

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Dieter Körholz)

**Sicherung der Aussagekraft der Leberelastografie von Leberstrukturveränderungen
bei Mukoviszidosepatienten**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg

von Johannes Paul Weihe
geboren am 05.03.1984 in Halle/ Saale

Betreuer: PD Dr. med. Roland Haase

Gutachter:

1. Prof. Dr. Mentzel (Universitätsklinikum Jena)
2. Prof. Dr. Spielmann
3. PD Dr. Haase

07.07.2015

29.03.2016

Meinen Eltern

Referat:

Sicherung der Aussagekraft der Leberelastografie bei Mukoviszidosepatienten

Fragestellung: In der vorliegenden Arbeit wurde die Steifigkeit des Lebergewebes bei Mukoviszidosepatienten untersucht. Untersuchungsziel war hierbei, inwieweit die ermittelte Leberhärte mit einer Veränderung von Leberfunktionsparametern und des Portalvenenflusses korreliert. Weiterhin wurden andere Zusammenhänge wie Body-Mass-Index und verschiedene Schallkopfpositionen, die zu einer Beeinflussung der Elastografiemessung führen können, analysiert.

Methode: Eingeschlossen wurden 67 Mukoviszidosepatienten aus den Spezialambulanzen des Mukoviszidosezentrums des Universitätsklinikums Halle. Bei den Patienten wurden im Rahmen von Routineuntersuchungen laborchemische Daten, die Leberhärte, und der Portalvenenfluss (PVF) bestimmt. Körpergröße und Gewicht wurden ebenfalls erfasst. Die Bestimmung der Leberhärte erfolgte mittels des Acoustic Radiation Force Imaging Verfahrens. Anschließend wurde nach Zusammenhängen zwischen den ermittelten Leberhärten und Leberfunktionsparametern, den verschiedenen Schallkopfpositionen, dem Portalvenenfluss und dem Body-Mass-Index gesucht. Um beurteilen zu können, inwieweit pathologische Veränderungen vorliegen, haben wir als Vergleichsstandard die Leberfunktionsparameter genutzt.

Ergebnisse: Die im Rahmen der Routineuntersuchungen bestimmten Leberfunktionsparameter waren meist im Normbereich oder nur gering erhöht. Die korrespondierenden Werte für die Leberhärte zeigten eine nur geringfügige Varianz. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Leberhärtemessung durch veränderte Schallkopfpositionen festgestellt werden. Der PVF wies altersabhängige Unterschiede auf. Eine Korrelation zwischen Leberhärte und PVF konnte nicht bewiesen werden.

Es wird gezeigt, dass unauffällige Leberfunktionsparameter mit Leberhärten einhergehen, welche nur kleine Schwankungen aufweisen.

Weihe, Johannes Paul: Sicherung der Aussagekraft der Leberelastografie bei Mukoviszidosepatienten. Halle, Univ., Med. Fak., Diss. 55 Seiten, 2015

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen

1	Einleitung	1
1.1	Mukoviszidose	1
2.	Fragestellungen	4
2	Zielstellung der Arbeit	4
3	Patienten und Methoden	5
3.1	Patienten	6
3.2	Untersuchungsablauf	6
3.3	Elastografie	7
3.3.1	Grundlagen der Elastografie	7
3.3.2	Entwicklung der Elastografie	7
3.3.3	Technisches Prinzip der Elastografie	9
3.3.4	Messung der Elastografiewerte	13
3.4	Messung des PVF	14
3.5	Leberfunktionsparameter	16
3.6	Body-Mass-Index	17
3.7	Statistische Auswertung	17
4	Ergebnisse.....	18
4.1.1	Korrelation der Leberhärte mit den Leberfunktionsparametern	18
4.1.2	Korrelation Leberfunktionsparameter und PVF	19
4.1.3	Korrelation Leberhärte und BMI	20
4.1.4	Mittelwertvergleich der Leberhärten nach Geschlecht	21
4.1.5	Mittelwertvergleich der Leberfunktionsparameter nach dem Geschlecht	23
4.1.6	Vergleich der Leberhärten für die einzelnen Altersgruppen	24

4.1.7	Mittelwertvergleich des PVF nach Altersgruppen	26
4.1.8	Spannweite der Messwerte an den unterschiedlichen Schallkopfpositionen..	27
5	Diskussion	29
5.1	Methodenkritik	29
5.2	Diskussion der Befunde	30
5.3	Aussagekraft der Elastografie	37
5.4	Ausblick und Bedeutung für die Diagnostik	38
5.4.1	Anwendung der Elastografie in der Diagnostik	38
5.4.2	Weiterführende Studien zur Prüfung des ARFI-Verfahrens.....	39
5.4.3	Bedeutung für die Mukoviszidose-therapie	40
5.5	Zusammenfassung der Ergebnisse	40
6	Literaturverzeichnis	42
7	Thesen.....	50
8	Anhang	51

Verzeichnis der Abkürzungen

ALAT	Alanin-Aminotransferase
ARFI	acoustic radiation force impulse
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
CF	cystic fibrosis
CFLD	cystic fibrosis liver disease
CFTR-Gen	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-gen
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
LLL	linker Leberlappen
MCL	Medioclavicularlinie
PHT	portal hypertension
PVF	portaler Venenfluss
ROI	region of interest
SWV	shear wave velocity
TE	transient elastography
VAL	vordere Axillarlinie

1 Einleitung

1.1 Mukoviszidose

Bei der CF handelt es sich um eine autosomal-rezessive Erkrankung, welche besonders die kaukasische Bevölkerung betrifft. Bei einer Genträgerfrequenz (Heterozygotie) asymptomatischer Genträger von 1:20 bis 1:30 wird diese Störung mit einer Häufigkeit von ca. 1/2500 vererbt.

Von zentraler Bedeutung ist das „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator- (CFTR-) Gen“, welches auf dem langen Arm von Chromosom 7 liegt (7q31.2) [36].

Früher ging man davon aus, dass dieses Gen lediglich einen Chloridkanal (CFTR-Protein) kodiert. Experimente wiesen nach, dass sich in der apikalen Membran von CF-Epithelien auch funktionsfähige Chloridionenkanäle befinden [105] (Abb. 1). Außerdem konnten in CF-Epithelien Störungen in der intrazellulären Aktivierbarkeit des cAMP-abhängigen Chloridkanals belegt werden. Störungen des CFTR-Gens führen zu einer komplexen Funktionsänderung oder einem Funktionsverlust des transmembranösen Chloridaustauschs. Zusätzlich werden durch ein defektes CFTR-Gen andere Ionenkanäle in ihrer Funktion beeinträchtigt. Dazu gehören beispielsweise Natrium- und Kaliumkanäle. Je nach Art der Mutation des Gens kommt es zu einer unterschiedlich starken Ausprägung des Krankheitsbildes. Derzeit sind etwa 1900 verschiedene Mutationen bekannt, wobei F508del am häufigsten nachgewiesen wird [9]. Zusätzlich zur Art der Mutation erfolgt die Einteilung der Mutationen nach Mutationsklassen. Diese Einteilung hilft zu erklären, weshalb Mukoviszidosepatienten unterschiedlich stark von der Erkrankung betroffen sind [70]. Dabei werden die CFTR-Mutationen in 5 Klassen je nach der Art des gestörten Mechanismus unterschieden (siehe Tabelle 1). Die klinische Differenzierung wird in 6 Klassen vorgenommen. Bei der VI. Klasse handelt es sich um eine Regulationsstörung anderer Kanäle, welche durch CFTR beeinflusst werden [126]. Dabei begründet sich in der Art der Mutation die Auswirkung auf das CFTR-Genprodukt [10]. Klasse I–III gehören zu den schweren, Klasse IV–VI zu den milden Mutationen [46].

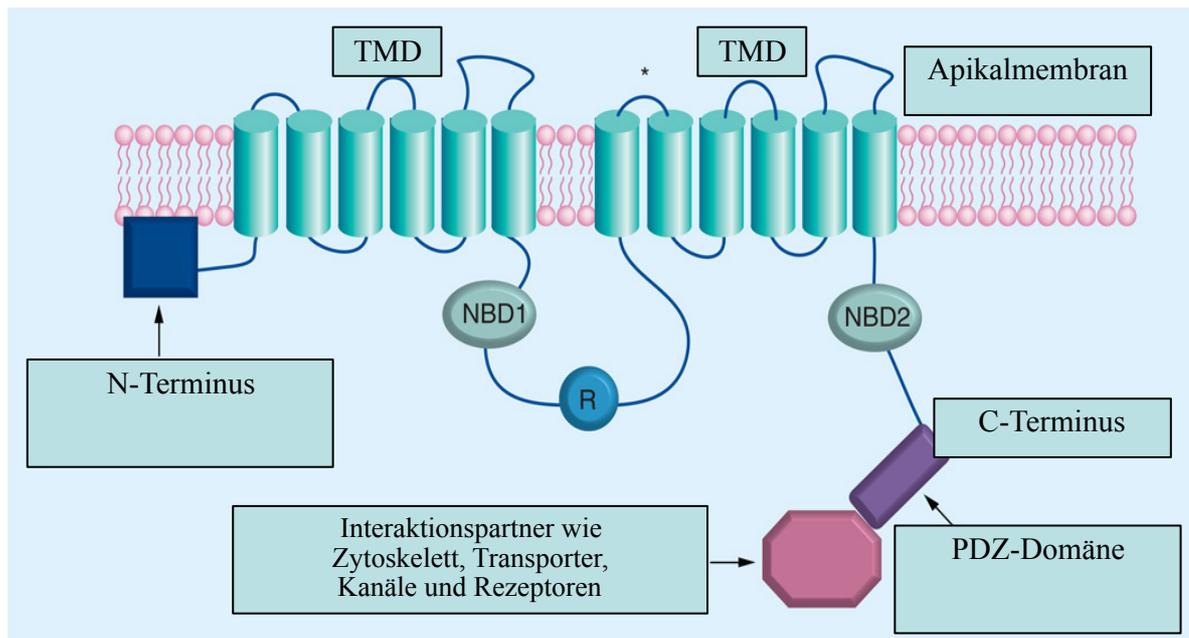


Abbildung 1: Modell des CFTR in der Membran modifiziert nach Zhang [133]
 Die Transmembrandomänen (TMD) bilden die Kanalpore. Die zytosolischen Domänen NBD1, NBD2 und R-Domäne dienen der Regulation des Kanals. Die Nukleotidbindedomänen NBD1 und NBD2 binden und hydrolisieren ATP und GTP und regulieren damit die Öffnung (über NBD1) oder Schließung des Kanals (über NBD2). Sowohl der N-Terminus, als auch der C-Terminus über die PDZ-Domäne vermitteln Reaktionen zwischen dem CFTR und verschiedenen Bindungspartnern

Tabelle 1: Mutationsklassen modifiziert nach O`Sullivan [94]

Mutationsklasse	CFTR-Defekt	Funktion des CFTR-Kanals
I	Keine CFTR-Proteinproduktion	nein
II	Proteintransport defekt, Ubiquitinierung und Abbau des Proteins im endoplasmatischen Retikulum	Nein/substantiell reduziert
III	Defekte Regulation, CFTR wird nicht durch AMP oder cAMP aktiviert	In der Apikalmembran keine funktionierenden CFTR-Kanäle vorhanden
IV	Reduzierter Chloridtransport über die CFTR-Kanäle der Apikalmembran	ja
V	Splicing-Defekt mit reduzierter Produktion von funktionsfähigen CFTR-Kanälen	ja

Das CFTR-Protein hat ein stark gewebs- und zellspezifisches Muster, dies erklärt auch warum es zu einer unterschiedlich starken Schädigung verschiedener Organsysteme kommt [78]. Der pathophysiologische Mechanismus der Krankheit besteht in einer Fehlfunktion des sekretorischen Epithels der exkretorischen Drüsen, welches durch eine Elektrolyttransportstörung hervorgerufen wird. Der CFTR-Defekt vermindert die epitheliale Absorption von Chlorid. Dies führt zu einer Eindickung der seromukösen oder mukösen

Sekrete. Konsekutiv werden die Ausführungsgänge der exokrinen Drüsen verlegt. Durch sekundäre pathologisch-morphologische Veränderungen werden die klinischen Symptome hervorgerufen [5]. Diese Veränderungen können zum Teil dadurch erklärt werden, dass das eingedickte Sekret einen chronischen Entzündungszustand im umliegenden Gewebe verursacht. In den Atemwegen von CF-Patienten konnten erhöhte Spiegel von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-8, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor- α , und Leukotrien-B4 gefunden werden, während auf der anderen Seite die Spiegel antiinflammatorischer Zytokine und Proteasen erniedrigt war [110].

Typisch für die CF ist der zähflüssige Schleim in der Lunge. Dies fördert die Neigung zur Inflammation. Bei CF-Patienten besteht ein chronischer Entzündungszustand des bronchopulmonalen Systems. Dies macht CF-Patienten vulnerabler für eine Infektion der unteren Atemwege, so dass häufig dauerhafte Antibiotikagaben notwendig sind. Bestehen diese Entzündungszustände, können weitere pulmonale Komplikationen auftreten, wie die Ausbildung von Atelektasen, Bronchiektasien und chronische Besiedlung der Atemwege mit opportunistischen Erregern. Bei 85% der Patienten findet sich eine exokrine Pankreasinsuffizienz, Neugeborene mit CF leiden in 15–20% der Fälle unter einem –dann diagnostisch wegweisenden– Mekoniumileus. Ein weiteres Charakteristikum ist der veränderte Na⁺/Cl⁻-Gehalt des Schweißes [122, 11]. Dabei liegt die Konzentration von Natriumionen und Chloridionen höher als bei Personen mit intaktem CFTR-Protein. Dieser Umstand wird in Form des Schweißtests (Pilocarpinintophorese) genutzt, um die CF zu diagnostizieren [43]. Werte über 60 mmol/l gelten als sicher pathologisch.

Im Verlauf der Mukoviszidose kann es zu einem Umbau des Lebergewebes kommen. Das kumulative Risiko von Mukoviszidosepatienten eine Lebererkrankung zu entwickeln, beträgt zwischen 27–35% [30]. Dabei geht die Störung nicht von den Hepatozyten aus, die kein CFTR-Protein synthetisieren, sondern vom Epithel der Cholangiozyten, die die Canaliculi auskleiden. Die defekte Expression des CFTR führt zu einer gestörten apikalen Sekretion von Gallenflüssigkeit in die Canaliculi. Dies bedeutet, dass von den Cholangiozyten und den Epithelzellen der Gallenblase ein abnormales Gallensekret sezerniert wird. Dieses Sekret weist eine höhere Konzentration an Na⁺ und Cl⁻ auf und ist stärker lithogen als normales. Die Kombination aus eingeschränkter sekretorischer Funktion des Gallengangepithels einerseits und des in den Canaliculi flottierenden abnormalen Gallensekret andererseits fördert den Umbau des Lebergewebes. Es wurden ultrastrukturelle Abnormalitäten der Cholangiozyten (unregelmäßige Formen, Nekrose, periduktale Kollagenablagerungen) bei Mukoviszidosepatienten dokumentiert [25]. Im Leber- und Gallenwegssystem kann sich die Mukoviszidose als cholestatische Cholangitis des Säuglings, transiente Hepatomegalie mit Fettleber, Mikrogallenblase, Cholezysto- und Cholangiolithiasis, periportale Fibrose, fokale und multilobuläre biliäre Zirrhose manifestieren [5]. Hieraus kann eine Einschränkung der Leberfunktion resultieren. Der eingeschränkte biliäre Abfluss kann zu massiven sekundären Alterationen des Leberparenchyms führen. Die Folge kann eine Erhöhung der

Leberfunktionsparameter sein [120]. Eine weitere pathophysiologische Folge der Umbauprozesse ist die Alteration des Portalvenenflusses (PVF). Tritt eine Erniedrigung des PVF, mit Aufhebung des ondulierenden Charakters des Flusses, wie dies bei fibrotischen Umbauprozessen der Fall ist, auf, kann dies auf eine portale Hypertension (PHT) hinweisen [84]. Der Körper reagiert mit der Ausbildung von portalen Umgehungskreisläufen wie Fundus- und Ösophagusvarizen [60].

2. Fragestellungen

- 1.) Findet sich bei Mukoviszidosepatienten mit einer Elevation der Leberfunktionsparameter auch eine Erhöhung der Leberhärte, welche sonografisch durch das ARFI-Verfahren ermittelt wird?
- 2.) Besteht eine Korrelation zwischen der Höhe der gemessenen Leberhärte und des PVF?
- 3.) Besteht eine Korrelation zwischen erhöhten BMI und der Leberhärte?
- 4.) Existieren innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Leberhärte?
- 5.) Existieren innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Leberfunktionsparameter?
- 6.) Besteht innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs eine Korrelation zwischen zunehmendem Alter und der Leberhärte?
- 7.) Wie verhält sich der PVF mit zunehmendem Alter?
- 8.) Welcher Messpunkt eignet sich am besten für die Anwendung des ARFI?

2 Zielstellung der Arbeit

Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) ist die häufigste autosomal-rezessive Erbkrankheit in der kaukasischen Bevölkerung. Die Erkrankung ist bis heute eher als Kinderkrankheit bekannt. Die größte Herausforderung stellt die Erhaltung einer stabilen pulmonalen Situation dar. Durch eine chronische pulmonale Entzündung mit einer gestörten mukoziliären Clearance entwickeln sich häufig bronchopulmonale Beschwerden, welche im Verlauf der Erkrankung zu einer Destruktion des Bronchialsystems führen. Aufgrund der verbesserten Behandlungsmöglichkeiten ist die Lebenserwartung der Mukoviszidosepatienten gestiegen. Mit zunehmendem Alter nimmt allerdings die Zahl der Komplikationen durch andere Organsysteme zu. Dies betrifft Folgekomplikationen der Lungenerkrankung wie das Cor pulmonale oder schwere systemische Infektion nach einer Pneumonie. Weitere involvierte Organsysteme sind das Pankreas, der hepatobiliäre Trakt, Intestinum, Fortpflanzungsorgane und die oberen Atemwege. Einhergehend mit den teilweise massiven intestinalen Problemen sind weitere Sekundärerkrankungen wie Mangelgedeißen, Mangel an fettlöslichen Vitaminen, Salzverlust und Osteoporose. Trotz Fortschritten in der Behandlung haben die Betroffenen eine

eingeschränkte Lebenserwartung. Ein Fokus der Forschung liegt daher auf einer Verbesserung der Prävention und Früherkennung dieser Komplikationen.

Die Prävalenz einer Hepatopathie unter Mukoviszidosepatienten (Cystic Fibrosis Liver Disease, CFLD) im Erwachsenenalter beträgt 30% [104]. Um diese möglichst frühzeitig zu entdecken, stehen bisher keine verlässlichen Screeninginstrumente zur Verfügung. Aktuell entscheidet die Zusammenschau von Klinik, Laborparametern und Ultraschall über eine Therapieintervention bei CFLD [30]. Mit einer speziellen Ultraschalltechnik, der Elastografie, ist es nun möglich die Härte von Geweben anhand der Scherwellengeschwindigkeit (shear wave velocity, SWV) zu bestimmen.

Der Fokus dieser Arbeit liegt in der Untersuchung der klinischen Bedeutung des ARFI-Verfahrens, um Leberveränderungen bei Kindern und Erwachsenen mit CF erkennen zu können. Mithilfe unterschiedlicher Fragestellungen sollte einerseits herausgefunden werden, ob verschiedene Messparameter sich dazu eignen pathologische Leberstrukturveränderungen zu erkennen, andererseits sollte die sonografische Methode auf ihre Praktikabilität geprüft werden.

Klinische und experimentelle Studien haben gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen Leberfunktionsparametern und parenchymatösen Veränderungen der Leber gibt [79, 4, 103, 49]. Aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung von Mukoviszidosepatienten werden extrapulmonale Manifestationen, einschließlich der pathologischen Veränderungen der Leber zunehmend in den Fokus wissenschaftlicher Arbeiten rücken. Aufgrund der Komplexität und Häufigkeit der Mukoviszidose sollte die ambulante und stationäre Betreuung durch spezialisierte Zentren erfolgen. Gegenwärtig erfolgt die Kontrolle der Leberfunktion durch eine Überwachung der Leberfunktionsparameter und einer Oberbauchsonografie [30]. Zur Bestimmung der Leberfunktionsparameter muss eine Blutentnahme erfolgen.

Kinder erleben diese Blutentnahmen oft als sehr schmerzhaft.

Bei erwachsenen Patienten gestalten sich Punktionen häufig schwierig, aufgrund der oftmals schlechten Venensituation.

Mit dieser Arbeit soll untersucht werden, ob sich die Elastografie als Messinstrument in der täglichen klinischen Diagnostik eignet, um frühzeitig Leberstrukturveränderungen bei Mukoviszidosepatienten zu detektieren. Bei nicht pathologischen Befunden kann dann gegebenenfalls auf eine Blutentnahme verzichtet werden. Einige Arbeiten mit anderem Untersuchungsaufbau haben bereits gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen erhöhten Elastografiewerten und von erhöhten Leberfunktionsparametern gibt [24, 87]. Als weiterer nicht-invasiver Indikator für Leberstrukturveränderungen soll der Portalvenenfluss überprüft werden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

In der vorliegenden Untersuchung konnten wir im Zeitraum August 2009 bis Juli 2010 insgesamt 67 CF-Patienten einschließen. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte aus den Spezialambulanzen des Mukoviszidose-Zentrums Halle. Eltern bzw. die Patienten erhielten vor Durchführung der Elastografie über das Verfahren und die spätere Nutzung der Messdaten eine Aufklärung in schriftlicher und mündlicher Form. Altersgerechte Einverständniserklärungen wurden erstellt.

