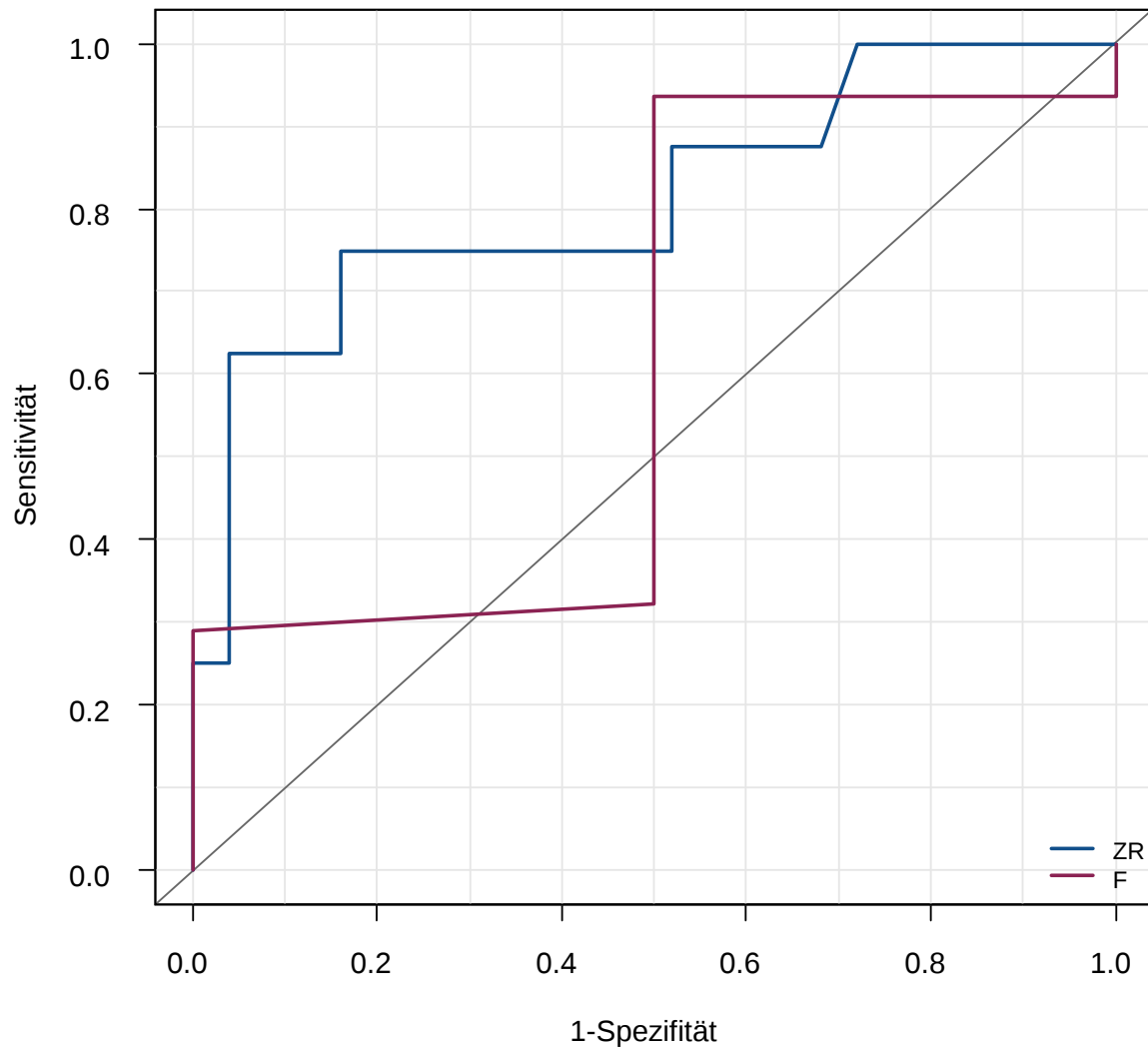
In der Abbildung 14 wurden die ROC-Kurven bezogen auf den Mischscore für das Gesamtkollektiv dargestellt. Die AUROC-Werte (95% KI) waren 0,64 (0,41-0,88) für die Fibroseklassifizierung $\geq$ Fibrose und 0,85 (0,72-0,97) für die Fibroseklassifizierung = Zirrhose.

Die optimalen Cut-off Werte betrugen 4,35 kPa für die Fibroseklassifizierung $\geq$ Fibrose und 10,75 kPa für die Fibroseklassifizierung = Zirrhose.

Die korrespondierenden Werte für die Sensitivität, die Spezifität sowie für den positiv und negativ prädiktiven Wert sind der Tabelle 23 zu entnehmen.

3.4.6 ROC-Kurve FS/Mischscore: AIH- Subgruppe

Abb.15 AIH



Tab.24 Diagnostische Genauigkeit FS/Mischscore: AIH

AIH	FS/ Mischscore	
	Fibrose	Zirrhose
AUROC	0,38	0,81
Optimaler cutoff (kPa)	5,75	10,75
Sensitivität	0,68	0,75
Spezifität	0,50	0,84
Pos. Präd. Wert	0,96	0,60
Neg. Präd. Wert	0,10	0,91

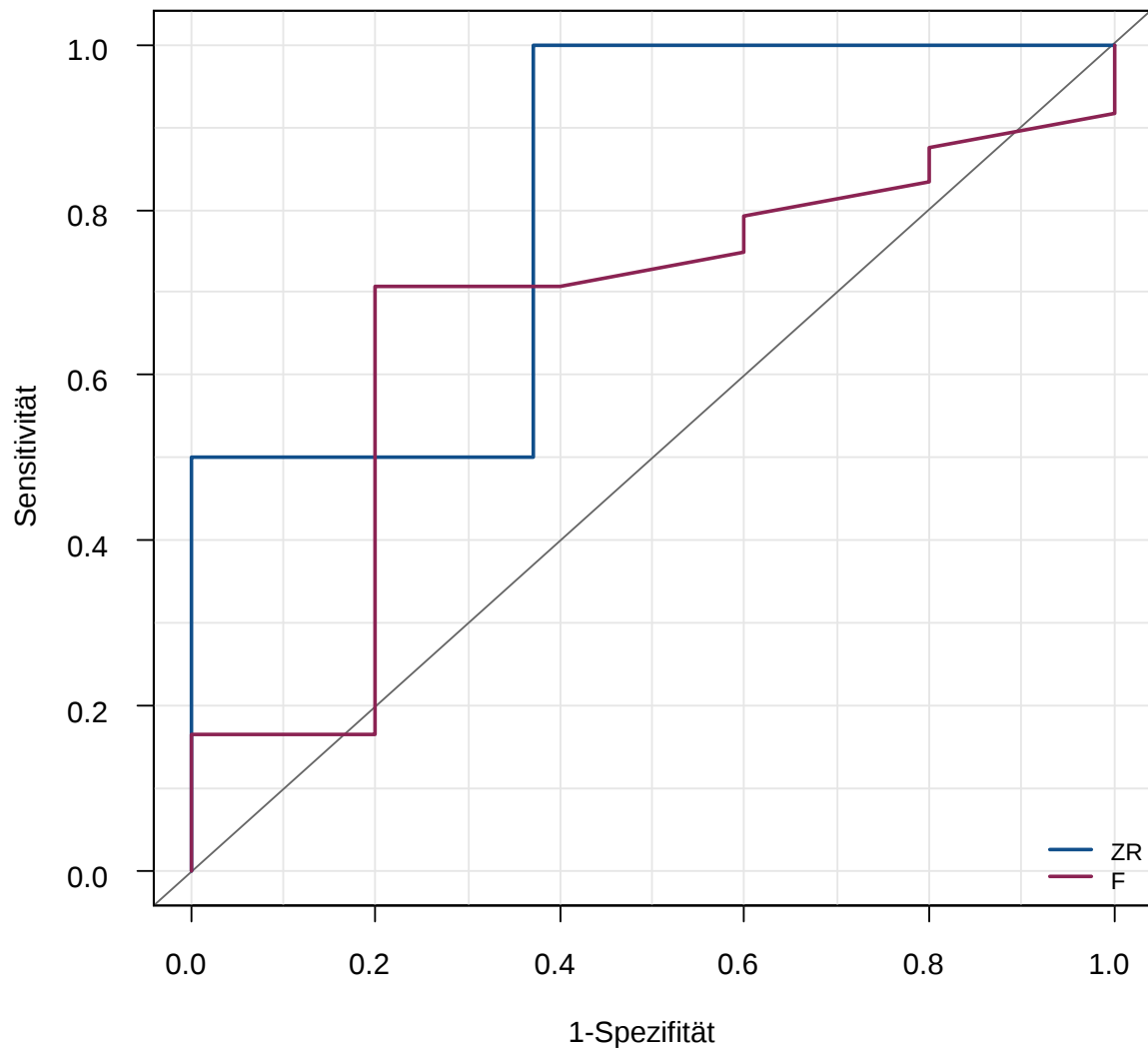
In der Abbildung 15 wurden die ROC-Kurven bezogen auf den Mischscore für die AIH-Subgruppe dargestellt. Die AUROC-Werte (95% KI) waren 0,38 (0,0-0,83) für die Fibroseklassifizierung $\geq$ Fibrose und 0,81 (0,62-1,0) für die Fibroseklassifizierung = Zirrhose.

Die optimalen Cut-off Werte betrugen 5,75 kPa für die Fibroseklassifizierung $\geq$ Fibrose und 10,75 kPa für die Fibroseklassifizierung = Zirrhose.

Die korrespondierenden Werte für die Sensitivität, die Spezifität sowie für den positiv und negativ prädiktiven Wert sind der Tabelle 24 zu entnehmen.