Im Mukoviszidosezentrum Halle wurden zum Zeitpunkt der Durchführung der Arbeit 105 CF-Patienten betreut. Wir konnten 67 der im Zentrum versorgten Patienten für diese Arbeit untersuchen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 18,09 Jahre (0-67 Jahre, Range 67 Jahre). Der Median lag bei 14 Jahren.

Von den 67 untersuchten Patienten waren 35 männlich (52,2%) und 32 weiblich (47,8%).

In Tabelle 2 sind die verschiedenen Patientencharakteristika zusammengefasst.

Tabelle 2: Patientencharakteristika

	Altersgruppen in Jahren						Geschlecht	
	0–3	4–6	7–12	13–18	19–35	>35	männlich	weiblich
n	8	6	17	8	17	11	35	32

Tabelle 3 bietet eine Übersicht über die Mutationen des CFTR-Gens bei den für diese Arbeit untersuchten Mukoviszidosepatienten.

Bei der Mutation des CFTR-Gens wiesen 36 Patienten eine homozygote delta-F508-Mutation, 17 eine heterozygote delta-F508-Mutation, 3 eine R553X-Mutation, 2 eine N1303K-Mutation, 1 eine G542X-Mutation und 8 einen weniger häufigen seltenen Mutationstyp auf.

Tabelle 3: Mutationstypen

	Mutation					
	Homozygot F508del	Heterozygot F508del	R553X	N1303K	G542X	weitere Mutationen
n	36	17	3	2	1	8

3.2 Untersuchungsablauf

Die Patienten wurden am Untersuchungstag aus der Mukoviszidoseambulanz rekrutiert, wo sie sich ambulant zu den Routineuntersuchungen eingefunden haben. Nach einer Aufklärung über das Ziel der Untersuchung, als auch über die Untersuchungsmethode der Elastografie und schriftlicher altersgerechter Einverständniserklärung wurde mit der Untersuchung begonnen. Um eine Ansteckung der Patienten mit Problemkeimen zu vermeiden wurden verschiedene Maßnahmen durchgeführt,

- 1.) Patienten mit Besiedlung von Problemkeimen wie *Pseudomonas aeruginosa* wurden immer zuletzt untersucht,
- 2.) Die Untersuchung fand immer nur mit einem Patienten statt,
- 3.) Für die Untersuchung wurde steriles Einmalgel aus 20ml Applikationsbeuteln verwendet (Sonogel®),
- 4.) Zu Beginn und im Anschluss an eine Untersuchung wurde eine Oberflächendesinfektion der Untersuchungsliege durchgeführt.

Die Elastografiemessung der Leber wurde mit einem ARFI-Modul durchgeführt, welches in einem normalen Ultraschallkopf integriert ist (Acuson S2000, Siemens, Erlangen, Deutschland). Die Messungen fanden an definierten Messpunkten statt.

3.3 Elastografie

3.3.1 Grundlagen der Elastografie

Die Elastografie ist ein Ultraschallverfahren, mittels der die Steifigkeit von Weichteilgeweben bestimmt werden kann. Zuvor war es nur palpatorisch möglich, Unterschiede in der Härte von Weichteilgeweben festzustellen. Liegen veränderte Strukturen jedoch in tieferen Gewebsschichten, so wird es für den Untersucher unmöglich, diese manuell zu tasten [54]. Zudem handelt es sich naturgemäß um ein sehr subjektives Verfahren. Die Elastografie dagegen ist vom Prinzip her ein objektives und wiederholbares Verfahren und ermöglicht es, auch feine Unterschiede in der Steifigkeit von Geweben wahrzunehmen [55, 52].

Unterschiede in der Härte des zu untersuchenden Gewebes geben unterschiedliche dynamische Antworten auf einen gesendeten Impuls. Dabei sind die einwirkende Kraft und die daraus resultierende Auslenkung des untersuchten Gewebes von Bedeutung. Die Gewebsauslenkung ist indirekt proportional zur Steifigkeit des Gewebes. Je steifer das Gewebe ist, desto geringer ist die Auslenkung des Gewebes [89, 96]. Experimentelle Untersuchungen an Modellen haben gezeigt, dass Auslenkungen von bis zu 10µm generiert und detektiert werden können [89]. Die physikalischen Grundlagen der Elastografie wurden erstmals vor 30 Jahre beschrieben [131, 33].

3.3.2 Entwicklung der Elastografie

Palpatorisch lassen sich Befunde, die sich tief im Gewebe befinden oder sehr klein sind, schlecht bis gar nicht beurteilen. Einer der ersten Schritte, einen nicht invasiven Weg zu finden, Weichteilgewebe zu differenzieren, war die Ultraschalltechnik. Die gegenwärtig in der Klinik weit verbreitete konventionelle Ultraschalltechnik ist bezüglich der Aussagekraft über Struktur von Geweben und zeitlicher Dynamik limitiert.

Häufig haben pathologische Veränderungen ähnliche akustische Impedanzen wie gesundes Gewebe und können deshalb im konventionellen Ultraschall nicht differenziert werden. Aufgrund unterschiedlicher viskoelastischer Impedanzen des kranken und gesunden Gewebes kann die Elastografie ein Gewebe welches sich im Ultrasonogramm unauffällig darstellt, detektieren. Laut Reinhard Hainischs Diplomarbeit von 2003 bietet die Elastografie folgenden Vorteil: „Durch die Elastografie wird es möglich, Gewebe mit seinen mechanischen Eigenschaften und nicht nur mit seinen akustischen Parametern zu erfassen, wodurch zum Beispiel die Unterscheidung von Objekten mit gleicher akustischer Impedanz, aber unterschiedlicher Härte im Ultraschallbild möglich wird.“ [54]. Die ersten Versuche an Tiermodellen und mechanischen Phantomen zur Erprobung des Verfahrens wurden Anfang der 1990er-Jahre durchgeführt. Damals wurde noch über einen eventuell möglichen Einsatz in der Medizin spekuliert [91]. Heute wird die Elastografie als eine Methode betrachtet, um zusätzliche Bildinformationen gegenüber dem konventionellen Ultraschall gewinnen zu können [123, 14, 62]. Das Verfahren wird gegenwärtig intensiv untersucht, um benigne und maligne Veränderungen des Brust-, Schilddrüsen-, Leber- und Prostatagewebes differenzieren zu können [18, 21, 42, 81]. Dabei stellt sich das maligne veränderte Gewebe härter dar als das normale. In einer Studie von Burnside aus dem Jahr 2007 konnte die Sensitivität des konventionellen Brustultraschalls durch den zusätzlichen Einsatz der Elastografiemessung verbessert werden [14]. Ähnlich positiv wird die Elastografie in einer Studie aus dem Jahr 2001 von Cochlin gesehen. Dieser führte ultraschallgesteuerte Biopsien der Prostata durch. Durch die zusätzlich durchgeführte Elastografiemessung konnten abnorme Prostataareale entdeckt werden, die im konventionellen Ultraschall übersehen worden waren [23]. Weitere Studien zum Nachweis von Prostatakarzinomen scheinen die Erwartungen in die Elastografiemessung zu rechtfertigen [90, 2, 114].

Nach wie vor stellt die Biopsie den Goldstandard der Diagnostik bei der Differenzierung von benignen und malignen Veränderungen in Weichteilgeweben dar. Dies ist jedoch eine kostenintensive und komplikationsreiche Diagnoseform, des Weiteren erfährt die Biopsie eine Limitation durch Probenfehler („sampling errors“) und unterschiedliche histopathologische Beurteilungen durch die jeweiligen Untersucher [6]. Im Gegensatz dazu ist die Elastografiemessung nicht invasiv, schnell durchführbar und mit geringen Kosten verbunden. In Abhängigkeit von der Methode kann ein objektiver Messwert für die Steifigkeit des Gewebes erhoben werden. Man erhofft sich, die Elastografiemessung als zusätzliches Verfahren etablieren zu können. Einerseits sollen bestehende Diagnostikmethoden ergänzt bzw. sogar abgelöst werden, andererseits möchte man, bevor es zu einer Biopsie kommt, erstens das

Gewebe besser differenzieren können, zweitens den Biopsieort so genau bestimmen, dass die günstigste Biopsieart für den Patienten gewählt werden kann [65].

3.3.3 Technisches Prinzip der Elastografie

Das Grundprinzip der Elastografie besteht darin, einen Impuls von außen an das Gewebe zu geben und zu beobachten, wie das Gewebe darauf reagiert. Man geht davon aus, dass es innerhalb von Geweben verschiedene mechanische Eigenschaften gibt. Eine Möglichkeit die mechanischen Eigenschaften von weichen Geweben zu beschreiben, stellt die Analyse der Gewebsverschiebung entlang der Achse der Schallstrahlungskraft dar [92]. Um eine elastische Deformation handelt es sich, wenn die Gewebsverschiebung nach Ausübung der Kraft vollständig reversibel ist. In homogenen Geweben oder Materialien ist die relative Längenänderung direkt proportional zum ausgeübten Druck, dieser Zusammenhang wird durch das Hookesche Gesetz erklärt [52]. Die Längenänderungen hängen von der Elastizität des Gewebes ab Um die Elastizität zu beschreiben, werden in der Physik die Federkonstante bzw. das Elastizitätsmodul E (englisch: „Youngs Modul“) mit der Einheit Nxm^2 oder kPa verwendet. Dabei ist Material mit einem hohen Elastizitätsmodul härter, als Material mit einem niedrigeren Elastizitätsmodul [80].

Zur Berechnung, wie groß diese Gewebsverschiebungen sind, wurden verschiedene Techniken beschrieben. Eine dieser Techniken besteht darin, die Signale entlang der Achse der Schallstrahlungskraft des Ultraschallwandlers vor und nach Kompression des Weichteilgewebes zu analysieren [33]. Diese Methode nimmt an, dass der Grad der Verschiebung von der Elastizität des Gewebes abhängig ist [131]. Mit der Kreuz-Korrelationsfunktion kann man, mit der Auswertung von Ultraschallbildern durch Verschiebung der Bildelemente bei bestimmten Kompressionszuständen, die elastischen Eigenschaften eines Gewebes ableiten [83].

Ein weiterer physikalischer Parameter, der in der Entwicklung der Elastografie eine große Rolle spielt, ist das Scherwellenmodul. Durch diesen Parameter lässt sich ebenfalls die Härte bzw. Elastizität eines Gewebes beschreiben. Schallwellen (akustische Impulse) erzeugen durch ihre Schallstrahlkraft eine Schwingung im Gewebe, dadurch wird eine Scherwelle radial zur Strahlenachse erzeugt [52]. Eine Messung dieser Scherwellen erfolgt in m/s . Diese Geschwindigkeit der Scherwellen ist um ein vielfaches kleiner als die gesendeten Ultraschallwellen, da sie im Gewebe sehr stark abgeschwächt werden.

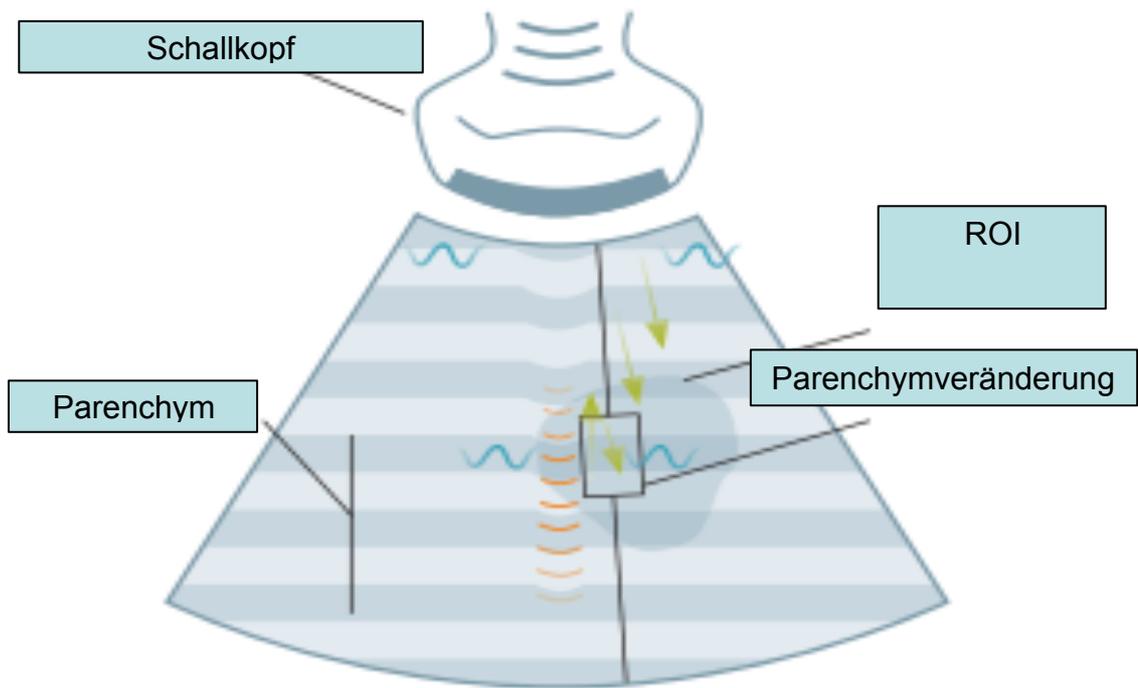


Abbildung 2: Skizze zur Darstellung des ARFI Verfahrens modifiziert nach Benson [64]
 Ein akustischer Impuls (orange) generiert Schwerwellen (blau) in der vom Untersucher ausgewählten Region (ROI).

Die Bilder, die mit der Technik der Elastografie gewonnen werden, nennt man Elastogramme. Ophir betont, dass die Elastografie nicht einfach nur Informationen zu einem Sonogramm hinzufügt, sondern ein völlig anderes Bild liefert: „It is important to emphasize that elastography is not simply a technique which adds new information to an existing sonogram. It is rather a method to generate a generically new kind of image.“ [92]. In einem Elastogramm können somit beispielsweise Tumore dargestellt werden, welche in einem normalen B-Bild nicht vom umliegenden Gewebe unterschieden werden können.

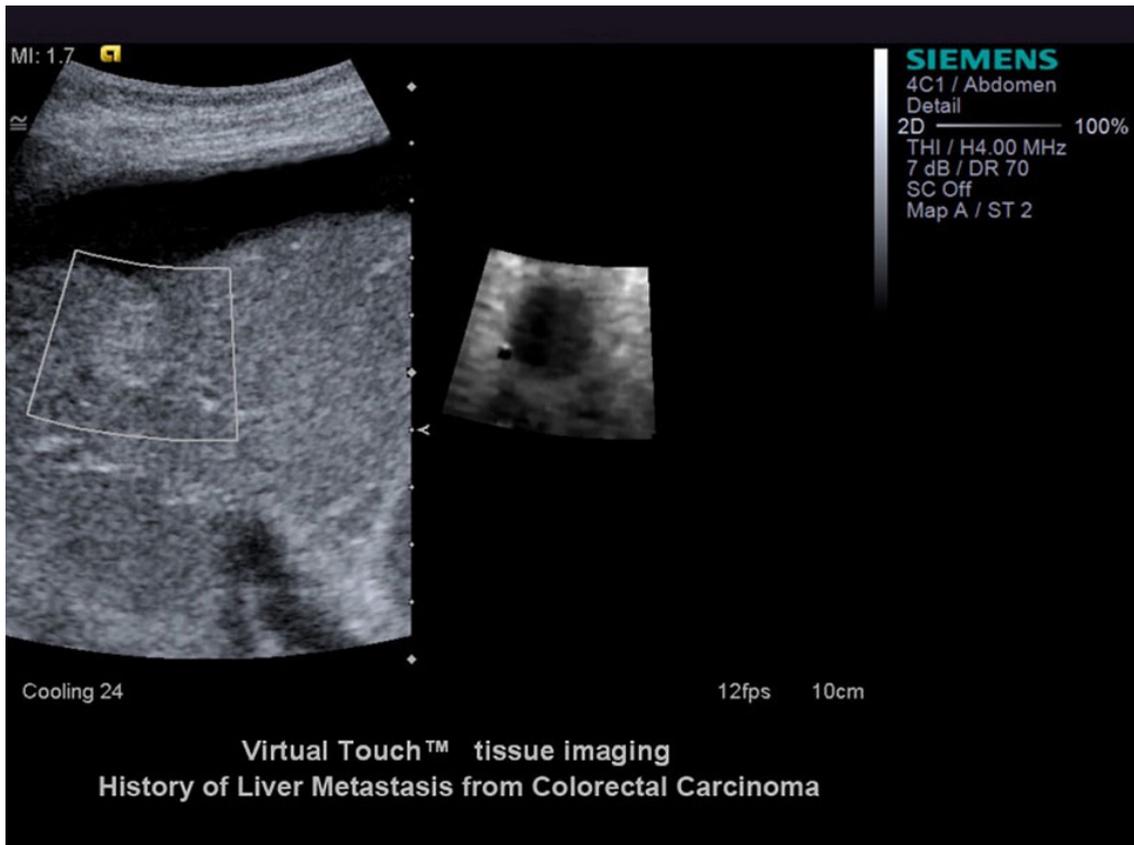


Abbildung 3: Konventionelles Ultrasonogramm der Leber mit einer Lebermetastase
Ultrasonogramm mit ROI (links), Elastogramm der ROI (rechts)
© 2014 Siemens Medical Solutions USA, Inc. All Rights Reserved. Clinical images provided
courtesy of Siemens Medical Solutions USA, Inc.

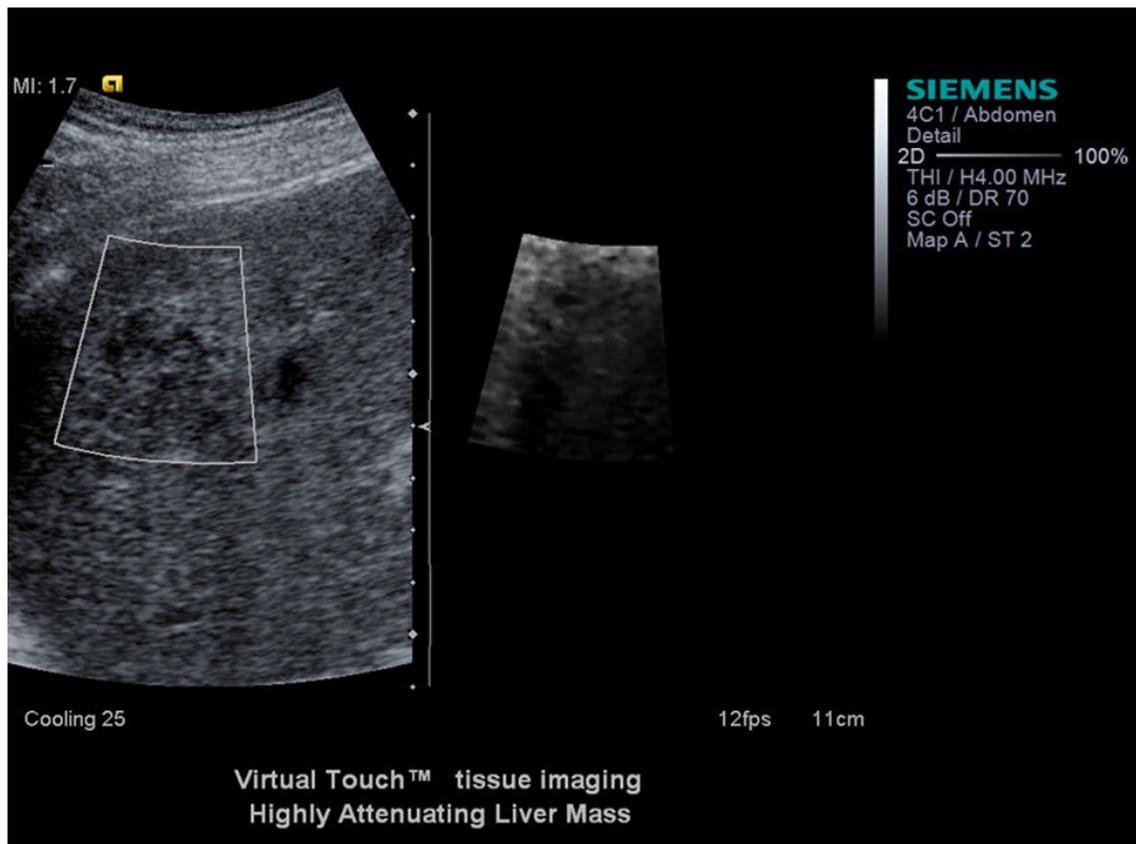


Abbildung 4: Konventionelles Ultraschallbild der Leber mit einem verdächtigen Herd.

Suspekter Herd in der ROI (links), Elastogramm der ROI (rechts)

© 2014 Siemens Medical Solutions USA, Inc. All Rights Reserved. Clinical images provided courtesy of Siemens Medical Solutions USA, Inc.

Mit der Transient Elastography (FibroScan®, Echosens, Frankreich, Paris) steht ein weiteres Verfahren zur Messung der Elastizität zur Verfügung. Eine Ultraschallwandlersonde ist auf der Achse eines Vibrationssenders montiert. Schwingungen mit einer kleinen Amplitude und einer niedrigen Frequenz (50 Hertz) werden von dem Schallwandler an das darunter liegende Gewebe weitergegeben [16]. Dadurch wird eine elastische Scherwelle im Gewebe generiert. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Scherwelle kann durch eine hochfrequente Ultraschallwelle von 1500m/s gemessen werden [42]. Durch diese Geschwindigkeitsmessung kann die korrespondierende Gewebehärte in Kilopascal (kPa) berechnet werden [76].

Das bei dieser Untersuchung verwendete Verfahren zur Messung der Gewebehärte nennt sich Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI). Dabei handelt es sich um ein Verfahren zur Bestimmung der Gewebshärte durch einen modifizierten 4MHz-Ultraschallwandler. Zusätzlich können mit dem gleichen Schallwandler normale B-Mode-Bilder und Farbdoppler aufgenommen werden. In einem normalen B-Bild kann die Region des Interesses (ROI) durch einen Rahmen von 4x5mm in einer Tiefe bis 6cm gewählt werden [47]. Das Gewebe innerhalb der ROI wird durch kurz andauernde akustische Impulse erregt, diese Impulse bewirken Gewebsverlagerungen im Mikrometerbereich. Dadurch werden radiär zur Strahlenachse verlaufende Scherwellen produziert. Die Überschneidung der Scherwellen und der

Ultraschallwellen zur Detektierung und Messung der Ausbreitungsgeschwindigkeit markiert die verstrichene Zeitperiode zwischen Generierung der Scherwellen und deren gesamte Passage durch die ROI. Dadurch kann eine Scherwellengeschwindigkeit bestimmt werden, welche in m/s angegeben wird [82]. Mit Kenntnis dieser physikalischen Zusammenhänge ergibt sich, dass eine hohe Scherwellengeschwindigkeit mit einer hohen Gewebsteifigkeit korreliert. Eine exakte Messung der Scherwellen setzt eine relative Ruhe des Gewebes voraus, so dass ein Gewebsausschnitt gewählt werden sollte, der keine Gefäße enthält und möglichst nicht durch Pulsationen oder andere Bewegungen beeinflusst wird [47].

3.3.4 Messung der Elastografiewerte

Die Leber kann der Einteilung von Claude Couinaud folgend anatomisch in 8 Segmente unterteilt werden. Dabei hat jedes Segment eine eigene arterielle Versorgung, einen eigenen venösen Abfluss und biliäre Exkretion. Bismuth hat diese Klassifikation durch Teilung des Segments IV später modifiziert (Segment IVa und IVb) [29]. Die segmentale Versorgung der einzelnen Leberlappen ermöglicht eine systematische Einteilung der Leber. Eine gute Korrelation zwischen der Anatomie und den echografisch beschriebenen Leberstrukturen konnte belegt werden [127]. Diese Einteilung ist nützlich, um beispielsweise Tumorlokalisationen zu beschreiben oder Resektionsebenen in der Chirurgie festzulegen. Für diese Untersuchung war es nötig, Lebergewebe zu untersuchen, welches

- 1) möglichst homogen ist,
- 2) nicht in der Nähe von lufthaltigen Strukturen ist,
- 3) nicht zu tief gelegen ist.

Eine Studie hat belegt, dass es bei der Elastografiemessung der Leber zu unterschiedlichen Messwerten zwischen dem rechten und linken Leberlappen kommt [61]. Diese Aspekte mussten bei der Durchführung beachtet werden, um eine valide Elastografiemessung durchzuführen und ein gutes Ultrasonogramm erzeugen zu können. Um möglichst einheitliche Messungen vorzunehmen, haben wir 3 definierte Messpunkte ausgewählt:

Punkt 1) vordere Axillarlinie (VAL) rechts, 8 ICR;

Punkt 2) Medioclavicularlinie (MCL) rechts, subcostal;

Punkt 3) Sternallinie, kaudal des Xiphoids entspricht dem linken Leberlappen (LLL).

Die Messungen an den jeweiligen Punkten erfolgten zusätzlich in horizontaler und transversaler Schallkopfposition. Alle Messungen wurden mindestens zweimal durchgeführt, so dass insgesamt mindestens 12 Elastografiemessungen pro Patient aufgenommen wurden. In die Auswertung aufgenommen wurden jeweils die Mittelwerte der Messungen an einem Punkt. Alle Messungen erfolgten mit dem Sonographiegerät Acuson S2000 der Firma Siemens und wurden mit einem konvexen 4 MHz-Schallkopf vorgenommen.

Das Verfahren des ARFI basiert, wie oben beschrieben, auf der Messung der Scherwellengeschwindigkeit. Dies bedeutet, dass andere als durch den Kraftimpuls des

Schallwandlers ausgelöste Gewebsverschiebungen zur Beeinträchtigung des Messergebnisses führen können. Um dies zu umgehen, wurden die Messungen:

- 1) in Atemruhelage,
- 2) in gefäßfreien Gewebsausschnitten,
- 3) ca. 2cm von der Leberkapsel entfernt aufgenommen.

Die Elastografiemessungen als auch die standardmäßig durchgeführten Blutentnahmen durch Venenpunktion fanden am gleichen Tag statt.

Da Mukoviszidoseerkrankte im Besonderen für Infektionen des Respirationstraktes anfällig sind, wurden besondere Hygienemaßnahmen zur Elastografiemessung getroffen:

- 1) alle Mukoviszidosepatienten wurden getrennt untersucht,
- 2) vor und nach den Messungen wurden die Unterlagen desinfiziert,
- 3) der benutzte Schallkopf wurde desinfiziert,
- 4) es wurde Einmalsonografiegel der Firma Sonogel® verwendet,
- 5) Burkholderia cepacia positive und Pseudomonas aeruginosa positive Patienten wurden nach den nicht infizierten Mukoviszidosepatienten untersucht.

3.4 Messung des PVF

Die Grundlage für die Messung des PVF stellt das Dopplerverfahren dar. Die Basis dieses Verfahrens wiederum beruht auf dem Dopplereffekt. Dieser besagt, dass Licht, welches sich auf einen Untersucher bzw. ein Messgerät zu bewegt, zu kürzeren Wellenlängen und höheren Frequenzen verschoben wird. Entsprechend dieses Effektes ändert sich die Farbe des Lichts. Licht, welches sich entfernt, wird in Richtung Rot, Licht welches sich nähert in Richtung Blau verändert. Von medizinischer Bedeutung ist das von den Erythrozyten reflektierte Echosignal, welches mit Hilfe der Dopplerformel in eine Geschwindigkeit umgerechnet werden kann.

Die Messung des PVF erfolgte mit dem Spektral-Dopplerverfahren. Der spektrale Doppler stellt ein eindimensionales Dopplerverfahren dar. Durch unterschiedliche Modi können Informationen aus dem Schallstrahl gewonnen werden. Mit Hilfe des PW-Dopplers (PW= Pulsed Wave)) ist es möglich, maximale Strömungsgeschwindigkeiten und Strömungsvolumina an einem Ort über eine bestimmte Zeit zu messen. Der Farbduplex-Scan stellt eine Technik dar, bei der zwei Betriebsarten miteinander verknüpft sind. Hierbei handelt es sich um das B-Bild und den PW-Doppler. Das B-Bild liefert eine anatomische Übersicht über die Auswahl des Gefäßes, als auch dessen Verlauf. Mit dem „Duplex-Fenster“ (synonym Dopplertor, sample volume, Untersuchungsfenster) kann der zu untersuchende Bereich ausgewählt werden. Gleichzeitig besteht die Option der Winkelkorrektur, durch die die Strahlrichtung exakt an den Gefäßverlauf angepasst werden kann [34]. In Abhängigkeit vom Durchmesser des zu untersuchenden Gefäßes wurde für den Farbduplex-Scan ein Untersuchungsfenster 5–10mm gewählt. Um eine

Vergleichbarkeit zwischen den Untersuchungen zu erreichen, haben wir einheitliche Untersuchungspositionen festgelegt. Die Patienten wurden auf dem Rücken liegend, den rechten Arm hinter den Kopf gelegt und in mittlerer gehaltener Inspirationsstellung von rechts lateral, durch den 8ten oder 9ten ICR geschallt. Dies bietet die Möglichkeit, aufgrund der anatomischen Lage der Portalvene, den Korrekturwinkel möglichst gering zu halten. Der Einfluss einer Winkeländerung ergibt sich aus der Dopplerformel: $\Delta f = 2 \cdot f \cdot c \cdot v \cdot \cos\Theta$ (Δf : Dopplerfrequenz, f : Sendefrequenz, c : Schallgeschwindigkeit, v : Flussgeschwindigkeit, Θ : Einstrahlwinkel zur Gefäßachse), bei einem Winkel von 90° würde keine Frequenzverschiebung stattfinden [112]. Das Dopplersonografiespektrum wurde in einer Atempause aufgenommen. Die Analyse des PVF erfolgte anhand der aufgenommenen Pulswellenkurve, welche durch ein Scanning der Portalvene in longitudinaler Längs der Vene gehaltener Schallkopfposition gewonnen wurde. Die Flussgeschwindigkeiten wurden mit einem 4 MHz Curved-Array-Schallkopf (synonym Konvex- oder Convex-Array-Schallkopf) aufgenommen.

Im B-Bild können verschiedene Veränderungen dargestellt werden, die auf einen veränderten Druck bzw. Fluss der Pfortader hinweisen. Sonografische Kriterien sind beispielsweise Schlingelung und Erweiterung der Milzvenen, Hepatomegalie, Leberfibrose mit Konturveränderungen der Leber und eine periportale Fibrose [60]. Wegweisende klinische Befunde sind Splenomegalie, verkleinerte oder vergrößerte Leber, Caput medusae, Aszitesnachweis, fortgeschrittenes Stadium von Ösophagusvarizenblutungen und Meläna. Einen sonografischen Hinweis auf eine Veränderung der Leber und deren sich anschließende Gefäßarchitektur bietet der PVF [51].

Die normale Geschwindigkeit der Portalvene beträgt 12–24 cm/s [20]. Ein verändertes Leberparenchym, wie es bei der CFLD auftreten kann, hat Einfluss auf den PVF. Eine Untersuchung an Kindern aus dem Jahr 2010 hat gezeigt, dass unterschiedliche Child-Pugh-Stadien auch unterschiedliche Portalvenenflüsse haben [40]. Anhand der Child-Pugh-Stadien kann das Ausmaß der Leberinsuffizienz der Patienten bestimmt werden [48]. Die CF geht langfristig ebenfalls mit einer Leberparenchymveränderung einher, so dass der PVF als weiteres diagnostisches Mittel einbezogen werden kann. Nach dem bisherigen Kenntnisstand spricht ein verminderter PVF für eine intrahepatische oder extrahepatische Störung [19]. Eine PHT kann das Dopplersonogramm ganz unterschiedlich beeinflussen. Abhängig vom Grad der PHT kann der undulierende Charakter des Flusses aufgehoben, die Flussgeschwindigkeit reduziert und die Flussrichtung nach retrograd verändert werden. Laut Grunert kann eine Verminderung des PVF bei CF-Patienten ein Hinweis auf eine hepatobiliäre Beteiligung sein, bevor es zu einer Erhöhung der Leberenzyme bzw. klinischen oder anderen sonografischen Veränderungen kommt [57]. Eine andere Studie belegt, dass auch inflammatorische Einflüsse den PVF beeinflussen [35]. Es existieren unterschiedliche Faktoren die den PVF verändern können. Die alleinige Bestimmung des PVF lässt keinen Rückschluss auf die Ätiologie der zugrunde liegenden Erkrankung zu.

3.5 Leberfunktionsparameter

Allen Patienten wurde im Rahmen der Routinediagnostik, durch eine standardmäßig durchgeführte Venenpunktion nach allgemeinen europäischen Empfehlungen, Vollblut entnommen [69]. Eine Analyse dieses Vollblut erfolgte durch die Medizinisch-Diagnostische Labor Halle GmbH.

Als Messwerte für die Überprüfung der Funktionsfähigkeit der Leber wurden die Enzyme Alanin-Aminotransferase (ALT, ALAT, GPT), Aspartat-Aminotransferase (AST, ASAT, GOT) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT, γ -GT) untersucht.

Die Maßeinheit für ALAT, ASAT und GGT ist $\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$.

ALAT ist ein Enzym, welches aufgrund seiner überwiegend im Zytoplasma der Hepatozyten lokalisierten Vorkommens sehr leberspezifisch ist. Bereits geringe Veränderungen der Membranpermeabilität können zu einem Anstieg führen. Eine Bestimmung des ALAT-Wertes erfolgt häufig als Screening auf Lebererkrankungen. Es gibt verschiedene nicht-leberspezifische Ursachen für einen Anstieg dieses Enzyms, zu nennen wären prä- und posthepatische Veränderungen und medikamentöse Einflüsse (Die Funktion dieses Enzyms besteht in der Katalysierung der Reaktion von Pyruvat und L-Glutamat zu α -Ketoglutarat und L-Alanin durch einen Transfer einer Aminogruppe.).

Im Gegensatz zur ALAT ist die ASAT weniger leberspezifisch, denn sie kann beispielsweise auch bei Herzmuskelschädigungen, akuter Pankreatitis, akuter hämolytischer Anämie oder bei akutem Nierenversagen erhöht sein. Allerdings ist ASAT ein sehr sensitiver Marker, denn sie korreliert mit dem Ausmaß der Leberzellschädigung [125] (Die Funktion von ASAT besteht in der Katalyse der Reaktion von L-Aspartat und α -Ketoglutarat zu L-Glutamat und Oxalazetat.).

ASAT und ALAT gelten als sogenannte parenchymatöse Leberparameter und können im Rahmen von entzündlichen Lebererkrankungen erhöht sein. Parenchymverlust und Leberzirrhose können auch zu einer Erniedrigung dieser Parameter führen [31].

Die GGT ist ein klinisch sensitiver Parameter zur Verifizierung einer Störung der Leber und des Gallengangsystems [53]. Dies beruht unter anderem darauf, dass dieses Enzym in den Mikrosomen als auch in der Plasmamembran der Hepatozyten vorkommt [100]. Es ist insbesondere bei biliärer Cholestase, alkoholtoxischer Hepatitis, Fettlebererkrankungen und Einnahme verschiedener Medikamente erhöht [59].

Um eine Vergleichbarkeit der Werte zu erreichen, haben wir anhand der altersspezifischen Normwerte, die sich nach den unten genannten Testprinzipien richten, unsere Werte in Prozentangaben umgewandelt. Die IFCC (International Confederation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) empfahl 1977 und 1980 einen internationalen Standard zur

Bestimmung der Leberfunktionsparameter. Nach diesem Standard richtet sich dieses Testprinzip [1]. Dabei entspricht der Wert 1 dem höchsten noch im Normbereich liegenden Wert.

Die quantitative in-vitro-Bestimmung von ALAT, ASAT und GGT in Humanserum erfolgte mit einem Test-Kit der Firma Roche auf einem Hitachi 917 Analysengerät.

3.6 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (BMI), zu Deutsch Körpermassenindex, bezieht das Gewicht auf die Körperlänge im Quadrat (kg/m^2). Dies ermöglicht eine bessere Einschätzung des Gesamtkörperfetts als das Gewicht allein. Das Verhältnis der prozentualen Körperfettmasse unterliegt großen physiologischen Schwankungen, deshalb ist es nötig, den BMI alters- und geschlechtsspezifisch zu betrachten. Wir haben uns an den Perzentilenwerten aus den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter orientiert [71].

Die Werte der 97. Perzentile wurden von uns mit dem Wert 1 definiert, in Abhängigkeit davon erfolgte die Berechnung der alters- und geschlechtsspezifischen BMI-Werte in Prozent.

3.7 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten über Merkmale der Patienten, Laborwerte, Elastografiemessungen und Werte für den PVF wurden in einer Tabelle des Statistikprogramms SPSS 11.0 für Windows festgehalten. Weiterführende Berechnungen auf Grundlage dieser Daten ermittelten wir ebenfalls mit SPSS 11.0. Die Erfassung der Patientendaten erfolgte in anonymisierter Form in einer Statistiktabelle.

Bei der Betrachtung der Leberhärten wurden die Werte jeder einzelnen Schallkopfposition untersucht, dies bedeutet Betrachtung der Leberhärte für folgende Schallkopfpositionen: vordere Axillarlinie (VAL) senkrecht (s) und horizontal (h), Medioclavicularlinie (MCL) senkrecht und horizontal, linker Leberlappen (LLL) senkrecht und horizontal. Die Maßeinheit für die Leberhärte wird in m/s angegeben. Da es besonders bei Kleinkindern schwierig war 3 konstante Elastografiemessungen zu erzielen, wurden aus den erfolgten Messungen für die jeweilige Schallkopfposition jeweils ein Mittelwert gebildet. Die Analyse der Korrelation der Leberfunktionsparameter, des Portalvenenflusses und des BMI mit der Leberhärte erfolgte mit der bivariaten Korrelation nach Pearson. Für die Korrelationsanalysen wurde für die Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls die Fisher-Z-Transformation genutzt.

Um eine Vergleichbarkeit der Leberfunktionsparameter zu erzielen, wurden diese anhand der altersspezifischen Normwerte, welche das Labor ausgab, in Prozentangaben umgerechnet.

Werte die einen Wert >1 annehmen, lagen oberhalb des Normbereichs. Ebenso wurde bei der Vergleichbarkeit der BMI-Werte vorgegangen. Mit dem Wert 1 wurden die altersspezifischen BMI-Werte auf der 97. Perzentile markiert. Entsprechend dazu wurden die BMI-Werte in Prozentangaben umgerechnet. Werte >1 bedeuten, dass ein BMI $>97.$ Perzentile vorliegt.

Mittelwertvergleiche wurden mit dem Verfahren der einfaktoriellen ANOVA-Varianzanalyse durchgeführt. Dies betrifft den Mittelwertvergleich von Leberhärten nach Geschlecht (Tabelle 7), den Mittelwertvergleich der Leberfunktionsparameter nach dem Geschlecht (Tabelle 8), den Mittelwertvergleich Leberhärten in den einzelnen Altersgruppen (Tabelle 9), und den Mittelwertvergleich PVF nach Altersgruppen (Tabelle 10).

Unterschiede bei der Verteilung der Mittelwerte der Leberhärte unterhalb der verschiedenen Altersgruppen und Geschlechter wurden mit einer einfaktoriellen ANOVA-Varianzanalyse bestimmt. Eine Untersuchung der Unterschiede des PVF in verschiedenen Altersgruppen erfolgte ebenfalls durch eine Varianzanalyse.

4 Ergebnisse

4.1.1 Korrelation der Leberhärte mit den Leberfunktionsparametern

Im Folgenden wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen Leberhärte und Leberfunktionsparametern besteht (Tabelle 4).

Tabelle 4: Korrelation Leberfunktionsparameter und Leberhärte

Position	ASAT		ALAT		GGT	
	r mit 95%-KI	p	r mit 95%-KI	p	r mit 95%-KI	p
VAL s	0,058 [-0,19; 0,30]	0,647	0,096 [-0,15; 0,34]	0,451	0,055 [-0,19; 0,30]	0,669
VAL h	0,099 [-0,15; 0,34]	0,442	0,149 [-0,09; 0,39]	0,242	0,168 [-0,08; 0,41]	0,196
MCL s	0,217 [-0,02; 0,47]	0,083	0,058 [-0,19; 0,30]	0,646	0,096 [-0,15; 0,34]	0,454
MCL h	0,159 [-0,09; 0,41]	0,206	0,031 [-0,21; 0,28]	0,809	0,072 [-0,17; 0,32]	0,577
LLL s	0,009 [-0,24; 0,25]	0,942	-0,017 [-0,26; 0,23]	0,897	0,034 [-0,21; 0,28]	0,796
LLL h	-0,028 [-0,27; 0,22]	0,828	-0,029 [-0,27; 0,22]	0,818	0,042 [-0,20; 0,29]	0,746

VAL s = vordere Axillarlinie senkrecht, VAL h = vordere Axillarlinie horizontal,
MCL s = Medioclavicularlinie senkrecht, MCL h = Medioclavicularlinie horizontal,
LLL s = linker Leberlappen senkrecht, LLL h = linker Leberlappen horizontal,
ASAT = Aspartat-Aminotransferase, ALAT = Alanin-Aminotransferase, GGT = Gamma-Glutamyltransferase

In keiner der angegebenen Schallkopfpositionen gab es eine signifikante Korrelation von Leberhärte und Leberfunktionsparametern. Der höchste Korrelationskoeffizient wurde mit 0,217 für die Korrelation der Leberhärten in der MCL s mit dem Leberfunktionswert ASAT errechnet ($p > 0,05$). Somit kann statistisch für dieses Patientenkollektiv nicht bewiesen werden, dass die Leberfunktionsparameter mit den Elastografiewerten korrelieren.

Grafisch wird dies exemplarisch für die Schallkopfposition VAL s anhand von Streudiagrammen verdeutlicht (Anhang Abbildung 11–13). Beim Legen einer Gerade durch die jeweiligen Punktwolken konnte ein schwach positiver Anstieg der Geraden beobachtet werden. Die bestimmten Leberfunktionsparameter korrelieren nur schwach mit den Elastografiewerten.

4.1.2 Korrelation Leberfunktionsparameter und PVF

Im Folgenden wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen Leberfunktionsparametern und PVF besteht (Tabelle 5).