3.4.7 ROC-Kurve FS/Mischscore: PBC- Subgruppe

Abb.16 PBC



Tab.25 Diagnostische Genauigkeit FS/Mischscore: PBC

PBC	FS/ Mischscore	
	Fibrose	Zirrhose
AUROC	0,66	0,82
Optimaler cutoff (kPa)	4,35	5,45
Sensitivität	0,71	1,00
Spezifität	0,80	0,63
Pos. Präd. Wert	0,95	0,23
Neg. Präd. Wert	0,36	1,00

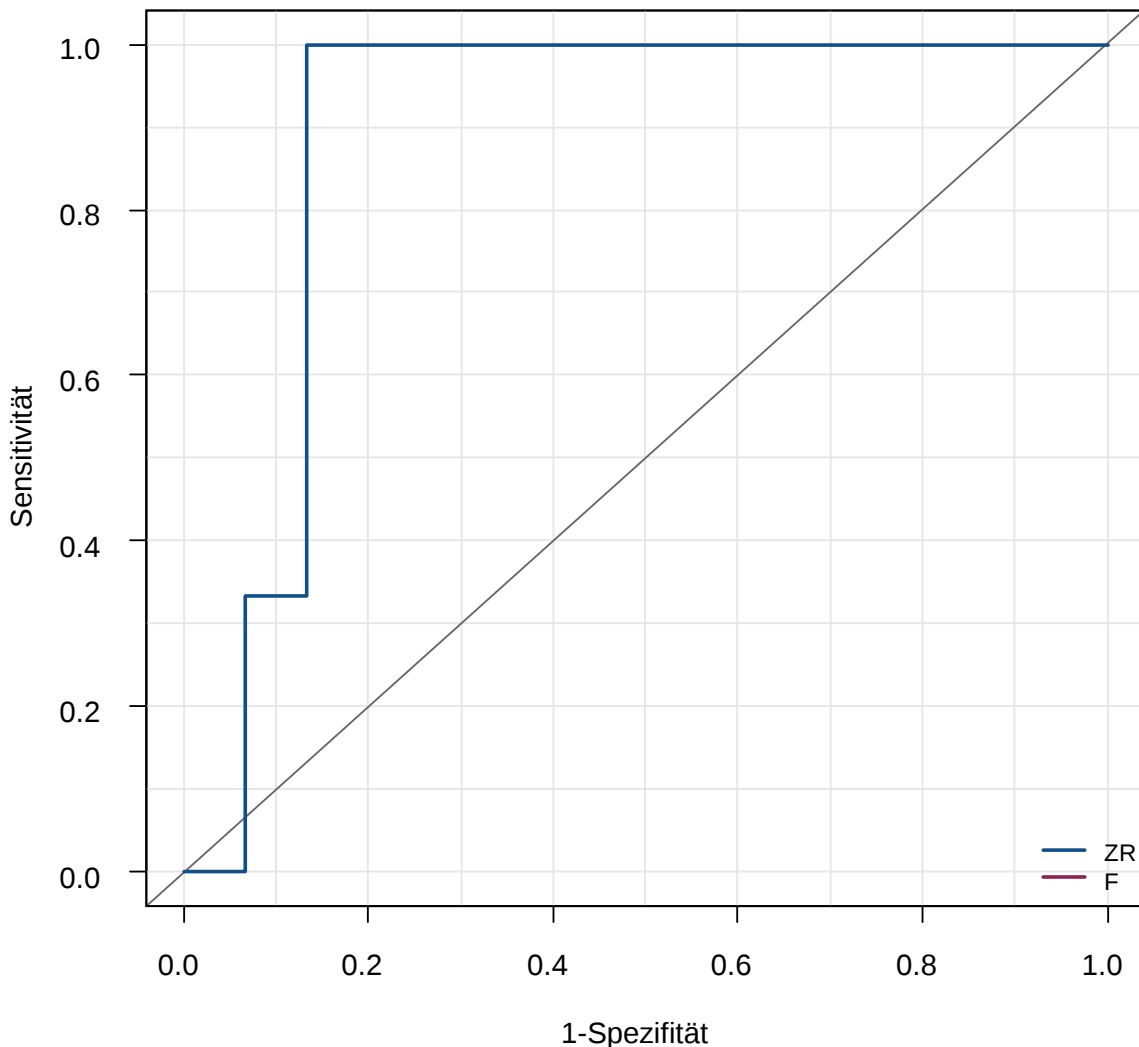
In der Abbildung 16 wurden die ROC-Kurven bezogen auf den Mischscore für die PBC-Subgruppe dargestellt. Die AUROC-Werte (95% KI) waren 0,66 (0,40-0,92) für die Fibroseklassifizierung $\geq$ Fibrose und 0,82 (0,54-1,0) für die Fibroseklassifizierung = Zirrhose.

Die optimalen Cut-off Werte betrugen 4,35 kPa für die Fibroseklassifizierung $\geq$ Fibrose und 5,45 kPa für die Fibroseklassifizierung = Zirrhose.

Die korrespondierenden Werte für die Sensitivität, die Spezifität sowie für den positiv und negativ prädiktiven Wert sind der Tabelle 25 zu entnehmen.

3.4.8 ROC-Kurve FS/Mischscore: PSC- Subgruppe

Abb.17 PSC



Tab.26 Diagnostische Genauigkeit FS/Mischscore: PSC

PSC	FS/ Mischscore	
	Fibrose	Zirrhose
AUROC		0,89
Optimaler cutoff (kPa)		14,05
Sensitivität		1,00
Spezifität		0,87
Pos. Präd. Wert		0,61
Neg. Präd. Wert		1,00

In der Abbildung 17 wurde die ROC-Kurve bezogen auf den Mischscore für die PSC-Subgruppe dargestellt. Der AUROC-Wert (95% KI) war 0,89 (0,73-1,0) für die Fibroseklassifizierung = Zirrhose.

Der optimale Cut-off Wert betrug 14,05 kPa für die Fibroseklassifizierung = Zirrhose.

Die korrespondierenden Werte für die Sensitivität, die Spezifität sowie für den positiv und negativ prädiktiven Wert sind der Tabelle 26 zu entnehmen.

3.5 Diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie im Vergleich

Tab.27

AIH	FS/ Histo			FS/ Mischscore Zirrhose
	F ≥ 2	F ≥ 3	F = 4	
AUROC	0,72	0,81	0,89	0,81
Optimaler cutoff (kPa)	5,75	10,45	16,05	10,75
Sensitivität	0,82	0,73	0,83	0,75
Spezifität	0,62	0,88	0,97	0,84
Pos. Präd. Wert	0,79	0,73	0,85	0,60
Neg. Präd. Wert	0,67	0,88	0,97	0,91
PBC	FS/ Histo			FS/ Mischscore Zirrhose
	F ≥ 2	F ≥ 3	F = 4	
AUROC	0,77	0,86		0,82
Optimaler cutoff (kPa)	4,65	5,10		5,45
Sensitivität	0,89	1,00		1,00
Spezifität	0,58	0,64		0,63
Pos. Präd. Wert	0,44	0,33		0,23
Neg. Präd. Wert	0,93	1,00		1,00
PSC	FS/ Histo			FS/ Mischscore Zirrhose
	F ≥ 2	F ≥ 3	F = 4	
AUROC	0,92	0,96	0,89	0,89
Optimaler cutoff (kPa)	9,40	14,05	14,05	14,05
Sensitivität	1,00	1,00	1,00	1,00
Spezifität	0,77	0,93	0,87	0,87
Pos. Präd. Wert	0,63	0,80	0,61	0,61
Neg. Präd. Wert	1,00	1,00	1,00	1,00
Gesamtkollektiv	FS/ Histo			FS/ Mischscore Zirrhose
	F ≥ 2	F ≥ 3	F = 4	
AUROC	0,77	0,85	0,92	0,85
Optimaler cutoff (kPa)	5,90	9,55	14,05	10,75
Sensitivität	0,81	0,70	0,89	0,77
Spezifität	0,62	0,86	0,94	0,88
Pos. Präd. Wert	0,61	0,60	0,65	0,55
Neg. Präd. Wert	0,82	0,91	0,99	0,95

In der Tabelle 27 wird die diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie (Fibroscan) mit der histologischen Zirrhosedagnostik (FS/Histo), sowie mit der minilaparoskopischen (kombiniert makroskopisch-histologischen) Zirrhosedagnostik (FS/Mischscore) verglichen. Dabei ist die Fibroseklassifizierung ≥ Fibrose (entsprechend F1-F4) bezogen auf den

Mischscore nicht berücksichtigt, da diese alle Fibrosegrade außer F0 enthält und somit keine klinische Relevanz hat.

Es fiel auf, dass die diagnostische Genauigkeit angegeben als AUROC-Wert (Area under the receiver operating characteristics curve) hinsichtlich der Zirrhosedetektion sowohl beim Gesamtkollektiv als auch bei den Subgruppen AIH und PBC bei der FS/Histo-Gruppe größer war als bei der FS/Mischscore-Gruppe. Die AUROC-Werte für die Diagnose einer Zirrhose waren für das Gesamtkollektiv 0,92 (FS/Histo) versus 0,85 (FS/Mischscore), für die AIH-Subgruppe 0,89 (FS/Histo) versus 0,81 (FS/Mischscore) und für die PBC-Subgruppe 0,86 (FS/Histo für $F \geq 3$, da $F=4$ nicht vorhanden) versus 0,82 (FS/Mischscore). Für die PSC-Subgruppe war der AUROC-Wert für FS/Histo und FS/Mischscore mit 0,89 identisch. Die scheinbar hohe diagnostische Genauigkeit für die zu diskriminierenden Fibrosestadien $F \geq 2$ und $F \geq 3$ innerhalb der PSC-Subgruppe erklärte sich mit der zu geringen Power dieser Fibrosegrade mit jeweils $n=1$.

Für die zu diskriminierenden Fibrosestadien *signifikante* Fibrose ($F \geq 2$), *schwere* Fibrose ($F \geq 3$) und *Zirrhose* ($F=4$) zeigten sich ähnliche AUROC-Werte für die jeweiligen Subgruppen und das Gesamtkollektiv (mit Ausnahme der PSC-Subgruppe für $F \geq 2$ und $F \geq 3$ aus oben genannten Gründen). So reichte die Spanne der AUROC-Werte für eine *signifikante* Fibrose ($F \geq 2$) von 0,72- 0,77, für eine *schwere* Fibrose ($F \geq 3$) von 0,81- 0,86 und für eine *Zirrhose* ($F=4$) von 0,89-0,92.

Die diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie bei der FS/Mischscore- Gruppe für die Diagnose einer Zirrhose zeigte AUROC-Werte von 0,81- 0,89.

Der höchste optimale Cut-off Wert mit 16,05 kPa fand sich innerhalb der AIH-Subgruppe für die Diagnose einer Zirrhose ($F=4$).

4. Diskussion

In dieser klinischen Studie wurde die diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie hinsichtlich der Diagnose Leberzirrhose mit dem „Goldstandard“ Leberhistologie sowie mit einer kombiniert laparoskopisch-histologischen Diagnostik bei autoimmunen Lebererkrankungen (AIH, PBC, PSC) verglichen. Die meisten Studiendaten zur diagnostischen Genauigkeit der transienten Elastographie liegen bislang für virale und toxische Hepatitiden vor. Diese Studie umfasst das bisher größte Patientenkollektiv von AIH-Patienten, das unter Studienbedingungen der transienten Elastographie unterzogen wurde.

Es bestand statistisch eine positive Korrelation zwischen den Leberelastizitätswerten und dem histologischen Staging (Korrelationstest nach Spearman $p=0,52$) sowie zwischen den Leberelastizitätswerten und dem ML/Histo Mischscore (Korrelationstest nach Spearman $p=0,42$).

Der AUROC-Wert für die Diagnose einer Zirrhose im Vergleich zum alleinigen histologischen Staging (F4) betrug beim Gesamtkollektiv 0,92 mit einem Cut-off Wert von 14,05 kPa (Sensitivität 0,89, Spezifität 0,94; Tab.27).

Der AUROC-Wert für die Diagnose einer Zirrhose im Vergleich zur kombiniert laparoskopisch-histologischen Diagnostik lag mit 0,85 beim Gesamtkollektiv niedriger (Cut-off Wert von 10,75 kPa, Sensitivität 0,77, Spezifität 0,88; Tab.27).

Qualität der Leberelastizitätsmessung

Die geforderte Successrate von 60% (Anteil der erfolgreichen Messungen an der Gesamtanzahl aller Messungen) war Voraussetzung zum Einschluss in unsere Studie. Als Störfaktor für die Leberelastizitätsmessung ist eine Adipositas permagna oder ein Body mass index von größer als 30 kg/m² KÖF hinlänglich beschrieben (Foucher et al. 2006, Castera et al. 2010). In der vorliegenden Studie wurde dieser Störfaktor umgangen, indem alle Patienten mit Adipositas permagna ausgeschlossen wurden.

In der umfangreichen prospektiven Studie von Castera et al. (2010) mit mehr als 13.000 Untersuchungen zeigte sich die Erfahrung des Untersuchers in der multivariaten Analyse als Einflussgröße bei der Leberelastizitätsmessung,

wobei die „failure rate“ bei mehr als 500 Untersuchungen sich signifikant reduzierte ($p < 0,0001$). Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Leberelastizitätswerte wurden von Assistenzärzten während ihrer internistischen Weiterbildung im Rahmen der halbjährlichen Rotation in die Leberambulanz ermittelt, so dass eine ausreichende Erfahrung in dieser Untersuchungsmethode zumindest kritisch hinterfragt werden muss, allerdings wurden die Untersuchungen mit zu geringer Successrate ausgeschlossen.

Der mediane Wert der Leberelastizität betrug für das Gesamtkollektiv und die AIH-Subgruppe jeweils 6,8 kPa (2,5- 33,3 kPa) und lag damit nur geringfügig oberhalb des Normwertes (Normwert 5,49 kPa nach Roulot et al. 2008), was darauf zurückzuführen sein könnte, dass 58% ($n=50$) des zu untersuchenden Gesamtkollektivs den geringeren Fibrosegraden F0 und F1 angehörten. Der niedrige Median der Leber-Elastizität von 4,8 kPa für die PBC-Subgruppe erklärt sich dadurch, dass es bei dieser Subgruppe keine Patienten mit dem Fibrosegrad F4 gab und 73% der PBC-Subgruppe den Fibrosegraden F0 und F1 angehörte (Tab.8). Der über dem für das Gesamtkollektiv liegende Median der Leber-Elastizität von 8,5 kPa für die PSC-Subgruppe liegt darin begründet, dass fast 40% der PSC-Patienten Elastizitätswerte über 14 kPa aufwiesen.

Dass Leberelastizitätswerte bei Männern höher sind als bei Frauen, haben verschiedene Studien gezeigt (Roulot et al. 2008, Corpechot et al. 2006). In der vorliegenden Studie liegt mit 78% ein hoher Frauenanteil vor, dies erklärt sich aufgrund des speziellen Patientenkollektivs mit autoimmunen Lebererkrankungen, welche insbesondere Frauen betreffen (AIH (w:m): 3-4:1; PBC: 9:1).

Qualität der Leberhistologie

Der Median der Gesamtstanzzyylinderlänge (Summe der Stanzzyylinderlänge rechts und links) betrug 1,9 cm, die mediane Anzahl der Gesamtportalfelder (Summe der Portalfelder rechts und links) lag bei 14, und somit liegen beide Parameter über den von Crawford (1998) geforderten Anforderungen an eine Leberstanze mit einer Länge von 1,5 cm und dem Nachweis von 8-10 Portalfeldern. Bedossa et al. (2003) zeigten in ihrer Studie, dass nur 65% der

Biopsien mit 1,5 cm Länge korrekt histologisch kategorisiert wurden, bei 2,5 cm Biopsatlänge bereits 75%, und dass eine weitere Zunahme der Biopsatlänge keinen Vorteil brachte. Allerdings können diese optimalen Kriterien einer Leberbiopsie selbst an hepatologischen Zentren häufig nicht erfüllt werden (Poynard et al. 2004).

Vergleich der Zirrhosedagnostik: Transiente Elastographie gegenüber dem histologischen Staging (FS/Histo)

Die Verteilung der Leberelastizitätswerte in Abhängigkeit von den verschiedenen histologischen Fibrosegraden F0 bis F4 (Box plots, Abb. 2-5) zeigt deutliche Überlappungen der Werte für F0-F3 nicht aber für F4. Dies gilt sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die AIH Subgruppe, so dass eine Diskriminierung von F4 entsprechend der histologischen Diagnose Zirrhose versus F0 bis F3 mit hoher diagnostischer Genauigkeit möglich ist. Ähnliche Ergebnisse zeigten verschiedene Studien (Erhardt et al. 2006, Corpechot et al. 2006, Obara et al. 2008, Ziol et al. 2005). In der prospektiven Studie von Erhardt et al. (2006), in der 147 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie mittels transienter Elastographie untersucht wurden, unterschied sich der Leberelastizitätswert signifikant zwischen F4 versus F3 ($p < 0,0002$) sowie F4 versus F0 bis F2 ($p < 0,0001$).

Die diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie, ausgedrückt durch den AUROC-Wert lag für die histologische Diagnose Zirrhose (F4) bei 0,92 für das Gesamtkollektiv (Tab.27). In der von Friedrich-Rust et al. (2008) durchgeführten Meta-Analyse mit 50 Studien zur diagnostischen Genauigkeit der transienten Elastographie, meist bei HCV-Kollektiven ergab sich mit einem AUROC-Wert von 0,94 für die Diagnose einer Zirrhose ein vergleichbarer Wert. In einer prospektiven multizentrischen Studie von Ganne-Carrie et al. (2006) mit über 1200 Patienten lag der AUROC-Wert für die Diagnose einer Zirrhose bei 0,95. Dabei betrug der optimale Cut-off Wert der Leberelastizitätsmessung 14,6 kPa mit einem positiven prädiktiven Wert von 74% und einem negativen prädiktiven Wert von 96%. In unserer Studie zeigte sich beim Gesamtkollektiv ein vergleichbarer optimaler Cut-off Wert für F=4 mit 14,05 kPa mit einem

positiven prädiktiven Wert von 65% und einem negativen prädiktiven Wert von 99 % (Tab.19). Weitere prospektive Studien (Foucher et al. 2006, Erhardt et al. 2006, Gomez-Dominguez et al. 2006, Ziol et al. 2005) ergaben ähnliche AUROC-Werte für die Diagnose einer Zirrhose von 0,94-0,97 mit vergleichbaren Cut-off Werten von 13 bis 14,5 kPa.

In der multizentrischen prospektiven Studie von Corpechot et al. (2006) wurden insgesamt 101 Patienten mit PBC und PSC (73 PBC und 28 PSC-Patienten) mittels transienter Elastographie untersucht. Die diagnostische Genauigkeit für F4 lag bei einem AUROC-Wert von 0,96, der entsprechende Cut-off Wert betrug 17,3 kPa. 55 Patienten mit Primärer biliärer Zirrhose wurden von Gomez-Dominguez (2008) untersucht, wobei der AUROC-Wert 0,96 für F=4 ergab. In der vergleichenden Studie von Friedrich-Rust et al. (2010), in der Fibroscan, Magnetresonanztomographie und Serumfibrosemarker hinsichtlich ihrer diagnostischen Genauigkeit bei einem Kollektiv mit 41 PBC-Patienten untersucht wurden, zeigten der Fibroscan und die Magnetresonanztomographie vergleichbare Ergebnisse (AUROC-Werte für F=4 0,95 versus 0,91). Die AUROC-Werte für F4 bei den zuvor aufgeführten PBC/PSC-Kollektiven sind vergleichbar mit dem AUROC-Wert von 0,92 für das Gesamtkollektiv unserer Studie. Beim PSC-Kollektiv unserer Studie war der AUROC-Wert mit 0,89 für F4 geringer, für das PBC-Kollektiv war ein Vergleich nicht möglich, da bei dieser Subgruppe die Zirrhosepatienten mit F=4 fehlen.

Aufgrund der geringen Prävalenz und Inzidenz der Autoimmunhepatitis (AIH) gibt es hier zur Genauigkeit der transienten Elastographie nur wenige Daten. Bei allen verfügbaren Studien ist die AIH Teil eines Mischkollektives (Gomez-Dominguez et al. 2006, Erhardt et al. 2006, Obara et al. 2008). Das nach unserer Kenntnis bisher umfangreichste Patientenkollektiv mit AIH (15 Patienten) wurde in der Studie von Obara et al. (2008) mittels transienter Elastographie untersucht, auch hier als Teil eines Mischkollektivs.

Dabei wurde die Methode der transienten Elastographie mit anderen Serumfibrosemarkern und -scores verglichen. Obara und seine Kollegen unterschieden dabei virale Lebererkrankungen (Hepatitis B (n=11) und C (n=51)) von nicht-viralen Lebererkrankungen (NASH (n=17), PBC (n=20) und AIH

(n=15)). Der AUROC-Wert war 0,99 mit einem Cut-off Wert von 21,8 kPa für die Diagnose einer Zirrhose für die sehr inhomogene Gruppe der nicht-viralen Lebererkrankungen. Beim Vergleich der diagnostischen Genauigkeit war bei den nicht-viralen Erkrankungen der Fibroscan den anderen Fibrosemarkern überlegen.

Unsere Studie untersuchte erstmals in diesem Umfang (35 Patienten) ein Patientenkollektiv mit der Diagnose Autoimmunhepatitis, so dass ein direkter Vergleich mit Ergebnissen in der Literatur nicht möglich ist. Auffällig war, dass für die AIH-Subgruppe die diagnostische Genauigkeit für die Diagnose einer Zirrhose (F4) mit dem AUROC-Wert bei 0,89 unter dem des Gesamtkollektivs unserer Studie von 0,92 lag und unterhalb der publizierten AUROC-Werte von 0,94-0,99 (Foucher et al. 2006, Erhardt et al. 2006, Gomez-Dominguez et al. 2006, Ziol et al. 2005, Obara et al. 2008). Der entsprechende Cut-off Wert für die Diagnose einer Zirrhose für das AIH-Kollektiv lag mit 16,05 kPa höher als beim Gesamtkollektiv unserer Studie mit 14,05 kPa und über dem in der Meta-Analyse von Friedrich-Rust et al. (2008) ermittelten medianen optimalen Cut-off Wert von 13,01 kPa für F4. Allerdings ist dieser Cut-off Wert von 16,05 kPa vergleichbar mit dem Schwellenwert von 17,3 kPa für F4 bei der PBC und PSC-Patienten umfassenden prospektiven Studie von Corpechot et al. (2006).

Vergleich der Fibrosediagnostik: Transiente Elastographie gegenüber dem histologischen Staging (FS/Histo)

Betrachtet man nun die Verteilung der Leberelastizitätswerte in Abhängigkeit von den verschiedenen Fibrosegraden F0 bis F3 (Abb.2-5), fällt auf, dass es sowohl beim Gesamtkollektiv als auch bei den Subgruppen AIH, PBC und PSC deutliche Überlappungen der Leberelastizitätswerte in diesem Bereich gibt. In der prospektiven Studie von Erhardt et al. (2006) unterschieden sich die Leberelastizitätswerte zwischen den Fibrosestadien F3 und F2, F2 und F1 oder F1 und F0 ebenfalls nicht signifikant.