Tabelle 5: Korrelation Leberfunktionsparameter und PVF

Position	PVF (n=65)	
	r mit 95%-KI	p
VAL s	-0,111 [-0,36; 0,14]	0,384
VAL h	-0,021 [-0,27; 0,23]	0,868
MCL s	-0,175 [-0,48; 0,07]	0,162
MCL h	-0,231 [-0,48; 0,01]	0,064
LLL s	-0,073 [-0,32; 0,18]	0,572
LLL h	-0,011 [-0,26; 0,24]	0,933

VAL s = vordere Axillarlinie senkrecht, VAL h = vordere Axillarlinie horizontal,
MCL s = Medioclavicularlinie senkrecht, MCL h = Medioclavicularlinie horizontal,
LLL s = linker Leberlappen senkrecht, LLL h = linker Leberlappen horizontal,
PVF = Portalvenenfluss

In keiner der angegebenen Schallkopfpositionen wurde eine signifikante Korrelation von Leberhärte und Portalvenenfluss gefunden. Für alle Schallkopfpositionen ist ein negativer Zusammenhang erkennbar. Durch das Legen einer Regressionsgeraden wird dieser Trend verdeutlicht. Bei der Betrachtung der Verteilung der Messpunkte kann das Ergebnis auch im Rahmen des Zufalls auftreten (Anhang, Abbildung 14).

Die bestimmten Portalvenenflüsse korrelieren schwach negativ mit den Elastografiewerten. Die Messpunkte weisen eine breite Streuung auf, so dass die schwache negative Korrelation nur als tendenzielle Korrelation betrachtet werden kann.

4.1.3 Korrelation Leberhärte und BMI

Im Folgenden wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen Leberhärte und BMI besteht (Tabelle 6).

Tabelle 6: Korrelation Leberhärte und BMI

Variable	BMI > 97. Perzentile in % (n=65)	
	r mit 95%-KI	p
VAL s	-0,151 [-0,40; 0,10]	0,235
VAL h	0,027 [-0,22; 0,28]	0,832
MCL s	0,141 [-0,11; 0,39]	0,263
MCL h	0,119 [-0,13; 0,37]	0,346
LLL s	0,449 [0,23; 0,73]	0,000
LLL h	0,360 [0,13; 0,62]	0,003

VAL s = vordere Axillarlinie senkrecht, VAL h = vordere Axillarlinie horizontal,
MCL s = Medioclavicularlinie senkrecht, MCL h = Medioclavicularlinie horizontal,
LLL s = linker Leberlappen senkrecht, LLL h = linker Leberlappen horizontal,
BMI = Body-Mass-Index

In zwei der angegebenen Schallkopfpositionen gab es eine signifikante Korrelation von Leberhärte und BMI. Für die Schallkopfpositionen LLL s und LLL h wurde eine positive Korrelation von 0,449 und 0,360 ausgewiesen, welche auf dem Signifikanzniveau $<0,05$ als signifikant gewertet wurden. Grafisch wird dies durch den positiven Anstieg der Regressionsgeraden deutlich.

Bei der Betrachtung der Verteilung der Messpunkte muss von einer zufälligen Korrelation ausgegangen werden (Anhang, Abbildung 15). Damit konnte keine Korrelation zwischen dem BMI und der Leberhärte nachgewiesen werden.

4.1.4 Mittelwertvergleich der Leberhärten nach Geschlecht

Es erfolgte ein Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Elastografiewerte für jede Schallkopfposition nach dem Geschlecht (Tabelle 7). Die im Boxplot-Diagramm dargestellten Leberhärten sind die Werte, die für jeden Probanden an der jeweiligen Schallkopfposition bestimmt worden sind (Abbildung 6).

Tabelle 7: Mittelwertvergleich der Leberhärten nach Geschlecht

Position	MW \pm SD Werte in m/s		Teststatistik F bzw. χ^2 [df=1]	p
	männlich (n=32)	weiblich (n=32)		
VAL s	1,28 $\pm 0,18$	1,29 $\pm 0,34$	0,055	0,815
VAL h	1,32 $\pm 0,22$	1,33 $\pm 0,34$	0,004	0,952
MCL s	1,36 $\pm 0,22$	1,63 $\pm 0,76$	4,334	0,041
MCL h	1,38 $\pm 0,26$	1,66 $\pm 0,79$	4,035	0,049
LLL s	1,36 $\pm 0,21$	1,46 $\pm 0,60$	0,901	0,346
LLL h	1,41 $\pm 0,22$	1,64 $\pm 0,78$	2,776	0,101

VAL s = vordere Axillarlinie senkrecht, VAL h = vordere Axillarlinie horizontal,
MCL s = Medioclavicularlinie senkrecht, MCL h = Medioclavicularlinie horizontal,
LLL s = linker Leberlappen senkrecht, LLL h = linker Leberlappen horizontal

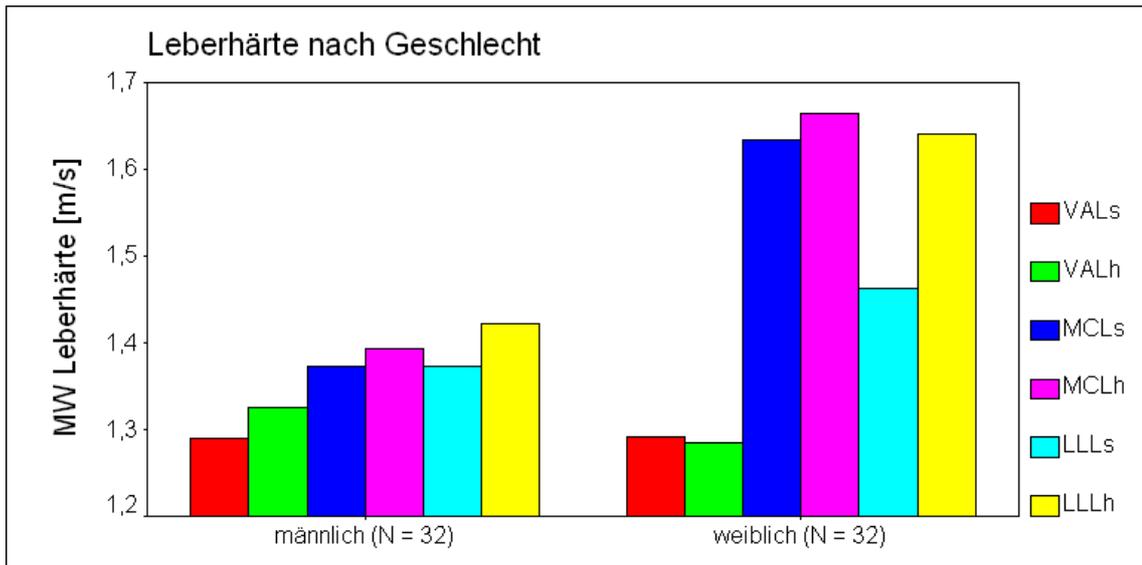


Abbildung 5: Balkendiagramm Mittelwertvergleich für die Leberhärte für die einzelnen Schallkopfpositionen nach dem Geschlecht

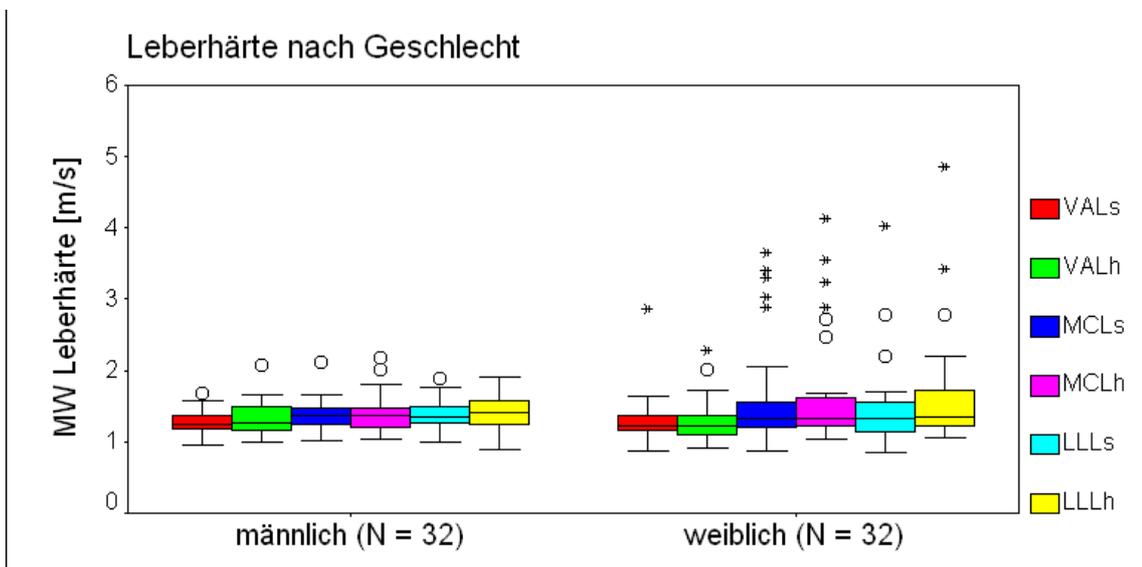


Abbildung 6: Boxplotdiagramm Mittelwertvergleich der Leberhärte für die einzelnen Schallkopfpositionen nach Geschlecht

Für alle Schallkopfpositionen konnten für das weibliche Geschlecht höhere Elastografiewerte bestimmt werden. Der höchste Unterschied zwischen den Geschlechtern wurde mit 0,28 m/s für die Position MCL h gefunden ($p < 0,05$). Betrachtet man die Verteilung der gemessenen Werte im Boxplot-Diagramm, so fällt beim weiblichen Geschlecht eine deutlich breitere Streuung der Messwerte auf. Dabei sind einige Ausreißer besonders beim weiblichen Geschlecht in den Positionen MCL s, MCL h, LLL s, LLL h zu beobachten, die die Mittelwerte aus Abbildung 5 verfälschen können.

In unserem Patientenkollektiv konnten höhere Elastografiewerte beim weiblichen Geschlecht nachgewiesen werden. Die gemessenen Mittelwerte für das weibliche Geschlecht wurden an Schallkopfposition MCL s, MCL h, LLL s, LLL h durch zahlreiche Ausreißer verfälscht.

4.1.5 Mittelwertvergleich der Leberfunktionsparameter nach dem Geschlecht

Es erfolgte ein Vergleich der Mittelwerte der Leberfunktionsparameter ASAT, ALAT, GGT nach dem Geschlecht (Tabelle 8).

Tabelle 8: Mittelwertvergleich der Leberfunktionsparameter in Abhängigkeit vom Geschlecht

Leberfunktionsparameter	MW±SD, Werte in $\mu\text{mol/l*s}$		Teststatistik F bzw. χ^2 [df=1]	p
	männlich (n=33)	weiblich (n=32)		
ASAT	0,75 ± 0,96	0,51 ± 0,17	1,850	0,179
ALAT	0,60 ± 0,49	0,40 ± 0,16	4,555	0,037
GGT	0,49 ± 0,71	0,29 ± 0,38	1,963	0,166

ASAT = Aspartat-Aminotransferase, ALAT = Alanin-Aminotransferase,
GGT = Gamma-Glutamyltransferase

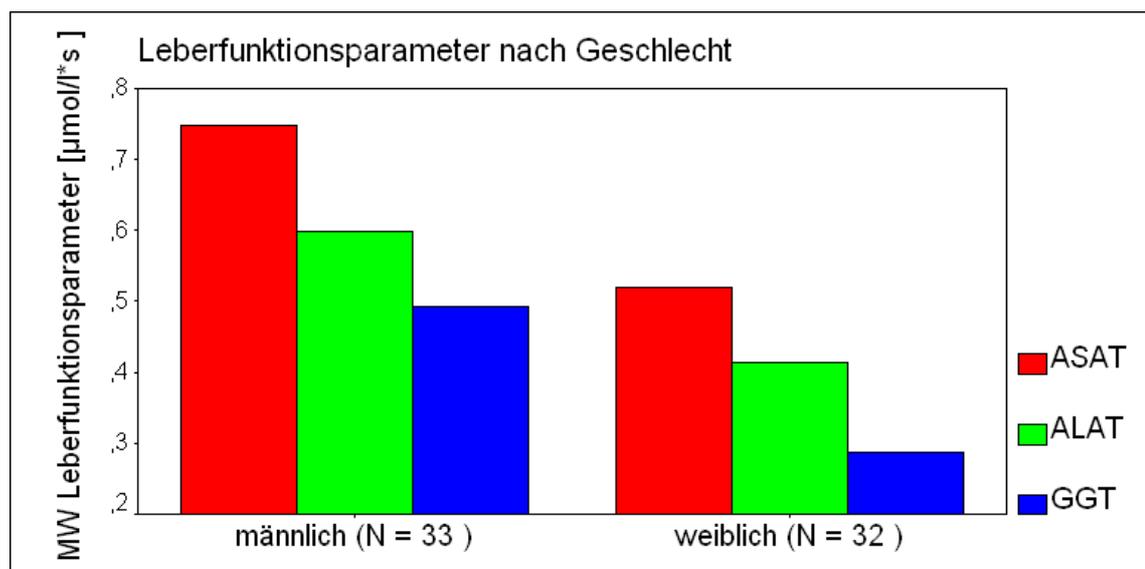


Abbildung 7: Balkendiagramm Mittelwertvergleich der Leberfunktionsparameter nach Geschlecht

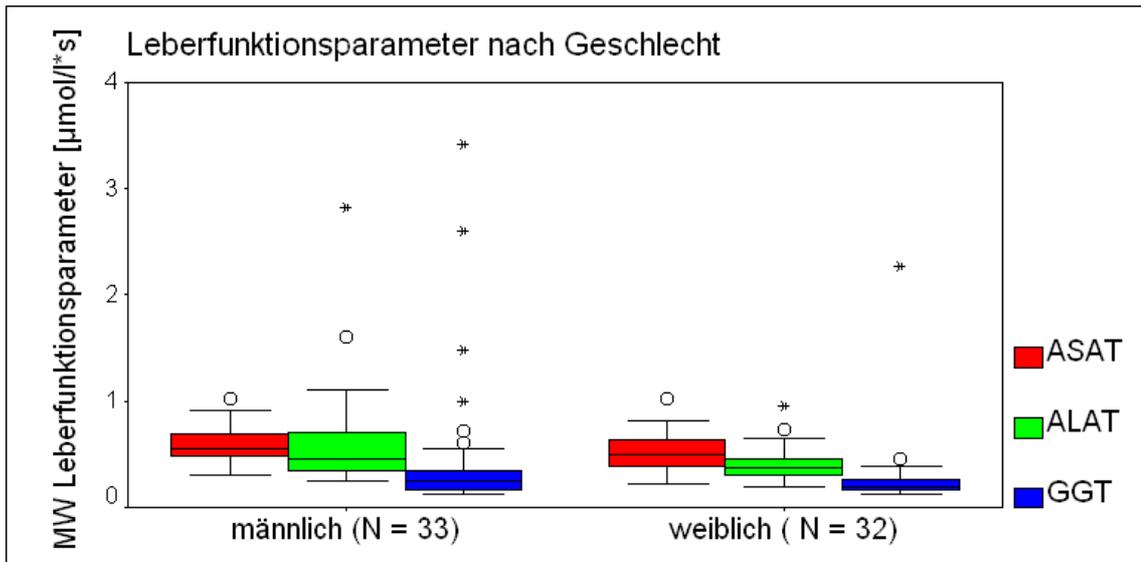


Abbildung 8: Boxplotdiagramm Mittelwertvergleich der Leberfunktionsparameter nach Geschlecht

Die Mittelwerte der einzelnen Leberfunktionsparameter sind für alle 3 Parameter beim männlichen Geschlecht höher als beim weiblichen. Für den Parameter ALAT beträgt die Differenz der Mittelwerte $0,20 \mu\text{mol/l*s}$ ($p < 0,05$). Die Differenzen der Parameter ASAT und GGT sind nicht signifikant. In unserem Patientenkollektiv sind die Werte für ALAT des männlichen Geschlechts signifikant höher als die des weiblichen.

Im Boxplotdiagramm wird ersichtlich, dass die Mittelwerte durch einzelne Ausreißer besonders im männlichen Geschlecht beeinflusst worden sind. Statistisch wird dies durch größere Standardabweichungen beim männlichen Geschlecht belegt. Im Grundniveau ähneln sich die Leberfunktionsparameter des männlichen und weiblichen Geschlechts.

4.1.6 Vergleich der Leberhärten für die einzelnen Altersgruppen

Es erfolgte ein Vergleich der Leberhärten innerhalb der unterschiedlichen Altersgruppen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Mittelwertvergleich der Leberhärten für die einzelnen Altersgruppen

Position	MW±SD, Werte in m/s						Teststatistik F bzw. χ^2 [df=1]	p
	0–3 J. n=8	4–6 J. n=6	7–12 J. n=17	13–18 J. n=8	19–35 J. n=17	>35 J. n=11		
VAL s	1,29 ±0,17	1,23 ±0,17	1,27 ±0,20	1,50 ±0,65	1,27 ±0,14	1,21 ±0,21	1,224	0,309
VAL h	1,26 ±0,18	1,20 ±0,18	1,33 ±0,22	1,55 ±0,49	1,23 ±0,13	1,32 ±0,33	1,744	0,139
MCL s	1,28 ±0,18	1,49 ±0,32	1,38 ±0,24	1,71 ±0,79	1,25 ±0,17	2,01 ±0,97	3,719	0,005
MCL h	1,32 ±0,19	1,53 ±0,26	1,35 ±0,18	1,71 ±0,69	1,21 ±0,14	2,22 ±1,01	6,491	0,000
LLL s	1,27 ±0,18	1,42 ±0,16	1,33 ±0,28	2,05 ±1,15	1,30 ±0,23	1,44 ±0,24	3,591	0,007
LLL h	1,42 ±0,21	1,58 ±0,24	1,50 ±0,44	2,12 ±1,45	1,33 ±0,15	1,51 ±0,39	2,186	0,068

VAL s = vordere Axillarlinie senkrecht, VAL h = vordere Axillarlinie horizontal,
MCL s = Medioclavicularlinie senkrecht, MCL h = Medioclavicularlinie horizontal,
LLL s = linker Leberlappen senkrecht, LLL h = linker Leberlappen horizontal

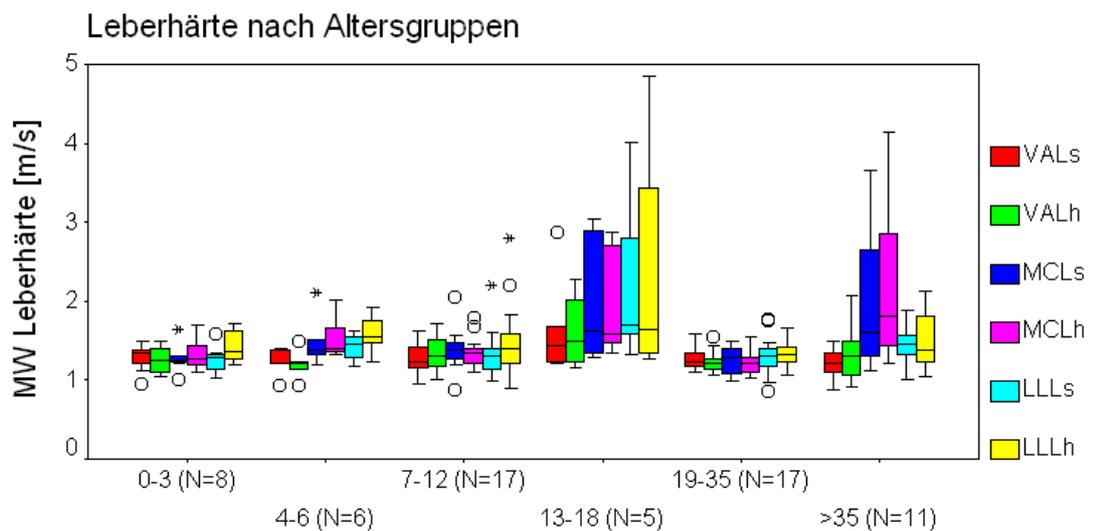


Abbildung 9: Boxplotdiagramm Mittelwertvergleich der Leberhärten für die einzelnen Altersgruppen

Zwischen den Altersgruppen bestehen signifikante Unterschiede hinsichtlich der Leberhärte, besonders gilt dies für die Schallkopfpositionen MCL s und MCL h auf einem Signifikanzniveau $p < 0,05$. Die Altersgruppe von 13–18 Jahre weist im Mittelwertvergleich der einzelnen Schallkopfpositionen die höchsten Werte auf. Nur an der Schallkopfposition MCL h zeigt die Altersgruppe >35 Jahre einen höheren Mittelwert. Bei der Betrachtung der Mittelwerte ist zu beachten, dass die Standardabweichungen in den Altersgruppen 13–18 Jahren und >35

Jahre am höchsten sind. Diese Abweichungen werden besonders durch Abbildung 9 verdeutlicht. Die erhobenen Unterschiede beruhen auf einer größeren Streuung der gemessenen Leberhärten in der Altersgruppe 13–18 als auch partiell in der Altersgruppe >35J.

4.1.7 Mittelwertvergleich des PVF nach Altersgruppen

Es erfolgte ein Vergleich der Portalvenenflüsse unterhalb der verschiedenen Altersgruppen (Tabelle 10). Die Angabe des PVF erfolgte in cm/s. Um eine Verfälschung durch Kategorisierung bzw. Mittelwertberechnung aufzudecken, wurden die Portalvenenflüsse für jedes Alter mit Hilfe der Pearson-Korrelation berechnet und anschließend in einem Scatterplot grafisch dargestellt (Abbildung 10).

Tabelle 10: Mittelwertvergleich des PVF nach den einzelnen Altersgruppen

	MW±SD, Werte in cm/s						Teststatistik F bzw. χ^2 [df=1]	p
	0–3 J. n=8	4–6 J. n=6	7–12 J. n=16	13–18 J. n=8	19–35 J. n=16	>35 J. n=11		
PVF	28,46 ±3,56	21,57 ±3,06	23,74 ±5,33	22,17 ±5,38	22,02 ±4,34	19,00 ±3,47	4,545	0,001

PVF = Portalvenenfluss

Tabelle 11: Post-Hoc Mehrfachvergleich mit Tamhane-T2 des PVF in cm/s für die einzelnen Altersgruppen

Altersgruppe (I)	Altersgruppe (J)	Mittlere Differenz in cm/s (I-J)	p	95%-KI	
				Untergrenze	Obergrenze
0–3 J.	4–6 J.	6,89	0,033	0,41	13,38
	7–12 J.	4,72	0,241	-1,37	10,81
	13–18 J.	6,29	0,230	-1,98	14,56
	19–35 J..	6,44	0,018	0,78	12,09
	>35 J.	9,45	0,001	3,77	15,14

Tabelle 12: Veränderung des PVF mit dem Alter

	PVF (n=65)	
	r mit 95%-KI	p
Alter	-0,420 [-0,19; -0,69]	0,000

PVF = Portalvenenfluss

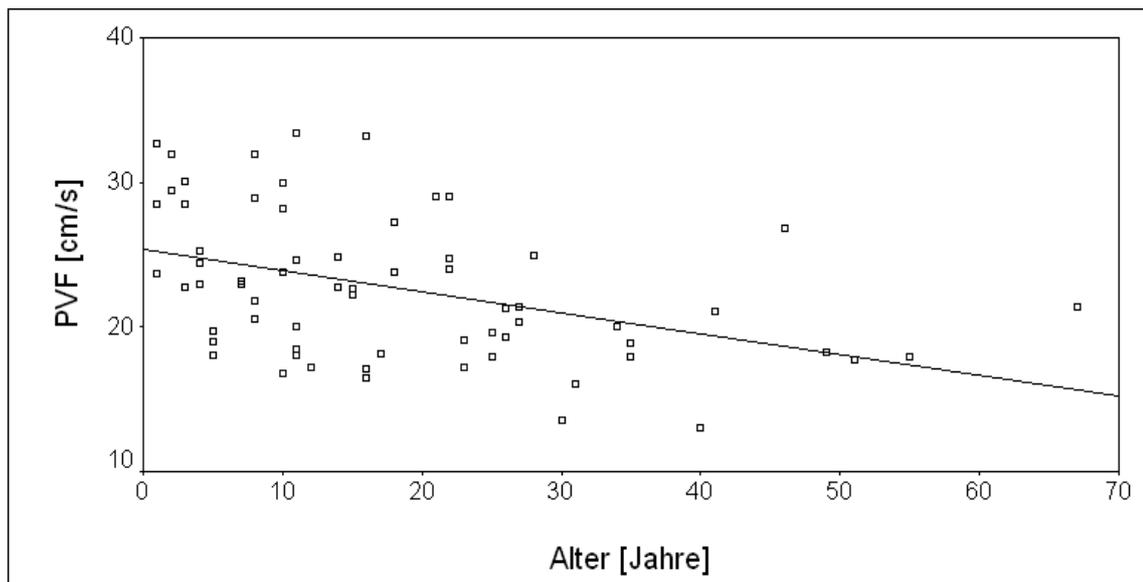


Abbildung 10: Scatterplot Entwicklung des PVF mit dem Alter

Die Gruppe der 1–3 Jährigen weist mit 28,46 cm/s den höchsten Mittelwert für den PVF auf, während die Gruppe der >35 Jährigen den niedrigsten Mittelwert mit 19,00 cm/s hat. Dieses Ergebnis ist auf dem Niveau $p < 0,02$ signifikant.

Für den Vergleich der einzelnen Altersgruppen miteinander ist aus der Tabelle 10 abzulesen, dass der durchschnittliche PVF in den Altersgruppen >3 Jahre niedriger ist als in der Altersgruppe 0–3 Jahre. Die Werte sind signifikant ($p < 0,05$) für die Altersgruppen 4–6 Jahren, 19–35 Jahren und der Altersgruppe >35 Jahre. Durch eine bivariate Korrelation nach Pearson konnte eine negative Korrelation zwischen PVF und Alter von $r = -0,420$, welche auf einem Niveau $p < 0,001$ signifikant war, berechnet werden. Der Scatterplot (Abbildung 10) verdeutlicht diesen Trend. Die Messpunkte sind nicht ideal entlang der Regressionsgeraden verteilt. Mit zunehmendem Alter sinkt der PVF.

4.1.8 Spannweite der Messwerte an den unterschiedlichen Schallkopfpositionen

Im Folgenden sind die Ergebnisse der explorativen Analyse der Spannweite der Messwerte für die einzelnen Schallkopfpositionen dargestellt. Es konnten nur 64 der 67 Patienten einbezogen werden, da bei 3 Patienten jeweils nur ein Wert für die Schallkopfposition erhoben werden konnte. Dies betraf Kinder <3 Jahre, welche sehr unruhig bei der Untersuchung waren.

Ein weiterer Messwert konnte bei diesen Patienten nicht erfolgen, da es für eine korrekte Messung notwendig ist, dass die ROI für einen kurzen Moment in einem Ruhezustand ist, ansonsten kann der Rechenalgorithmus, mit dem die SWV bestimmt wird, nicht korrekt erfolgen [82]. Bei einer nicht validen Messung erscheint auf dem Monitor das Symbol „X-X-X-X“. Die Angabe der Spannweite erfolgte in der Einheit m/s.

Tabelle 13: Mittelwerte für die Spannweite der Messwerte für die einzelnen Schallkopfpositionen

N= 64			
Position	Spannweite MW in m/s	95% KI des MW	Spannweite Min. zu Max. in m/s
VAL s	0,15	Untergrenze 0,11 Obergrenze 0,19	0,87
VAL h	0,14	Untergrenze 0,10 Obergrenze 0,18	0,86
MCL s	0,21	Untergrenze 0,11 Obergrenze 0,30	2,72
MCL h	0,23	Untergrenze 0,14 Obergrenze 0,31	2,10
LLL s	0,20	Untergrenze 0,15 Obergrenze 0,26	0,88
LLL h	0,24	Untergrenze 0,16 Obergrenze 0,33	1,90

VAL s = vordere Axillarlinie senkrecht, VAL h = vordere Axillarlinie horizontal,
MCL s = Medioclavicularlinie senkrecht, MCL h = Medioclavicularlinie horizontal,
LLL s = linker Leberlappen senkrecht, LLL h = linker Leberlappen horizontal

Den geringsten Mittelwert der Spannweiten weist die Schallkopfposition vordere Axillarlinie horizontal auf. Das kleinste Konfidenzintervall, in dem 95% aller Spannweiten liegen, wird für die VAL h und VAL s ausgewiesen. Die Differenz zwischen höchster und niedrigster Spannweite ist an der Schallkopfposition vordere Axillarlinie horizontal am niedrigsten.

5 Diskussion

5.1 Methodenkritik

Im Zeitraum August 2009 bis Juli 2010 wurden 72 Probanden in die Arbeit eingeschlossen. Um die statistische Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen, hätte ein größeres Patientkollektiv eingeschlossen werden müssen. Durch die relativ geringe Anzahl der Probanden können bereits einzelne Ausreißer zu großen Veränderungen der Mittelwerte führen. Des Weiteren führt eine kleine Patientenanzahl dazu, dass zufällige Korrelationen häufiger auftreten, als dies in einem größeren Kollektiv der Fall wäre. In unsere Untersuchung einbezogen wurden Patienten welche einen festen Termin zur Routineuntersuchung in der Mukoviszidoseambulanz hatten. Dieser Umstand erklärt, weshalb sich alle Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchungen in einem guten Allgemeinzustand befanden. Um einen stärkeren Effekt zwischen dem Anstieg der Leberhärte beobachten zu können, müsste man die Patienten zu einem Zeitpunkt nachkontrollieren, an dem tatsächlich sehr hohe Leberfunktionsparameter gemessen werden.

Aktuell existieren keine einheitlichen Standards zur Durchführung der Elastografiemessung mittels des ARFI-Verfahrens [101]. Deshalb mussten wir mögliche Fehlerquellen einerseits durch Literaturrecherche, andererseits während der Anwendung des ARFI-Verfahrens aufdecken.

Für die Durchführung einer exakten Elastografiemessung ist es notwendig das Messfenster (ROI) in einem relativ homogenen Gewebe platzieren, welches sich zum Zeitpunkt der Messung in Ruhe befindet, andernfalls entstehen Bewegungsartefakte. Somit konnten die Messungen nicht kapselnah oder in der Nähe von pulsierenden Gefäßen oder sich bewegenden Strukturen stattfinden. Insbesondere bei Elastografiemessungen des linken Leberlappens mussten häufig mehrere Messversuche unternommen werden, da es durch den Herzschlag zu Artefakten kam. Bei sehr jungen Patienten <3 Jahre kam erschwerend hinzu, dass durch Unruhe und Schreien keine validen Messungen möglich waren. Dieser Umstand führte unter anderem dazu, dass bei einigen Patienten keine Spannweiten berechnet werden konnten (4.1.8). Aufgrund ihrer pulmonalen Einschränkung war es einigen Probanden nicht möglich bei der Elastografiemessung in der Medioclavicularlinie in maximaler Inspirationsstellung zu verharren, damit die Leber unter den Rippenbogen tritt. Dies hatte zur Folge, dass für diese Messpunkte häufig transcostale Elastografiemessungen nötig waren, welche deutlich artefaktreicher sind. In nur sehr wenigen Fällen stellte sich das Problem einer adipösen Bauchdecke, da Messungen nur bis zu einer Tiefe von 5,5cm möglich sind [106].

Die Messung des PVF erfolgte durch den Farbduplex-Scan. Dabei wird ein Untersuchungsfenster von 5–10mm ausgewählt. Anschließend wird durch eine Winkelkorrektur die Strahlrichtung innerhalb des Gefäßes exakt eingestellt. Kommt es während der Messung zu einer Verschiebung des Messfensters, durch Unruhe, Schreien oder Atmung, können keine exakten Messungen für den PVF gewonnen werden. Weiterhin kommt es durch Verschiebungen

entlang des Gefäßverlaufes auch zu Ungenauigkeiten bei der Einstellung der Winkelkorrektur. Gerade bei sehr kleinen Gefäßen beispielsweise bei Säuglingen stellt dies eine Fehlerquelle dar.

5.2 Diskussion der Befunde

Eine zentrale Frage dieser Arbeit war, ob eine signifikante Korrelation zwischen den Leberfunktionsparametern und der gemessenen Leberhärte besteht. Die von uns erhobenen Werte lassen keinen Rückschluss auf einen Zusammenhang zwischen der Leberhärte und den Leberfunktionsparametern zu. Bei anderen Ursachen von Leberfunktionsparametererhöhungen hat das Verfahren der Elastografie bereits gute Resultate gezeigt. Dies betrifft insbesondere chronische Hepatitiden, wie Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus, dem Humanen-Immundefizienz-Virus oder anderen chronischen Hepatitiden wie der alkoholischen Hepatitis [75, 16]. Andere Arbeiten beschreiben einen direkten Zusammenhang zwischen der akuten Zerstörung des Leberparenchyms und einem Anstieg der Leberfunktionsparameter. Dies beinhaltet beispielsweise direkte Traumata, vaskuläre Läsionen oder Intoxikationen, welche zu einem Hepatozytenuntergang führen [39, 49]. Dabei können diese akuten Geschehen in 2 verschiedene Hauptgruppen unterteilt werden, einerseits in Enzymerhöhungen, welche vornehmlich durch hepatozelluläre Prozesse beeinflusst werden, andererseits in Prozesse, welche durch eine Cholestase verursacht werden [49]. Einen besonders drastischen Beweis dafür, dass ein akuter Stau von Gallensekret mit einer Veränderung der Leberhärte einhergeht, erbrachte die Arbeitsgruppe um Millionig et al.. Dabei wurde bei Schweinen eine Ligatur der Gallengänge für 120min durchgeführt, um eine extrahepatische Cholestase zu induzieren, bis es zu einer palpablen Schwellung der Leber kam. Anschließend wurden die Vorbefunde mit den Werten nach Ligaturanbringung verglichen, wobei ein signifikanter Anstieg der Leberhärte post interventionem zu messen war [87]. Somit scheint die Elastografie bezüglich der Leberveränderungen gut mit akuten Veränderungen bzw. Zerstörungen des Leberparenchyms zu korrelieren. Bei der Mukoviszidose ist der bloße Anstieg der Leberfunktionsenzyme nicht beweisend für das Vorliegen einer CFLD, da die Enzyme beispielsweise auch im Rahmen von Antibiotikatherapien erhöht sein können [17]. Zudem haben Colombo et al. verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung einer CFLD identifiziert. Neben einem durchgemachten Mekoniumileus ist die Erhöhung von 2 Leberfunktionsparametern bei Mukoviszidosepatienten über 6 Monate mit einem erhöhten Risiko für CFLD vergesellschaftet [26]. In der vorliegenden Arbeit lag bei keinem der Patienten eines der genannten akuten Geschehen vor, ebenso wenig wurden stark erhöhte Cholestaseparameter gemessen. Die Messung der Leberhärte erfolgte zu einem bestimmten Zeitpunkt, so dass sich keine Aussage treffen lässt, ob sich im Falle eines Anstiegs der Leberfunktionsparameter auch in unserem Patientenkollektiv eine Erhöhung der Leberhärte manifestieren würde. Es wäre sinnvoll, eine Elastografiemessung vorzunehmen, wenn mindestens 2 Leberfunktionsparameter über 6 Monate erhöht sind, oder im Rahmen von akuten Geschehen, wie beispielsweise einer Cholestase. Falls sich hierbei eine positive Korrelation darstellen würde, könnte man erwägen, die Elastografiemessung als

Verlaufparameter zu nutzen. Würden erhöhte Werte für die Leberhärte tatsächlich mit einer Leberparenchymschädigung einhergehen, wäre der Abfall der Leberhärte als zusätzlicher Marker sinnvoll. Bei den von uns untersuchten Patienten lagen die Elastografiewerte der <18-Jährigen, gegenüber einer Gruppe von lebergesunden Patienten [102], deutlich höher. Möglicherweise kommt es bei Mukoviszidosepatienten zunächst zu einem Umbau des Lebergewebes mit Veränderung der Leberelastizität, bevor es zu manifesten Veränderungen der Leberfunktionswerte kommt.

Der PVF kann sich im Rahmen des Umbaus des Leberparenchyms verändern, insbesondere wenn sich ein Pfortaderhochdruck ausbildet. Häufig sinkt dann der PVF, weil die Blutversorgung aus der Pfortader über Kollateralen, wie Ösophagusvarizen, umgeleitet wird [32]. Diese Arbeit beschreibt eine statistisch nicht signifikante Tendenz, dass höhere Leberhärten mit einem niedrigeren PVF einhergehen. Allerdings ist der PVF nur ein sonografischer Marker zur Beurteilung einer PHT bei CFLD, weitere im Ultraschall nachweisbare Parameter sind der Nachweis Portosystemischer Shunts, eine Hepatosplenomegalie, ein verdicktes Omentum, ein prominenter Milzhilus, portofugaler Blutfluss und ein Pendelfluss in der Pfortader [97, 99]. Über die Aussagekraft des PVF zur Beurteilung des Vorliegens einer PHT gibt es in der Literatur unterschiedliche Meinungen. So schätzt die Arbeitsgruppe um Valletta et al. die diagnostische Bedeutung von einer vergrößerten Milz, und den erhöhten Durchmesser der Portal-, Milz- und der oberen Mesenterialvene höher ein, als Veränderungen des PVF [128]. Weiterhin werden verschiedene Probleme bei der Anwendung des Verfahrens diskutiert. So wird eine sehr hohe Intraobserver- und Interobserver-Variabilität beschrieben, einerseits bedingt durch wechselnde Schallbedingungen, Meteorismus, Artefakte und Winkelfehlern, andererseits durch eine krankheitsbedingte schlechtere Kooperation der Mukoviszidosepatienten (Dyspnoe und Tachypnoe). Bezüglich der Aussage, ob der PVF mit zunehmendem Umbau des Lebergewebes ansteigt oder sinkt, finden sich widersprüchliche Aussagen. Die Mitarbeiter um Vergesslich fanden einen signifikant höheren PVF bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter >12 Jahre, als bei einer gesunden Vergleichsgruppe [130]. Ebenfalls zeigte diese Studie eine Übereinstimmung zwischen Erhöhung des PVF und einer Vergrößerung des Portalvenendurchmessers. Im Gegensatz hierzu fanden Hasmann et al. in ihrem Untersuchungskollektiv als Zeichen einer hepatobiliären Beteiligung bei Mukoviszidosepatienten eine Verlangsamung des PVF [57]. Ebenfalls wird in dieser Arbeit eine Vergrößerung des Portalvenendurchmessers als weiteres Zeichen der hepatobiliären Beteiligung genannt. Bei den erwähnten Studien fällt auf, dass sich die jeweils untersuchten Veränderungen des Gefäßsystems bei Mukoviszidosepatienten bereits vor Auftreten von Veränderungen der Leberfunktionsparameter manifestieren. Auch fanden sich bei den untersuchten Patienten keine klinischen und abdomensonografische Anhaltspunkte für eine hepatobiliäre Beteiligung. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die These, dass eine hepatobiliäre Beteiligung bei Mukoviszidose mit einem erniedrigten PVF einhergeht. In einem Fallreport mit akutem Leberversagen wurden über mehrere Tage sowohl die Leberhärte als auch

der PVF erfasst. Mit der schrittweisen Erholung der Leberfunktion sank die Leberhärte und stieg der PVF [73]. Eine andere Studie zeigt ebenfalls den Zusammenhang zwischen Zeichen einer portalen Hypertension und einer erhöhten Leberhärte [116].

Als weiteren Einflussfaktor auf die Lebersteifigkeit wurde der BMI untersucht. Überernährung und Adipositas sind Faktoren, die eine Verfettung des Leberparenchyms zur Folge haben können, und mit einem erhöhten BMI vergesellschaftet sind [3]. Bei der Fettleber erscheint die Leber im Sonogramm insgesamt heller, es ist ein Dichtesprung zwischen der Leber und der deutlich echoärmeren Niere auszumachen. Als weiteren Hinweis auf eine Leberverfettung wird die sonografische Beurteilung des unteren Leberrandes genutzt. Winkel über 45° deuten auf eine Leberverfettung hin [32]. Verschiedene Studien haben versucht den Einfluss des BMI auf die Steifigkeit des Lebergewebes zu untersuchen [12, 63, 95]. Bezüglich einer direkten oder indirekten Korrelation zum Einfluss des BMI auf die Lebersteifigkeit bieten die Daten keine konsistenten Aussagen. Jaffer beschreibt unterschiedliche Korrelationen für die verschiedenen Lebersegmente. Seine Messungen ergaben für Segment 5 und 6 eine positive Korrelation und für Segment 7 und 8 eine negative Korrelation zum BMI. Auch Jaffer weist bei den erhobenen Daten darauf hin dass diese Ergebnisse nicht konsistent sind. Bezogen auf die in dieser Arbeit erhobenen Daten, kann man sich dieser Aussage anschließen. Dies entspricht unseren Ergebnissen. Für alle Schallkopfpositionen, mit Ausnahme der VAL s, wurden positive Korrelationen erhoben. Jedoch sind lediglich die Schallkopfpositionen LLL s und LLL h auf einem Niveau $p < 0,05$ signifikant. Eine breite Streuung der Werte ist zu beobachten, wenn man die Leberhärten und die dazugehörigen BMI-Werten grafisch abbildet. Auch Palmeri et al. konnten in ihrer Studie von 2011 keine Korrelation zwischen BMI und Leberhärte darstellen [95]. Als weiterer Einflussfaktor wird bei der Betrachtung des BMI auch diskutiert, inwieweit der Abstand zwischen Leberkapsel und Schallkopf eine Rolle bei der Messung der Elastografiewerte spielt [63]. Mit steigendem BMI wird die Messung in der ROI immer schwieriger, einerseits, weil die Messtiefe begrenzt ist, andererseits, weil die Schallbedingungen mit zunehmender Fettleibigkeit erschwert werden. In einer Studie von Roulot bestand bei einem BMI von $>40\text{kg/m}^2$ eine Fehlerrate von 88% bei der Messung der Elastografiewerte, während diese Fehlerrate bei einem BMI $<25\text{kg/m}^2$ nur bei 0,9% lag [109]. Bei den von uns untersuchten Patienten wiesen lediglich 4 Patienten einen BMI $>25\text{kg/m}^2$ auf (max. $33,2\text{kg/m}^2$), so dass dieser Parameter eine relativ geringe Bedeutung für das untersuchte Patientenkollektiv hatte.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des Geschlechtes auf die Leberhärte untersucht. Es zeigten sich für die Schallkopfpositionen der MCL höhere Elastografiewerte für das weibliche Geschlecht ($p < 0,05$), allerdings kam es durch zahlreiche Ausreißer zu Verfälschungen im weiblichen Patientenkollektiv. Eine französische Studie mit 573 gesunden Probanden analysierte verschiedene Einflussfaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, Cholesterinwerte und Geschlecht auf die durch das TE-Verfahren bestimmte Leberhärte. Dabei wurden für das männliche Geschlecht signifikant höhere Elastografiewerte gefunden [109]. Corpechot hatte

bereits in einer anderen Arbeit ähnliche Ergebnisse veröffentlicht, hierbei wurden anamnestisch Confounder wie Rauchen, Drogen und Alkohol ausgeschlossen [28]. Es scheint, dass unabhängig von den Einflussfaktoren das männliche Geschlecht allgemein höhere Elastografiewerte aufweist. Als eine mögliche Ursache wird das Hormon Östrogen beschrieben, welches einen protektiven Einfluss bei der Entwicklung einer Leberfibrose haben soll [8]. Gleichzeitig wird jedoch erwähnt, dass diese Erklärung nur eine von vielen Möglichkeiten darstellt. Andere intrinsische Faktoren könnten ebenfalls einen Effekt auf die Bildung von Extrazellulärmatrix haben. Im Kontrast dazu steht eine Studie von Popescu et al.. Die Ergebnisse zeigten in der Studiengruppe, bestehend aus gesunden erwachsenen Freiwilligen, keine Unterschiede der Leberhärte zwischen den Geschlechtern [102]. Bei den von uns untersuchten Patienten handelt es sich nicht um einen repräsentativen Bevölkerungsdurchschnitt, sondern um Mukoviszidosepatienten, weiterhin sind nur 39 Patienten <18 Jahre. Bei Kindern scheint das Geschlecht keinen Einfluss auf die Messung der Leberhärte zu haben, dies zeigte eine Studie von Fontanilla et al., mit gesunden Kindern [45]. In dieser Untersuchung konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede gefunden werden. Auch bei Kindern mit Mukoviszidose wiesen die Elastografiemessungen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede nach [88, 85]. Die Ergebnisse unserer Arbeit unterstützen in der Summe eher die Resultate von Fontanilla und Monti, wonach das Geschlecht keinen Einfluss auf die Elastografiemessung hat.