In unserer Studie lag der AUROC-Wert bezogen auf das Gesamtkollektiv für $F \geq 2$ bei 0,77 mit einem Cut-off Wert von 5,9 kPa (Sensitivität 0,81, Spezifität 0,62; Tab.27), und damit war die diagnostische Genauigkeit geringer als in der

von Friedrich-Rust et al. (2008) durchgeführten Meta-Analyse mit einem medianen AUROC-Wert von 0,84 für die Diagnose einer signifikanten Fibrose (Cut-off Wert 7,65 kPa). Mit unseren Daten vergleichbare AUROC-Werte für die Diagnose einer signifikanten Fibrose mit 0,80 (Cut-off Wert 7,2 kPa) und 0,79 (Cut-off Wert 8,7 kPa) zeigten andere prospektive Studien (Foucher et al. 2006, Ziol et al. 2005).

Die Studien mit autoimmunen Lebererkrankungen zeigen deutlich höhere AUROC-Werte für die Diagnose einer signifikanten Fibrose ($F \geq 2$) von 0,88 bis 0,92 (Corpechot et al. 2006, Gomez-Dominguez 2008, Obara et al. 2008).

Beim AIH-Kollektiv unserer Studie betrug der AUROC-Wert hingegen nur 0,72 und beim PBC-Kollektiv nur 0,77 für die Diagnose einer signifikanten Fibrose. Ein Vergleich mit den Ergebnissen der PSC-Subgruppe unserer Studie ist nicht möglich, da beim PSC-Kollektiv die Power mit je $n=1$ für die zu diskriminierenden Fibrotestadien F2 und F3 zu gering ist.

Vergleich der Zirrhosediagnostik: Transiente Elastographie im Vergleich zur kombiniert Laparoskopisch-histologischen Diagnostik (ML/Histo-Mischscore)

Da die minilaparoskopische (makroskopische) Leberbeurteilung die Zirrhosedetektion zum Ziel hat und nicht zwischen *signifikanter* ($\geq F2$) oder *schwerer* Fibrose ($\geq F3$) unterscheiden kann, sind alle histologischen Fibrotestadien F1 bis F3 als Fibrose zusammengefasst. Der AUROC-Wert für die Diagnose einer Zirrhose im Vergleich zur kombiniert makroskopisch-histologischen Diagnostik betrug beim Gesamtkollektiv 0,85 mit einem Cut-off Wert von 10,75 kPa (Sensitivität 0,77, Spezifität 0,88; Tab.27).

Ein Vergleich dieser Ergebnisse unserer Arbeit mit der Literatur ist bezogen auf den ML/Histo-Mischscore nicht möglich, da unseres Wissens bislang keine publizierten Daten dazu vorliegen.

Bei der Verteilung der Leberelastizitätswerte in Abhängigkeit vom ML/Histo-Mischscore (kombiniert laparoskopische und histologische Beurteilung) lässt sich für das Gesamtkollektiv die Diagnose einer Zirrhose gegenüber der Fibrotestklassifizierung Fibrose, graphisch dargestellt als Box plot in Abb.6 diskriminieren. Für die Subgruppen AIH, PBC und PSC ist diese Abgrenzung

der Diagnose einer Zirrhose gegenüber der Klassifizierung einer Fibrose wegen Überlappungen bei den Leberelastizitätswerten schwieriger (Abb.7-9).

Vergleich der diagnostischen Genauigkeit in der Zirrhosediagnostik zwischen transienter Elastographie und Histologie und transienter Elastographie und laparoskopisch/histologischer Beurteilung

Die diagnostische Genauigkeit für die Zirrhosedetektion lag für den alleinigen Vergleich mit der Histologie (F4) für das Gesamtkollektiv, die AIH-Subgruppe und die PSC-Subgruppe in der gleichen Reihenfolge bei 0,92, 0,89 und 0,89 (F4 war für die PBC-Subgruppe nicht vorhanden) und war damit höher als für den Vergleich mit dem kombiniert laparoskopisch/histologischen Score. Hier lagen die AUROC-Werte für das Gesamtkollektiv, die AIH-, PBC- und PSC-Subgruppe in der gleichen Reihenfolge bei 0,85, 0,81, 0,82 und 0,89 (Tab.27). Nur in der PSC-Subgruppe war der AUROC-Wert identisch.

Wie kommt diese Diskrepanz zustande?

Sowohl das histologische Staging als auch die Minilaparoskopie haben übereinstimmend 8 Zirrhosen diagnostiziert. 4 weitere Zirrhosen wurden allein makroskopisch anhand der Knotenbildung durch die Minilaparoskopie detektiert (2 x AIH, 2 x PBC), eine weitere Zirrhose allein durch die Histologie (1 x AIH) (Tab.9). Betrachtet man die 4 durch die Minilaparoskopie diagnostizierten Zirrhosen (kräftig rot umrandet in Tab.10), stellt man fest, dass drei dieser makroskopisch detektierten Zirrhosen Leberelastizitätswerte von 4,9 -10,8 kPa aufweisen und damit unterhalb des Cut offs von 13 kPa für die Diagnose einer Leberzirrhose liegen. Diese 4 Patienten gehören alle dem Child-Pugh Stadium A an. Helmreich-Becker et al. (2003) fanden in ihrer Studie eine histologische Unterschätzung der Leberzirrhose insbesondere bei makronodulärer Zirrhose sowie beim Child-Pugh Stadium A.

Verursacht die Minilaparoskopie mit der visuellen laparoskopischen Diagnose einer Zirrhose anhand von Knotenbildung eine Überschätzung der Leberzirrhose? Oder kann sie vielmehr ein wesentliches Kriterium der Zirrhose, nämlich die Regeneratknoten sichtbar machen, welche die Leberbiopsie durch den „sampling error“ nicht erfasst und der Fibroscan nicht „messen“ kann.

Beim Vergleich der perkutanen Leberbiopsie mit der laparoskopischen Leberbiopsie im Hinblick auf die Zirrhosedetektion zeigt die retrospektive Analyse verschiedener Studien eine falsch negative Rate für die perkutane Leberbiopsie bei insgesamt 6242 Fällen von 24% (1-67%), korrespondierend mit der falsch negativen Rate für die laparoskopisch geführte Leberbiopsie bei insgesamt 1251 Fällen von 25% (7-51%) (Nord 1982). Für die Laparoskopie allein (makroskopischer Befund) liegt die falsch negative Rate für die Diagnose einer Zirrhose nur bei 9% (4-18%).

Eine von Poniachik et al. (1996) durchgeführte retrospektive Analyse zeigte, dass bei 32% der im Rahmen einer Laparoskopie diagnostizierten Leberzirrhosen histologisch diese Diagnose nicht bestätigt wurde. Nur 0,8% aller histologisch bestätigten Zirrhosepatienten hatten makroskopisch keinen Hinweis auf eine Zirrhose.

Es ist zu diskutieren, ob die transiente Elastographie und die histologische Beurteilung der Fibrosierung in der diagnostischen Genauigkeit so gut übereinstimmen, weil die physikalische Messgröße der Leberelastizität mit dem in der Histologie nachgewiesenen Bindegewebsanteil korreliert, aber nicht mit dem phänotypischen Kriterium der Nodularität.

In der Studie von Berzigotti et al. (2010) wird die diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie mit der Ultraschalluntersuchung des linken Leberlappens hinsichtlich der Zirrhosedetektion verglichen. Es zeigte sich, dass beide Methoden eine ähnliche diagnostische Genauigkeit haben (AUROC 0,91 versus 0,88), allerdings die Konkordanz beider Verfahren für die Diagnose einer Zirrhose sehr gering war ($K=0,27$, 95% KI) sowie zum Ausschluss einer Zirrhose auch nur mäßig ($K=0,40$, 95% KI) war. Die Studie zeigte, dass die Ultraschalluntersuchung des linken Leberlappens besser geeignet war, eine Leberzirrhose nachzuweisen (positive likelihood ratio 11,15 versus 5,05), während die transiente Elastographie die Leberzirrhose besser ausschließen konnte (negative likelihood ratio 0,08 versus 0,10). Als mögliche Ursache der mangelnden Konkordanz dieser beiden Verfahren wurde diskutiert, dass der Fibroscan den rechten Leberlappen untersucht, hingegen die Ultraschalluntersuchung den linken Leberlappen. Eine zweite wahrscheinlichere

Hypothese ist, dass die beiden Verfahren zwei unterschiedliche komplementäre Charakteristika der Leberzirrhose evaluieren: Der Fibroscan misst die Lebersteifheit, auf der Grundlage von Fibrosierung, während die Ultraschalluntersuchung die Leberoberfläche und somit insbesondere die Nodularität beschreibt (Berzigotti et al. 2010, Castera 2010 b).

Auch in der Studie von Ganne-Carrie et al. (2006) traten 29% der falsch negativen Befunde bezüglich der Zirrhosedetektion mittels der transienten Elastographie bei Patienten mit makronodulärer Zirrhose auf. Diese waren charakterisiert durch große Knoten, umgeben von sehr dünnen Bindegewebssepten. Dies steht im Einklang mit einer laparoskopischen Arbeit (Helmreich-Becker et al. 2003), hier wurde eine im Rahmen einer Minilaparoskopie diagnostizierte makronoduläre Zirrhose nur in 50% histologisch bestätigt. Dies war insbesondere bei Patienten mit Autoimmunhepatitis der Fall, wo die laparoskopische Diagnose einer Zirrhose nur in 37% mit der Histologie übereinstimmte. In unserer Studie weisen 41% des Gesamtkollektivs die Diagnose einer Autoimmunhepatitis auf, die häufig mit einer irregulären und makronodulären Zirrhose einhergeht (Lohse und Mieli-Vergani 2010). So könnte man auch annehmen, dass die Übereinstimmung zwischen Leberbiopsie und Fibroscan auf einen ähnlichen „sampling error“ zurückzuführen ist, wobei histologisch die makronodulären Knoten nicht erfasst werden und mittels transientser Elastographie der geringere Fibrosegehalt (aufgrund der dünneren Bindegewebssepten bei makronodulärer Zirrhose) nicht zu einer signifikanten Erhöhung der Lebersteifheit führt.

Welche klinische Bedeutung hat die laparoskopische Detektion des makronodulären Umbaus?

Ob die makroskopische Knotendetektion lediglich für die genauere bzw. frühere Diagnose der Leberzirrhose Bedeutung hat oder ob dies auch im Hinblick auf die Prognose einer Leberzirrhose von Bedeutung ist, ist zu diskutieren. So fanden Tameda et al. (1990) heraus, dass unter anderem Anzahl und Größe der Regeneratknoten, die Größe des rechten Leberlappens, sowie das Ausmaß einer Splenomegalie bei einem Mischkollektiv mit Leberzirrhose hinsichtlich der

kumulativen Überlebensrate einen größeren prognostischen Wert hatten als histologische Beurteilungen.