Bei der Betrachtung der Leberenzyme fielen kaum geschlechtsspezifische Unterschiede auf, für die ALAT konnten höhere Werte für das männliche Geschlecht festgestellt werden. Die Höhe des Mittelwertes von $0,60 \mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$ liegt innerhalb des normalen Referenzbereichs [58]. Somit deckt sich dieses Ergebnis mit Untersuchungen von ALAT-Werten lebergesunder Patienten, die bei Probanden des männlichen Geschlechts höhere Werte zeigten als bei weiblichen [121]. Normale Werte für Leberfunktionsparameter schließen eine CFLD nicht aus. Nicht selten können Mukoviszidosepatienten mit einer multilobulären biliären Zirrhose völlig normale Leberfunktionswerte aufweisen [30]. In einer anderen Studie von Potter, bei der klinische Scores der Leberbiopsie gegenübergestellt wurden, war ein starker Anstieg der Leberfunktionsparameter zwar sehr spezifisch für das Vorliegen einer hepatobiliären Läsion, jedoch wiesen alle Leberfunktionsparameter den Mangel auf nicht sehr sensitiv zu sein in Bezug auf das Vorliegen einer hepatobiliären Schädigung [103]. Auch wenn das männliche Geschlecht diskret höhere Werte für ALAT aufweist, bedeutet dies weder, dass häufiger eine CFLD bei den Jungen/Männern vorliegt, noch das, dass das weibliche Geschlecht trotz niedrigerer Leberfunktionsparameter weniger stark von hepatobiliären Läsionen betroffen ist. Dies widerspricht einer Studie aus dem Jahr 2002, wonach das männliche Geschlecht noch als Risikofaktor für die Entwicklung einer CFLD angesehen wurde [26]. Dieser Faktor rückte zunehmend in den Hintergrund. In einer Veröffentlichung von 2014 wurden keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung bei der Entwicklung einer CFLD festgestellt [22]. Andere Studien, welche Elastografiemessungen bei lebergesunden Kindern durchführten,

kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Leberhärte gab. Dabei wurden sowohl das ARFI- als auch das TE-Verfahren untersucht [56, 77, 50].

Bezüglich der Einschätzung ob das Alter einen natürlichen Einfluss auf die Leberhärte hat, liegen keine konsistenten Daten vor. Bei Erwachsenen zeigt Roulot et al. in einer Studie, in der Patienten >45 Jahre eingeschlossen wurden, dass mit steigendem Alter eine positive Korrelation zu den gemessenen Leberhärten beobachtet worden ist [108]. Einen Schritt weiter geht eine französische Studie und stellt direkte Korrelationen zwischen dem Alter und dem Grad der Leberfibrose und Gallengangsschädigungen zueinander in Beziehung. Dabei zeigte sich, dass mit zunehmendem Alter der Grad der Leberschädigungen zunimmt [107]. Bei einer anderen Studie bei der nur Lebergesunde untersucht wurden, zeigten sich jedoch andere Ergebnisse. Einschlusskriterien dieser Studie waren, dass in der Anamnese keine akuten oder chronischen Lebererkrankungen vorlagen, eine Kontrolle durch biochemische Tests zur Evaluation von Leberfunktionsparametern oder Virus-Antikörpern wurde nicht vorgenommen. Betrachtet wurden Personen ab 18 Jahre bis zum 70. Lebensjahr, bestimmt wurden die Leberhärten durch das TE-Verfahren. Innerhalb der verschiedenen Altersgruppen lag der errechnete Mittelwert für die Leberhärte jeweils unterhalb von 5kPa, und zeigte somit keinen altersabhängigen Einfluss auf die Leberhärte [117]. Auch bei Anwendung des ARFI-Verfahren wurde durch eine Studie von Son et al. kein signifikanter Einfluss des Alters auf die SWV festgestellt. Die Spannweite an einem Kollektiv lebergesunder Ostasiaten zeigte Werte zwischen 0,79–1,27 m/s. Son et al. erklären sich den relativ geringen Einfluss des Alters auf die Leberhärte in ihrer Untersuchung durch den konsequenten Ausschluss von Patienten mit auffälligen Befunden in der Abdomen-Sonografie oder erhöhten biochemischen Markern. Dadurch sollte versucht werden, möglichst viele Confounder bezüglich des Alters auszuschließen. Ziel war es Referenzwerte für das ARFI-Verfahren zu gewinnen [118]. Allerdings werden Unterschiede in den Altersgruppen <18 Jahre beschrieben. Bei unseren Mukoviszidosepatienten zeigten sich in der Altersgruppe 13–18 Jahre signifikant höhere Mittelwerte für die Schallkopfpositionen der MCL s, MCL h und LLL s als in den jüngeren Altersgruppen, wobei die größere Streuung der Messwerte eine Rolle spielen kann. Decken würde sich diese Schlussfolgerung mit einer anderen Studie, bei der gesunde Kinder untersucht worden waren. Dort fanden sich signifikant höhere Elastografiewerte bei der Altersgruppen >11 Jahre [41]. Wiederum konnte diese Beobachtung nicht durch andere Studien bestätigt werden. Goldschmidt et al. untersuchten 270 lebergesunde Kinder mittels TE-Verfahren und unterteilten diese in 4 Altersgruppen. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Leberhärte unterhalb der verschiedenen Altersgruppen gefunden [50]. Das ARFI-Verfahren wurde bei lebergesunden Kindern angewandt, wobei sich in der Altersgruppe Maximalwerte von 1,27m/s fanden. Die höchste Streuung von Werten wiesen die Altersgruppen <1 Jahr und 1–5 Jahre auf mit Werten von 0,73-1,45m/s [56]. Diese Werte decken sich annähernd mit den von uns erhobenen Messwerten bei Mukoviszidosepatienten.

Allerdings weist unsere Altersgruppe der 13–18 Jährigen höhere Durchschnittswerte auf in der Schallkopfposition MCL h 1,71m/s gegenüber 1,14m/s bei Hanquinet et al. [56]. In der Altersgruppe der >35-jährigen Mukoviszidosepatienten haben wir Werte in der Schallkopfposition MCL h von durchschnittlich 2,22m/s gemessen. Im Gegensatz dazu zeigte eine Studie von Popescu et al. in einer Studiengruppe von erwachsenen lebergesunden Probanden mit einem Durchschnittsalter von 34,5 Jahren SVW von durchschnittlich 1,15m/s [102]. Damit scheinen die Werte der von uns untersuchten Patienten deutlich höher zu sein als in der lebergesunden Population. Allerdings machen sich die Unterschiede erst ab der Altersgruppe 13–18 Jahre bemerkbar. Möglicherweise bietet diese Beobachtung einen Ansatz, bei Mukoviszidosepatienten ab einem bestimmten Alter die Screeningmechanismen für das Vorliegen einer CFLD zu erweitern.

Die Messung des PVF erfolgte, um die untersuchten Patienten auf ein Vorliegen einer PHT zu untersuchen. Wie bereits diskutiert, gibt es kontroverse Ansichten bezüglich der Aussagekraft des PVF für eine PHT. Die Mehrzahl der Arbeiten bewertet einen fallenden PVF als Zeichen einer PHT [35, 57, 68]. Zur abschließenden Beurteilung zum Vorliegen einer PHT werden mehrere Parameter untersucht, wobei folgende Kriterien eingeschlossen wurden: Vorliegen einer Splenomegalie bezogen auf das Alter, Vorhandensein von Kollateralvenen, erweiterter Durchmesser der Portalvene, Veränderung des Flussmusters der Portalvene, Erniedrigung des Blutflusses auf der Höhe des Portalstammes [85].

Andere Autoren beschreiben, dass der PVF gegenüber Lebergesunden um bis zu 10 cm/s herabgesetzt ist [74]. Normalwerte für den PVF scheinen schwierig bestimmbar zu sein, da der PVF erheblichen Einflüssen unterworfen ist, wie beispielsweise der Verdauung, wobei der PVF postprandial zunimmt als Zeichen einer Verdauungshyperämie [98]. Kubale bezeichnet Flussgeschwindigkeiten zwischen 15–20cm/s im Nüchternzustand bei Lebergesunden als normal [72]. Normwerte für verschiedene Altersklassen existieren nicht. In dieser Arbeit wiesen die 0–3 Jährigen mit 28,46cm/s die höchsten Portalvenenflüsse auf, während die Altersgruppe der >35-jährigen einen durchschnittlichen PVF von 19cm/s aufwies. Die Literatur bezüglich normaler Werte des PVF ist sehr heterogen, während Kubale einen PVF von 15–20cm/s als normal bewertet, zeigt eine Arbeit von Dietrich et al. bei Patienten mit fibrotischen Veränderungen einen PVF von 19,0cm/s und in der gesunden Kontrollgruppe einen durchschnittlichen PVF von 20,4cm/s [35]. Eine türkische Studie aus dem Jahr 2004 untersuchte verschiedene hämodynamische Charakteristika von Leberkranken in Bezug auf das Varizenblutungsrisiko. Patienten mit geringen ösophagealen Varizen wiesen im Durchschnitt einen PVF von 10,8cm/s auf, Patienten mit einer Zirrhose 7,5cm/s, während die gesunde Kontrollgruppe Werte von 12,6cm/s aufwies [68]. Betrachtet man diese Datenlage bezogen auf die Ergebnisse unserer Patienten, ist es auch möglich, dass die Altersgruppe der >35-jährigen Mukoviszidosepatienten unter einer subklinischen portalen Hypertension leidet, welche durch einen fibrotischen Umbau des Lebergewebes verursacht sein könnte.

Trotz umfangreicher Studien gibt es bisher kein standardisiertes Verfahren zur Bestimmung der Elastografiewerte mittels ARFI-Verfahren [101]. Dies führt dazu, dass die Ergebnisse einzelner Studien schwierig miteinander zu vergleichen sind. Ein Interesse dieser Arbeit galt herauszufinden, ob es einen optimalen Messpunkt zur Bestimmung der SWV gibt. Dieser optimale Messpunkt sollte möglichst geringen Schwankungen unterworfen sein und eine gute Reproduzierbarkeit besitzen. Um dies möglich zu machen, muss ein genauer Messpunkt, aber auch genaue Messbedingungen bestimmt/definiert werden. Wir nahmen an, dass der Messpunkt am geeignetsten ist, der die geringste Spannweite zwischen den einzelnen Messungen aufweist. Dabei wurde der Messpunkt in der VAL als der mit der geringsten Spannbreite bei den Elastografiemessungen detektiert. Dabei scheint es keine Abhängigkeit in Bezug auf die Haltung des Schallkopfes in horizontaler oder senkrechter Richtung zu geben. Beide liefern fast identische Ergebnisse. Mit der Position der VAL erfasst man den rechten Leberlappen. Das Ergebnis, dass der rechte Leberlappen weniger anfällig ist für Schwankungen bei den Messergebnissen, deckt sich mit Aussagen anderer Studien [85, 67, 37]. Im kausalen Zusammenhang mit dieser Aussage wird vor allem die Nähe zum Diaphragma und des Herzens über dem linken Leberlappen gesehen. Durch das Diaphragma werden besonders Messergebnisse beeinflusst, wenn der Patient atmet. Gerade bei kleineren Kindern und pulmonal eingeschränkten Personen kann nicht erwartet werden, in einer Atemruheposition zu verharren. Diese Limitationen wurden auch in anderen Studien festgestellt [56, 77]. Um eine valide Messung zu erhalten, muss sich die ROI in einem kurzen Moment in einer Ruhephase befinden. Grundsätzlich ist eine Messung über dem linken Leberlappen möglich, doch diese Messungen sind größeren physiologischen Schwankungen unterworfen. Es gibt weitere Einflüsse die eher für den rechten als den linken Leberlappen zur Bestimmung der Leberhärte sprechen. Dies beinhaltet den größeren Einfluss der Verdauung auf das Splanchnikusgebiet über dem linken Leberlappen, bessere postprandiale Schallbedingungen über dem rechten Leberlappen [50]. Um zumindest den Effekt von Bewegungsartefakten auszuschließen, führten Engelmann et al. Elastografiemessungen in Allgemeinnarkose durch. Jedoch gibt die Arbeitsgruppe um Goldschmidt zu bedenken, dass die gemessenen Elastografiewerte unter Allgemeinnarkose deutlich höher waren als bei wachen Patienten [41, 50]. Dieser Effekt wird als eine Nebenwirkung des Propofols gesehen, welches den Splanchnikusfluss erhöht [86]. Im Gegensatz zu erwachsenen Patienten sind die anatomischen Verhältnisse bei pädiatrischen Patienten insgesamt kleiner. Dies spielt eine Rolle bei der Auswahl des zu untersuchenden Gewebes, worin die ROI ausgewählt werden soll. Derzeit ist ein Auswahlfenster von 4x5mm verfügbar indem die SWV bestimmt wird. In Anbetracht der Tatsache, dass ein optimaler Messpunkt ca. 2–3cm von der Kapsel entfernt und frei von Gefäßen sein soll, kann dies den Untersucher gerade bei sehr kleinen unruhigen Patienten vor große Herausforderungen stellen. In der Zusammenschau der von uns erhobenen Ergebnisse, als auch der aktuellen Studienlage sollte für eine Elastografiemessung der rechte Leberlappen bevorzugt werden.

5.3 Aussagekraft der Elastografie

In einigen Studien wurde bereits untersucht, inwieweit sich die Elastografie eignet, um klinische Aussagen zu treffen. Besondere Bedeutung erfährt dieses Verfahren in der Beurteilung der Schwere einer Leberfibrose [13]. In einigen Studien wurden Leberbiopsien entnommen und Elastografiemessung durchgeführt, damit konnten histologische Stadien mit den Elastografiewerten verglichen werden. Dabei wurde die Einteilung des Metavir-Score von 0–4 genutzt [115, 7]. Dieser Score beschreibt Stadium F0 als keine Fibrose, F1 minimale Fibrose, F2 mild/geringgradige Fibrose, F3 mäßig/mittelgradige Fibrose, F4 schwer/hochgradige Fibrose.

Bei dem Vergleich zwischen den Biopsieergebnissen und den gemessenen Elastografiewerten konnte festgestellt werden, dass Werte von ab 1,14m/s F1, ab 1,36m/s F2, ab 1,64m/s F3 und ab 2,6m/s einer Zirrhose entsprechen [119]. Dies würde bedeuten, dass ein Großteil unserer Probanden bereits schon eine gering- bis mittelgradige Fibrose aufweist, ohne jedoch Veränderungen der Leberfunktionsparameter zu haben. Andererseits wurde in einer australischen Studie untersucht, dass es nicht gelingt, nur mit Hilfe von erhöhten Werten für ALAT, bestimmter Ultraschallkriterien und klinischer Untersuchung das Vorliegen einer Leberfibrose zu erkennen [78]. Ähnliche Erkenntnisse sind aus einer Veröffentlichung von Dominique Debray et al. zu entnehmen, wonach selbst Mukoviszidosepatienten mit multilobulärer biliärer Zirrhose unauffällige Leberfunktionsparameter aufweisen können [30]. Obwohl es gelang, in einigen Studien bei Mukoviszidosepatienten mit CFLD eine signifikante Korrelation zwischen Leberhärte (SWV) und Vorliegen einer CFLD nachzuweisen, ist ein alleiniger Anstieg der SWV nicht beweisend [104]. Gerade bei Entzündungen, periportalen Ödemen oder extrahepatischer Stauung ist ein Anstieg der Elastografiewerte beobachtet worden [113, 73]. Die Ursache dieser Symptome kann jedoch auch im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen stehen. Entzündungen und periportale Ödeme können ebenso durch eine Virushepatitis verursacht werden. Extrahepatische Stauungszustände treten häufig beispielsweise bei Abgang von Gallensteinen auf. Es existieren eine Reihe anderer Erkrankungen, die für einen Anstieg der Elastografiewerte verantwortlich gemacht werden können. Bevor man einen Anstieg der Leberhärte als Progress der CFLD interpretiert, gilt es zunächst, andere mögliche Ursachen in Betracht zu ziehen und ggf. auszuschließen. Hinsichtlich der Erkennung einer PHT würde eine negative Korrelation von Leberhärte und PVF für eine diagnostische Aussagekraft der Elastografie zur Früherkennung einer PHT sprechen. In dieser Studie konnte lediglich eine nicht signifikante schwach negative Korrelation gefunden werden. Die Elastografiemessung kann durch verschiedene Determinanten beeinflusst werden wie Herzschlag, Diaphragmabewegung, Nähe zu Blutgefäßen und/oder Kapselgewebe [47]. Am wenigsten störende Einflussfaktoren finden sich am Messpunkt der vorderen Axillarlinie. An diesem Messpunkt ist keine aktive Mitarbeit des Patienten nötig, es muss keine Inspirationsstellung eingehalten werden, es entstehen keine Bewegungsartefakte beispielsweise durch Pulsation der Aorta oder des Herzschlags, es kann leicht eine ROI in homogenem Gewebe

gefunden werden. Die geringe Spannweite der Messergebnisse an der vorderen Axillarlinie belegt die Vorteile dieser Schallkopfposition gegenüber den anderen.

5.4 Ausblick und Bedeutung für die Diagnostik

5.4.1 Anwendung der Elastografie in der Diagnostik

Ein Problem bei der Beurteilung des Fortschreitens der Leberveränderungen bei Mukoviszidosepatienten stellt der inhomogene Verlauf der Erkrankung dar. Nur etwa ein Drittel aller Betroffenen entwickelt eine symptomatische Lebererkrankung. Auch der Schweregrad und Verlauf der Erkrankung sind sehr unterschiedlich stark ausgeprägt. Verschiedene Theorien versuchen dies zu erklären, einige nehmen an, es liege an bestimmten HLA-Antigenen, andere wiederum vermuten einen verstärkten Zusammenhang mit spezifischen CFTR-Mutationen [27]. Besonders in Hinblick auf Leberveränderungen scheint die Mukoviszidose prognostisch schwer abschätzbar. In einer post-mortem-Studie von Oppenheimer wurde die Leberbeteiligung nach ihrer Inzidenz der fokalen biliären Zirrhose hin untersucht. Diese Studie wurde an 79 Mukoviszidosepatienten unter einem Jahr durchgeführt, wobei bei 35 Patienten in der Anamnese ein Mekoniumileus vorlag. Dabei fand man bei den bis zu 3 Monate alten Säuglingen in 10,8%, und bei den 3–12 Monate alten Säuglingen in 15,3% eine fokal biliäre Zirrhose [93]. Bei Erwachsenen fand sich in einer ähnlichen Studie in 72% der Fälle eine fokale biliäre Zirrhose [129].

Die Elastografie ist eine Methode, die schnell, kostengünstig und zuverlässig direkt am Patienten in Echtzeit durchgeführt werden kann. Die ARFI-Technik ist in einem konvexen 4MHz-Schallkopf integriert, so dass neben der Elastografiemessung noch eine konventionelle Abdomensonografie durchgeführt werden kann. Um Elastografiemessungen an verschiedenen Messpunkten durchzuführen, verlängert sich die Untersuchung um ca. 5–10 Minuten. Pathologische Leberfunktionsparameter sind kein verlässliches Instrument, um eine CFLD zu diagnostizieren. Ebenso scheint ein Anstieg der Elastografiewerte oder vergleichbare Elastografiewerte wie bei Lebergesunden weder eine CFLD beweisen noch ausschließen zu können [66]. Vielmehr muss die Elastografie als zusätzliches Mittel zur Verlaufsbeurteilung angesehen werden [124]. Noch fehlt eine einheitliche Definition der CFLD mit klassischen harten messbaren Parametern, alle bisherigen Studien haben kein adäquates Screeninginstrument bestimmen können, um eine CFLD frühzeitig entdecken zu können [132]. Als eine der wenigen orientierenden Diagnosekriterien haben sich die Colombo-Kriterien etabliert [26]. Hierbei handelt es sich um multifaktorielle Diagnosekriterien. In Hinblick hierauf sollte die Elastografie am ehesten als Mittel angesehen werden, einen weiteren Parameter zur Verfügung zu haben, um frühzeitig eine Veränderung des Lebergewebes erkennen zu können.

Dies gelingt nur, wenn man dieses Verfahren beispielsweise in jährliche Kontrolluntersuchungen integrieren würde.

5.4.2 Weiterführende Studien zur Prüfung des ARFI-Verfahrens

Ein Problem aller bisher durchgeführten Studien ist, dass sie sich auf die Messung von Surrogatparametern beschränken. Bisher stand lediglich die Korrelation der Leberhärte zu einem Serumparameter oder einem klinischen Score im Fokus der Forschung. Eine Überprüfung, ob der durch die Elastografie erreichte Informationsgewinn tatsächlich dazu führt, frühzeitig die Progression der CFLD durch eine geeignete Therapie hinauszuzögern bzw. zu stoppen, steht noch aus. Eine prospektiv randomisierte Studie mit Mukoviszidosepatienten müsste erfolgen. Nach dem Zufallsprinzip werden 2 Gruppen von Mukoviszidosepatienten gebildet. Eine Gruppe erhält die bisherigen Kontrolluntersuchungen (Abnahme Leberfunktionsparameter, Abdomenultraschall, klinische Untersuchung), bei der anderen Gruppe erfolgen keine Blutentnahmen, es wird lediglich ein Abdomenultraschall mit Elastografiemessung durchgeführt. Wird bei den Probanden der Elastografiemessung eine starke Erhöhung der SWV während der Kontrolluntersuchungen festgestellt, muss eine Therapiekonsequenz erfolgen. Als harter klinischer Endpunkt könnte das Leberversagen festgelegt werden. Allerdings müsste hierbei eine Studienpopulation von mehreren Hundert Mukoviszidosepatienten untersucht werden, um valide Daten zu erhalten. In einer Studie von Lindblad et al. wurden bei 4% der untersuchten Mukoviszidosepatienten klinisch bedeutsame zirrhotische Veränderungen beobachtet [79]. Wohingegen das Auftreten einer CFLD häufiger auftritt, bei den unter 18-Jährigen liegt die Prävalenz bei ca. 12%, bei erwachsenen Patienten bei 27%–35% [17, 26]. Überlegungen, die Leberbiopsie als Goldstandard festzulegen, erscheint gerade für die CFLD nicht anwendbar. Anders als virale Erkrankungen sind die Läsionen bei der CFLD nicht homogen über das gesamte Gewebe verteilt, sondern haben bestimmte Foci mit ganz unterschiedlicher Pathologie [103]. Dies könnte dazu führen, dass beispielsweise der Grad der Leberveränderungen durch eine nicht repräsentative Biopsiestelle über- bzw. unterschätzt wird [132]. Über die tatsächliche Prävalenz einer CFLD gibt es sehr heterogene Angaben in der Literatur, dabei werden in verschiedenen Studien Werte zwischen 2% bis 37%, oder sogar 2% bis 64% bei Kindern und Adoleszenten angegeben [26, 104]. Rath et al. führten 2012 eine Studie mit 145 Mukoviszidosepatienten durch, dabei wiesen 47% eine CFLD auf. Der Autor führte dies auf eine Selektionsbias zurück, da sich hauptsächlich Mukoviszidosepatienten zur Verfügung stellten, bei denen bereits Leberveränderungen nachgewiesen worden waren. Diese Arbeit sollte untersuchen, ob das ARFI-Verfahren sich eignet, frühzeitig Leberveränderungen zu entdecken. Nach Vorliegen der Ergebnisse können wir dies weder ablehnen noch empfehlen. Man bräuchte validierte Normwerte für das ARFI-Verfahren, welche sicher auf einen pathologischen Gewebsumbau schließen lassen. Aktuell existieren verschiedene Marker welche auf eine CFLD hinweisen. Die Screeningmethode, die ein längeres Überleben und/oder längeres

Intervall ohne Beeinträchtigung der Leberfunktion gewährleisten kann, sollte favorisiert werden. Auf Grundlage der bisherigen Studienergebnisse scheint es schwierig, einen Marker zu nutzen, um die Diagnose CFLD stellen zu können. Für die Zukunft könnte die Früherkennung einer CFLD in einer Kombination von besonders aussagekräftigen Screeninginstrumenten liegen.

5.4.3 Bedeutung für die Mukoviszidose-therapie

Bisher ist die Elastografiemessung keine etablierte Screeningmethode in den Routineuntersuchungen von Mukoviszidosepatienten zur Detektion einer CFLD. Derzeit liegen keine Studien vor, die einen klinischen Nutzen dieses Screeninginstruments belegen würden. Es erscheint wichtig zu betonen, dass die Aussagekraft der Elastografie stark von der Pathogenese der Erkrankung abhängt. Eine gute Aussagekraft wurde beispielsweise für die viralen und toxischen Hepatitiden erreicht [42, 15]. Aufgrund der komplexen Pathologie der CFLD wird es schwierig sein, einen Parameter zu bestimmen, der einen exakten cut-off aufweist, ab wann eine Therapie erfolgen sollte oder nicht. Mit all seinen bereits schon erwähnten Vorteilen, kann die Elastografie individuell für jeden Mukoviszidosepatienten in Zusammenschau mit Klinik, Ultraschall, Laborparametern wertvolle Zusatzinformationen zum Krankheitsverlauf bieten. Nach den bisherigen Erkenntnissen wird die Bestimmung der SWV allein nicht ausreichen eine Therapieentscheidung zu treffen oder nicht. Denkbar wäre dabei, die bisherigen Routineuntersuchungen beizubehalten und durch die Elastografie als auch der Bestimmung von Metalloproteasen wie TIMP-1/-2 zu ergänzen [111]. Gerade in der Pädiatrie erscheint es wichtig, einen nicht-invasiven Marker für die CFLD auszumachen. Diese Marker müssen mehrere Eigenschaften besitzen. Dies betrifft die Objektivität der Messergebnisse, Wiederholbarkeit, schnelle Verfügbarkeit, einfache Anwendbarkeit und Kosteneffektivität. All diese Eigenschaften würden theoretisch auf die Elastografie zutreffen. Jedoch scheint eine Kombination von Elastografie und Leberfunktionstest die diagnostische Aussagekraft zu steigern [38, 44].

5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden verschiedene sonografische Verfahren zur Beurteilung der Leberfunktion bei Mukoviszidosepatienten genutzt. Insbesondere das ARFI-Verfahren zur Bestimmung der Leberhärte wurde genauer untersucht. Hierbei wurde betrachtet, ob eine Korrelation zwischen den Leberfunktionsparametern und der Leberhärte besteht. Die Arbeit konnte keine signifikante Korrelation zwischen Leberfunktionsparametern und der bestimmten Leberhärte nachweisen. Analysiert man den Zusammenhang von PVF und Leberhärte, so lässt sich eine schwach negative Korrelation erkennen, welche jedoch statistisch nicht aussagekräftig ist. Dies würde dafür sprechen, dass es mit Zunahme der Lebersteifigkeit zu einem Abfall des

PVF kommt [60]. Die Annahme, dass ein erhöhter BMI mit einem Abfall der Leberhärte einhergehen würde, konnte durch die erhobenen Daten nicht bewiesen werden.

Der Einfluss des Geschlechtes auf die Leberhärte erbrachte bei genauer Betrachtung der Ergebnisse keinen statistisch signifikanten Unterschied. Bei der Beurteilung der Leberhärte nach verschiedenen Altersgruppen, wurden in der Altersgruppe der 13-bis 18-Jährigen die höchsten Werte für die Leberhärte an den einzelnen Schallkopfpositionen gemessen. Ebenso konnten erhöhte Elastografiewerte für die Altersgruppe >18 Jahre gegenüber Lebergesunden festgestellt werden [102]. Eine mögliche Interpretation liegt darin, dass eine Erhöhung der Elastografiewerte bereits vorliegen kann, bevor es zu einem Anstieg der Leberfunktionsparameter kommt. Eine signifikante negative Korrelation konnte zwischen Alter und PVF nachgewiesen werden. Als Maß für die Messgenauigkeit an einer bestimmten Schallkopfposition wurde die Spannweite an den einzelnen Schallkopfpositionen bestimmt. Die Spannweiten für die Positionen VAL s und VAL h waren am niedrigsten, so dass wir für diese Schallkopfpositionen die höchste Messgenauigkeit annehmen.

6 Literaturverzeichnis

1. Bergmeyer HU, Bowers GN Jr, Horder M, Moss DW (1977) Provisional recommendations on IFCC methods for the measurement of catalytic concentrations of enzymes. Part 2. IFCC method for aspartate aminotransferase. *J Clin Chem Clin Biochem* 15: 39–51
2. Aigner F, Pallwein L, Schocke M et al. (2011) Comparison of real-time sonoelastography with T2-weighted endorectal magnetic resonance imaging for prostate cancer detection. *J Ultrasound Med* 30: 643–649
3. Anderson EL, Howe LD, Fraser A et al. (2014) Weight trajectories through infancy and childhood and risk of non-alcoholic fatty liver disease in adolescence: The ALSPAC study. *J Hepatol* 61: 626–32.
4. Baggenstoss AH, Soloway RD, Summerskill W et al. (1972) Chronic active liver disease. *Hum Pathol* 3: 183–198.
5. Ballmann M, Dockter G, Lindemann H et al.: *Mukoviszidose - Zystische Fibrose*, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2004, S. 9-12.
6. Bedossa P, Dargère D, Paradis V (2003) Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 38:1449–1457.
7. Bedossa P, Poynard T (1996) An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 24:289–293:
8. Bissell DM (1999) Sex and hepatic fibrosis. *Hepatology* 29:988–989.
9. Bobadilla JL, Macek M, Fine JP et al. (2002) Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations-correlation with incidence data and application to screening. *Hum. Mutat* 19:575–606.
10. Boeck K de, Zolin A, Cuppens H et al. (2014) The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 13:403–409.
11. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M et al. (2009) Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J. Pediatr* 155:S73-93.
12. Bota S, Sporea I, Sirlu R et al. (2014) Factors associated with the impossibility to obtain reliable liver stiffness measurements by means of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography-Analysis of a cohort of 1031 subjects. *Eur J Radiol* 83:268–272.
13. Boursier J, Zarski J, Ledinghen V de et al. (2012) Determination of reliability criteria of liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 57:1182-91.
14. Burnside ES, Hall TJ, Sommer AM et al. (2007) Differentiating benign from malignant solid breast masses with US strain imaging. *Radiology* 245:401–410.
15. Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F et al. (2009) Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol*. 50:59–68.

16. Castéra L, Vergniol J, Foucher J et al. (2005) Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 128:343–350
17. Catarino Costa P, Barreto CC, Pereira L et al. (2011) Cystic fibrosis-related liver disease: a single-center experience. *Pediatr Rep* 3:e21.
18. Chang JM, Won J, Lee K et al. (2013) Comparison of shear-wave and strain ultrasound elastography in the differentiation of benign and malignant breast lesions. *Am J Roentgenol* 201:W347-56.
19. Chen X, Li G, Wang J et al. (2004) [Portal hemodynamics in patients with different syndromes of cirrhosis]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2:178–181
20. Christoph FD, Serra C, Jedrzejczyk M (2010) EFSUMB – European Course Book Ultrasound of the liver Chapter 2. Online: <http://www.efsumb.org/ecb/ecb-01.asp> (Stand 06.06.2013)
21. Ciledag N, Arda K, Aribas BK et al. (2012) The utility of ultrasound elastography and MicroPure imaging in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. *Am J Roentgenol* 198:W244-9.
22. Ciucă IM, Pop L, Tămaş L et al. (2014) Cystic fibrosis liver disease - from diagnosis to risk factors. *Rom. J Morphol Embryol* 55:91–95.
23. Cochlin D (2002) Elastography in the Detection of Prostatic Cancer. *Clin Radiol* 57:1014–1020.
24. Coco B, Oliveri F, Maina AM et al. (2007) Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 14:360–369.
25. Colombo C (2007) Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 13:529–536.
26. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A et al. (2002) Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 36:1374–1382.
27. Colombo C, Battezzati P, Strazzabosco M et al. (1998) Liver and Biliary Problems in Cystic Fibrosis. *Semin Liver Dis* 18:227–235.
28. Corpechot C, Naggar AE, Poupon R (2006) Gender and liver: Is the liver stiffness weaker in weaker sex? *Hepatology* 44:513–514.
29. Couinaud C (1992) Anatomie du foie. *Ann Ital Chir* 63:693–697
30. Debray D, Kelly D, Houwen R et al. (2011) Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J. Cyst. Fibros.* 10 Suppl 2:S29-36.
31. Dechêne A: Blickpunkt die Leber in der Intensivmedizin. Ein praxisorientierter Leitfaden 1.Aufl.. Blaue Reihe. Aesopus-Verl, Linkenheim-Hochstetten, 2010, S. 24-27.
32. Delorme S, Debus J, Jenderka K (2012) Sonografie, 3. Aufl. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart, S. 232.
33. Dickinson RJ, Hill CR (1982) Measurement of soft tissue motion using correlation between A-scans. *Ultrasound Med Biol* 8:263–271
34. Dietrich CF: Ultraschall-Kurs. Organbezogene Darstellung von Grund-, Aufbau- und Abschlusskurs 5. Aufl. Dt. Ärzte-Verl., Köln, 2006, S. 58-61

35. Dietrich CF, Lee JH, Gottschalk R et al. (1998) Hepatic and portal vein flow pattern in correlation with intrahepatic fat deposition and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *Am J Roentgenol* 171:437–43.
36. Diwakar V, Pearson L, Beath S (2001) Liver disease in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2:340–49.
37. D'Onofrio M, Gallotti A, Mucelli RP (2010) Tissue Quantification With Acoustic Radiation Force Impulse Imaging: Measurement Repeatability and Normal Values in the Healthy Liver. *Am J Roentgenol* 195:132–136.
38. Duarte-Rojo A, Altamirano JT, Feld JJ (2012) Noninvasive markers of fibrosis: key concepts for improving accuracy in daily clinical practice. *Ann Hepatol* 11:426–439
39. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS et al. (2000) Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin. Chem* 46:2050–2068
40. El-Shabrawi MHF (2010) Value of duplex doppler ultrasonography in non-invasive assessment of children with chronic liver disease. *WJG* 16:6139.
41. Engelmann G, Gebhardt C, Wenning D et al. (2012) Feasibility study and control values of transient elastography in healthy children. *Eur J Pediatr* 171:353–360.
42. Erhardt A, Lörke J, Vogt C et al. (2006) Transiente Elastografie zur Diagnose der Leberzirrhose. *Dtsch med Wochenschr* 131:2765–2769.
43. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB et al. (2008) Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 153:S4-S14.
44. Floreani A, Cazzagon N, Martines D et al. (2011) Performance and utility of transient elastography and noninvasive markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 43:887-92
45. Fontanilla T, Cañas T, Macia A et al. (2014) Normal values of liver shear wave velocity in healthy children assessed by acoustic radiation force impulse imaging using a convex probe and a linear probe. *Ultrasound Med Biol* 40:470–477.
46. Frey U, Gappa M, Mutius Ev: *Pädiatrische Pneumologie* 3. Aufl. Springer, Berlin, 2014, S. 592
47. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S et al. (2009) Liver Fibrosis in Viral Hepatitis: Noninvasive Assessment with Acoustic Radiation Force Impulse Imaging versus Transient Elastography. *Radiology* 252:595–604.
48. Furger P: *Innere quick.*, 3.Aufl., Thieme, Stuttgart, S.443
49. Giannini EG (2005) Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ* 172:367–379.
50. Goldschmidt I, Streckenbach C, Dingemann C et al. (2013) Application and limitations of transient liver elastography in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* 57:109–113.
51. Goyal N, Jain N, Rachapalli V et al. (2009) Non-invasive evaluation of liver cirrhosis using ultrasound. *Clin Radiol* 64:1056–1066.

52. Greenleaf JF, Fatemi M, Insana M (2003) Selected Methods for imaging elastic properties of biological tissues. *Annu Rev Biomed Eng* 5:57–78.
53. Krishnamurthy H.A. (2013) The Serum Gamma Glutamyl Transpeptidase - A Non invasive Diagnostic Bio Marker of Chronic Anicteric Non Alcoholic Liver Diseases. *JCDR* 7:691-4.
54. Hainisch R: Elastografische Untersuchungen mittels Ultraschall. Graz, Techn. Univ., Dipl.-Arb., 2003
55. Hall TJ (2003) AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: beyond the basics: elasticity imaging with US. *Radiographics* 23:1657–1671.
56. Hanquinet S, Courvoisier D, Kanavaki A et al. (2013) Acoustic radiation force impulse imaging—normal values of liver stiffness in healthy children. *Pediatr Radiol* 43:539–544.
57. Hasmann R, Grunert D, Reuter N et al. (1991) Early detection of hepatobiliary involvement in children with mucoviscidosis using duplex sonography of the portal system. *Klin Padiatr* 203:97–103.
58. Heiduk M, Päge I, Kliem C et al. (2009) Pediatric reference intervals determined in ambulatory and hospitalized children and juveniles. *Clin. Chim. Acta* 406:156–161.
59. Herold G: Innere Medizin.. Eigenverl, Köln, 2011; S. 503-504.
60. Hofmann V, Deeg K: Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie. Lehrbuch und Atlas 3. Aufl., Thieme, Stuttgart, 2005; S.267-268.
61. Horster S, Mandel P, Zachoval R et al. (2010) Comparing acoustic radiation force impulse imaging to transient elastography to assess liver stiffness in healthy volunteers with and without valsalva manoeuvre. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 46:159–168.
62. Itoh A, Ueno E, Tohno E et al. (2006) Breast Disease: Clinical Application of US Elastography for Diagnosis. *Radiology* 239:341–350.
63. Jaffer OS, Lung PFC, Bosanac D et al. (2012) Acoustic radiation force impulse quantification: repeatability of measurements in selected liver segments and influence of age, body mass index and liver capsule-to-box distance. *Br J Radiol* 85:e858.
64. John Benson BS, Tissue Strain Analytics. A Complete Ultrasound Solution for Elastography, White Paper, Siemens, München, 2012, S. 1-20.
65. Kaplan SS (2001) Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 221:641–649.
66. Karlas T, Neuschulz M, Oltmanns A et al. (2012) Non-Invasive Evaluation of Cystic Fibrosis Related Liver Disease in Adults with ARFI, Transient Elastography and Different Fibrosis Scores. *PLoS ONE* 7:e42139.
67. Karlas T, Pfrepper C, Wiegand J et al. (2011) Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) for non-invasive detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe differences in healthy subjects and chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 46:1458–1467.
68. Kayacetin E, Efe D, Doğan C (2004) Portal and splenic hemodynamics in cirrhotic patients: relationship between esophageal variceal bleeding and the severity of hepatic failure. *J Gastroenterol* 39:661–667.

69. Kerem E, Conway S, Elborn S et al. (2005) Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibros* 4:7–26.
70. Koch C, Cuppens H, Rainisio M et al. (2001) European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr. Pulmonol* 31:1–12.
71. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et al. (2001) Perzentile für den Body-Mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 149:807–818.
72. Kubale R: Farbkodierte Duplexsonographie. Interdisziplinärer vaskulärer Ultraschall ; Kart. Sonderausg. Thieme, Stuttgart, 2002, S. 308-309
73. Kuroda H, Takikawa Y, Onodera M et al. (2012) Serial changes of liver stiffness measured by acoustic radiation force impulse imaging in acute liver failure: A case report. *J. Clin. Ultrasound* 40:99-104.
74. Kurz AK, Blum HE (2006) Duplexsonographie der Leber: Aktueller Stand und Perspektiven (Duplexsonography of the liver: state-of-the-art and perspectives). *Dtsch. Med. Wochenschr.* 131:1035–1039.
75. Lédinghen V de, Douvin C, Kettaneh A et al. (2006) Diagnosis of Hepatic Fibrosis and Cirrhosis by Transient Elastography in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients. *JAIDS* 41:175–179.
76. Lédinghen V de, Le Bail B, Rebouissoux L et al. (2007) Liver Stiffness Measurement in Children Using FibroScan: Feasibility Study and Comparison With Fibrotest, Aspartate Transaminase to Platelets Ratio Index, and Liver Biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 45:443–450.
77. Lee M, Kim M, Han KH et al. (2013) Age-related changes in liver, kidney, and spleen stiffness in healthy children measured with acoustic radiation force impulse imaging. *Eur J Radiol* 82:e290-4.
78. Lewindon PJ, Shepherd RW, Walsh MJ et al. (2011) Importance of hepatic fibrosis in cystic fibrosis and the predictive value of liver biopsy. *Hepatology* 53:193–201.
79. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B (1999) Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 30:1151–1158.
80. Lorenzen J, Sinkus R, Adam G (2003) Elastographie: Quantitative Bildgebung der elastischen Gewebeeigenschaften. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahren* 175:623–630.
81. Lorenz, Ermert, Sommerfeld et al. (2000) Ultraschall-Elastographie der Prostata - Ein neues Verfahren für die Tumorerkennung. *Ultraschall Med* 21:8–15.
82. Lupsor M, Badea R, Stefanescu H et al. (2009) Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results. *J Gastrointestin Liver Dis* 18:303–310.

83. Mahajan VV: Ultrasonic elastography measurements of the mechanical properties of porcine coronary vessel walls, Thesis, Georgia, 2005
84. Malbrunot-Wagner A, Bridoux L, Nousbaum J et al. (2011) Transient elastography and portal hypertension in pediatric patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 10:338–342.
85. Manco M, Lo Zupone C, Alghisi F et al. (2012) Pilot study on the use of acoustic radiation force impulse imaging in the staging of cystic fibrosis associated liver disease. *J. Cyst Fibros* 11:427–432.
86. Meierhenrich R, Gauss A, Mühling B et al. (2010) The effect of propofol and desflurane anaesthesia on human hepatic blood flow: a pilot study. *Anaesthesia* 65:1085–1093.
87. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S et al. (2008) Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 48:1718–1723.
88. Monti L, Manco M, Lo Zupone C et al. (2012) Acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging with Virtual Touch Tissue Quantification in liver disease associated with cystic fibrosis in children. *Radiol Med* 117:1408–1418.
89. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R et al. (2002) Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol* 28:227–235.
90. Nygård Y, Haukaas SA, Halvorsen OJ et al. (2013) A positive real-time elastography is an independent marker for detection of high-risk prostate cancers in the primary biopsy setting. *BJU Int* 113:E90-7.
91. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H et al. (1991) Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 13:111–134
92. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H et al. (1996) Elastography: ultrasonic imaging of tissue strain and elastic modulus in vivo. *Eur J Ultrasound* 3:49–70
93. Oppenheimer EH, Esterly JR (1975) Hepatic changes in young infants with cystic fibrosis: possible relation to focal biliary cirrhosis. *J. Pediatr* 86:683–689
94. O'Sullivan BP, Freedman SD (2009) Cystic fibrosis. *Lancet* 373:1891–1904.
95. Palmeri ML, Nightingale KR (2011) What challenges must be overcome before ultrasound elasticity imaging is ready for the clinic? *Imaging Med* 3:433–444.
96. Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ et al. (2008) Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound Med Biol* 34:546–558.
97. Pariente D, Franchi-Abella S (2010) Paediatric chronic liver diseases: how to investigate and follow up? Role of imaging in the diagnosis of fibrosis. *Pediatr Radiol* 40:906–919.
98. Patika-Zoller J. (2011) Reproduzierbarkeit duplexsonographischer Messungen am Beispiel der Vena portae und Arteria hepatica communis, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München
99. Patriquin H, Tessier G, Grignon A et al. (1985) Lesser omental thickness in normal children: baseline for detection of portal hypertension. *Am J Roentgenol* 145:693–696.
100. Penn R, Worthington DJ (1983) Is serum gamma-glutamyltransferase a misleading test? *Br Med J* 286:531–535

101. Pfeifer L, Goertz R, Sturm J et al. (2014) Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) and High-Frequency Ultrasound of the Liver Surface for the Diagnosis of Compensated Liver Cirrhosis. *Ultraschall in Med* 35:44–50.
102. Popescu A, Sporea I, Sirli R et al. (2011) The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects. *Med Ultrason* 13:33–37
103. Potter CJ, Fishbein M, Hammond S et al. (1997) Can the histologic changes of cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease be predicted by clinical criteria? *J. Pediatr Gastroenterol. Nutr* 25:32–36
104. Rath T, Menendez KM, Kügler M et al. (2012) TIMP-1/-2 and transient elastography allow non invasive diagnosis of cystic fibrosis associated liver disease. *Dig Liver Dis* 44:780–787.
105. Reinhardt D: *Cystische Fibrose*. 1. Aufl. , Springer, Berlin, 2001, S. 21-33
106. Rifai K, Cornberg J, Mederacke I et al. (2011) Clinical feasibility of liver elastography by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI). *Dig Liver Dis* 43:491–497.
107. Rifai K, Sebah M, Karam V et al. (2004) Donor age influences 10-year liver graft histology independently of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol* 41:446–453.
108. Roulot D, Costes J, Buyck J et al. (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.
109. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H et al. (2008) Liver stiffness values in apparently healthy subjects: Influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 48:606–613.
110. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ (2005) Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 352:1992–2001.
111. Rudnick DA (2012) Cystic fibrosis-associated liver disease: when will the future be now? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* 54:312.
112. Ruland O *Dopplersonographische Diagnostik.*, 3. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2000, S. 54.
113. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M et al. (2008) Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 47:592–595.
114. Salomon G, Köllerman J, Thederan I et al. (2008) Evaluation of prostate cancer detection with ultrasound real-time elastography: a comparison with step section pathological analysis after radical prostatectomy. *Eur. Urol* 54:1354–1362.
115. Schirmacher P, Fleig WE, Dienes HP (2004) Biopsische Diagnostik der chronischen Hepatitis. *Z Gastroenterol* 42:175–187.
116. Schwabl P, Bota S, Salzl P et al. (2014) New reliability criteria for transient elastography increase the number of accurate measurements for screening of cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int* 35:381-90.
117. Sirli R, Sporea I, Tudora A et al. (2009) Transient elastographic evaluation of subjects without known hepatic pathology: does age change the liver stiffness? *J Gastrointestin Liver Dis* 18:57–60

118. Son CY, Kim SU, Han WK et al. (2012) Normal liver elasticity values using acoustic radiation force impulse imaging: A prospective study in healthy living liver and kidney donors. *J Gastroenterol Hepatol* 27:130–136.
119. Sporea I, Badea R, Sirli R et al. (2011) How efficient is acoustic radiation force impulse elastography for the evaluation of liver stiffness? *Hepat Mon* 11:532–538
120. Stern M: Zystische Fibrose. In: Rodeck B, Zimmer K (Hrsg) *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung* 1. Aufl., Berlin, 2008, S 470–477
121. Strømme JH, Rustad P, Steensland H et al. (2004) Reference intervals for eight enzymes in blood of adult females and males measured in accordance with the International Federation of Clinical Chemistry reference system at 37 degrees C: part of the Nordic Reference Interval Project. *Scand. J. Clin. Lab. Invest* 64:371–384.
122. Stuhmann-Spangenberg (2009) Molekulargenetische Diagnostik der Cystischen Fibrose. Online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/078-005.html> (Stand 06.07.2013)
123. Svensson WE, Amiras D (2006) Ultrasound elasticity imaging. *BCO* 9:e00.
124. Takahashi H, Ono N, Eguchi Y et al. (2010) Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. *Liver Int* 30:538–545.
125. Thomas L: Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik 7. Aufl., TH-Books-Verl, Frankfurt/Main, 2008, S. 62-79.
126. Turcios NL (2005) Cystic fibrosis: an overview. *J. Clin. Gastroenterol.* 39:307–317.
127. Valleix D, Sautereau D, Pouget X et al. (1987) Ultrasonographic anatomy of the liver. *Surg Radiol Anat* 9:123–134.
128. Valletta EA, Loreti S, Cipolli M et al. (1993) Portal hypertension and esophageal varices in cystic fibrosis. Unreliability of echo-Doppler flowmetry. *Scand. J. Gastroenterol* 28:1042–1046
129. Vawter GF, Shwachman H (1979) Cystic fibrosis in adults: an autopsy study. *Pathol Annu* 14 Pt 2:357–382.
130. Vergesslich KA, Götz M, Mostbeck G et al. (1989) Portal venous blood flow in cystic fibrosis: assessment by Duplex Doppler sonography. *Pediatr Radiol* 19:371–374.
131. Wilson LS, Robinson DE (1982) Ultrasonic measurement of small displacements and deformations of tissue. *Ultrason Imaging* 4:71–82
132. Witters P, Boeck K de, Dupont L et al. (2009) Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 8:392–399.
133. Zhang W, Fujii N, Naren AP (2012) Recent advances and new perspectives in targeting CFTR for therapy of cystic fibrosis and enterotoxin-induced secretory diarrheas. *Future Med Chem* 4:329–345.

7 Thesen

- 1) Diese Arbeit konnte keine signifikante Korrelation zwischen Leberhärte und Leberfunktionsparametern bei Mukoviszidosepatienten nachweisen.
- 2) Es wurde eine schwache negative Korrelation zwischen PVF und der korrespondierenden Leberhärte bei Mukoviszidosepatienten beobachtet.
- 3) Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem BMI und der korrespondierenden Leberhärte bei Mukoviszidosepatienten beobachtet werden.
- 4) Es existieren keine Unterschiede bezüglich der Leberhärte zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht bei Mukoviszidosepatienten.
- 5) Es wurden keine Unterschiede bezüglich der Leberfunktionsparameter zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht bei Mukoviszidosepatienten nachgewiesen.
- 6) Die Altersgruppen 13–18 Jahre und >35 Jahre bei Mukoviszidosepatienten weisen höhere Elastografiewerte auf als die anderen Altersgruppen.
- 7) Der PVF bei Mukoviszidosepatienten sinkt mit zunehmendem Alter.
- 8) Die Messpunkte VAL s und VAL h eignen sich am besten zur Messung der SWV.

8 Anhang

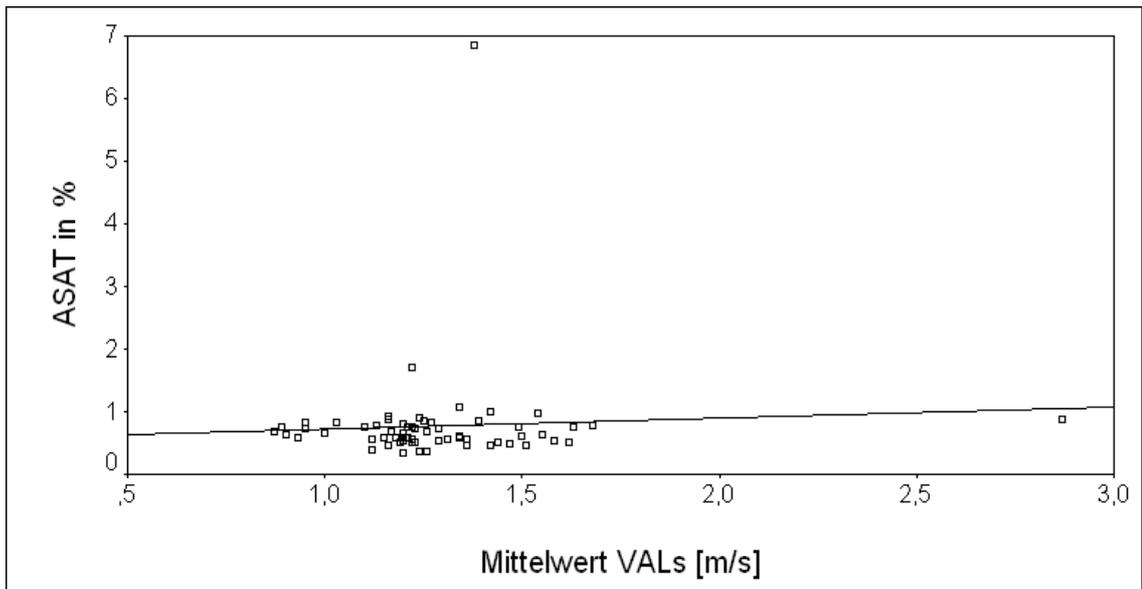


Abbildung 11: Korrelation des Leberfunktionsparameters ASAT mit der Leberhärte gemessen an VALs

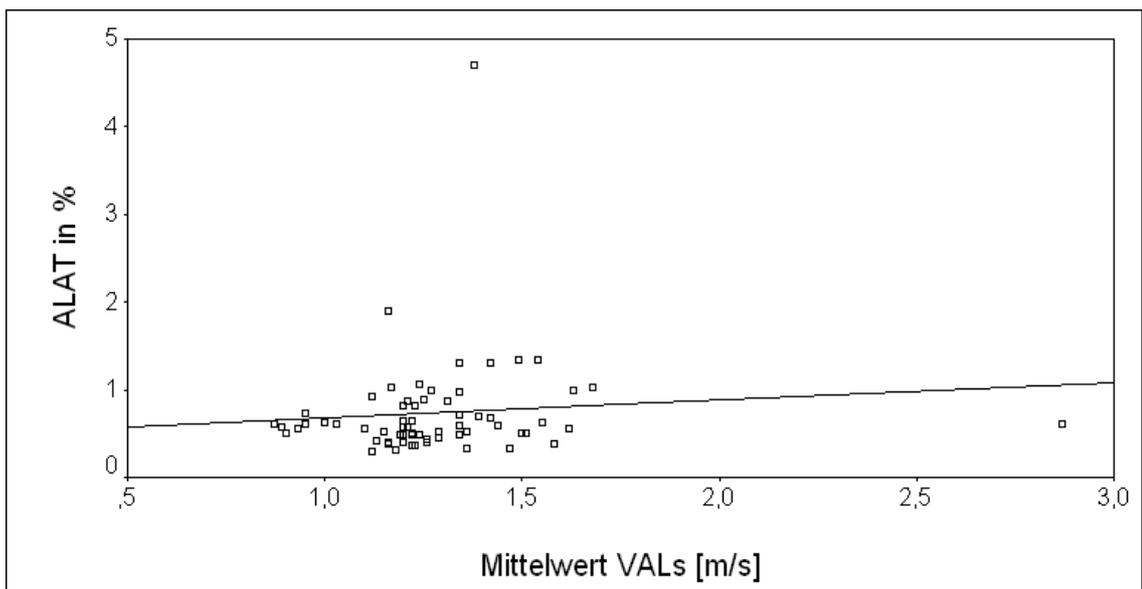


Abbildung 12: Korrelation des Leberfunktionsparameters ALAT mit der Leberhärte gemessen an VALs

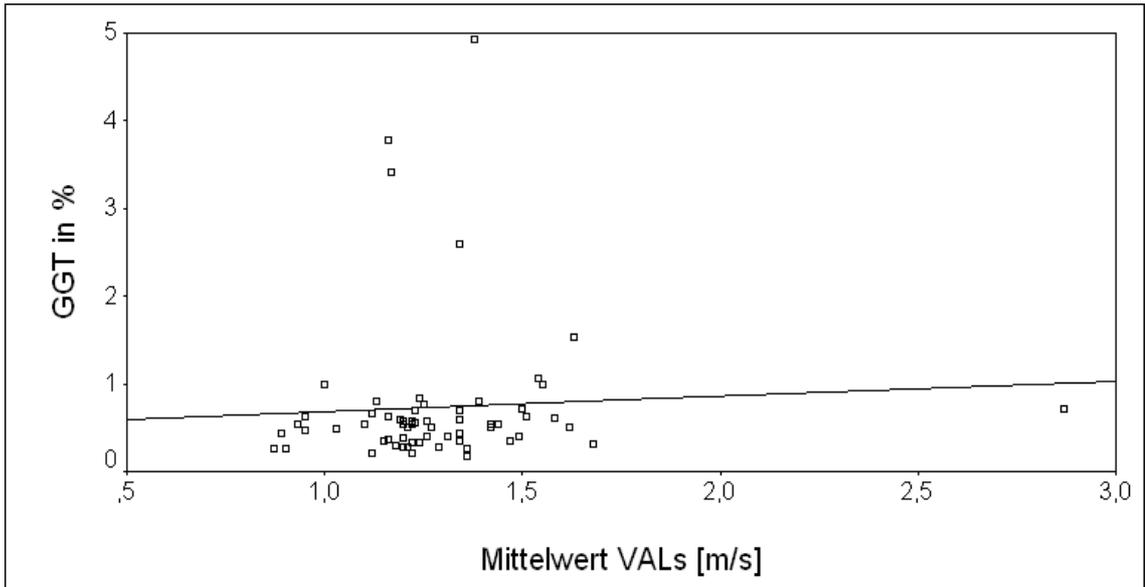


Abbildung 13: Korrelation des Leberfunktionsparameters GGT mit der Leberhärte gemessen an VAL s

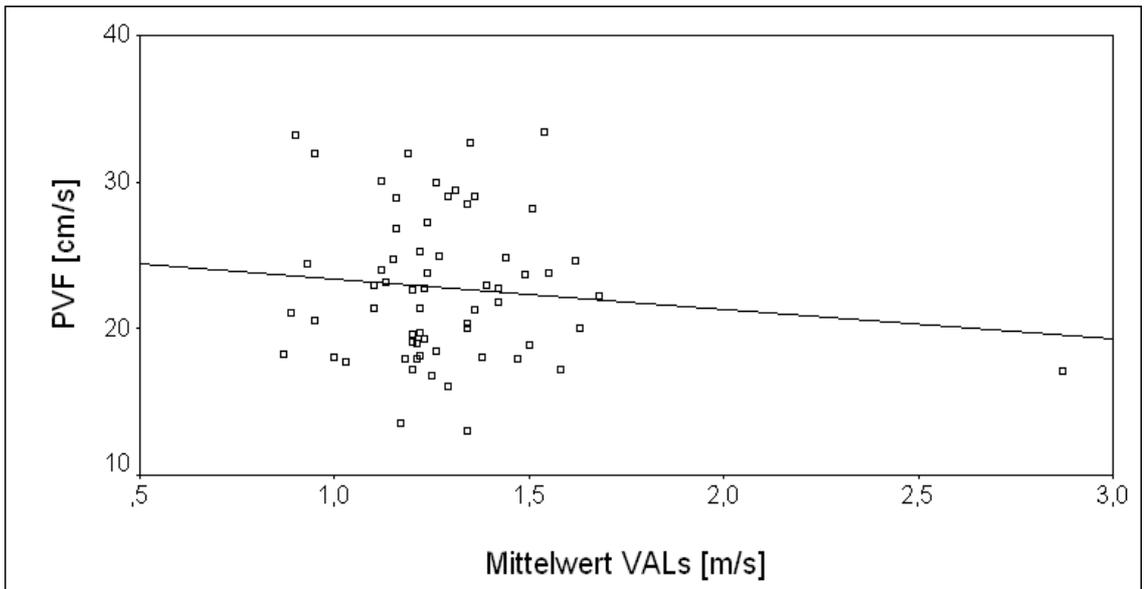


Abbildung 14: Korrelation von PVF mit der Leberhärte gemessen an VAL s

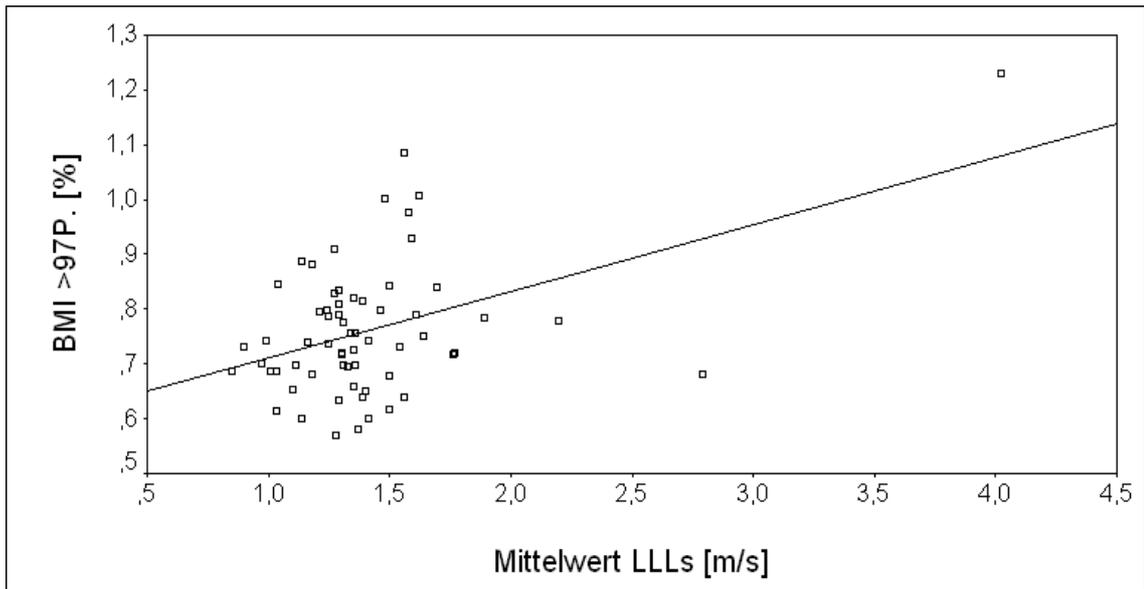


Abbildung 15: Korrelation BMI für die gemessene Leberhärte an Position LLL s

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname	Weihe, Johannes Paul
Geburt	05.03.1984 Halle/Saale
Eltern	Cornelia Weihe, Michael Weihe

Schulische Ausbildung

08/2008 – 10/2011	2. Staatsexamen der Humanmedizin Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
09/2007 – 07/2008	Erasmusjahr Universidad de Granada
10/2004 – 08/2007	Beginn des Studiums der Humanmedizin 09/2006 Physikum
08/2003 – 06/2004	Zivildienst bei der Volkssolidarität
08/1998 – 07/2003	Abitur am Sportgymnasium Halle
08/1994 – 07/1998	Thomas-Müntzer-Gymnasium Halle

Ärztliche Tätigkeit

05/2014 – aktuell	Klinik für Pädiatrie, Helios Klinikum Sangerhausen
06/2013 – 04/2014	Kinderrehabilitationsklinik Bad Kösen
12/2012 – 05/2013	Notfallaufnahme, Helios Klinikum Sangerhausen
04/2012 – 11/2013	Klinik für Pädiatrie, Helios Klinikum Sangerhausen

Ort, Datum

Unterschrift: Johannes Paul Weihe

Erklärungen

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne zulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Einstellung der Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

Unterschrift, Johannes Paul Weihe

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dieter Körholz für die Möglichkeit der Promotion an der Universitäts- und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Mein herzlicher Dank gilt Dr. med. Nick Merkel für die Bereitstellung des Themas und die Idee zu dieser Forschungsarbeit. Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Roland Haase für seine konstruktive Kritik und Unterstützung bei dieser Arbeit.

Ebenso danke ich Herrn Dr. med. Christian Kunze, der mich bei der Durchführung der Ultraschalluntersuchungen unterstützt hat. Frau Dr. med. Bettina Wollschläger danke ich für die Gewinnung von Patienten für diese Arbeit.

Danke an meine Familie und Freunde, dass ihr mich immer ermutigt und unterstützt habt.

Ein großer Dank gilt allen Teilnehmern dieser Untersuchung und ihren Familien, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.