Schon 1974 beobachtete MacSween einen Zusammenhang zwischen makronodulärer Zirrhose und dem Auftreten eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) im Rahmen einer Autopsiestudie bei primären Leberzellcarcinomen. Auch Nakanuma et al. (1989) vermuteten einen Zusammenhang. Die Terminologie möglicher prämaligener Vorläufer für ein HCC hat sich im Laufe der Zeit verändert. Sie werden als Dysplastische Knoten, Adenomatöse Hyperplasie oder Makroregenerative Knoten bezeichnet (Theise et al. 1992, Riegler 1996, Gerber MA 1986). Diese Knoten unterscheiden sich makroskopisch von den übrigen Regeneratknoten in einer zirrhotisch umgebauten Leber. Sie sind normalerweise größer, daher auch die Namensgebung (makroregenerativ). Histologisch werden die Dysplastischen Knoten (DK) in „low grade“ und „high grade“ DK unterschieden, wobei angenommen wird, dass die „high grade“ DK Vorläufer des HCC sind, ob „low grade“ DK sich auch zu einem HCC entwickeln können, ist unklar (Goodman ZD und Terracciano LM 2007).

Einen Zusammenhang zwischen makronodulärer Zirrhose und makroregenerativen Knoten konnte eine umfangreiche Autopsiestudie zeigen. Furuya et al. (1988) beobachteten bei 345 Autopsiefällen eine signifikant höhere Inzidenz sowie eine Größenzunahme der makroregenerativen Knoten beim makronodulären Zirrhosetyp.

Die dargestellten Ergebnisse könnten daher vermuten lassen, dass die AIH mit dem häufig anzutreffenden makronodulären Zirrhosetyp über die Sequenz makronoduläre Zirrhose-makroregenerative Knoten ein erhöhtes Risiko hat, ein HCC zu entwickeln.

Park et al. (2000) demonstrierten in ihrer Studie erstmals eine geringe Inzidenz von 0,1% für ein HCC in AIH-Patienten mit Zirrhose. In der retrospektiven Datenanalyse von Teufel et al. (2009) hingegen entwickelte keiner der 89 AIH-Patienten mit Leberzirrhose ein HCC über einen Follow-up Zeitraum von fast 5 Jahren. Im Gegensatz beschrieben Wong et al. (2011) in einer retrospektiven Studie eine HCC-Inzidenz von 1,9% pro Jahr und Yeoman et al. (2008) von

1,1% pro Jahr bei AIH-Patienten mit Leberzirrhose. Dies würde einem vergleichbaren Risiko bei viral oder ethyltoxisch bedingter Leberzirrhose entsprechen. Bei allen genannten Studien wurde eine gleichzeitige Hepatitis B oder C Infektion ausgeschlossen.

Zusammenfassend gibt es sich widersprechende Daten zur HCC-Inzidenz bei Patienten mit Autoimmunhepatitis und Leberzirrhose, so dass die klinische Bedeutung eines laparoskopischen Screenings hinsichtlich des Vorliegens einer makronodulären Zirrhose und/oder makroregenerativer Knoten noch nicht abschließend beantwortet werden kann.

Einfluss der Entzündungsaktivität auf die Leberelastizität

Über die Hälfte der AIH-Patienten 54% (n=19) zeigte histologisch eine mittelgradige (n=12) oder hochgradige (n=7) Entzündungsaktivität (Grading nach Desmet und Scheuer, Tab.8). Die Mediane der Transaminasen der AIH-Subgruppe lagen hingegen nur geringfügig oberhalb des Normbereiches mit dem Median für die GOT mit 40 U/l (16-626) und dem Median für die GPT mit 54 U/l (8-1212) bei einem Referenzbereich für GOT und GPT von 10-35 U/l. Der mediane Bilirubinwert war mit 0,6 mg/dl (0,3-2,0) innerhalb des Normbereiches. Bezogen auf das Gesamtkollektiv gehörten 27% (n=23) der Patienten histologisch der mittelgradigen (n=16) und hochgradigen Entzündungsaktivität (n=7) an, wobei zu den 19 AIH-Patienten noch 4 weitere (3 PBC- und 1 PSC-Patient) mit mittelgradiger Entzündungsaktivität hinzukamen. Die medianen Transaminasenwerte lagen beim Gesamtkollektiv für die GOT bei 37 U/l (16-626) und für die GPT bei 43 U/l (7-1212) und somit nur geringfügig oberhalb des Normwertes, der mediane Bilirubinwert lag mit 0,6 mg/dl (0,2-3,3) im Normbereich. Ob die Entzündungsaktivität Einfluss auf die Leberelastizitätsmessung haben könnte, wurde in unserer Studie nicht untersucht, wird aber kontrovers diskutiert. Lupsor et al. (2008) zeigten in ihrer Studie mit über 300 Patienten mit chronischer Hepatitis C in der multiplen Regressionsanalyse, dass die drei Variablen Fibrose, Entzündungsaktivität und Steatose unabhängig voneinander die Leberelastizität beeinflussen. Hingegen sahen Ziolkowski et al. (2009) bei einem Mischkollektiv (virale Hepatitis, ASH, NASH)

keinen Zusammenhang zwischen der Entzündungsaktivität und der Leberelastizitätsmessung, bestätigten aber Steatose als Einflussfaktor.

Beim kombiniert laparoskopisch/histologischen Staging fiel bei der AIH-Subgruppe für die Fibroseklassifizierung „Normalbefund“ der ungewöhnlich hohe Median der Leberelastizität von 14,1 kPa auf (Abb.7 und Tab.16). Bei näherer Betrachtung zeigte sich, dass es nur 2 Patienten mit einem Normalbefund gab, wobei einer dieser beiden in der Leberelastizitätsmessung einen Ausreißer-Wert von 22,8 kPa hatte (Leberelastizitätswert des anderen Patienten betrug 5,4 kPa). Dieser Patient mit dem Ausreißer-Wert von 22,8 kPa war sowohl histologisch (Fibrosegrad F0) als auch makroskopisch im Rahmen der Minilaparoskopie als Normalbefund eingestuft worden, zeigte allerdings eine mittelgradige Entzündungsaktivität (Grading A3, Tab.10). Bei genauerer Analyse der Patientendaten stellte sich heraus, dass in diesem einzigen Fall die Transaminasen deutlich erhöht waren mit GOT 626 U/l und GPT 1212 U/l (Referenzbereich GOT und GPT: 10-35 U/l) bei im Vergleich fast normwertigen medianen Werten der Transaminasen unseres Gesamtkollektivs (GOT 37 U/L, GPT 43 U/l). Coco et al. (2007) zeigten in ihrer Studie bei 228 Patienten mit chronischer viraler Hepatitis niedrigere Leberelastizitätswerte bei identischen Fibrosegraden nach biochemischer Remission (definiert als Rückgang der GPT) bei 21% im Vergleich zu Patienten mit erhöhten GPT- Werten ($p < 0,001$). 10 Patienten zeigten einen bis zu 3-fachen Anstieg der Leberelastizitätswerte bei gleichzeitig deutlich erhöhten GPT-Werten. Die Leberelastizitätswerte blieben unverändert bei 21 Patienten mit stabilen GPT-Werten. Sagir et al. (2008) untersuchten 20 Patienten mit akuter Hepatitis unterschiedlicher Ätiologie bei gleichzeitig deutlich erhöhten Transaminasen (Mittelwert GPT 1355 ± 1217 U/l, Spanne 151-5382). Bei 15 dieser Patienten (75%) waren die Leberelastizitätswerte während der akuten Phase der Hepatitis größer als 12,5 kPa und somit verdächtig auf das Vorliegen einer Zirrhose. Keiner dieser 15 Patienten zeigte Zeichen einer Leberzirrhose, weder in der klinischen Untersuchung, in der Ultraschalluntersuchung noch in der Leberhistologie.

Arena et al. (2008) zeigten in ihrer Studie bei 18 Patienten mit akuter viraler Hepatitis eine signifikante Reduktion der Leberelastizitätswerte parallel zum

Abfall der Transaminasen (Mittelwert GPT $2004,9 \pm 1115,4$, Spanne 628-5170; Mittelwert GOT $1335,4 \pm 795,9$, Spanne 455-2963). Sie konnten eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen den Transaminasen und der Leberelastizitätsmessung für GPT ($r=0,53$, $p=0,02$) und GOT ($r=0,51$, $p=0,03$) zu Beginn der akuten Hepatitis zeigen. In der Meta-Analyse von Friedrich-Rust et al. (2008) ergab der ermittelte optimale Cut-off Wert 13,01 kPa für die Diagnose einer Zirrhose. In unserer Studie lag der Cut-off Wert für die Diagnose einer Zirrhose im Vergleich zur Leberhistologie bei der AIH-Subgruppe mit 16,05 kPa darüber. Romanque et al. (2008) stellten zwei Case reports vor, in denen ungewöhnlich hohe Leberelastizitätswerte für zwei Patienten mit akuter Autoimmunhepatitis gefunden wurden mit 21,1 kPa und 26,3 kPa. Im ersten Fall (21,1 kPa) gab es histologisch keinen Hinweis auf eine portale Fibrose, aber Kriterien für eine hohe Entzündungsaktivität, im zweiten Fall (26,3 kPa) konnte in der Leberbiopsie eine Fibrose nachgewiesen werden. Im ersten Fall fiel der Leberelastizitätswert nach Steroidtherapie auf einen Normwert von 3,8 kPa. Im zweiten Fall betrug der Wert der Leberelastizitätsmessung nach Therapie noch 10,9 kPa. Im ersten Fall liegt die Vermutung nahe, dass der hohe Leberelastizitätswert auf die Entzündungsaktivität zurückzuführen ist.

Aus den vorgenannten Studien lassen sich einige Schlussfolgerungen ziehen:

1. Leberelastizitätswerte hinweisend auf eine Zirrhose (≥ 13 kPa) können bei Patienten mit einer akuten Hepatitis keine fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose vorhersagen.
2. Ein hoher Leberelastizitätswert, gemessen im Kontext einer chronischen Lebererkrankung, könnte auf einen Transaminasenanstieg zurückzuführen sein.
3. Die Entzündungsaktivität sollte bei der Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit der transienten Elastographie in Studien berücksichtigt werden. Letztlich sollte die Leberelastizitätsmessung im Kontext einer definierten Diagnose, der Blutparameter und geeigneter Cut-off Werte erfolgen (Cobbald und Taylor-Robinson 2008).

Transiente Elastographie als Screeningmethode

Inwieweit die transiente Elastographie als Screeningmethode im Rahmen der Prävention oder zur Erfassung der Komplikationen einer Leberzirrhose geeignet ist, gehört nicht zur Fragestellung unserer Studie und soll daher nur kurz umrissen werden.

-Check up

Ob die transiente Elastographie sich nicht nur zur Fibrose- und Zirrhosedagnostik bei Patienten mit bekannter chronischer Lebererkrankung, sondern auch zum Screening im Rahmen von präventiven Check up's eignet, wurde ebenfalls in ersten Studien untersucht. Roulot et al. (2011) zeigten, dass von 1190 augenscheinlich gesunden Personen 89 (7,5%) Leberelastizitätswerte größer als 8 kPa, darunter 9 Personen mit Leberelastizitätswerten größer als 13 kPa, hatten. Obwohl bei 43% (38 von 89) normale Leberwerte ermittelt wurden, konnte eine spezifische chronische Lebererkrankung in allen Fällen diagnostiziert werden. Interessanterweise konnte bei allen 9 Patienten mit Leberelastizitätswerten größer als 13 kPa histologisch eine Leberzirrhose nachgewiesen werden (auf dem Boden einer ethyltoxischen Leberzirrhose (n=5) und viraler Hepatitiden (n=4).

-Komplikationen der Leberzirrhose

Carrion et al. (2006) berichteten als erste über den Zusammenhang zwischen Leberelastizitätswerten und den Ergebnissen der HVPG-Messung (Hepatic Venous Pressure Gradient) bei 124 HCV- infizierten Lebertransplantatempfängern (Pearson Koeffizient 0,84, $p < 0,001$). Vizzutti et al. (2007) untersuchten den gleichen Zusammenhang und fanden eine sehr gute Korrelation für HVPG-Werte unter 10 mm Hg ($r = 0,81$, $p < 0,0003$), die lineare Regressionsanalyse war allerdings nicht optimal für HVPG-Werte > 10 mm Hg (Grenzwert für die Varizenbildung) sowie für HVPG-Werte > 12 mm Hg (Grenzwert für das Auftreten anderer Komplikationen wie Varizenblutung und Ascites). Die Transiente Elastographie mag einen progressiven Anstieg des Pfortaderdruckes reflektieren, bedingt durch einen erhöhten intrahepatischen

Gefäßwiderstand verursacht durch die Akkumulation von EZM, sie kann aber nicht die komplexen hämodynamischen Veränderungen, charakteristisch für die portale Hypertension, erfassen (Lim und Groszmann 2007, Castera et al. 2008). Bezogen auf die Beziehung zwischen Leberelastizität und dem Vorhandensein von Ösophagusvarizen zeigte die transiente Elastographie für die Vorhersage von Ösophagusvarizen eine diagnostische Genauigkeit mit AUROC-Werten von 0,76 bis 0,84 bei sehr unterschiedlichen Cut-off Werten von 13,9 kPa bis 21,3 kPa mit hoher Sensitivität, aber geringer Spezifität (Castera et al. 2007, Kazemi et al. 2006, Vizzutti et al. 2007). In einer weiteren Studie wurde der Fibroscan als Follow-up nach Lebertransplantation eingesetzt. Die Messungen veränderten sich parallel zum histologischen Fibrorestaging ($r=0,71$) mit einer Sensitivität von 86% und einer Spezifität von 92% (Rigamonti et al. 2008).

Stellenwert der transienten Elastographie innerhalb der nicht-invasiven Fibrosediagnostik

Beim Vergleich mit den Serumfibrosemarkern und -scores innerhalb der nicht-invasiven Diagnostik gilt der Fibroscan als „the test to be beaten“ (Castera 2010 b).

In einer prospektiven Studie wurden die transiente Elastographie, Fibrotest und APRI bei Patienten mit chronischer Hepatitis C miteinander verglichen, als Referenz diente die Leberbiopsie. Die größte diagnostische Genauigkeit ergab die Kombination aus Fibroscan und Fibrotest (Castera et al. 2005). Bei einem Vergleich der transienten Elastographie mit 7 Serumfibrosemarkern bei einem Patientenkollektiv mit chronischem Alkoholabusus zeigte der Fibroscan die größte diagnostische Genauigkeit hinsichtlich der Fibrose- und Zirrhosedetektion (Nguyen-Khac et al. 2008).

Unter den bildgebenden Verfahren zeigen neben der transienten Elastographie die Magnetresonanzelastographie, sowie die DWI (Diffusion-weighted MR imaging) die besten Ergebnisse hinsichtlich des Fibrorestagings (Bonekamp et al. 2009). Zudem wurde das ARFI- imaging (acoustic radiation force impulse) mit einer diagnostischen Genauigkeit vergleichbar der des Fibroscan (Friedrich-

Rust et al. 2009), integriert in das herkömmliche Ultraschallgerätsystem, entwickelt.

Hinsichtlich der Kosten-Nutzen-Analyse lassen die Ergebnisse der Studie von Carlson et al. (2009) vermuten, dass die nicht-invasive Fibrosediagnostik bezüglich der Diagnose einer signifikanten Fibrose (Metavir score ≥ 2), unter anderem auch der Fibroscan, verglichen mit der Leberbiopsie kurzfristig Kosten reduzieren kann, langfristig aber die Therapiekosten der Konsequenzen der Fehldiagnosen überwiegen.

Methodenkritik

Bezogen auf die Fragestellung der klinischen Studie, in der die diagnostische Genauigkeit verschiedener Methoden hinsichtlich der Fibrosegrade F2 bis F4 evaluiert werden soll, muss kritisch darauf hingewiesen werden, dass 58% (n=50) des zu untersuchenden Gesamtkollektivs den geringeren Fibrosegraden F0 und F1 angehörten und insgesamt nur 10% (n=9) histologisch als Zirrhose (F4) diagnostiziert wurden (Tab.8). Eine weitere Schwäche der Studie ist, dass die Subgruppen PBC und PSC nur sehr eingeschränkt beurteilbar sind, da es bei dem PBC-Kollektiv keine Patienten mit dem Fibrosegrad F4 gibt und die zu diskriminierenden Fibrosegrade F2 und F3 mit je n=1 für die PSC-Subgruppe eine zu geringe Power haben.

Sowohl in unserer Studie wie auch bei allen Studien in der vergleichenden Literatur gilt die Leberhistologie als Goldstandard und Referenz. Da aber für die alleinige Leberhistologie aufgrund des möglichen „sampling errors“ keine 100 %ige diagnostische Genauigkeit zu erzielen ist, kann die diagnostische Genauigkeit einer alternativen Methode niemals den maximalen AUROC-Wert von 1 erreichen (Bedossa und Carrat 2009). Unter den bestmöglichen Bedingungen mit einer möglichst hohen diagnostischen Genauigkeit der Leberhistologie (Sensitivität und Spezifität von 90%) und mit einer Prävalenz der signifikanten Fibrose von 40%, wäre der AUROC-Wert 0,9 für eine perfekte alternative Methode (Mehta et al. 2009).

Hinsichtlich der Minilaparoskopie gilt es zu bedenken, dass die makroskopische Beurteilung der Leberoberfläche nicht standardisiert und daher untersucherabhängig ist (Manns et al. 2003).

Eine weitere Methodenkritik liegt darin begründet, dass die AUROC-Kurve, die zur Messung der diagnostischen Genauigkeit verschiedener nicht-invasiver Fibrosemarker in allen dargestellten Studien angewandt wird, einen binären Goldstandard voraussetzt, wobei doch das Fibrorestaging auf einer ordinalen Skala basiert. Lambert et al. untersuchten andere Methoden zur Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit und empfehlen für zukünftige Studien die Obuchowski Messung (Lambert et al. 2008).

5. Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurden verschiedene nicht-invasive Verfahren zur Detektion einer fortgeschrittenen Fibrose und Zirrhose entwickelt. Die meisten Studiendaten liegen für die transiente Elastographie (Fibroscan) vor, hier allerdings überwiegend auf der Basis der viralen und toxischen Hepatitiden.

In unserer Arbeit wurden 86 Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen (AIH, PBC, PSC), darunter das bisher größte Patientenkollektiv von AIH-Patienten, unter Studienbedingungen der transienten Elastographie unterzogen. Dabei wurde die diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie hinsichtlich der Diagnose Leberzirrhose mit dem „Goldstandard“ Leberhistologie sowie mit der kombiniert laparoskopisch-histologischen Diagnostik verglichen.

Der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman zeigte den stärkeren Zusammenhang zwischen der Leberelastizitätsmessung und dem histologischen Staging als zwischen der Leberelastizitätsmessung und dem kombinierten laparoskopischen Staging ($p=0,52$ versus $p=0,42$).

Die diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie korrelierte am besten mit der histologischen Fibrosegraduierung für die Diagnose einer Zirrhose (F4: AUROC-Wert 0,92, Cut-off-Wert 14,05 kPa, Neg. präd. Wert 0,99). Beim Vergleich mit dem kombiniert laparoskopisch-histologischen Staging war die diagnostische Genauigkeit für die Diagnose einer Zirrhose geringer (AUROC-Wert 0,85, Cut-off-Wert 10,75 kPa, Neg. präd. Wert 0,95). Hier erzielte die laparoskopische Diagnose eines großknotigen Umbaus die zusätzliche Zirrhosediagnose in 4 Fällen. Eine mögliche Hypothese ist, dass die verschiedenen diagnostischen Verfahren zwei unterschiedliche komplementäre Charakteristika der Leberzirrhose evaluieren: Der Fibroscan misst die Lebersteifheit, auf der Grundlage von Fibrosierung, während die Minilaparoskopie die Leberoberfläche und somit insbesondere die Nodularität beschreibt. Möglicherweise unterschätzt die transiente Elastographie den grobknotigen Umbau bei Autoimmunen Lebererkrankungen. Die klinische Relevanz der Erfassung der Nodularität, insbesondere einer makronodulären Zirrhose, bei der eine erhöhte Inzidenz der makroregenerativen Knoten

vermutet wird, die als potentielle prämaligne Vorläufer des HCC angesehen werden, ist noch unklar. Dazu bedarf es noch weiterer, insbesondere histologischer Studien.

In unserer Studie konnte bei einem Patienten ein Zusammenhang zwischen einem Transaminasenanstieg und erhöhten Leberelastizitätswerten gezeigt werden (GOT 626 U/l, GPT 1212 U/l, Leberelastizität 22,8 kPa, Staging F0, Grading A3, makroskopisch Normalbefund). Der Einfluss der Entzündungsaktivität auf die Leberelastizitätsmessung wird kontrovers diskutiert und sollte bei der Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit der transienten Elastographie in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

Eine Diskriminierung der signifikanten Fibrose ($F \geq 2$) war in unserer Arbeit bei deutlichen Überlappungen der Leberelastizitätswerte für die Fibrosegrade F0 bis F3 nicht möglich. Für die Zukunft stellt sich die Frage, ob die transiente Elastographie sensitiv genug ist, eine signifikante Fibrose zur Klärung einer möglichen Therapieindikation zu identifizieren. Weitere prospektive und multizentrische Longitudinalstudien sind dazu notwendig.

6. Abkürzungsverzeichnis

A0-A4	Entzündungsaktivität 0 bis 4
Abb.	Abbildung
AIH	Autoimmunhepatitis
AMA	antimitochondriale Antikörper
ANA	Autoantikörper gegen nukleäre Antigene
AP	Alkalische Phosphatase
APRI	Aspartate aminotransferase to platelet ratio index
ARFI	acoustic radiation force impulse
ASH	alkoholisch bedingte Steatohepatitis (alcoholic steatohepatitis)
AUROC	Area under the receiver operating characteristics curve
BMI	Body mass index
CCa	Cholangiocarcinom
cm	Zentimeter
d.h.	das heißt
DK	Dysplastische Knoten
DWI	Diffusion-weighted MR imaging
ERC	endoskopisch retrograde Cholangiographie
EvG	van Gieson-Elastin
EZM	Extrazellulärmatrix
F	Fibrose
F0-F4	Fibrosegrad 0 bis 4
FS	Fibroscan
g/dl	Gramm pro Deziliter
ggf.	gegebenenfalls
gGT	gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HA	Hyaluronsäure
HAI	Histologischer Aktivitätsindex (Histology Activity Index)

HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hämoxilin-Eosin
Histo	Histologie
HLA	Histokompatibilitätsantigen
HVPG	Hepatic Venous Pressure Gradient
i.S.	im Serum
i.v.	intravenös
IAIHG	International Autoimmune Hepatitis Group
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
INR	international normalized ratio
IQR	Interquartilrange
IQR	Interquartilrange
J	Jahre
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
KI	Konfidenzintervall
KÖF	Körperoberfläche
kPa	Kilopascal
l	Liter
LKM	Autoantikörper gegen Mikrosomen aus Leber oder Niere (liver kidney microsomal antigen)
Ln	Logarithmus
m	männlich
MELD	Model for End Stage Liver Disease
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min.	Minuten
Mischscore	Ergebnis der kombiniert makroskopisch/histologischen Zirrrosediagnostik
ml	Milliliter
ML	Minilaparoskopie
mm	Millimeter
MMP	Matrixmetalloproteinasen

MRC	Magnetresonanzcholangiographie
Mrd/l	Milliarden pro Liter
n	Anzahl
N ₂ O	Stickstoffoxid
NaCl 0,9 %	Natriumchlorid 0,9%
NASH	nicht alkoholisch bedingte Steatohepatitis (Non alcoholic steatohepatitis)
O ₂	Sauerstoff
PBC	Primäre biliäre Zirrhose
PDC-E2	Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex-Antikörper-E2
PGAA-Index	Index bestehend aus Prothrombinzeit, gGT, Apolipoprotein A1 und alpha-2 Makroglobulin
PGA-Index	Index bestehend aus Prothrombinzeit, gGT und Apolipoprotein A1
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
Q1	25%-Quartil
Q3	75%-Quartil
ROC-Kurve	Receiver operating characteristic-Kurve
SLA	Autoantikörper gegen lösliches Leberantigen (soluble liver antigen)
SMA	Autoantikörper gegen Antigene von glatten Muskelzellen (smooth muscle antigen)
Small-duct-PSC	Primär sklerosierende Cholangitis mit ausschließlichem Befall der kleinen Gallengänge
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
Tab.	Tabelle
TGF-β	transforming growth factor β
TIMP	Inhibitoren der Matrixmetalloproteinasen (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases)
TNF-β	Tumornekrosefaktor β
U/l	Units pro Liter
w	weiblich

WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
ZR	Zirrhose

7. Literaturverzeichnis

Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, Moscarella S, Boddi V, Petrarca A, Laffi G, Marra F, Pinzani M (2008) Acute Viral Hepatitis Increases Liver Stiffness Values Measured by Transient Elastography. *Hepatology* 47: 380-384.

Beaugrand M (2006) How to assess liver fibrosis and for what purpose? *Journal of Hepatology* 44: 444-445.

Bedossa P, Carrat F (2009) Liver biopsy: The best, not the gold standard. *Journal of Hepatology* 50: 1-3.

Berzigotti A, Abraldes JG, Tandon P, Erice E, Gilabert R, Garcia-Pagan JC, Bosch J (2010) Ultrasonographic evaluation of liver surface and transient elastography in clinically doubtful cirrhosis. *Journal of Hepatology* 52: 846-853.

Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schruppf E (2011) Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *Journal of Hepatology* 54: 374-385.

Bonekamp S, Kamel I, Solga S, Clark J (2009) Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately ? *Journal of Hepatology* 50:17-35.

Breitkopf K, Haas SL, Dooley S (2008) Fibrogenese. In: *Gastroenterologie*. J.F. Riemann, W. Fischbach, P.R. Galle, J. Mössner (Hrg.), Band 2: Leber, Galle, Pankreas, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1247-1252.

Carlson JJ, Kowdley KV, Sullivan SD, Ramsey SD, Veenstra DL (2009) An evaluation of the potential cost-effectiveness of non-invasive testing strategies in the diagnosis of significant liver fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 24: 786-791.

Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilabert R, Forns X (2006) Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal

hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 12: 1791-1798.

Castera L (2010 b) Diagnosing cirrhosis non-invasively: Sense the stiffness but don't forget the nodules! *Journal of Hepatology* 52: 786-787.

Castera L, Bernard PH, Le Bail B, Foucher J, Merrouche W, Couzigou P et al. (2007) What is the best non-invasive method for early prediction of cirrhosis in chronic hepatitis C? Prospective comparison between Fibroscan and serum markers (Lok index, APRI, AST/ALT ratio, platelet count and Fibrotest) (abstract). *Hepatology* 46: 156A.

Castera L, Forns X, Alberti A (2008) Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology* 48: 835-847.

Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, Couzigou P, de Ledinghen V (2010 a) Pitfalls of Liver Stiffness Measurement: A 5-Year Prospektive Study of 13.369 Examinations. *Hepatology* 51: 828-835.

Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, de Ledinghen V (2005) Prospektive Comparison of Transient Elastography, Fibrotest, APRI, and Liver Biopsy for the Assessment of Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 128: 343-350.

Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, Siersema PD, van Buuren HR (2009) High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 50: 158-164.

Cobbold JF, Taylor- Robinson SD (2008) Transient Elastography in Acute Hepatitis: All That's Stiff Is Not Fibrosis. *Hepatology* 47: 370- 372.

Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colmbatto P, Bonino F, Brunetto MR (2007) Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *Journal of Viral Hepatology* 14: 360-369.

Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, de Ledinghen V, Dhumeaux D, Marcellin P, Beaugrand M, Poupon R (2006)

Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 43: 1118-1124.

Corpechot C, El Naggar A, Poupon R (2006) Gender and liver: is the liver stiffness weaker in weaker sex? *Hepatology* 44: 513-514.

Crawford AR, Lin XZ, Crawford JM (1998) The normal adult human liver biopsy: A quantitative reference standard. *Hepatology* 28: 323-331. Bedossa P, Dargere D, Paradis V (2003) Sampling Variability of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 38: 1449-1457.

Crawford JM (2007) Basic mechanisms in hepatopathology. In: MacSween`s Pathology of the Liver. A.D. Burt, B.C. Portmann, L.D. Ferrell (Hrg.), Fifth Edition, Churchill Livingstone, China, 75-110.

Denzer U (2006) Diagnostische Mini-Laparoskopie: Indikationen in der Gastroenterologie. Med. Habilitation. Universität Hamburg.

Denzer U, Arnoldy A, Kanzler S, Galle PR, Dienes HP, Lohse AW (2007) Prospective randomized comparison of minilaparoscopy and percutaneous liver biopsy: diagnosis of cirrhosis and complications. *Journal of Clinical Gastroenterology* 41:103-110.

Denzer U, Lüth S (2009) Non-invasive diagnosis and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 23: 453-460.

Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ (1994) Classification of Chronic Hepatitis: Diagnosis, Grading and Staging. *Hepatology* 19: 1513-1520.

Erhardt A, Lörke J, Vogt C, Poremba C, Willers R, Sagir A, Häussinger D (2006) Transiente Elastographie zur Diagnose der Leberzirrhose. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 131: 2765-2769.

Everson GT, Jensen DM, Graig JR, van Leeuwen DJ, Bain VG, Ehrinpreis MN, Joh K, Witt K (1999) Efficacy of interferon treatment for patients with chronic hepatitis C: comparison of response in cirrhotics, fibrotics or non fibrotics. *Hepatology* 30: 271-276.

Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM et al.(2002) Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 36: 986-992.

Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, Couzigou P, de Ledinghen V (2006) Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using Fibroscan in a prospective study of 2114 examinations. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 18: 411-412.

Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Ledinghen V (2006) Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (Fibroscan): a prospective study. *GUT* 55: 403-408.

Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, Colombo M (2007) Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *GUT* 56: 968-973.

Friedrich-Rust M, Müller C, Winckler A, Kriener S, Herrmann E, Holtmeier J, Poynard T, Vogl TJ, Zeuzem S, Hammerstingl R, Sarrazin C (2010) Assessment of liver fibrosis and steatosis in PBC with Fibroscan, MRI, MR-spectroscopy, and serum markers. *Journal of Clinical Gastroenterology* 44: 58-65.

Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E (2008) Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis. *Gastroenterology* 134: 960-974.

Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, Herrmann E, Poynard T, Dietrich CF, Vermehren J, Zeuzem S, Sarrazin C (2009) Liver Fibrosis in Viral Hepatitis: Noninvasive Assessment with Acoustic Radiation Force Impulse imaging versus Transient Elastography. *Radiology* 252: 595-604.

Furuya K, Nakamura M, Yamamoto Y, Toge K, Otsuka H (1988) Macroregenerative nodule of the liver. *Cancer* 61: 99-105.

Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M (2006) Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 44: 1511-1517.

Gerber MA (1986) Recent studies on the developing human hepatocellular carcinoma. *Cancer Surv.* 5: 741-763.

Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Garcia-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, Moreno-Otero R (2008) Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 27: 441-447.

Gomez-Dominguez E, Mendoza J, Rubio S, Moreno-Monteagudo JA, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R (2006) Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 24: 513-518.

Goodman ZD, Terracciano LM (2007) Tumours and tumour-like lesions of the liver. In: MacSween`s Pathology of the Liver. A.D. Burt, B.C. Portmann, L.D. Ferrell (Hrg.), Fifth Edition, Churchill Livingstone, China, 767.

Hadem J, Manns MP (2008) Primär biliäre Zirrhose. In: Gastroenterologie. J.F. Riemann, W. Fischbach, P.R. Galle, J. Mössner (Hrg.), Band 2: Leber, Galle, Pankreas, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1387-1393.

Helmreich-Becker I, Schirmacher P, Denzer U, Hensel A, Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW (2003) Minilaparoscopy in the Diagnosis of Cirrhosis: Superiority in Patients with Child-Pugh A and Macronodular Disease. *Endoscopy* 35(1): 55-60.

Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW (2008) International autoimmune hepatitis group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 48: 169-176.

Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T (2001) Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 357: 1069-1075.

Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween R, Phillips MJ, Portmann BG, Poulsen H, Scheuer PJ, Schmid M, Thaler H (1995) Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology* 22: 696-699.

Kanzler S, Löhr H, Gerken G, Galle PR, Lohse AW (2001) Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Z Gastroenterol* 39: 339-341, 344-348.

Kanzler S, Weidemann C, Gerken G, Löhr HF, Galle PR, Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW (1999) Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology* 31: 635-640.

Kazemi F, Kettaneh A, N` Kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC et al. (2006) Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *Journal of Hepatology* 45: 230-235.

Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J (1981) Formulation and Application of a Numerical Scoring System for Assessing Histological Activity in Asymptomatic Chronic Active Hepatitis. *Hepatology* Vol.1, No. 5: 431-435.

Krawitt E (2006) Autoimmune Hepatitis. *New England Journal of Medicine* 354:54-66.

Kuntz E, Kuntz H-D (2008) *Hepatology Textbook and Atlas*, 3rd Edition, Heidelberg. Springer Medizin Verlag, 410-412, 738-744, 751-763.

Lambert J, Halfon P, Penaranda G, Bedossa P, Cacoub P, Carrat F (2008) How to measure the diagnostic accuracy of noninvasive liver fibrosis indices: The area under the ROC curve revisited. *Clinical Chemistry* 54: 1372-1378.

LaRusso NF, Shneider BL, Black D, Gores GJ, James SP, Doo E, Hoofnagle JH (2006) Primary sclerosing cholangitis: Summary of a workshop. *Hepatology* 44: 746-764.

Lazaridis KN, Gores GJ (2006) Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 26: 42-51.

Lim JK, Groszmann RJ (2007) Transient Elastography for Diagnosis of Portal Hypertension in Liver Cirrhosis: Is there still a role for Hepatic Venous Pressure Gradient Measurement? *Hepatology* 45: 1087-1090.

Lohse AW (2008) Autoimmune Hepatitis. In: *Gastroenterologie*. J.F. Riemann, W. Fischbach, P.R. Galle, J. Mössner (Hrg.), Band 2: Leber, Galle, Pankreas, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1383-1386.

Lohse AW, Mieli-Vergani G (2010) Autoimmune Hepatitis. *Journal of Hepatology*, doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.012.

Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Castera L, Villars S, Forzy G et al. (2007) The ratio interquartile range/median value of liver stiffness measurements is a key factor of accuracy of transient elastography (Fibroscan) for the diagnosis of liver fibrosis (abstract). *Hepatology* 46: 318A.

Ludwig J (1989) Surgical pathology of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Am J Surg Pathol* 13:43-49.

Ludwig J (2000) The pathology of primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 14: 601-613.

Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Sparchez Z, Serban A, Branda H, Iancu S, Maniu A (2008) Analysis of histopathological changes that influence liver stiffness in chronic hepatitis C. Results from a cohort of 324 patients. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 17: 155-163.

Lüth S, Weiler-Normann C, Schramm C, Lohse AW (2009) Autoimmunerkrankungen der Leber. *Der Internist* 50: 310-317.

MacSween RN (1974) A clinicopathological review of 100 cases of primary malignant tumours of the liver. *Journal of Clinical Pathology* 27: 669-682.

Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, Coopan RM, Naran AD, Pirie D, Pudifin DJ (1986) Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1:523-525.

Manns MP, Schneider A, Meier PN (2003) Minilaparoscopy for early diagnosis of cirrhosis: Is the endoscopist's eye better than the histopathologist's? *Endoscopy* 35: 74-75.

McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, Dunaway E, Williams J (2000) Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: A 16 year population based study. *Hepatology* 32: 842-846.

Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL (2009) Exceeding the limits of liver histology markers. *Journal of Hepatology* 50: 36-41.

Menghini G (1958) One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology* 35:190.

Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Onishi T, Okamoto R, Sakai N, Sakaguchi K, Shiratori Y (2006) Clinical characteristics of fulminant- type autoimmune hepatitis: An analysis of eleven cases. *Aliment Pharmacol Ther* 23: 1347-1353.

Nakanuma Y, Kanel GC, Doishita K, Ohta G, Peters RL (1989) Risk lesions in cirrhosis and development of hepatocellular carcinoma: an autopsy study. *Biomed Pharmacother*. 43: 127-133.

Nguyen-Khac E, Capron D, Braillon A, Dupas JL (2008) The non-invasive diagnosis of cirrhosis using the Fibroscan must be performed with cause-specific stiffness cut-offs. *GUT* 57: 1630.

Nguyen-Khac E, Chatelain D, Tramier B, Decrombecque C, Robert B, Joly JP, Brevet M, Grignon P, Lion S, Le Page L, Dupas JL (2008) Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using fibroscan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests. *Aliment Pharmacol Ther* 28: 1188-1198.

Nord HJ (1982) Biopsy diagnosis of cirrhosis: blind percutaneous versus guided direct vision techniques- a review. *Gastrointestinal Endoscopy* 28: 102-104.

O'Brien EN, Goble AJ, Mackay IR (1958) Plasmatransaminase activity as an index of the effectiveness of cortisone in chronic hepatitis. *Lancet* 1: 1245-1249.

Obara N, Ueno Y, Fukushima K, Nakagome Y, Kakazu E, Kimura O, Wakui Y, Kido O, Ninomiya M, Kogire T, Inoue J, Kondo Y, Shina M, Iwasaki T, Yamamoto T, Shimosegawa T (2008) Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases. *Journal of Gastroenterology* 43: 720-728.

Park SZ, Nagorney DM, Czaja AJ (2000) Hepatocellular carcinoma in Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 45: 1944-1948.

Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Civantos F, Schiff ER (1996) The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointestinal Endoscopy* 43: 568-571.

Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F et al.(2004) Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 50: 1344-1355.

Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J (2001) Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 34(5): 730-739.

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

Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J (2004) *Basislehrbuch Innere Medizin*, 3. Aufl., München. Urban und Fischer Verlag, 671.

Riegler JL (1996) Preneoplastic conditions of the liver. *Semin Gastrointest Dis.* 7:74-87.

Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M, Agnelli F, Ronchi G, Casazza G, Rossi G, Colombo M (2008) Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *GUT* 57: 821-827.

Romanque P, Stickel F, Dufour JF (2008) Disproportionally high results of transient elastography in patients with autoimmune hepatitis. *Liver International*: 1177-1178.

Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, Le Clesiau H, Beaugrand M (2011) Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *GUT* 60: 977-984.

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

Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Häussinger D (2008) Transient Elastography Is Unreliable for Detection of Cirrhosis in Patients with Acute Liver Damage. *Hepatology* 47: 592-595.

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

Sandrin L, Tanter M, Gennisson JL, Catheline S, Fink M (2002) Shear Elasticity Probe for Soft Tissues with 1-D Transient Elastography. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 49: 436-46.

Scheuer PJ (1991) Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *Journal of Hepatology* 13: 372-374.

Schölmerich J (2008) Leberzirrhose. In: *Gastroenterologie*. J.F. Riemann, W. Fischbach, P.R. Galle, J. Mössner (Hrg.), Band 2: Leber, Galle, Pankreas, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1422-1486.

Schramm C (2008) Primär sklerosierende Cholangitis. In: Gastroenterologie. J.F. Riemann, W. Fischbach, P.R. Galle, J. Mössner (Hrg.), Band 2: Leber, Galle, Pankreas, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1393-1402.

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

Soloway R, Baggenstoss AH, Schoenfield LJ, Summerskill WHJ (1971) Observer error and sampling variability tested in evaluation of hepatitis and cirrhosis by liver biopsy. Am J Dig Dis 16: 1082.

Tameda Y, Yoshizawa N, Takase K, Nakano T, Kosaka Y (1990) Prognostic value of peritoneoscopic findings in cirrhosis of the liver. Gastrointestinal Endoscopy 36: 34-38.

Teufel A, Weinmann A, Centner C, Piendl A, Lohse AW, Galle PR (2009) Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. World Journal of Gastroenterology 15: 578-582.

The French METAVIR Cooperative Study Group, Bedossa P et al. (1994) Intraobserver and Interobserver Variations in Liver Biopsy Interpretation in Patients with Chronic Hepatitis C. Hepatology 20: 15-20.

Theise ND, Schwartz M, Miller C, Thung SN (1992) Macroregenerative nodules and hepatocellular carcinoma in forty-four sequential adult liver explants with cirrhosis. Hepatology 16: 949-955.

Vido I, Wildhirt E (1969) Korrelation des laparoskopischen und histologischen Befundes bei chronischer Hepatitis und Leberzirrhose. Deutsche Medizinische Wochenschrift 94: 1633-1637.

Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, Petrarca A, Moscarella S, Belli G, Zignego AL, Marra F, Laffi G, Pinzani M (2007) Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. Hepatology 45: 1290-1297.

Walsh KM, Fletcher A, MacSween RNM, Morris AJ (2000) Basement membrane peptides as markers of liver disease in chronic hepatitis C. Journal of Hepatology 32: 325-330.

- Weismüller TJ, Wedemeyer J, Kubicka S, Strassburg CP, Manns MP (2008) The challenges in primary sclerosing cholangitis-aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *Journal of Hepatology* 48: 38-57.
- Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. (2003) Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 124: 91-96.
- Wietzke-Braun P, Braun F, Schott P, Ramadori G (2003) Is laparoscopy an advantage in the diagnosis of chronic hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology* 9(4): 745-750.
- Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C (2011) Development of Hepatocellular carcinoma in Autoimmune Hepatitis patients: A Case Series. *Digestive Diseases and Sciences* 56: 578-585.
- Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, Hashimoto E, Lefkowitz JH, Ludwig J, Okuda K (1996) The long term pathological evaluation of chronic hepatitis C. *Hepatology* 23(6): 1334-1340.
- Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, Bomford A, O'Grady JG, Harrison PM, Heneghan MA (2008) Evaluation of Risk Factors in the Development of Hepatocellular Carcinoma in Autoimmune Hepatitis: implications for Follow-up and Screening. *Hepatology* 48: 863-870.
- Yuen MF, Cheng CC, Laufer IJ, Lam SK, Ooi CG, Lai CL (2000) Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 31:330-335.
- Zaman SN, Johnson PJ, Williams R (1990) Silent cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma. Implications for screening in high incidence and low-incidence areas. *Cancer* 65: 1607-1610.
- Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Ledinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M (2005) Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 41: 48- 54.

Ziol M, Kettaneh A, Ganne-Carrie N, Barget N, Tengher-Barna I, Beaugrand M (2009) Relationships between fibrosis amounts assessed by morphometry and liver stiffness measurements in chronic hepatitis or steatohepatitis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 21: 1261-1268.

8. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Ulrike W. Denzer für die ausserordentlich engagierte und freundliche Unterstützung während meiner Promotion bedanken.

Auch Herrn Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse, dem ärztlichen Direktor der I. Medizinischen Klinik, danke ich für die Unterstützung während der Promotion und für die Bereitstellung der Daten.

Herrn Eik Vettorazzi vom Institut für Biomedizin und Epidemiologie der Universität Hamburg danke ich für die freundliche und hilfsbereite Beratung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Alex Wollin für seinen unermüdlichen Einsatz bei EDV-Problemen sowie beim Layout.

Natürlich danke ich auch allen Patienten, ohne deren Einverständnis die Durchführung und Auswertung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für den motivierenden Zuspruch, der für die Fertigstellung meiner Arbeit ebenso nötig war.

9. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: