

**Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Thorsten Bley

**Quantitative Sonoelastographie der Leber bei Kindern und Jugendlichen
mit Cystischer Fibrose**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Daniela Grathwohl

aus Würzburg

Würzburg, April 2021

Referentenblatt

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Simon Veldhoen

Korreferent: Prof. Dr. med. Helge Hebestreit

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: Mittwoch, 22.09.2021

Die Promovendin ist Ärztin

Widmung

Diese Arbeit ist in erster Linie allen Patienten und Patientinnen gewidmet, die an Cystischer Fibrose erkrankt sind und die seit frühen Kindheitstagen versuchen regelmäßige Arztbesuche, häufige Klinikaufenthalte, zahlreiche Untersuchungen, Therapie- und Verlaufskontrollen in ihren Alltag zu integrieren.

Zudem ist sie all den Eltern, Verwandten und Freunden gewidmet, die viel Zeit, Hoffnung, Mut und nicht zuletzt viel Liebe aufbringen, um ihre Nächsten jederzeit zu unterstützen.

Ich hoffe mit dieser Arbeit einen kleinen Teil zur Verbesserung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten im Umgang mit der Erkrankung beitragen zu können, damit die Lebenserwartung und -qualität der Erkrankten stetig weiter gesteigert werden kann.

In dieser Arbeit wurde auf eine gendergerechte Sprache in den Graphen und Tabellen sowie im Fließtext verzichtet. Stattdessen wurde das generische Maskulinum verwendet, in welchem in diesem Falle das Weibliche Geschlecht und alle weiteren Geschlechteridentitäten inbegriffen sind

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Cystische Fibrose.....	1
1.2	Cystische Fibrose assoziierte Lebererkrankung bei Kindern und Jugendlichen.....	2
1.2.1	Prävalenz, Inzidenz, Letalität und Prädisposition.....	2
1.2.2	Pathogenese der CFLD.....	3
1.2.3	Klinik der CFLD.....	3
1.3	Leberdiagnostik.....	5
1.3.1	Diagnostik der CFLD.....	6
1.4	Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) - Elastographie.....	9
1.5	Leberfibrose-Scores.....	11
1.5.1	Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI).....	11
1.5.2	Williams Score.....	12
1.6	Therapie der CFLD.....	12
1.7	Zielsetzung.....	14
2	Material und Methoden.....	15
2.1	Ethikvotum.....	15
2.2	Datenermittlung.....	15
2.3	Erfasste Parameter.....	15
2.4	Patienten & Kontrollprobanden.....	17
2.5	Alterskategorien.....	18
2.6	Diagnostik der CFLD.....	18
2.6.1	Laborparameter.....	18
2.6.2	Sonographie.....	18
2.7	Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) -Elastographie.....	19
2.8	Leberfibrose-Scores.....	21
2.8.1	APRI-Score.....	22
2.8.2	Williams-Score.....	22
2.9	Statistische Verfahren.....	23
3	Ergebnisse.....	25
3.1	Patienten & Kontrollprobanden.....	25
3.2	Labor.....	27
3.2.1	Leberwerte.....	27
3.2.2	APRI-Score.....	29
3.3	Sonographie.....	29
3.4	Diagnostischer Verdacht auf CFLD.....	30
3.5	ARFI-Messungen.....	31
3.5.1	Differenzierung zwischen Patienten mit CF und Kontrollprobanden.....	32
3.5.2	Rechte und linke Leberhälfte.....	34
3.5.3	Segmentales Geschehen.....	36
3.5.4	Williams-Gruppen.....	38
3.5.5	ROC.....	43
3.6	Longitudinalvergleich.....	44
3.6.1	UDCA-Therapie.....	45
3.7	Vergleich mit Referenzwerten der Literatur.....	45

Inhaltsverzeichnis

3.8	Potentielle Einflussfaktoren in der Diagnostik	48
3.8.1	Alter	48
3.8.2	Geschlecht	49
3.9	Korrelation.....	49
4	Diskussion.....	51
4.1	Patienten und Probanden.....	51
4.2	Diagnostik der CFLD	52
4.2.1	Klinische Untersuchung.....	52
4.2.2	Labor.....	52
4.2.3	Bildgebung	55
4.3	ARFI-Elastographie	58
4.4	Potentielle Einflussfaktoren in der Diagnostik	64
4.4.1	Alter	64
4.4.2	Geschlecht	65
4.4.3	Therapie mit UDCA	65
4.5	ARFI-Elastographie im Vergleich diagnostischer Methoden	66
4.6	Rolle und Ausblick der ARFI-Elastographie	69
4.7	Einschränkungen dieser Arbeit.....	71
5	Zusammenfassung.....	74
6	Anhang.....	75
7	Literaturverzeichnis	78
	Abkürzungsverzeichnis	
	Abbildungsverzeichnis	
	Tabellenverzeichnis	
	Danksagung.....	

1 Einleitung

1.1 Cystische Fibrose

Die Cystische Fibrose (CF), im deutschen Sprachraum auch als Mukoviszidose bekannt, ist eine autosomal-rezessive Erbkrankheit und tritt mit einer Inzidenz von 1:2.500 Neugeborenen in Nordamerika und Europa auf (1).

Der Begriff „Mukoviszidose“ beschreibt das prägende Symptom dieser Erbkrankheit. Die Übersetzung für die aus dem Latein stammenden Worte lautet: „mukos“ = Schleim, und „viscidus“ = zäh (2). Ein äußerst wasserarmer und folglich zähflüssiger Schleim ist die Ursache für Transportprobleme in den Ausführungsgängen der Drüsenorgane (3). Da viele verschiedene Organe in unterschiedlichen Ausprägungen betroffen sind, zeigt sich klinisch das Bild einer komplexen Multiorganerkrankung. Betroffen sind neben den exkretorischen Drüsenorganen wie den Schweißdrüsen, dem Pankreas sowie den Drüsen im Respirations-, Intestinal-, Leber- und Reproduktionstrakt unter anderem auch der Hypothalamus oder die Milz (4).

Die Mutationen bei CF betreffen eine Genregion, die für die Kodierung des transmembranösen Ionenkanals CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) verantwortlich ist. Die CF zählt somit zu den genetischen Channelopathien (5). Der ubiquitär vorkommende CFTR-Kanal ist unter anderem an der apikalen Membran der exkretorischen Drüsen lokalisiert. Er spielt eine zentrale Rolle in der Koordinierung des Elektrolyt- und Flüssigkeitstransportes der Zelle. Im Falle einer Fehlfunktion kommt es zu einem gestörten Transport vorrangig der Chloridionen. Dies hat zur Folge, dass der osmotisch bedingte transepitheliale Flüssigkeitstransport in Richtung Zelloberfläche abnimmt. Es resultiert eine wasserarme Flüssigkeitsschicht direkt auf dem Oberflächenepithel sowie ein visköser Schleim in den Ausführungsgängen (6). Dieser Pathomechanismus wird als führende Ursache für die Transportprobleme in den Drüsenausführungsgängen angesehen. Eine durch den Schleim ständige Kongestion ruft folglich rezidivierende Entzündungen und eine konsekutive Organinsuffizienz hervor (7).

Neben der Funktion als Ionenkanal weist der CFTR-Kanal regulatorische Einflüsse auf weitere *non-CFTR*-Kanäle auf, zum Beispiel den transepithelialen Natriumkanal (ENaC). Die CFTR-Fehlfunktion bedingt eine Dysregulation des ENaC in Form einer Natrium-Hyperabsorption in das Zellinnere. Folglich wird die Abnahme des Wassergehaltes auf der Zelloberfläche zusätzlich verstärkt. Diese Erkenntnis macht deutlich, dass die Zellvorgänge

einer fein aufeinander abgestimmten, komplexen Regulation unterliegen. Dem CFTR-Kanal wird eine Schlüsselrolle zur Aufrechterhaltung der Zellhomöostase zugesprochen (7) (8).

War vor knapp 20 Jahren die CF aufgrund des frühen Todeszeitpunktes noch vorwiegend als Kinderkrankheit bekannt, so ist die Lebenserwartung in den letzten Dekaden erfreulicherweise kontinuierlich gestiegen. Sie beträgt für einen heute geborenen CF-Erkrankten um die 50 Jahre. Heutzutage sind mehr als 50% der Betroffenen im Erwachsenenalter (1) (9). Gründe hierfür sind eine frühzeitige Diagnose mittels Neugeborenen Screening und damit verbunden das Erkennen auch milder Formen der CF. Dies bietet die Möglichkeit, die Patienten frühzeitig zu behandeln und modernste u.a. zielgerichtete molekulare Gentherapien anzubieten (4) (7).

1.2 Cystische Fibrose assoziierte Lebererkrankung bei Kindern und Jugendlichen

1.2.1 Prävalenz, Inzidenz, Letalität und Prädisposition

Eine stetig steigende Lebenserwartung der Patienten mit CF rückt Spätkomplikationen und andere Organmanifestationen der CF zunehmend in den Vordergrund. Die Cystische Fibrose assoziierte Lebererkrankung (Cystic Fibrosis Liver Disease, CFLD) ist eine dieser Organmanifestationen. Hinter kardiopulmonalen Komplikationen mit knapp 70%-iger und transplantationsbedingten Komplikationen mit 10%-iger Mortalitätsrate, stellt die CFLD mit knapp 2% die dritthäufigste Todesursache unter Patienten mit CF dar (10) (11).

Die Literaturangaben zur Prävalenz der CFLD bei Kindern und Jugendlichen schwanken zwischen 27% (12) und 41% mit der höchsten Inzidenzrate bis zu einem Alter von 12 Jahren. In den meisten Fällen scheint sich die Leberbeteiligung noch vor der Pubertät zu manifestieren und danach nicht fortzuschreiten, sondern vielmehr in einem stabilen Zustand zu bleiben (13) (14). Ein ursprünglich angenommener Anstieg der Prävalenz der biliären Zirrhose aufgrund der steigenden Lebenserwartung der Patienten mit CF konnte hierbei nicht gezeigt werden (15).

Trotz zahlreicher Studien konnten keine eindeutigen prädisponierenden Faktoren der CFLD definiert werden und es bleibt unklar, warum einige Patienten eine CFLD entwickeln, andere davon jedoch gänzlich verschont bleiben. In der Diskussion stehen neben dem Genotyp der Einfluss des männlichen Geschlechts, das Vorkommen eines Mekoniumileus (MI) in der Vorgeschichte und der Schweregrad der Lungenbeteiligung und der Pankreasinsuffizienz (12) (14) (15). Man geht zudem davon aus, dass Polymorphismen in Form von modifizierenden Proteinen einen Teil an der Entwicklung einer CFLD beitragen (16). So

konnte man Genabschnitte sequenzieren, deren Proteine einen Risikofaktor für die Entwicklung einer CFLD darstellen (13). Die Frage nach dem Einfluss von weiteren modifizierenden Genen und individuellen Umwelteinflüssen sind weiterhin Bestandteil der aktuellen Forschung.

1.2.2 Pathogenese der CFLD

Betroffen von der CFLD sind die Leber und das Gallengangsystem. Als zentraler Ort der Pathogenese wird das Gallengangepithel (Cholangiozyten) angesehen. Der defekte CFTR-Kanal ist hauptsächlich in der Oberfläche der biliären Epithelien und weniger in den Hepatozyten selbst zu finden (17). Eine veränderte Sekretzusammensetzung, charakterisiert durch verminderte Flüssigkeitssekretion mit konsekutiver Eindickung des Gallensekrets und ein dadurch bedingtes Ausfallen sonst löslicher Proteine, gilt als entscheidend im Entstehungsprozess der CFLD. Dies führt zur Obstruktion der Gallenwege und Akkumulation toxischer Gallensäuren innerhalb der schmalen Gallengänge. Die Folge sind Schädigungen der Cholangiozyten und im weiteren Krankheitsverlauf auch der Hepatozyten (6). Hieraus resultiert häufig eine periportale Fibrose der Leber. Die immunologischen Prozesse und entzündlichen Infiltrate spielen jedoch eine untergeordnete Rolle beim initialen Krankheitsprozess der periportalen Fibrose. Ursächlich sind vielmehr die durch den defekten CFTR-Kanal ausgelöste Zeldysfunktion, im Sinne des gestörten Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes, und der konsekutive Untergang dieser Zellen. Laut einer Studie von *Kinnman et al.* scheint dieser Prozess maßgeblich für die Aktivierung von Sternzellen der Leber verantwortlich zu sein, die wiederum eine lokale Fibrose auslösen (18).

1.2.3 Klinik der CFLD

Bis heute fehlt dem medizinischen Begriff der CFLD eine klare und eindeutige Definition der zugehörigen Klinik. Das Spektrum der Erscheinungsformen von Leber- und Gallengangbeteiligungen bei CF ist weit gefasst (19).

In Tabelle 1 sind die verschiedenen Manifestationen und ihre Häufigkeiten aufgelistet, welche mit einer CFLD in Verbindung gebracht werden.

Einleitung

Tabelle 1: Manifestationsformen der CFLD

Manifestation	Häufigkeit (%)
Asymptomatische Erhöhung der Leberserumdiagnostik	20 – 80
Leberzellverfettung	25 – 60
Fokale biliäre Zirrhose	20 – 30
Multilobuläre Zirrhose	10
Portale Hypertension	2 – 5
Neonatale Cholestase	< 10
Mikrogallenblase	30
Cholelithiasis und –cystitis	15
Gallengangsstenose	Selten
Sklerosierende Cholangitis	Selten

Leberserumdiagnostik beinhaltet: GOT, GPT, GGT, AP, Bilirubin

Tabelle aus (20) mit Genehmigung von Elsevier-Verlag, erste Zeile ergänzt aus (16)

Die Steatosis hepatis (Fettleber) stellt mit einer Prävalenz von 25-60% die häufigste Manifestation von Leberpathologien unter Patienten mit CF dar und wird als allgemein benigne Veränderung eingestuft (21). In Studien wird das Vorkommen bei Kindern und Jugendlichen mit bis zu 70% angegeben (22). Der Sekretionsdefekt im biliären Gangsystem scheint nicht der direkte Auslöser für die Entstehung der Fettleber zu sein. Als wahrscheinlicher wird eine Kombination aus Malnutrition, Mangel an essentiellen Fettsäuren sowie Carnitin oder Cholin, eine Insulinresistenz und eine Akkumulation toxischer Gallensäuren angesehen (6) (16).

Eine klinisch wichtige hepatische Manifestation ist die biliäre Cholestase. Sie setzt fibrotische Umbauprozesse in Gang und fördert eine fokale biliäre Zirrhose bis hin zur Entwicklung einer multilobulären Zirrhose. Dies ist ein kontinuierlicher, häufig langjährig und dynamisch verlaufender Prozess (16). Von den betroffenen CFLD-Patienten mit früher biliärer Cholestase entwickeln 5-10% eine biliäre Zirrhose (6). In einer Vielzahl der Fälle bleibt die biliäre Zirrhose lange unbemerkt bis es im Laufe der Jahre zu schwerwiegenden Komplikationen kommt. Klinisch zählt man hierzu die Portale Hypertension (PHT) und ihre Folgeerscheinungen wie unter anderem Hypersplenismus, Aszites, ösophageale oder gastrale Varizen. Zu den weiteren Komplikationen einer CFLD zählen der Lebersyntheseschaden, der sich klinisch im Anstieg von Bilirubin und einer Vitamin-K resistenten Koagulopathie äußert, die hepatische Enzephalopathie sowie eine Malnutrition und deren Folgen wie beispielsweise die Osteoporose (19) (23) (24).

Die Patienten fallen äußerst selten durch frühe Defekte auf zellulärer Ebene auf. Entsprechend sind Leberenzymmessungen nicht ausreichend sensitiv und spezifisch, um

frühe Veränderungen zu entdecken. Selbst bei Patienten mit substantiellen Leberschäden können Normwerte im Labor gemessen werden (20) (23).

1.3 Leberdiagnostik

Die Routinediagnostik der Leber umfasst neben der klinischen Untersuchung auch die laborchemische Diagnostik und die bildgebenden Verfahren.

Die Labordiagnostik beinhaltet die klassische Serumdiagnostik mit einzelnen Leberenzymen und Cholestaseparametern und zusätzlich die Bestimmung weiterer Biomarker. Mit diesen wird eine Beurteilung des Metabolismus der Extrazellulärmatrix durch direkte und indirekte Fibrosemarker möglich. Es können Teilprodukte der hepatischen Fibrogenese bei beginnender Fibrosierung der Leber gemessen werden (25) (26). In unserer Studie hat der indirekte Fibrosemarker Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI) Anwendung gefunden.

Unter den bildgebenden Verfahren weist die Abdomensonographie einen hohen Stellenwert im klinischen Alltag auf. Der Fokus der Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen liegt auf Verfahren welche nichtinvasiv, einfach durchführbar, reproduzierbar und vor allem strahlungs- und möglichst kontrastmittelfrei sind (27). Die Abdomensonographie erfüllt diese Kriterien und vor allem Kinder und Jugendliche stellen ein dafür geeignetes Patienten Klientel dar. Ein gutes Größenverhältnis der Organe zur kindlichen Körpergröße und ein zumeist geringer Fettanteil sorgen für gute Schall- und Interpretationsbedingungen (28).

Weitere auf der Sonographie basierende Diagnoseverfahren mit guter Sensitivität und Spezifität sind hinzugekommen. Hierzu zählt die Acoustic Radiation Force Impulse-Elastographie (ARFI-Elastographie), ein Verfahren, auf welches in unserer Arbeit im Besonderen eingegangen wurde. Zur Verfügung stehen weitere bildgebende Verfahren wie die moderne hochauflösende Computertomographie (CT), die klassische endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) und die Magnetresonanztomographie (MRT). Zu letzterer können die nichtinvasive Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie (MRCP) und die Magnetresonanz-Elastographie (MR-Elastographie) gerechnet werden. Vorteile dieser Verfahren sind unter anderem die Beurteilbarkeit des intra- und extrahepatischen Gallengangsystems und das frühzeitige Erkennen einer periportal Fibrose in der MRT (29). Während diese bildgebenden Verfahren der CT und MRT für eine zirrhotische oder stark fortgeschritten fibrotische Leber exzellente diagnostische Genauigkeit aufweisen, bleibt das Erkennen und die Quantifizierung einer beginnenden Fibrose eine Herausforderung (30). Bei Kindern und Jugendlichen spielen die CT- und MRT-Untersuchung häufig eine untergeordnete Rolle und

Einleitung

kommen nur bei besonderer Fragestellung zum Einsatz. Gründe dafür sind, in Abhängigkeit der gewählten Modalität, ein hoher Zeitaufwand der Untersuchungsdurchführung (MRT), die Invasivität (ERCP), die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung und der Einsatz von Kontrastmittel (CT).

Neben all den modernen bildgebenden Verfahren mit zum Teil hochauflösender Technik, gilt die Biopsie und histologische Gewebsuntersuchung bis heute noch als Goldstandard zur Bestimmung der Leberbeschaffenheit. Auch zur frühzeitigen Diagnose der PHT und zur Bestimmung des Fibrosestadiums oder eines fettigen Umbaus konnte die Biopsie durch andere Testverfahren nicht gänzlich ersetzt werden (16) (22) (31). Trotz allem hat sich die Biopsie in der Routinediagnostik bei Kindern und Jugendlichen nicht etablieren können. Das invasive Vorgehen und ein damit verbundenes Verletzungs- und Infektionsrisiko sowie zusätzlich höhere Kosten im Vergleich zur Sonographie sind wichtige Gründe dafür (28).

1.3.1 Diagnostik der CFLD

Klassifikation der CFLD

Im Jahr 2007 ist eine Klassifikation der CFLD von einer internationalen Expertengruppe der Cystic Fibrosis Foundation (CFF) publiziert worden. Es wird unterschieden zwischen Patienten, die eine Zirrhose mit oder ohne PHT aufweisen, Patienten mit anderweitig auffälligen Leberbefunden (erhöhte Transaminasen, Steatosis hepatis, bilddiagnostische oder histologische Auffälligkeiten) und Patienten ohne diagnostische Auffälligkeiten (19).

Die europäische Gesellschaft für Mukoviszidose (European Cystic Fibrosis Society, ECFS) hat 2011 eine Empfehlung bezüglich des diagnostischen Vorgehens bei Verdacht auf eine CFLD herausgegeben. Jährliche Kontrolluntersuchung sehen eine klinische Untersuchung auf Hepato-/Splenomegalie sowie eine laborchemische Testung der Lebertransaminasen und Cholestaseparameter vor. Ist eine der beiden Untersuchungsmethoden auffällig, wird eine Bilddiagnostik primär in Form einer Abdomensonographie angeraten. Sollte in der bildgebenden Untersuchung kein Hinweis auf eine beginnende Lebererkrankung bestehen, kann auf eine jährliche Routineuntersuchung verwiesen werden. Ist das Gegenteil der Fall, sollten weitere diagnostische Schritte erwogen werden. Letztlich ist bei einer unklaren Befundkonstellation der verschiedenen Verfahren die Endoskopie oder die Biopsie des Leberparenchyms mit anschließender histologischer Auswertung der Gewebeprobe indiziert (20).

In den nächsten Abschnitten werden die drei Bereiche der klinische Untersuchung, der Laboranalytik und der Bilddiagnostik weiter erläutert.

Einleitung

Körperliche Untersuchung

Bei der klinischen Routineuntersuchung werden die Patienten vor allem auf Lebervergrößerungen, Leberbeschaffenheit, Gallenblasendruckschmerz und Leberhautzeichen (Spider naevi, Gelbfärbung der Skleren, Lackzunge, Caput medusae) sowie eine Milzvergrößerung untersucht. Die CFLD äußert sich häufig über eine Hepatomegalie, bei welcher der rechte Leberrand mehr als 2 cm unterhalb des Rippenbogens in der Medioklavikularlinie tastbar wird. Der linke Leberlappen wird, meist im Falle einer multilobulären Zirrhose, im Epigastrium tastbar (16). Genaue Größenausmessungen sind mit Hilfe von bildgebenden Verfahren zu erheben. Besteht bei der körperlichen Untersuchung der Verdacht auf eine Hepato-/Splenomegalie, sollte wie oben beschrieben fortgefahren werden (20).

Laboruntersuchung

Die routinemäßig ein- bis mehrfach pro Jahr durchgeführte Laboruntersuchung des Patientenserums mit Bestimmung der Aktivitäten der Transaminasen Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), der Cholestaseparameter Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) und Alkalische Phosphatase (AP) sowie der Spiegel von Bilirubin wird flächendeckend als Screening eingesetzt (32). Keiner der Laborparameter korreliert eindeutig mit dem Grad einer Leberfibrose. Da starke Fluktuationen der Laborwerte bei den Patienten mit CF beobachtet werden, spielen erhöhte Werte über einen konstanten und längeren Zeitraum eine wichtige Rolle als Hinweis auf einer Lebererkrankung. Als auffällig werden Ergebnisse angesehen, die in drei aufeinanderfolgenden Untersuchungen innerhalb von zwölf Monaten über dem 1,5-fachen altersabhängigen Referenzwert liegen. Sofern anderweitige Ursachen, wie zum Beispiel eine Infektion mit Hepatitis-Virus, Cytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus oder ein Einfluss von Medikamenten, für den Laborwertanstieg ausgeschlossen werden konnten, sollten bei wiederholter Erhöhung (Kontrolluntersuchung in drei- bis sechsmonatigem Intervall) weitere bilddiagnostische Schritte eingeleitet werden, um einem Verdacht auf CFLD nachzugehen (16).

Bildgebende Verfahren

Mit der Sonographie steht für die Routineuntersuchung ein nichtinvasives und kostengünstiges Verfahren zur Verfügung für das in der Regel weder eine Sedierung noch eine Kontrastmittelapplikation notwendig ist. Damit ist die Untersuchung der Organgröße der Leber, der Parenchymstruktur, des Blutflusses u.a. in der Vena portae und Veränderungen der Gallenblase sowie die Feststellung einer Splenomegalie möglich (28). Basierend auf dem Prinzip des Impuls-Echo-Verfahrens werden reflektierte Ultraschallwellen in einem

Einleitung

berechneten, sogenannten B-Bild zur Darstellung gebracht (33). Hinweise auf eine Leberbeteiligung im Rahmen der CF können ein heterogenes Echomuster, unregelmäßige bis abgeflachte Leberländer und knotige Parenchymveränderungen sein. Zu differenzieren ist die Fettleber, die sich sonographisch meist als diffus hyperechogen darstellt (28).

Eine Beurteilung der Gallenwege ist grundsätzlich sonographisch möglich, hängt jedoch von den allgemeinen Untersuchungsbedingungen ab und kann durch Adipositas oder Meteorismus stark beeinträchtigt werden.

Zu den weiteren Zeichen einer pathologischen Leberveränderung zählt die portale Hypertension (PHT). Dopplersonographische Messungen ermöglichen ohne zusätzlichen Aufwand während der Sonographieuntersuchung eine Analyse der portalvenösen Hämodynamik. Hierfür erfolgt die Bestimmung der Flussgeschwindigkeit und des Gefäßdurchmessers, aus deren Produkt sich das Flussvolumen Q (l/min) in der Pfortader errechnen lässt. Im Rahmen einer PHT kann es zu unterschiedlichen Flussvolumenveränderungen kommen, die als Ausdruck von Anpassungsmechanismen an das veränderte Druck-/Volumenverhältnis in der Leber verstanden werden. Das Flussvolumen ist in Zusammenschau des jeweiligen zeitlichen Krankheitsverlaufes zu werten (34). So sinkt die Flussgeschwindigkeit in der Pfortader mit beginnender Leberfibrose aufgrund des steigenden Gefäßwiderstands im portal-venösen Gefäßbett und es resultiert primär eine Abnahme des Flussvolumens. Eine andauernde Druckerhöhung im Gefäßbett der Leber führt zu einer Kompensation in Form einer Lumenerweiterung der Pfortader. Hierdurch kann vorerst ein konstantes Flussvolumen in der Leber aufrechterhalten werden. Teilweise wurde sogar eine Tendenz zu steigenden Flussvolumina festgestellt (35). In weiter fortgeschrittenen Stadien der Lebererkrankung kommt es bekanntlich zur Ausbildung von splenorenalen Shuntverbindungen und portosystemischen Kollateralvenen mit relevanten Shuntvolumina. Diese führen wiederum zu einer Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit bis hin zur Flussumkehr in der Pfortader. Zu diesem Erkrankungszeitpunkt kann der beschriebene Adaptationsmechanismus über die Lumenerweiterung nicht mehr aufrechterhalten werden (34) (36). Eine Splenomegalie oder Aszites können zudem Zeichen einer PHT sein (20). Aus Studien geht hervor, dass die PHT als Frühsymptom einer Zirrhose angesehen werden kann. In diesem Falle wird die Bezeichnung Non-Cirrhotic-Portal-Hypertension (NCPH) benutzt (22) (37).

Zusätzlich kommen zur Untersuchung der Leber moderne Elastographieverfahren wie die Transiente Elastographie (TE, FibroScan®; echoSens®, Paris, France) und die Acoustic-Radiation-Force-Impulse Elastographie, genauer beschrieben unter 1.4, immer mehr zum routinemäßigen Einsatz.

1.4 Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) - Elastographie

Moderne bildgebende Elastographieverfahren machen sich die viskoelastischen Eigenschaften der Gewebe, gleich einer körperlichen Tastuntersuchung, zu Nutze. Somit können auch Regionen im Körperinneren auf physikalische Eigenschaften hin untersucht werden (38). Zu den Verfahren zählen die Magnetresonanz-Elastographie und die beiden auf Ultraschallwellen basierenden Elastographiemethoden der TE und der ARFI-Elastographie. Diese Verfahren kommen hauptsächlich zum Einsatz, um Fibrosierungen in den Organen zu detektieren. Jene präsentieren sich in Form einer Zunahme der Extrazellulärmatrix und werden als reaktive Veränderungen angesehen, z.B. auf Entzündungen, Verletzungen oder Tumoren (39).

Dem ARFI-Verfahren (ARFI-Elastographie, Acuson S2000, Siemens-Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) wird laut Studien eine vielversprechende Rolle in der Diagnostik von Lebererkrankungen bei Erwachsenen zugesprochen (40). Auch in der Kinder- und Jugendmedizin findet dieses Verfahren immer breitere Anwendung. Die ARFI-Elastographie ist ein einfach durchführbares, kostengünstiges, nichtinvasives und strahlenfreies Verfahren. Der Untersucher verschafft sich während der Sonographieuntersuchung mittels B-Bild einen Überblick über die Organbeschaffenheit in hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung und kann zudem die quantitativen Messergebnisse im Virtual Touch Tissue Quantification Mode umgehend auswerten (41). Bis auf ein Luftanhalten während der Untersuchung, stellt das ARFI-Verfahren keine Anforderungen an die Patienten. Eigenschaften wie Reproduzierbarkeit und geringe intra- und interobserver Variabilität sind dabei von großem Vorteil (42).

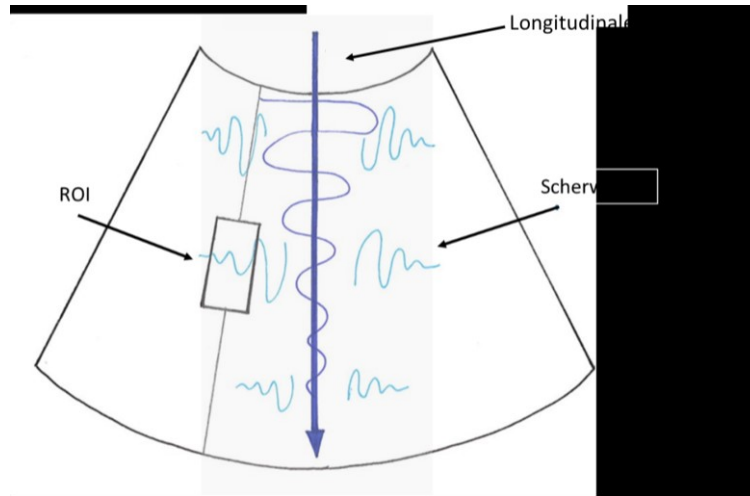
Funktionsweise

Die ARFI-Messung basiert auf dem Ultraschallverfahren. Qualitative Ergebnisse können in Bildform (B-Bild) und quantitative Ergebnisse in Form von Wellengeschwindigkeiten (m/s) angegeben werden. Die ARFI-Elastographie ermöglicht hierdurch die Differenzierung von Gewebeanteilen basierend auf deren Elastizitätsverhalten. Das Prinzip der konventionellen Sonographie in Form des Impuls-Echo-Verfahrens mittels Schallwellen wird um eine Qualität erweitert.

Durch äußere Druckeinwirkung auf die Leber, im Falle der ARFI erzeugt durch Schallstrahlungskraft (akustische Impulse < 1 ms) mittels Ultraschallkopf, werden Impulse in das zu untersuchende Gewebe gegeben. Als Reaktion darauf entstehen Transversalwellen, auch Scherwellen genannt, die ausgehend von diesem Areal weitergeleitet werden. Eine resultierende Gewebeverschiebung im Mikrometerbereich ist ausreichend, um aus Bildern kurz vor und nach der Impulsabgabe die Verschiebung zu berechnen. Berechnet wird an der

Einleitung

Stelle, die mittels Cursor auf dem Gerätebildschirm durch den Untersucher frei gewählt wird (Region of Interest, ROI) (Abbildung 1) (43).



Schematische Darstellung der ARFI-Elastographie mit Virtual Touch Tissue Quantification Modus (Siemens Medical Solutions). Die Transmission der longitudinalen akustischen Impulswellen führen zu einer minimalen Gewebsverschiebung, welche die Entstehung von Scherwellen zu Folge hat. Die Scherwellengeschwindigkeit wird in einer definierten Region (ROI: Region of interest) mit einer Fläche von ca. 0,4 cm x 0,5 cm Größe gemessen. angelehnt an (44) mit Genehmigung der Radiological Society of North America (RSNA)

Abbildung 1: Schemazeichnung: ARFI-Elastographie, Virtual-touch-imaging

Die räumliche Ausbreitung der Scherwelle ist zum einen von der Eigenschaft der Akustikwelle selbst und zum anderen von der Eigenschaft des Gewebes abhängig. Dank physikalischer Kenntnisse über Dämpfungsphänomene kann man sich das Verhalten von Schallwellen in verschiedenen Geweben zu Nutze machen. Dämpfungsphänomene sind frequenzabhängig und äußern sich in Form von Streuung oder Absorption (38). In weichem Gewebe überwiegt die Absorption gegenüber der Streuung und somit werden langsamere Schallgeschwindigkeiten generiert. So liegt die Schallgeschwindigkeit in Weichteilgewebe bei ca. 1,5 m/s und steigt mit zunehmender Gewebesteifigkeit an, zum Beispiel im Falle von fibrotischen Umbauprozessen (43) (45). Man geht demnach davon aus, dass ein direkter proportionaler Zusammenhang zwischen der gemessenen Geschwindigkeit der Scherwellen und der elastischen Gewebebeschaffenheit besteht (43). *Friedrich-Rust et al.* konnten in ihrer Studie darlegen, dass die Scherwellengeschwindigkeit mit dem Fibrosegrad der Leber korreliert und signifikant schnellere Wellen bei Zirrhosepatienten vorkommen (44).

Eine verlässliche Frühdiagnostik der CFLD hat vor dem Hintergrund der hauptsächlich im Kindesalter auftretenden Organmanifestation einen hohen Stellenwert. Die ARFI-Elastographie scheint ein vielversprechendes Verfahren in der Untersuchung von hepatischen Gewebeeigenschaften zu sein. Als kostengünstiges und leicht durchführbares

Verfahren im Rahmen der Abdomensonographie eignet es sich für den regelmäßigen klinischen Einsatz.

1.5 Leberfibrose-Scores

Ziel der unterschiedlichen multiparametrischen Scores ist es, ein klinisches Fibrorestaging der Leber möglichst ohne Invasivität durchführen zu können. Die beiden in dieser Arbeit verwendeten Scores werden im Folgenden vorgestellt.

1.5.1 Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI)

Der APRI-Score ist ein klinischer Test, der zu den indirekten Fibrosemarkern zählt und auf der Verwendung zweier Parameter aus dem Routinelabor (GOT-Wert und Thrombozytenzahl) und dem altersabhängigen Referenzwert der GOT basiert. Die Formel setzt sich wie folgt zusammen:

$$\text{APRI} = \frac{(\text{AST}/\text{ULN})}{\text{Platelet Count (10}^9/\text{L)}} \times 100$$

AST: Aspartate-Aminotransferase, APRI: AST to Platelet Ratio Index, ULN: Upper Limit of the Normal Value/obere Grenze des altersabhängigen Referenzwertes, Platelet Count: Thrombozytenzahl, aus (46)

Abbildung 2: APRI-Formel

Das errechnete Ergebnis wird dann anhand von Cut-off-Werten einem Score-Wert zugeordnet (siehe Tabelle 2). Dieser Score basiert auf einer Studie von *Chun-Tao- Wai et al* (46).

Tabelle 2: APRI-Score

APRI-Score	Beschreibung	APRI
1	Fibrose unwahrscheinlich	< 0.5
2	Leberzirrhose unwahrscheinlich	0.5 - 1.0
3	keine zuverlässige Aussage	1.0 - 1.5
4	signifikante Fibrose	1.5 - 2.0
5	Leberzirrhose	> 2.0

1.5.2 Williams Score

Williams et al. entwickelten in einer Studie aus 1995 ein Ultraschall Scoring-System für die Leber. Anhand sonographischer Leberauffälligkeiten wird die Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden Lebererkrankung bei Patienten mit CF direkt eingeschätzt. Dieser Score hat auch in weiteren Studien Anwendung gefunden (47).

Das Patientenkollektiv wird in folgende drei Gruppen eingeteilt:

- NLD - No Liver Disease/ keine Lebererkrankung
- LD - Liver Disease/ Lebererkrankung
- Cirrhosis/ Leberzirrhose

Die Einteilung erfolgt nach der Morphologie des Leberparenchyms, des Leberrandes und dem Hinweis auf eine periportale Fibrose. Die Punkte werden abhängig vom Ausprägungsgrad der erkennbaren Leberpathologie vergeben. Die Punkteskala reicht von 1-3, wobei 1 Punkt jeweils für einen unauffälligen Leberzustand und 3 Punkte für einen pathologischen Leberzustand stehen. In folgender Tabelle 3 sind die Punktevergabe sowie die zugehörigen drei Merkmalsbereiche aufgelistet, welche bei der Beurteilung besondere Berücksichtigung finden.

Tabelle 3: Williams-Score

Punkte	1	2	3
Merkmal			
Leberparenchym	Normal	grobkörnig	Inhomogen
Leberrand	Glatt	-	Knotig
Periportale Fibrose/Echogenität	keine	Moderat	schwer
Score (Summe der vergebenen Punkte)	3 (normal)	> 4 (Hepatopathie)	> 7 (Zirrhose)

1.6 Therapie der CFLD

Die Therapie der CFLD bei Kindern und Jugendlichen beschränkt sich weitestgehend auf die Einnahme von Ursodesoxycholsäure (Urso-Desoxy-Cholic-Acid, UDCA). Die Dihydroxygallensäure stellt ungefähr einen Anteil von 3% am Gesamtgallenpool des Menschen. Die UDCA wird oral appliziert, passiv im Dünndarm absorbiert und gelangt über den Portalkreislauf in die Leber, wo sie mit Glycin oder Taurin konjugiert und anschließend in die Galle sezerniert wird. Sie gelangt in den enterohepatischen Kreislauf und verdrängt die hepatotoxischen Gallensäuren. Insbesondere die choleretische Wirkung durch vermehrte

Einleitung

Sekretion von Bikarbonat und Wasser in die Gallengänge und die damit verbundene Verminderung der Cholestase wird der UDCA als positiv zugesprochen. Ein weiterer Mechanismus der UDCA ist ein stabilisierender Effekt auf die Membran der Hepatozyten, welche durch die sauren Gallensäuren angegriffen wird (6) (16).

Neben der UDCA-Einnahme sollte bei jedem Patienten eine ständige Kontrolle der Ernährungssituation erfolgen. Die Steatosis hepatis wird in Zusammenhang mit Unterernährung und Malnutrition gebracht, kann aber auch bei Patienten mit gutem Ernährungszustand auftreten. Eine gute Ernährungssituation beinhaltet, dass die betreuenden Ärzte bei den Patienten auf eine richtige Dosierung der zu substituierenden Pankreasenzyme, auf eine ausreichende Protein- und Kalorienzufuhr und auf die Aufnahme an essentiellen Fettsäuren achten (16). Zusätzlich sollte eine regelmäßige Evaluation auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus durchgeführt werden (48).

Eine Indikation zur Operation in Form einer Cholezystektomie ist gegeben, sofern Gallensteine oder eine Mikrogallenblase symptomatisch werden. Bei fortgeschrittener Leberzirrhose kommt die Behandlung mittels Transjugulärer-intrahepatischer-portosystemischer-Shunt (TIPS) oder einer Lebertransplantation (LTX) als Ultima Ratio zu tragen (20).

1.7 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, das nichtinvasive ARFI-Verfahren im Hinblick auf den klinischen Einsatz in der CFLD-Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen zu untersuchen.

Es wurde primär der Frage nachgegangen, ob mittels ARFI-Elastographie der Leber eine Differenzierung zwischen Patienten mit CF und lebergesunden Kontrollprobanden möglich ist und ob sich eine Messposition hierfür besonders eignet.

Im Hinblick auf eine organbezogene unterschiedliche Entwicklung der CFLD wurde zum einen auf Unterschiede zwischen den einzelnen Messpositionen innerhalb der jeweiligen Gruppe (CF oder Gesund), zum anderen auf Unterschiede der Messpositionen zwischen den Probandengruppen (CF und Gesund) hin untersucht.

Darüber hinaus wurde evaluiert, ob eine Graduierung der Schweregrade der CFLD in Form von Grenzwertbestimmungen anhand der ARFI-Elastographie möglich ist. Zudem fand eine Testung auf eine Korrelation der ARFI-Werte mit bereits etablierten klinischen Scores der CFLD-Diagnostik statt.

Das Alter, das Geschlecht und eine UDCA-Therapie wurden auf ihren potentiellen Einfluss einer CFLD-Entwicklung untersucht.

Unter dem Gesichtspunkt einer zeitlichen Gewebsveränderung im Rahmen der Erkrankung oder einer Therapie wurde das ARFI-Verfahren auf den Einsatz als Verlaufsparemeter hin untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Von Seiten der Ethik-Kommission der Universität Würzburg gab es keine Einwände gegen die Durchführung der für diese Arbeit angesetzten Untersuchungen.

2.2 Datenermittlung

Die Datenermittlung erfolgte retrospektiv über die im Klinikinformationssystem SAP (Systeme, Anwendungen und Produkte; Softwarehersteller, Walldorf, Deutschland) des Universitätsklinikums gespeicherten Patientenakten. Es konnte auf digitale Arztbriefe, Sonographie- und Laborbefunde zurückgegriffen und die für diese Studie bedeutsamen Parameter zusammengetragen werden.

Die radiologischen Untersuchungen, welche die Sonographie der Leber, Pfortader-Dopplermessungen, sowie ARFI-Messungen der Leber umfassen, waren im PACS (Picture Archiving and Communication System) hinterlegt und zur visuellen Auswertung verfügbar.

Unter Zuhilfenahme von Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft® Corporation, Redmond, Washington, USA) konnten alle für diese Studie relevanten Daten in einer pseudonymisierten Datenbank zusammengetragen, sowie Abbildungen und Tabellen erstellt werden.

2.3 Erfasste Parameter

Aus den Bilddaten der Sonographieuntersuchungen wurden Größenmesswerte der Leber abgelesen und notiert. Diese umfassten die Längenangaben in der Sternallinie (STL) und in der vorderen Axillarlinie (VAL) sowie das maximale Flussvolumen in der Vena portae (Q_{max}).

Den elektronischen Akten des Patientenkollektivs wurden weitere demographische Daten (Alter zum Untersuchungszeitpunkt, Geschlecht), klinische Daten (Therapie mit Ursodesoxycholsäure (UDCA)), Diagnosen (Pankreasinsuffizienz, Zustand nach Mekoniumileus) sowie laborchemische Parameter (Bilirubin, GOT, GTP, γ -GT, AP, Thrombozytenzahl) entnommen (siehe Tabelle 4).

Material und Methoden

Tabelle 4: Erfasste Parameter

Patienten- und Kontrollprobandenbezogene Daten

Daten zur Person	Geschlecht Alter zum Untersuchungszeitpunkt (Monate, Jahre) Z.n. Mekoniumileus UDCA-Therapie (Beginn, Dosis, Dosisveränderungen) Pankreasinsuffizienz
Untersuchung	
Sonographie	Datum der Sonographieuntersuchung* VAL (cm) STL (cm) Q _{max} (l/min)
Labor	Datum der Laboruntersuchung** GOT (U/l) GPT (U/l) γ-GT (U/l) AP (U/l) Bilirubin (mg/dl) Thrombozyten (Tausend/μl)
ARFI	Segmentmessungen (m/s)*** Segmente II/III Tiefenmessung (cm) II/III Segmente V/VI Tiefenmessung (cm) V/VI Segmente VII/VIII Tiefenmessung (cm) VII/VIII Segmente transkostal VII/VIII Tiefenmessung (cm) TC-VII/VIII

Z.n.: Zustand nach, UDCA: Urso-Desoxy-Cholic-Acid, VAL: Längenmessung in der vordere Axillarlinie, STL: Längenmessung in der Sternallinie, Q_{max}: maximales Flussvolumen, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transferase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transferase, γ-GT: Gamma-Glutamyl-Transferase, AP: Alkalische Phosphatase, S: Segmente, TC: transkostal

* entspricht dem Datum der ARFI-Untersuchung

** Datum mit zeitlich geringstem Abstand zur ARFI-Untersuchung

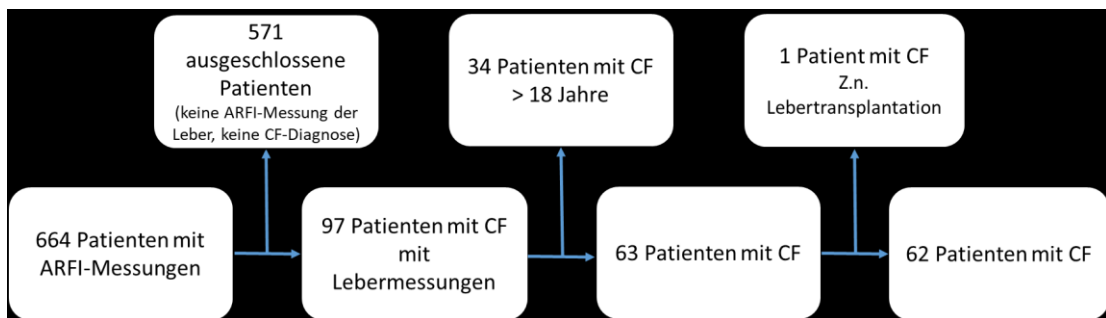
*** jeweils mehrere Messungen pro Segment (Messung 1, Messung 2, Messung 3, ...)

2.4 Patienten & Kontrollprobanden

Patienten

Der Zeitraum, in dem die Durchführung der sonographischen Untersuchungen stattfand, erstreckte sich vom 18.03.2010 bis zum 04.12.2014. Einschlusskriterien waren eine CF-Erkrankung, die Behandlung in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg, vorliegende ARFI-Messungen der Leber im genannten Zeitraum und ein Alter unter 18 Jahren. Als Ausschlusskriterium war ein Zustand nach Lebertransplantation definiert worden.

Primär wurden 664 Patienten mit insgesamt $n=1070$ ARFI-Messungen im klinikinternen Datensystem aufgezeigt und daraufhin auf die Einschlusskriterien hin untersucht. Es konnten 567 Patienten ausgeschlossen werden, bei denen entweder keine CF-Diagnose vorlag ($n=564$) oder ein anderes Organ mittels ARFI-Elastographie untersucht wurde ($n=3$). Entsprechend wurden von den 97 Patienten mit CF 34 Patienten bei vorliegendem Alter über 18 Jahre und ein Patient mit Z. n. Lebertransplantation ausgeschlossen. Insgesamt konnten somit Daten von 62 Kindern und Jugendlichen verwendet werden (siehe Abbildung 3).



CF: Cystische Fibrose, Z. n.: Zustand nach

Abbildung 3: Flussdiagramm: Patientenkollektiv

Kontrollprobanden

Das Kollektiv der Kontrollprobanden bestand aus 19 lebergesunden Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, die im Rahmen einer klinikinternen Vorstudie als Kontrollgruppe dienten. Aufgrund unvollständiger Datensätze mussten 2 Kontrollprobanden von den ursprünglich 21 ausgeschlossen werden. Die Kontrollprobanden wurden einmalig mit der ARFI-Methode im Universitätsklinikum Würzburg untersucht. Es kamen jeweils 5 ARFI-Messpositionen (Segmente II, III, V/VI, VII/VIII, TC-VII/VIII) zur Anwendung.

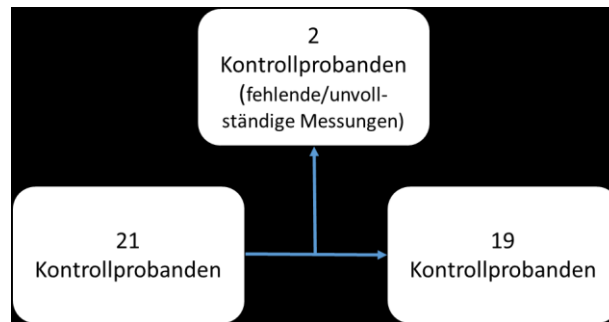


Abbildung 4: Flussdiagramm: Kontrollprobandenkollektiv

2.5 Alterskategorien

Zur Analyse des Alters als Einflussfaktor wurden die Patienten und Kontrollprobanden in vier Alterskategorien eingeteilt.

- 1) 0-2 Jahre: Säugling, Kleinkind
- 2) 3-6 Jahre: Vorschulkind
- 3) 7-12 Jahre: Schulkind
- 4) 13-18 Jahre: Jugendlicher

2.6 Diagnostik der CFLD

2.6.1 Laborparameter

Anhand des Labordatenprogrammes der Universitätsklinik Würzburg konnten retrospektiv Laborparameter und jeweilige Referenzwerte gesichtet und eine Auflistung generiert werden (Anhang Tabelle 18). Es wurden jeweils die zum Untersuchungszeitpunkt zeitlich nächstgelegenen Laborparameter verwendet. Anhand der Auflistung wurden Laborwertveränderungen in Form einer Erhöhung (ja/nein) über den altersabhängigen Normalwert vermerkt.

Folgende Parameter wurden in dieser Arbeit berücksichtigt: Bilirubin, GOT, GPT, γ -GT und AP und die Thrombozytenzahl pro μl .

2.6.2 Sonographie

Die Patienten mit CF sind zum Teil in ein bis vier monatigem Abstand in der Mukoviszidose-Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg vorstellig. Mindestens einmal pro Jahr ist eine Oberbauchsonographie im Rahmen der Routineuntersuchung vorgesehen.

Die in dieser Arbeit verwerteten Sonographieuntersuchungen wurden in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Würzburg anhand eines Ultraschallgeräts (Siemens Acuson S2000, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt und von dem jeweiligen durchführenden Kinderarzt beurteilt.

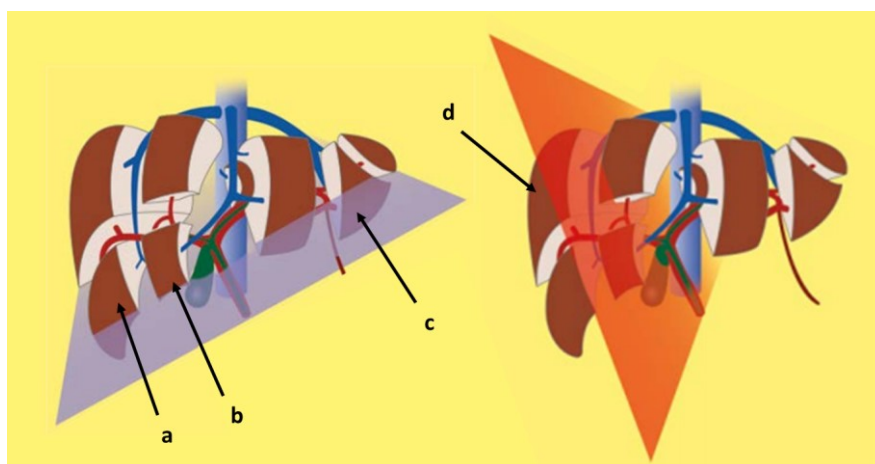
Neben den Standardschnitten im B-Bild-Modus wurden folgende Standardmessungen registriert und für diese Studie ausgewertet: Längenmessung in der Sternallinie (STL), Längenmessung in der vorderen Axillarlinie (VAL), sowie Durchführung einer farbkodierten Dopplermessung zur Berechnung des Flussvolumens (Q_{\max}) der Pfortader.

Die für diese Studie relevante Beurteilung der Parenchymschaffenheit der Leber und Einteilung in ein klinisches Scoring-System (Williams-Score) erfolgte retrospektiv anhand der B-Bilder und wurde von einem erfahrenen Radiologen der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt. Eine genaue Beschreibung der Einteilungskriterien erfolgt unter 2.8.2.

2.7 Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) -Elastographie

Seit 2010 wird das ARFI-Messverfahren standardmäßig in der jährlichen Routineuntersuchung der Patienten mit CF der Universitätsklinikum Würzburg durchgeführt.

Für die Durchführung der ARFI-Messungen wurden die Patienten auf dem Rücken gelagert und die Arme seitlich neben dem Rumpf platziert. Standardisierte Messungen erfolgten in den Lebersegmenten II/III, V/VI, VII/VIII in subkostaler/transversaler Schnittebene und in Segmenten VII/VIII in transkostaler Schnittebene. In Abbildung 5 sind die verschiedenen Schnittebenen anhand einer Skizze veranschaulicht.



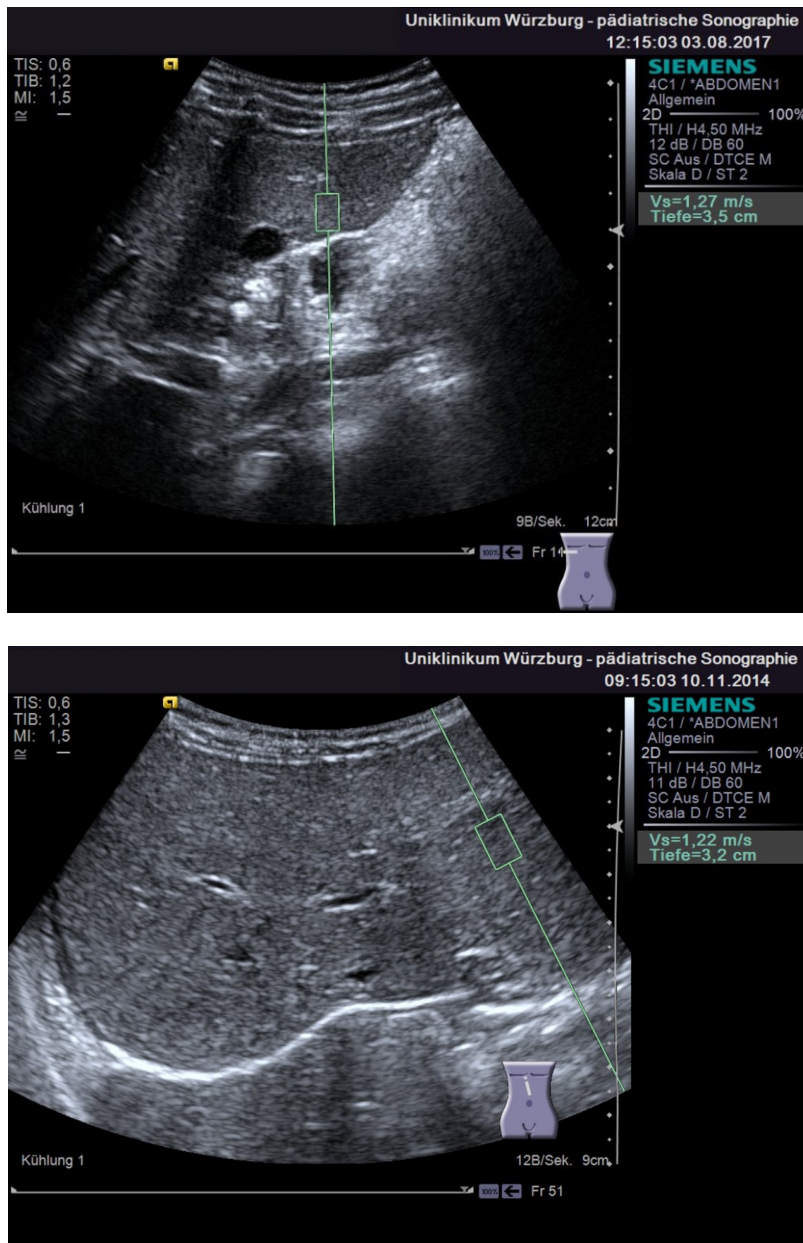
Interkostal- und Subkostalschnitt der Leber, a) subkostaler Transversalschnitt der Segmente VII/VIII, b) subkostaler Transversalschnitt der Segmente V/VI, c) subkostaler Transversalschnitt der Segmente II/III, d) transkostaler Schnitt der Segmente VII/VIII

modifiziert nach „Segmenteinteilung der Leber“, Poster von Dr. J.-C. Kämmer, Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie, Kardiologie, Diabetologie und Geriatrie, Vivantes-Klinikum Berlin-Kaulsdorf, 2019, mit freundlicher Genehmigung von Dr. Falk Pharma GmbH

Abbildung 5: Schemazeichnung: Schnittebenen der Leber

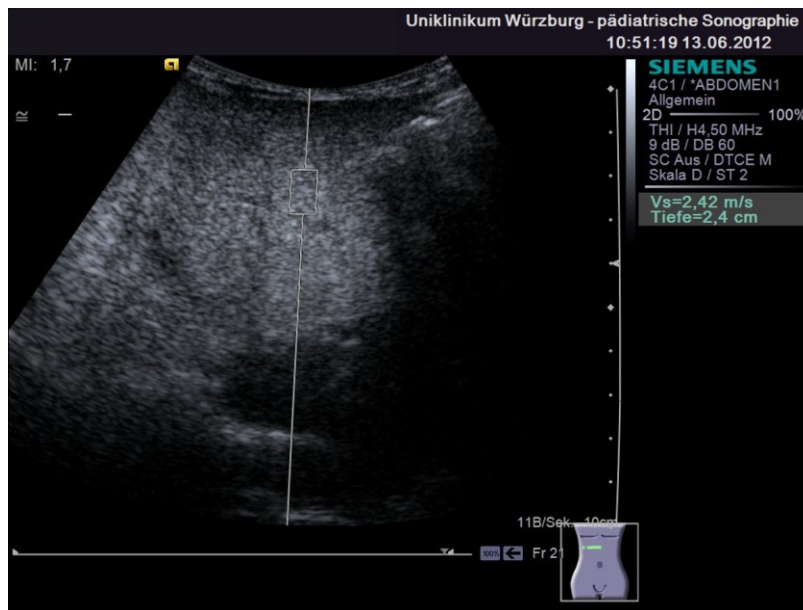
Material und Methoden

Die Schallkopfpositionierung erfolgte unter optischer Kontrolle durch das B-Bild. Somit war es möglich, ein Areal frei von Gefäßen und Gallengängen zu identifizieren und das Messfeld am gewünschten Ort zu platzieren (Region of interest, ROI). Nach einer Messung wurden die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Scherwellen (m/s) sowie die Tiefe des Messareals (cm) am Bildschirm angezeigt und dokumentiert. Die Messung wurde wenn möglich während eines Atemstopps durchgeführt. Insgesamt dauerte die Untersuchung pro Segment weniger als eine Minute bei jeweils 3-4 Messungen.



Sonographie-Bildausschnitt und ARFI-Messung der Leber eines Patienten mit CFLD des UKW's

Abbildung 6: Bildschirmausschnitt: Echtzeitaufnahme B-Bild und ARFI-Messwert



Sonographie-Bildausschnitt und ARFI-Messung der Leber eines Patienten mit CFLD des UKW's

Abbildung 7: Bildschirmausschnitt: Echtzeitaufnahme B-Bild und ARFI-Messwert

Es lagen pro Patient zu jeder Messposition 3-4 ARFI-Messwerte vor. Zur statistischen Auswertung der ARFI-Ergebnisse wurde in einem ersten Schritt der Mittelwert mit zugehöriger Standardabweichung berechnet. Der Mittelwert für die rechte Leber setzt sich aus den Mittelwerten der Segmente V/VI und VII/VIII in subkostaler Messung zusammen. Der Mittelwert für die linke Leber entspricht dem Mittelwert der Segmentmessungen II/III. Aus dem Bildarchivierungsprogramm (PACS) der Universität Würzburg wurden alle ARFI-Messungen eines Patienten im definierten Erhebungszeitraum erfasst. Es lagen bei mehreren Patienten ARFI-Bilder in halb-/ganzjährigen Abständen vor. Die Werte der verschiedenen Verlaufskontrollen sind in tabellarischer Form in Microsoft Office Excel 2013 fortlaufend gekennzeichnet worden (A-G). Der Untersuchungszeitpunkt A ist als die erste registrierte Ultraschalluntersuchung eines Patienten im o.g. Zeitfenster definiert worden.

2.8 Leberfibrose-Scores

Zur Beurteilung des Grades einer Leberfibrose wurde anhand der retrospektiv erhobenen Daten dieser Studie der jeweilige APRI-Score und der Williams-Score ermittelt.

2.8.1 APRI-Score

Laut der APRI-Formel (Abbildung 2) wurde der APRI-Wert für jeden Patienten berechnet und anhand von Cut-off-Werten einem Score zugeteilt (Tabelle 2) (46).

2.8.2 Williams-Score

Wie bereits in Kapitel 0 beschrieben, erfolgte die Bestimmung des Williams-Scores anhand der B-Bilder der Abdomensonographie. Drei charakteristische Merkmalsbereiche wie die Morphologie des Leberparenchyms, der Leberrand sowie das Vorkommen einer periportalen Fibrose wurden dazu beurteilt. Die Punkteskala reicht für jedes Merkmal von 1 (unauffälliger Befund) bis 3 (pathologischer Befund). Für eine gesunde Leber (No liver disease, NLD) ergibt sich somit ein Minimalwert von 3 Punkten, für errechnete Werte zwischen 4-7 Punkten wird eine Leberpathologie angenommen (Liver disease, LD) und bei einem Wert von 8-9 Punkten werden die Patienten der Kategorie Zirrhose zugeteilt (47).

Das Patientenkollektiv konnte somit wie folgt in drei Gruppen eingeteilt werden.

- 1 – NLD-No liver disease/ keine Lebererkrankung
- 2 – LD-Liver Disease/ Lebererkrankung
- 3 – Cirrhosis/ Leberzirrhose

Aufgrund einer stark ungleichen Gruppenverteilung in dieser Arbeit wurden die Patienten der Gruppe 2- LD nochmals unterteilt. Hierfür wurde eine weitere Variable miteinbezogen, die folgende Laborwertveränderungen außerhalb des altersabhängigen Referenzwertes beinhaltete: GOT, GPT, γ -GT, AP, Bilirubin, Thrombozytenzahl (siehe Kapitel 6 Anhang Tabelle 18, für altersabhängige Referenzwerte der jeweiligen Laborparameter). Es konnten lediglich Laborwerterhöhungen gemessen werden. Die Patienten, die demnach neben der Leberpathologie, entsprechend einem Williams-Score zwischen 4-7, zusätzlich Laborwerterhöhungen aufwiesen, bildeten die neue Gruppe Williams 3- LD+ Labor erhöht. In folgender Tabelle 5 sind der errechnete Score-Wert, die ursprüngliche Einteilung in die Williams-Gruppe und die modifizierte Gruppeneinteilung, wie sie in dieser Arbeit Anwendung gefunden hat, zusammengefasst:

Tabelle 5: Modifizierte Williams-Einteilung

ursprünglicher Score-Wert	ursprüngliche Williams-Gruppen	Gruppeneinteilung in dieser Arbeit
3	1- NLD	1- NLD
4-7	2- LD	2- LD
4-7	2- LD	3- LD + Labor erhöht
8-9	3- Zirrhose	4- Zirrhose

LD: Liver Disease, NLD: No Liver-Disease

2.9 Statistische Verfahren

Die deskriptive Datenanalyse und statistische Auswertung erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences; IBM SPSS-Statistics inc., Chicago, Illinois, USA).

Als statistisch signifikant wurde in dieser Arbeit gewertet, wenn die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler erster Ordnung unter 5% lag ($p < 0,05$).

Die Ergebnisse sind –soweit nicht anders gekennzeichnet– in Form von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (\pm SD) angeben.

Bei nicht-normalverteilten Daten wird zusätzlich der Median (M) mit dazugehörigem Interquartilbereich (Interquartil range, IQR 25. Perzentile – IQR 75. Perzentile) angegeben.

Statistische Testverfahren

Eine Testung auf Normalverteilung der Daten fand mit dem Shapiro-Wilk-Test statt.

Bei nicht-normalverteilten Daten fanden nicht-parametrische Testverfahren wie der Mann-Whitney-U Test für unabhängige Stichproben bzw. der Kruskal-Wallis-Test für k-unabhängige Stichproben statt. Zur Berechnung abhängiger Stichproben fand der Wilcoxon-Test bzw. der Friedmann-Test für k-abhängige Stichproben Anwendung.

Um einen Vergleich der Mittelwerte mit einem Referenzwert der Literatur durchführen zu können, wurde der t-Test als parametrisches Testverfahren genutzt. Bei der Durchführung des t-Tests wurde bei einer Stichprobengröße $n > 30$ eine Normalverteilung angenommen.

Korrelationen

Korrelationen wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho beurteilt. Eine Berechnung fand zwischen folgenden Variablen statt: zwischen den diagnostischen Testverfahren (APRI-Score, William-Score) und dem Einflussfaktor „Alter“, den

diagnostischen Testverfahren untereinander (APRI-Werte mit Williams-Werte, ARFI-Werte mit Williams-Werte, APRI-Werte mit ARFI-Werte), sowie zwischen den ARFI-Werten und den jeweiligen Laborwerten (ARFI-Werte mit GOT/GPT/ γ -GT/AP/Bilirubin/Thrombozytenzahl) und ARFI-Werte mit dem portalen Flussvolumen (ARFI-Werte mit Qmax). Zudem wurden sonographische Messwerte untereinander auf Korrelation hin untersucht (VAL mit Qmax).

Zur Berechnung der Abhängigkeit des Faktors Alter wurde die verhältnisskalierte Variable „Alter“ benutzt.

Die Testung auf einen Zusammenhang zwischen zwei kategorialen Variablen, in diesem Falle das Geschlecht und die Williams-Gruppe, wurde mit dem exakten Test nach Fisher durchgeführt (49).

Longitudinalvergleich

Die Entwicklung der ARFI-Messwerte im Zeitverlauf wurde deskriptiv betrachtet. Dazu wurden die Messwerte einzelner Patienten zu den Untersuchungszeitpunkten A-G verwendet. Zur graphischen Darstellung dieser Werte über vier Jahre, wurde das Datenanalyseprogramm Excel 2013 (Microsoft® Corporation, Redmond, Washington) genutzt.

Cut-off-Werte

Anhand der Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC) wurden für verschiedene Parameter die Sensitivität und Spezifität gegeneinander aufgetragen und der optimale Cut-off Wert anhand des Youden-Index definiert. Unter Verwendung von dem Statistikprogramm SPSS 23.0 wurden die Kurven graphisch zur Darstellung gebracht. Dies fand unter Berücksichtigung des besten Verhältnisses von Sensitivität und Spezifität statt. Die Trennschärfe eines Parameters zwischen den beiden Gruppen (krank/gesund) zeigt sich in dieser graphischen Darstellung durch ein starkes Abweichen der Kurve von einer diagonal ausgerichteten Geraden. Die Trennschärfe wurde für das ARFI-Verfahren in der Messposition TC-VII/VIII ermittelt.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten & Kontrollprobanden

Patienten

Aus den Patientenakten eines jeden Patienten konnten Informationen zum Krankheitsverlauf entnommen werden: 10 Patienten wiesen einen Zustand nach Mekoniumileus (MI) auf. Eine exokrine Pankreasinsuffizienz lag bei 58 Patienten zum Aufnahmezeitpunkt vor oder entwickelte sich während des Beobachtungszeitraumes. Über die Hälfte der Patienten ($n=34$) erhielten zum Aufnahmezeitpunkt eine UDCA-Therapie (Ursodesoxycholsäure), welche mindestens ein Jahr vor Beginn des Beobachtungszeitraumes initiiert wurde.

Von den 62 Patienten mit CF waren 29 weiblichen und 33 Patienten männlichen Geschlechts. In Tabelle 6 sind patientenbezogene Daten und Messwerte aufgelistet.

Tabelle 6: Patientenbezogene Daten

Patientenbezogene Daten	alle Patienten mit CF
<i>n</i>	62
Geschlecht m - w	33 - 29
Z.n. Mekoniumileus	10
Pankreasinsuffizienz	58
UDCA-Therapie	34

n: Anzahl, m-w: männlich-weiblich, Z.n.: Zustand nach, UDCA: Urso-Desoxy-Cholic-Acid

Insgesamt wurden $n=1461$ ARFI-Messungen im definierten Beobachtungszeitraum bei den Patienten mit CF durchgeführt. Den Aufnahmezeitpunkt (Untersuchungszeitpunkt A) aller Patienten betrachtend, sind insgesamt $n=422$ Messungen registriert worden.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 8,47 ($\pm 5,8$) Jahre bei einer Altersspanne von 4 Monaten bis 18 Jahren. Den kleinsten Anteil mit jeweils 16 Patienten machten die Alterskategorien 1 - „Säugling, Kleinkind“ und 2 - „Vorschulkind“ aus. Den größten Anteil mit 20 Patienten stellte die Alterskategorie 4 - „Jugendlicher“. Die Verteilung in den Alterskategorien ist für die Patienten mit CF und die Kontrollprobanden in Abbildung 8 graphisch veranschaulicht und in nachfolgender Tabelle 7 aufgelistet.

Ergebnisse

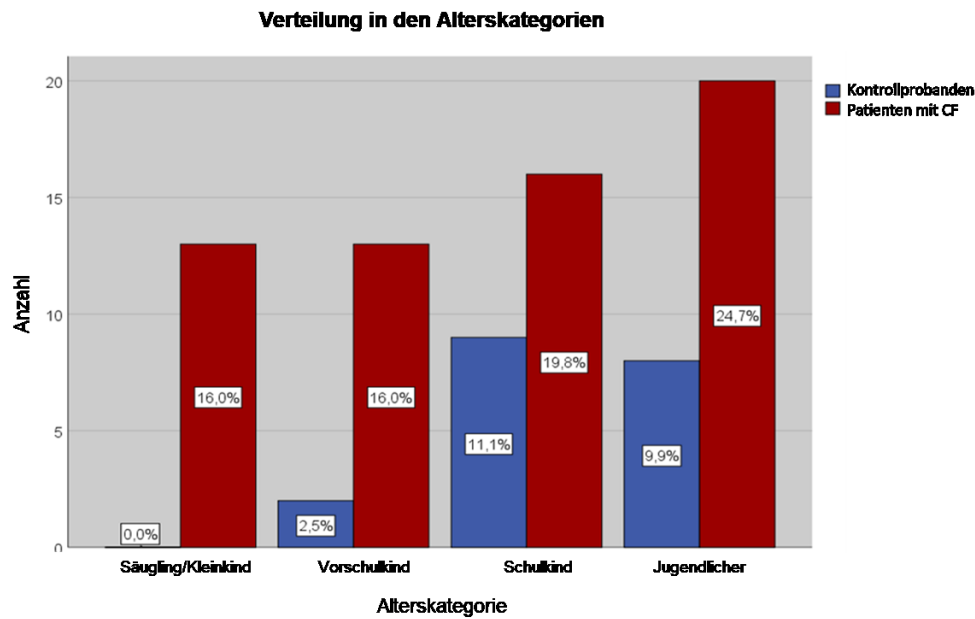


Abbildung 8: Säulendiagramm: Verteilung der Patienten und Kontrollprobanden in den Alterskategorien

Kontrollprobanden

Insgesamt wurden $n=246$ ARFI-Messungen an 19 Kontrollprobanden durchgeführt. In einer klinikinternen Vorstudie sind ARFI-Messungen in den Segmenten II, III, V/VI, VII/VIII und TC-VII/VIII durchgeführt worden (50).

Das Durchschnittsalter der Kontrollprobanden dieser Studie betrug $11,48 (\pm 4,6)$ Jahre bei einer Altersspanne von 3 - 18 Jahren. Nach Einteilung in die Alterskategorien ergab sich folgende Verteilung: es waren keine Kontrollprobanden der Alterskategorie 1 – „Säugling, Kleinkind“ von 0 - 2 Jahren vorhanden. Den kleinsten Anteil machte die Alterskategorie 2 – „Kleinkind“ mit 2 Kontrollprobanden aus, der größte Anteil befand sich in der Alterskategorie 3 – „Schulkind“ mit insgesamt 9 Kontrollprobanden.

Tabelle 7: Verteilung der Patienten und Kontrollprobanden in den Alterskategorien

Alterskategorie	Kontrollprobanden	Patienten mit CF
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Säugling, Kleinkind: 0-2 Jahre	0 (0,0%)	13 (16,0%)
Vorschulkind: 3-6 Jahre	2 (2,5%)	13 (16,0%)
Schulkind: 7-12 Jahre	9 (11,1%)	16 (19,8%)
Jugendlicher: 13-18 Jahre	8 (9,9%)	20 (24,7%)

3.2 Labor

Im Mittel betrug die zeitliche Differenz bei den Patienten mit CF zwischen der Blutentnahme zur Gewinnung der Laborparameter und der ARFI-Untersuchung $8,20 \pm 45,7$ Tage (Minimum: -210 Tage, Maximum: 129 Tage). Bei 69,4% ($n=43$) der Patienten stimmten Untersuchungs- und Laborentnahmedatum überein.

Die ARFI-Daten der Kontrollprobanden wurden aus einer hausinternen Studie von *Wirth et al.* entnommen (50). Es lagen keine laborchemischen Daten der Kontrollprobanden vor.

3.2.1 Leberwerte

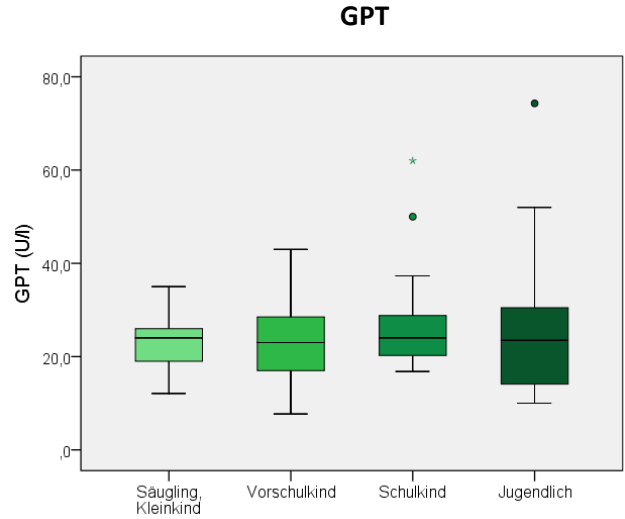
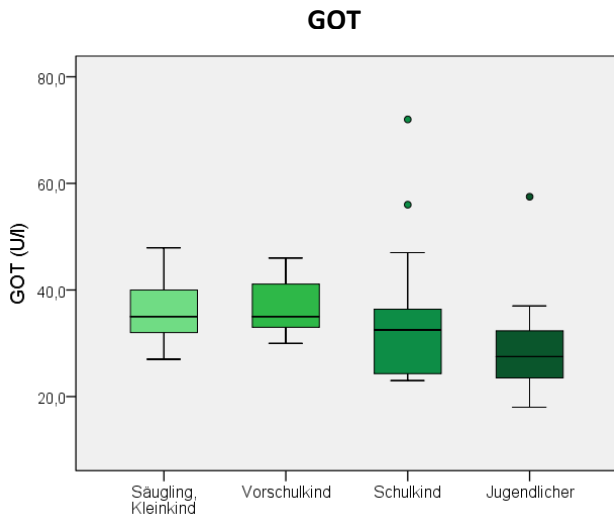
In nachfolgender Abbildung 9 sind die Laborwerte (GOT, GPT, γ -GT, AP) der Patienten in Form von Boxplot-Diagrammen aufgelistet. Der Bilirubin-Parameter konnte lediglich bei 46 von 62 Patienten aus der Patientenakte entnommen werden.

Eine tabellarische Auflistung aller Laborergebnisse und der Referenzwerte ist unter 6 Anhang in Tabelle 17 bzw. Tabelle 18 zu finden.

Zum Aufnahmezeitpunkt (Untersuchungszeitpunkt A) lagen bei 20 Patienten (32,3%) Laborwerterhöhungen vor. 42 Patienten (67,7%) hatten normwertige Laborbefunde. Im Falle einer Laborwerterhöhung war bei 16 Patienten nur ein singulärer Parameter betroffen. Bei weiteren vier Patienten war jeweils mehr als ein erhöhter Parameter nachzuweisen. Die Häufigkeit der erhöhten Laborparameter in absteigender Reihenfolge stellt sich wie folgt dar: AP > GPT > γ -GT > GOT.

Keiner der Patienten wies Leberwerte unterhalb des jeweiligen altersentsprechenden Referenzbereiches auf. Es trat keine Hypo-/ oder Hyperbilirubinämie auf. Eine Thrombozytopenie, definiert als Thrombozyten $<150 (10^9/l)$, konnte nicht festgestellt werden. Bei vier Patienten lag eine Thrombozytose mit einer Thrombozytenzahl $>450 (10^9/l)$ vor.

Ergebnisse

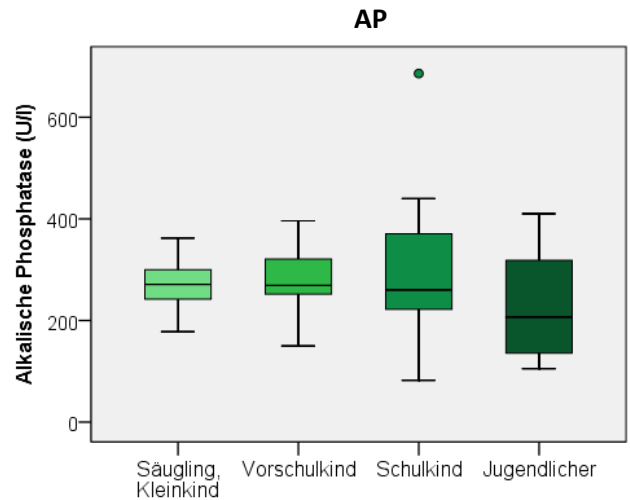
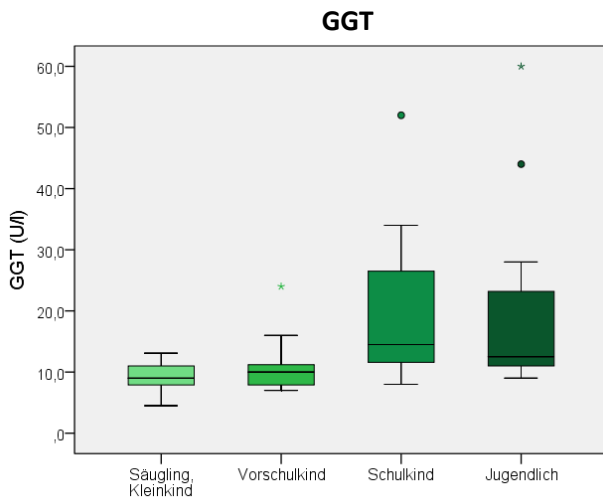


Referenzwerte der GOT in U/l

Säugling, Kleinkind	18-92
Vorschulkind	17-53
Schulkind	w: 15-50, m: 12-51
Jugendlicher	w: 17-49, m: 16-41

Referenzwerte der GPT in U/l

Säugling, Kleinkind	7-54
Vorschulkind	5-36
Schulkind	w: 7-45, m: 7-44
Jugendlicher	w: 8-45, m: 9-34



Referenzwerte der γ -GT in U/l

Säugling, Kleinkind	8-185, 1-3 J: 1-87
Vorschulkind	6-26
Schulkind	w: 5-31, m: 5-25
Jugendlicher	w: 4-41, m: 10-26

Referenzwerte der AP in U/l

Säugling, Kleinkind	122-469
Vorschulkind	142-335
Schulkind	129-417
Jugendlicher	w: 50-117, m: 82-331

GOT, GGT, GPT, AP in den jeweiligen Alterskategorien dargestellt, w: weiblich, m: männlich, Referenzwerte aus der Labordatenprogramm des Universitätsklinikums Würzburg

Abbildung 9: Boxplot-Diagramm: Leberwerte der Patienten in den Alterskategorien

3.2.2 APRI-Score

Die errechneten APRI-Werte, wie unter 2.8.1 beschrieben, betragen im Mittel $0,19 \pm 0,1$. Nach Einteilung der APRI-Werte in den APRI-Score ergab sich eine deutliche Verteilung der Patienten zugunsten von zwei der fünf Kategorien. Bei 60 Patienten (96,8 %) konnte laut des Scores eine Fibrose ausgeschlossen werden (Kategorie 1). Bei zwei Patienten war eine „Zirrhose unwahrscheinlich“ (Kategorie 2). Der APRI-Wertebereich lag somit zu 96,8 % unter 0,5 und zu 3,2 % zwischen 0,5 und 1,0. Die drei weiteren Kategorien 3 - „keine zuverlässige Aussage möglich“ (1,0-1,5), 4 - „signifikante Fibrose“ (1,5-2) und 5 - „Leberzirrhose“ (>2) waren im Patientenkollektiv dieser Arbeit nicht vertreten.

Tabelle 8: APRI-Score, Ergebnisse in dieser Arbeit

APRI-Score	Beschreibung	APRI	n	Prozent %
1	Fibrose unwahrscheinlich	< 0.5	60	96,8
2	Leberzirrhose unwahrscheinlich	0.5 - 1.0	2	3,2
3	keine zuverlässige Aussage	1.0 - 1.5	0	0
4	signifikante Fibrose	1.5 - 2.0	0	0
5	Leberzirrhose	> 2.0	0	0
	Gesamt		62	100

3.3 Sonographie

Unter 2.8.2 sind die Kriterien zur Einteilung in die Stadien des Williams-Score beschrieben. Alle an CFLD erkrankten Kinder und Jugendliche wurden anhand des Williams-Scores kategorisiert. Aufgrund einer stark ungleichen Verteilung der Patienten zugunsten der Gruppe 2- LD, wurde diese nochmals unterteilt. Patienten welche neben der Leberpathologie mit Punkten zwischen 4-7 zusätzlich Laborwerterhöhung aufwiesen, bildeten die Gruppe 3- LD+ Labor erhöht.

Die größte Gruppe mit 37 Patienten (59,7%) bildete weiterhin die Gruppe 2 – LD. Die kleinste Gruppe mit nur einem Patienten stellte die Zirrhose-Gruppe dar. Eine Veranschaulichung der Häufigkeiten ist im Tortendiagramm (Abbildung 10) vorgenommen worden.

Verteilung im Williams-Score

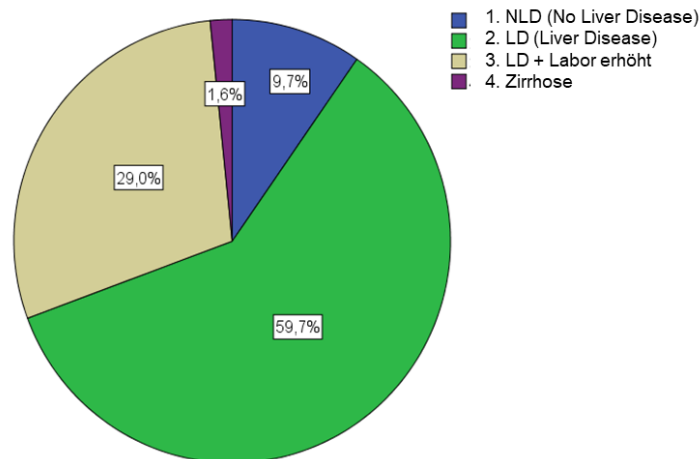


Abbildung 10: Tortendiagramm: Verteilung der Patienten mit CF, Williams-Score

3.4 Diagnostischer Verdacht auf CFLD

Anzeichen einer Leberbeteiligung konnte bei 56 der 62 Patienten mit CF in ihrer ersten Untersuchung in der Mukoviszidose-Ambulanz der Universitätsklinik Würzburg festgestellt werden. Eine Leberbeteiligung war entweder anhand klinisch-serologischer oder sonographischer Untersuchungen detektiert worden. Lediglich 6 Patienten hatten einen Normalbefund der Leber zum Aufnahmezeitpunkt.

Bei allen 56 (100%) auffälligen Patienten bestand ein pathologischer Sonographiebefund im Sinne einer CFLD. Alleiniges zielführendes Diagnostikum war bei 36 (64,3%) Patienten die Sonographie der Leber. Lediglich 20 (35,7%) der 56 Patienten wiesen diagnostische Auffälligkeiten in beiden Untersuchungsmethoden, in der sonographischen sowie in der klinisch-serologischen Untersuchung, auf. Demnach waren bei ihnen neben der pathologischen Sonographiebefunde zusätzlich Laborwertveränderungen in Form einer Leberenzymerrhöhung aufgefallen.

Keiner der Patienten war rein anhand der Labordiagnostik für eine CFLD auffällig geworden.

Das Flussdiagramm (Abbildung 11) veranschaulicht mittels welchem Diagnostikum die Patienten in der Mukoviszidose-Ambulanz in Würzburg primär für eine CFLD auffällig wurden (siehe auch Kreuztabelle Tabelle 20 im Anhang).

Ergebnisse

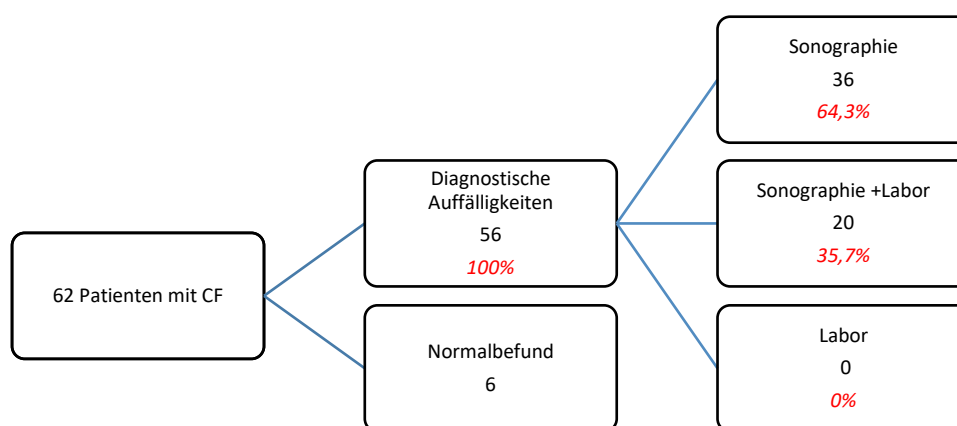


Abbildung 11: Flussdiagramm: Diagnostische Auffälligkeiten zum Aufnahmezeitpunkt

3.5 ARFI-Messungen

In Tabelle 9 sind die ARFI-Messwerte der Patienten mit CF und der Kontrollprobanden dargestellt. Die Ergebnisse der Scherwellengeschwindigkeit werden in (m/s) angegeben, die Varianz in (m/s)². Die durchschnittliche Messtiefe bei den Kontrollprobanden betrug 3,51 cm ±0,6, die der Patienten mit CF 3,67 cm ±0,9.

Tabelle 9: ARFI-Messwerte der Patienten und Kontrollprobanden

	Kontrollprobanden					Patienten mit CF				
	Segmente					Segmente				
	II/III	V/VI	VII/VIII	TC-VII/VIII	RLH	II/III	V/VI	VII/VIII	TC-VII/VIII	RLH
<i>n</i>	16	19	15	19	19	57	48	50	58	55
Mittelwert	1,56	1,45	1,43	1,20	1,40	1,57	1,37	1,47	1,44	1,41
Median	1,58	1,33	1,33	1,21	1,36	1,47	1,28	1,38	1,32	1,32
SD	0,66	0,49	0,51	0,20	0,37	0,47	0,45	0,41	0,43	0,36
Varianz	0,43	0,24	0,26	0,40	0,14	0,22	0,20	0,17	0,18	0,13
Minimum	0,48	0,73	0,87	0,90	0,73	1,05	0,68	0,77	0,95	0,89
Maximum	2,87	2,62	2,74	1,58	2,34	2,99	3,11	3,04	3,13	2,66
95% KI -OG	1,84	1,92	1,78	1,34	1,58	1,70	1,50	1,58	1,55	1,51
95% KI -UG	1,17	1,31	1,12	1,10	1,27	1,40	1,24	1,35	1,33	1,31
IQB - 25. Perzentile	0,99	1,06	1,04	1,06	1,19	1,27	1,07	1,26	1,18	1,20
IQB - 75. Perzentile	1,97	1,65	1,78	1,32	1,67	1,69	1,52	1,54	1,49	1,47

Einheiten in m/s, Varianz in (m/s)², TC: transkostaler Segmentschnitt, RLH: rechte Leberhälfte, n: Anzahl, SD: Standard Deviation/Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, OG: Obergrenze, UG: Untergrenze, IQR- Interquartilbereich 25./75. Perzentile

3.5.1 Differenzierung zwischen Patienten mit CF und Kontrollprobanden

Im Rahmen dieser Studie sollte untersucht werden, ob die ARFI-Elastographie eine Differenzierung zwischen Kranken und Gesunden erlaubt.

Die Nullhypothese dazu lautete:

H_0 : ARFI-Messung der Patienten mit CF = ARFI-Messung der Kontrollprobanden

Eine erste deskriptive Betrachtung der ARFI-Messwerte war mittels Boxplot erfolgt, dargestellt in Abbildung 11. Es war klar zu erkennen, dass vor allem in der Patienten-Gruppe viele Extremwerte, in Form von Kreisen oder Sternchen, im hohen Wertebereich vorkamen. Der Medianwert ist als schwarzer Balken in der Box erkenntlich. Die Länge der Box (Interquartilbereich) gibt den Bereich an, in dem 50% der Daten liegen. Er ist somit ein Maß für die Streuung (49). Deutlich zu sehen war eine geringere Streuung der Messwerte in den Segmenten TC-VII/VIII bei den Kontrollprobanden. Bei den Patienten mit CF galt dies für die Segmente VII/VIII und TC-VII/VIII.

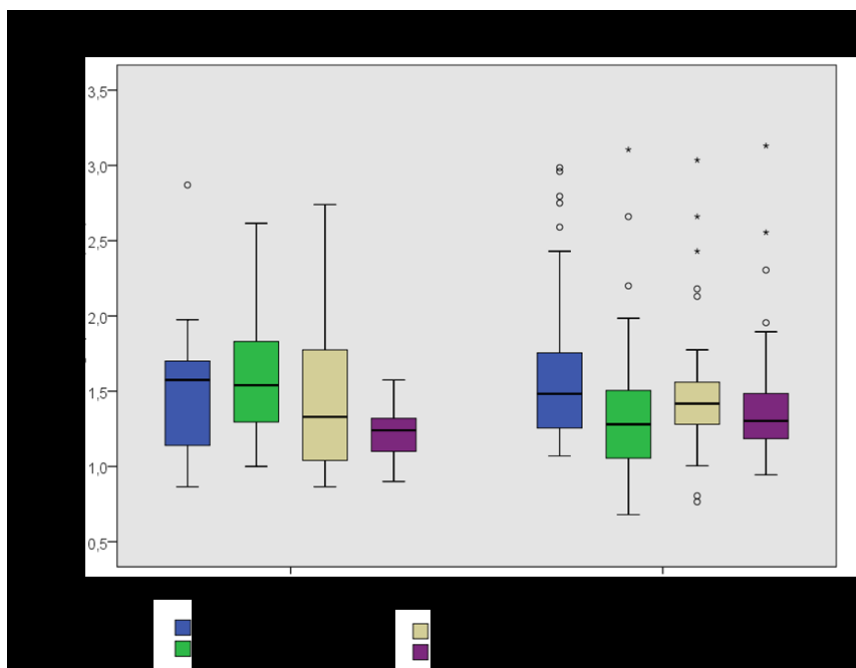


Abbildung 12: Boxplot-Diagramm: ARFI-Messwerte der Patienten mit CF und der Kontrollprobanden

Dieser Eindruck ließ sich bei separater Betrachtung der Messwerte in den Alterskategorien, in Abbildung 13 dargestellt, erneut beobachten. Die transkostale Messung in Segment TC-VII/VIII wies in allen Alterskategorien den geringsten Interquartilbereich und damit die geringste Streubreite auf.

Ergebnisse

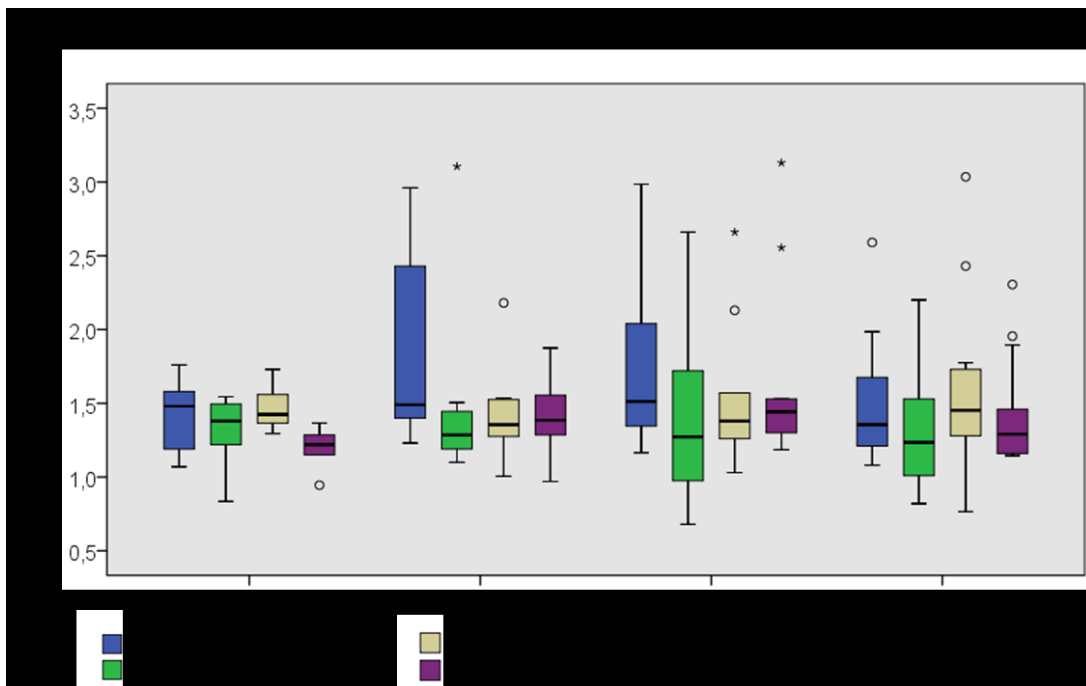


Abbildung 13: Boxplot-Diagramm: ARFI-Messwerte der Patienten mit CF in den Alterskategorien

Der Medianwert bei den Kontrollprobanden in den Segmenten TC-VII/VIII lag bei 1,21 m/s (1,06-1,32), bei den Patienten mit CF bei 1,32 m/s (1,18-1,49). Die Mittelwerte lagen für die Segmente TC-VII/VIII bei den Kontrollprobanden bei $1,20 \pm 0,2$ m/s, bei den Patienten mit CF bei $1,44 \pm 0,4$ m/s (Tabelle 9).

Beim Vergleich der Segmentmessungen war zu erkennen, dass die Ergebnisse der Patienten im Mittel über denen der Kontrollprobanden lagen. Eine Ausnahme stellten lediglich die Segmente V/VI dar. Hier lagen die Mittelwerte der Kontrollprobanden um 0,10 m/s höher als bei den Patienten.

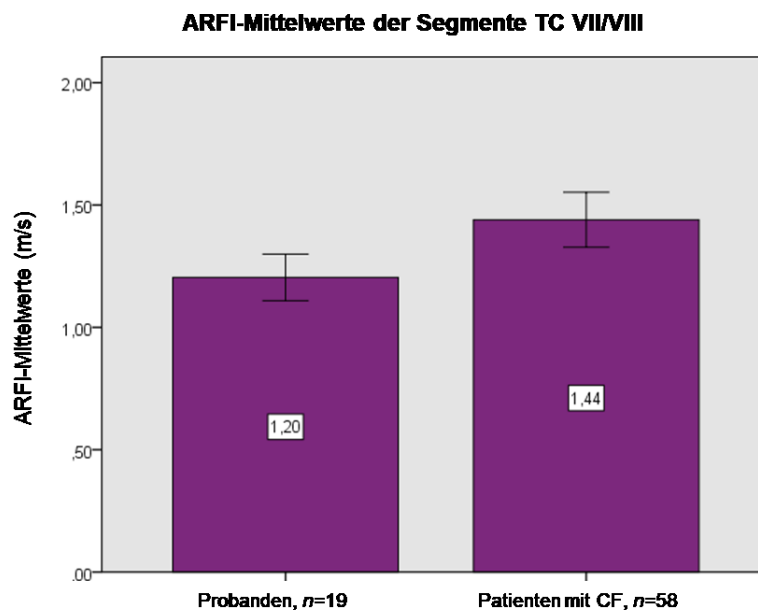
Ob Patienten mit CF auch statistisch signifikant höhere ARFI-Werte aufweisen, wurde mit entsprechenden Verfahren untersucht.

Hierfür wurden die Daten mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht, wovon nur die Messungen der Segmente II/III, VII/VIII und TC-VII/VIII der lebergesunden Kontrollprobandengruppe ($n=13$) eine Normalverteilung aufwiesen. Infolgedessen wurde für die weiteren statistischen Untersuchungen von einer nicht-parametrisch verteilten Population für die Patientengruppe ausgegangen.

Der eingesetzte Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben lieferte folgendes Testergebnis: Es lässt sich zwischen den Gruppen „CF“ und „Proband“ kein signifikanter

Ergebnisse

Unterschied für den gemittelten Messwert aller Segmente in allen Messpositionen errechnen ($p=0,89$). Ebenfalls ohne signifikante Unterschiede zeigten sich die folgenden Messpositionen II/III, V/VI, VII/VIII, RLH. Allein in Messposition TC-VII/VIII lag ein Unterschied zwischen Kontrollprobanden und Patienten vor. Der p-Wert betrug $< 0,05$ ($p=0,012$) und war in diesem Sinne als signifikant zu werten (siehe Abbildung 14).



Fehlerbalken 95% Konfidenzintervall, $p=0,012$

Abbildung 14: Balkendiagramm: ARFI-Mittelwerte der Segmente TC-VII/VIII

Wie bereits in der deskriptiven Statistik beschrieben wurde, wies die transkostale Messung in den Segmenten VII/VIII die geringste Streubreite auf und bot zusätzlich die beste Trennschärfe hinsichtlich des Leberparenchymstatus zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Anhand der statistischen Testergebnisse konnte diese Beobachtung bestätigt werden. Die Nullhypothese H_0 : ARFI-Messung der Patienten mit CF = ARFI-Messung der Kontrollprobanden, konnte für die Messposition TC-VII/VIII verworfen werden ($p=0,012$). Eine Differenzierung zwischen den beiden Gruppen krank/gesund war im untersuchten Kollektiv anhand dieser Messposition möglich.

3.5.2 Rechte und linke Leberhälfte

Neben der Betrachtung der Segmente wurde in dieser Arbeit eine Aufteilung in rechte und linke Leberhälfte vorgenommen. In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der Leberhälften separat für Patienten und Kontrollprobanden aufgelistet.

Ergebnisse

Tabelle 10: ARFI-Messwerte der rechten und linken Leberhälfte

	Kontrollprobanden		Patienten mit CF	
	RLH	LLH	RLH	LLH
<i>n</i>	19	16	55	57
Mittelwert	1,40	1,56	1,41	1,57
SD	0,37	0,66	0,36	0,47
Median	1,36	1,58	1,32	1,47
Varianz	0,14	0,43	0,13	0,22
Minimum	0,73	0,48	0,89	1,05
Maximum	2,34	2,87	2,66	2,99
95% KI - OG	1,63	1,91	1,51	1,7
UG	1,20	1,21	1,31	1,44
IQR - 25. Perzentile	0,99	1,19	1,27	1,20
75. Perzentile	1,97	1,67	1,68	1,47

Einheiten in m/s, Varianz in (m/s)², RLH: rechte Leberhälfte, LLH: linke Leberhälfte, SD: Standard Deviation/Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, OG: Obergrenze, UG: Untergrenze, IQR: Interquartilbereich, 25./75. P: 25./75.-Perzentile

Ein Vergleich der Werte mit Ergebnissen aus aktuellen Studien ähnlicher Fragestellung (siehe *Matos, Trindade et al. 2014*) war somit möglich.

Die Nullhypothese hierzu lautet:

$$H_0 : \text{ARFI-Messungen rechte Leberhälfte} = \text{ARFI-Messungen linke Leberhälfte}$$

Wie sich die Verteilung der Mittelwerte der Leberhälften graphisch darstellte, erkennt man anhand des Boxplot in Abbildung 15. Deutlich zeigte sich, dass in beiden Gruppen die Streuung der Werte in der rechten Leber geringer als in der linken Leber ausfällt.

Insgesamt lagen die Werte bei den Patienten mit CF dichter zusammen als bei den Kontrollprobanden. (*Varianz*: Patienten: RLH: 0,13 (m/s)² und LLH: 0,22 (m/s)²; Kontrollprobanden: RLH: 0,14 (m/s)² und LLH: 0,43 (m/s)²). Hingegen waren bei den Patienten mit CF erneut viele Extremwerte über der Obergrenze des 95%-igen Konfidenzintervalls zu erkennen. Bei Betrachtung der Mittelwerte der Leberhälften ließen sich für beide Leberhälften höhere Werte in der Patientengruppe feststellen.

Der Unterschied zwischen rechter und linker Leberhälfte innerhalb der Gruppe der Patienten mit CF konnte anhand des Wilcoxon-Tests als signifikant errechnet werden ($p=0,002$, siehe auch unter 3.5.3).

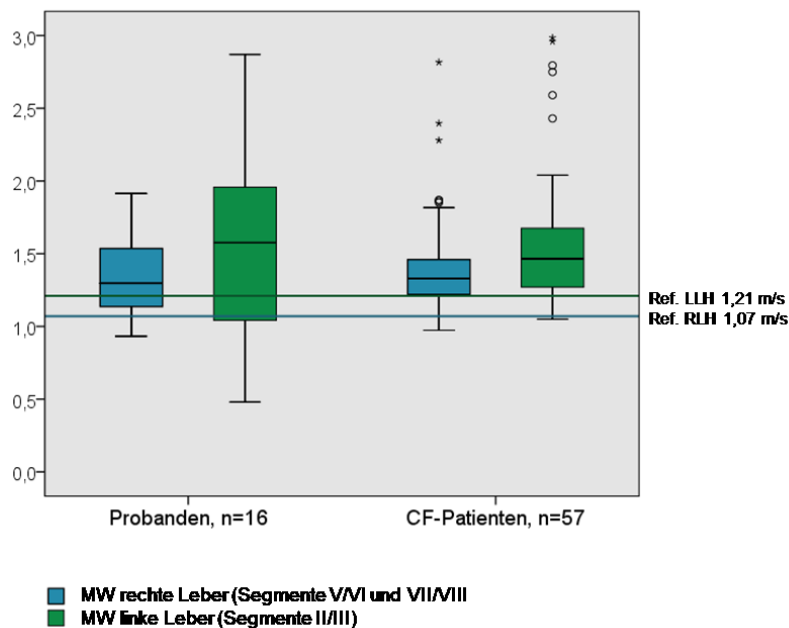
Ergebnisse

In der Gruppe der Kontrollprobanden hingegen wurde die Nullhypothese beibehalten ($p=0,277$). Hier fiel der Messunterschied zwischen den Leberhälften nicht signifikant aus.

Mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests für k-unabhängige Stichproben konnte eine Signifikanzanalyse zwischen den beiden Gruppen Patienten und Kontrollprobanden mit der Fragestellung nach einem Unterschied der Leberhälften durchgeführt werden. Die Nullhypothese hierzu lautete.

H_0 : ARFI-Messung LLH bzw. RLH der Patienten = ARFI-Messung LLH/RLH der Kontrollprobanden

Das Ergebnis lautete für die RLH $p=0,814$ und für die LLH $p=0,830$. Demnach war die Hypothese beizubehalten. Es gab keine signifikanten Messunterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden im jeweils definierten Messfeld der rechten und linken Leberhälfte. Dadurch wird das Ergebnis der Hauptthese bestätigt, dass sich nur eine eng definierte Messposition (TC-VII/VIII) zur Differenzierung zwischen krank und gesund eignet.



Ref.: Referenzwert aus (51), LLH: linke Leberhälfte, RLH: rechte Leberhälfte

Abbildung 15: Boxplot-Diagramm: ARFI-Messwerte der rechten und linken Leberhälfte

3.5.3 Segmentales Geschehen

In der Annahme, dass die Leberfibrosierung eine unterschiedliche regionale Dynamik aufweist, wurden die Messergebnisse der Lebersegmente auf Unterschiede hin untersucht.

Ergebnisse

Die Messergebnisse der Lebersegmente sind hier entsprechend den jeweiligen Messpositionen zusammengefasst worden.

Die Nullhypothese hierfür lautete:

H_0 : ARFI-Messungen der Segmente (Messpositionen) sind gleich

Es wurde der Friedmann-Test für abhängige Stichproben verwendet. Beim Friedmann-Test handelt es sich um einen Rangtest, bei welchem mehr als 2 Messpunkte untersucht werden können (49).

Die Nullhypothese wurde für die Kontrollprobanden beibehalten ($p=0,378$). Es zeigten sich keine relevanten segmentabhängigen Messunterschiede im Leberparenchym.

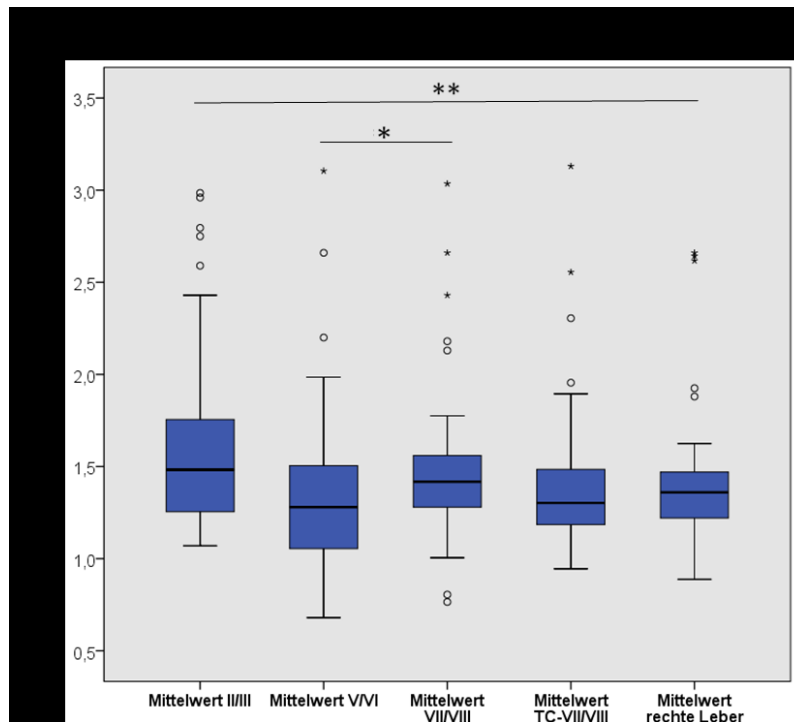
Hingegen wurde die Nullhypothese für das Patientenkollektiv verworfen ($p=0,001$). Das Testergebnis ließ auf Unterschiede zwischen den Lebersegmenten schließen.

Es wurden die Lebersegmente V/VI und VII/VIII miteinander verglichen, da hier die Messung mit dem Schallkopf in der subkostalen Ebene stattfindet. Um einen Vergleich von subkostaler und transkostaler Messposition im selben Lebersegment zu erhalten, wurden die Segmente VII/VIII und TC-VII/VIII gegenübergestellt. Als dritte Variante wurden rechte (Segmente V/VI und VII/VIII) und linke (Segmente II/III) Leberhälfte miteinander verglichen.

Es kam der Wilcoxon-Test zur Anwendung. Das Ergebnis zeigte einen knapp signifikanten Unterschied zwischen den Segmentmessungen V/VI und VII/VIII ($p=0,047$), sowie einen hochsignifikanten Unterschied zwischen rechter und linker Leberhälfte ($p=0,002$). Das Ergebnis zwischen den Messungen der Segmente VII/VIII in sub- und transkostaler Messposition war nicht signifikant ($p=0,476$). Die Nullhypothese *H₀: ARFI-Messungen der Segmente sind gleich* konnte somit für die Patienten teilweise verworfen werden.

In Abbildung 16 sind die Segmentmessungen der Patienten in Form eines Boxplot-Diagramms abgebildet. Die bezüglich der ARFI-Messergebnisse signifikant unterschiedlichen Messpositionen sind jeweils mit horizontal verlaufenden Verbindungslinien gekennzeichnet.

Ergebnisse



Schwarze Querlinien verbinden die jeweiligen Boxplot miteinander, welche signifikante Messunterschiede aufweisen, Mittelwert II/III = linke Leberhälfte

* Mittelwert V/VI und VII/VIII: $p=0,047$, ** Mittelwert II/III und rechte Leber: $p=0,002$

Abbildung 16: Boxplot-Diagramm: ARFI-Segmentmessungen der Patienten

3.5.4 Williams-Gruppen

Der Williams-Score ist ein wichtiges Werkzeug zur Beurteilung der Leber bezüglich einer Fibroseentwicklung in der Klinik. Ob ein bedeutender Messunterschied zwischen den eingeteilten Williams-Gruppen feststellbar ist, wurde in folgender statistischer Fragestellung untersucht.

Die Nullhypothese hierfür lautete:

H_0 : ARFI-Messungen der Williams-Gruppen sind gleich

Eine erste deskriptive Beschreibung wurde anhand eines Scatterplots vorgenommen. In Abbildung 17 sind die einzelnen Messwerte als Punkte in den jeweiligen Williams-Gruppen (y-Achse, 1-4) dargestellt.

Ergebnisse

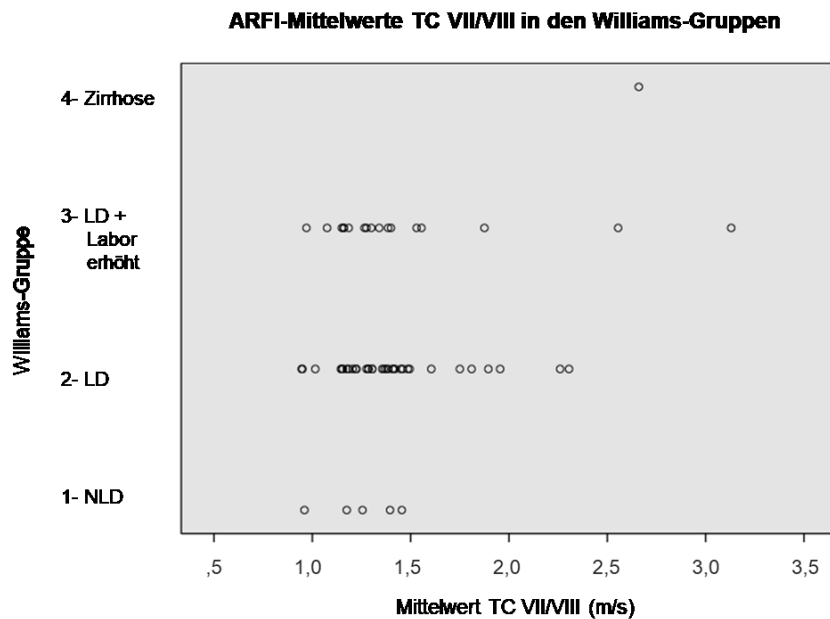


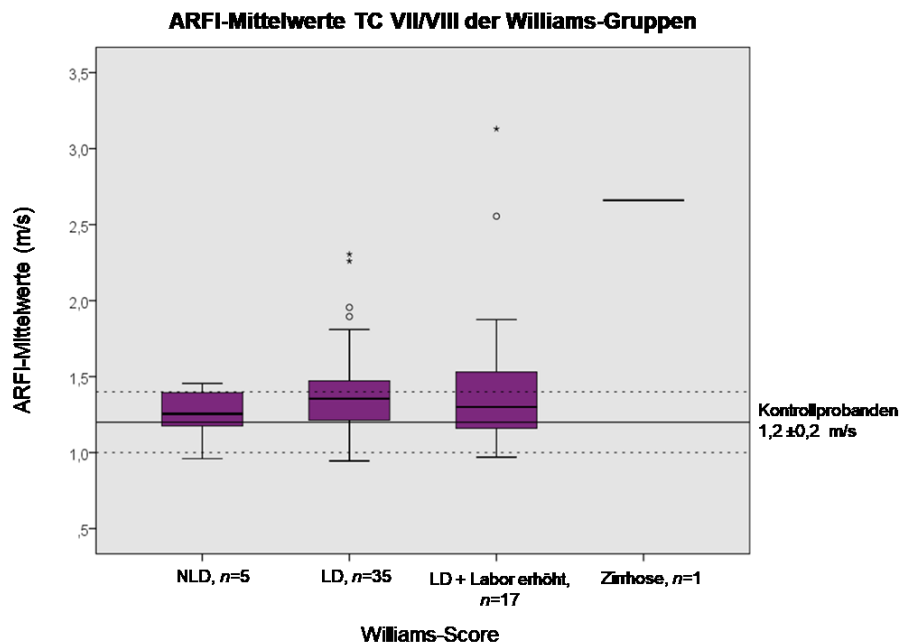
Abbildung 17: Scatterplot: Elastographie-Messwerte der Patienten mit CF in den Williamsgruppen

Zu erkennen ist ein großer Überlappungsbereich der ARFI-Werte zwischen 1,0 – 1,5 m/s. In diesem Bereich befanden sich die meisten Messwerte der Gruppen 1-NLD, 2-LD und 3-LD + Labor erhöht.

Trotz des großen Überlappungsbereiches ließen sich bei Betrachtung der Segmentmittelwerte TC-VII/VIII Tendenzen zwischen den Williams-Gruppen erkennen. Die Mittelwerte der ARFI-Messungen in der Gruppe 3 – LD+Labor erhöht lagen mit $1,5 \text{ m/s} \pm 0,6$ höher als in der Gruppe 2 – LD mit $1,41 \text{ m/s} \pm 0,3$ und diese wiederum höher als in Gruppe 1 – NLD mit $1,25 \text{ m/s} \pm 0,2$.

In der Gruppe 4 – Zirrhose lag nur eine einzelne Elastographie-Messung in den Segmenten TC-VII/VIII vor, sodass diese Messposition separat betrachtet wurde (siehe Abbildung 18).

Ergebnisse



— : Baseline Mittelwerte in den Segmenten TC-VII/VIII (1,2 m/s) der Kontrollprobanden dieser Studie
- - - - : Standardabweichung ($\pm 0,2$ m/s)

Abbildung 18: Boxplot-Diagramm: ARFI-Messwerte der Patienten mit CF in den Williamsgruppen, Segmente TC-VII/VIII

Der Messwert in Position TC-VII/VIII des Zirrhosepatienten lag mit einem Mittelwert von 2,66 m/s deutlich über den Mittelwerten der anderen Williams-Gruppen (siehe Tabelle 11).

Nachfolgend sollte geklärt werden, ob ein Zusammenhang zwischen den beiden Messmethoden Williams-Score und ARFI-Elastographie besteht. Dies würde bedeuten, dass die Williams-Gruppen verschiedene Fibrosestadien repräsentieren und mit einer höheren Williams-Gruppe ansteigende ARFI-Ergebnisse einhergehen.

Im ersten Schritt wurde der Kruskal-Wallis-Test für nicht parametrisch verteilte Daten angewendet, um etwaige Unterschiede in den Segmenten zwischen den vier Williams-Gruppen zu ermitteln. Es zeigten sich für die Segmente II/III, VII/VIII, TC-VII/VIII jeweils p-Werte von $> 0,05$, woraus sich kein signifikanter Messunterschied zwischen den einzelnen Williams-Gruppen in diesen Segmentpositionen ergab. Die Nullhypothese wurde beibehalten. Eine weitere Testung musste nicht erfolgen.

Einzig in Segmentposition V/VI und bei den Messwerten der rechten Leberhälfte zeigten sich Unterschiede ($p=0,014$ und $p=0,022$). Dies ließ vermuten, dass eine Differenzierung der Williamsgruppen in diesen Messpositionen möglich ist. Der anschließend durchgeführte Mann-Whitney-U-Test zeigte den ausschlaggebenden Unterschied zwischen den Gruppen

Ergebnisse

2 – LD und 3 – LD+Labor erhöht für die Segmente V/VI $p=0,005$ und für die rechte Leberhälfte $p=0,008$.

Zusammenfassend zeigten diese Ergebnisse, dass sonographisch-pathologische Leberveränderungen mit einer Erhöhung der ARFI-Werte einhergehen.

Die Nullhypothese, H_0 : ARFI-Messungen der Segmente sind gleich, konnte für die Segmentposition V/VI und die rechte Leber zwischen den Gruppen 2 – LD und 3 – LD+Labor erhöht ($p=0,050$) verworfen werden.

Einschränkungen und Verwertbarkeit dieser Ergebnisse sind unter 4.7 diskutiert.

In den Segmentmessungen TC-VII/VIII stiegen die Mittelwerte mit zunehmender Kategorie der Williamsgruppe meist an. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 11 festgehalten. Eine Testung auf Signifikanz konnte aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht erfolgen.

Ergebnisse

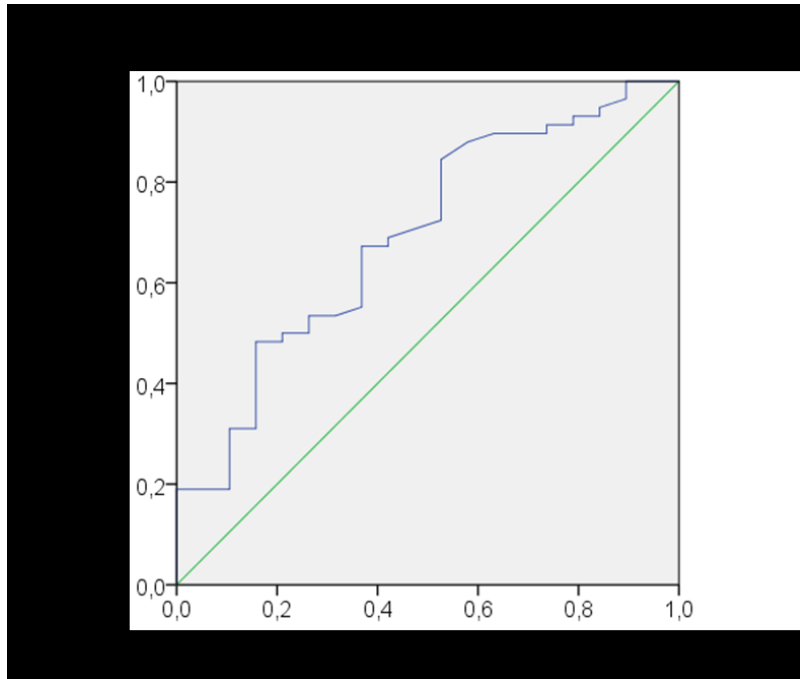
Tabelle 11: ARFI- Segmentmessungen der Williamsgruppen

Williams-Gruppen		Segmente				
		II/III	V/VI	VII/VIII	TC-VII/VIII	RLH
1- NLD	<i>N</i>	5	3	5	5	5
	Mittelwert	1,61	1,31	1,42	1,25	1,35
	SD	0,23	0,16	0,20	0,20	0,15
	Median	1,69	1,31	1,41	1,26	1,31
	Minimum	1,27	1,16	1,23	0,96	1,23
	Maximum	1,84	1,48	1,73	1,46	1,60
	IQR - 25. P	1,38	1,16	1,24	1,07	1,24
	75. P	1,80	.	1,59	1,43	1,48
2- LD	<i>N</i>	34	29	30	35	34
	Mittelwert	1,47	1,24	1,45	1,41	1,33
	SD	0,39	0,30	0,44	0,32	0,30
	Median	1,43	1,20	1,36	1,36	1,26
	Minimum	1,05	0,82	0,77	0,95	0,89
	Maximum	2,96	2,20	3,04	2,30	2,62
	IQR - 25. P	1,23	1,02	1,27	1,21	1,17
	75. P	1,57	1,38	1,49	1,48	1,42
3- LD+ Labor erhöht	<i>N</i>	18	16	15	17	16
	Mittelwert	1,75	1,62	1,53	1,50	1,59
	SD	0,61	0,60	0,42	0,56	0,47
	Median	1,45	1,51	1,46	1,30	1,44
	Minimum	1,09	0,68	1,03	0,97	0,90
	Maximum	2,99	3,11	2,66	3,13	2,66
	IQR - 25. P	1,33	1,28	1,26	1,16	1,33
	75. P	2,14	1,84	1,57	1,54	1,79
4- Zirrhose	<i>N</i>				1	
	Mittelwert				2,66	
	SD					
	Median				2,66	
	Minimum				2,66	
	Maximum				2,66	
	IQR - 25. P					
	75. P					
Insgesamt	<i>N</i>	57	48	50	58	55
	Mittelwert	1,57	1,37	1,47	1,44	1,40
	SD	0,47	0,45	0,41	0,43	0,36
	Median	1,47	1,28	1,38	1,32	1,32
	Minimum	1,05	0,68	0,77	0,95	0,89
	Maximum	2,99	3,11	3,04	3,13	2,66
	IQR - 25. P	1,27	1,07	1,26	1,18	1,20
	75. P	1,68	1,52	1,54	1,49	1,47

NLD- No Liver Disease, LD- Liver Disease, TC- transkostaler Segmentschnitt, RLH- rechte Leberhälfte, *N*- Anzahl, SD- Standard Deviation, IQR- Interquartilbereich, 25./75. P- 25./75.- Perzentile. Kein Ergebnis errechenbar für IQR- 75. Perzentile in Segmente V/VI bei nur 3 vorhandenen Messwerten.

3.5.5 ROC

Das ROC-Testverfahren (Receiver-Operating-Characteristic) wurde angewendet, um einen ARFI-Grenzwert zu finden, ab welchem von einer pathologischen Leberbeteiligung ausgegangen werden kann.



Mittelwerte der Segmente TC-VII/VIII, zum Untersuchungszeitpunkt A,
Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen

Abbildung 19: ROC-Kurve: ARFI-Mittelwerte der Segmente TC-VII/VIII

Für die Berechnung wurden die Mittelwerte der Segmentmessungen TC-VII/VIII zum jeweils ersten Untersuchungszeitpunkt der Patienten (Untersuchungszeitpunkt A) verwendet. Der AUC-Bereich (area under the curve) betrug laut Test 0,69 bei $p=0,012$.

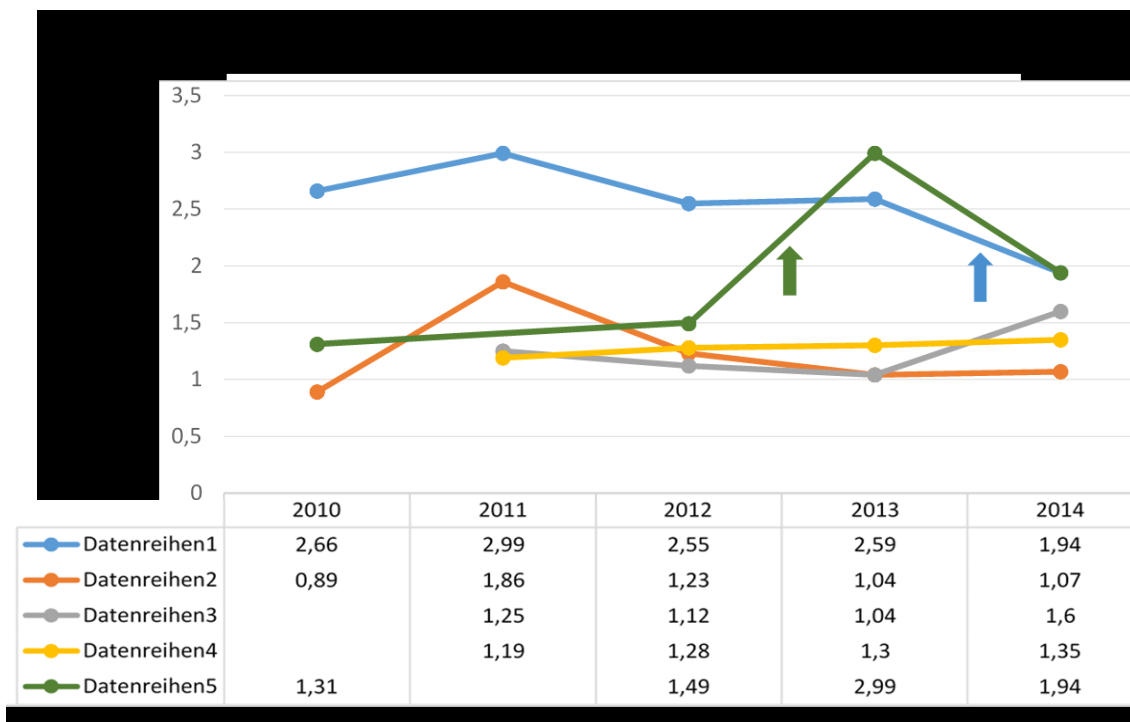
Unter der Annahme, dass Sensitivität und Spezifität gleich wichtig zu werten sind und möglichst den 100% (1,0) nahe liegen sollten, ergab sich bei einem Sensitivitätsbereich von 0,7 und gleichzeitiger Spezifität von 0,53 (1-0,47) ein Cut-off-Wert von 1,22 m/s. Ein Errechnen verschiedener Cut-off-Werte und somit eine Subklassifizierung verschiedener Fibrosestadien, den Williams-Gruppen entsprechend, war aufgrund der ungleichen Fallzahlverteilung nicht möglich.

3.6 Longitudinalvergleich

Die Patienten mit CF der Universitätsklinik Würzburg werden regelmäßig zu Verlaufskontrollen einbestellt. Es wurden diejenigen Patienten ($n=5$) aus dem Kollektiv herausgesucht, welche mindestens 4 aufeinanderfolgende ARFI-Messungen während des Zeitraumes von 2010-2014 aufwiesen. Der Verlauf der Messwerte der rechten Leberhälfte im untersuchten Zeitraum wurde in Abbildung 20 dargestellt. Die Zeitspannen zwischen den Messungen reichten von minimal 6 Monaten bis zu maximal 18 Monaten. Im Mittel lagen 11 Monate (11,17) zwischen zwei Aufzeichnungen.

Die Messwerte der rechten Leberhälfte (Mittelwerte der Segmente V/VI, VII/VIII) zeigten innerhalb der drei bis vier Jahre leichte Schwankungen.

Bei vier von fünf Patienten ließ sich nach vier Jahren ein höherer Messwert ermitteln (Datenreihe 2, 3, 4 und 5), wobei die maximale Differenz mit 0,53 m/s in Datenreihe 5 und die minimale Differenz mit 0,16 m/s in Datenreihe 4 vorzufinden war. Bei einem Patienten sank der Messwert um 0,72 m/s unter den Ausgangswert (Datenreihe 1).



Die Pfeile zeigen den Zeitpunkt der UDCA-Dosiserhöhung an

Abbildung 20: Longitudinalvergleich der ARFI-Messwerte der rechten Leberhälfte

3.6.1 UDCA-Therapie

Um einen eventuellen Einfluss einer UDCA-Therapie auf die Lebermesswerte festzustellen, wurden die Therapieschemata aus den Patientenakten herangezogen. Zum Aufnahmezeitpunkt der Messungen für diese Studie standen von den hier fünf ausgewählten Patienten im Langzeitvergleich zwei unter einer UDCA-Therapie (Abbildung 20, Datenreihe 1 und 5).

Den Patientenakten konnte entnommen werden, dass Patient Nr. 1 unter einer UDCA-Dauertherapie stand, die zu Beginn des Jahres 2014 erhöht worden war. Patient Nr. 5 wies über einen Zeitraum von drei Jahren steigende ARFI-Messwerte auf, die erst nach einer UDCA-Erhöhung zu Beginn des Jahres 2013 wieder rückläufig waren.

In Abbildung 20 sind die Zeitpunkte der UDCA-Dosisveränderung mittels Pfeilen graphisch dargestellt.

3.7 Vergleich mit Referenzwerten der Literatur

Die Messergebnisse der Patienten mit CF und Kontrollprobanden wurden mit Ergebnissen aktueller Studien der Literatur verglichen.

Die Nullhypothese für die beiden Gruppen lautete:

H_0 : ARFI-Messwerte der Patienten und Kontrollprobanden dieser Studie =
ARFI-Referenzwerte (lebergesunde Kontrollprobanden) der Literatur

Mit Hilfe des Einstichproben-T-Tests konnte eine Untersuchung zu einem Referenzwert gesunder Kinder und Jugendlicher aus der Literatur stattfinden. Es wurde zum einen der Referenzwert aus der Studie von *Eiler et al.* über die gesamte Leber, zum anderen der Referenzwert aus der Studie von *Matos et al.* für die jeweiligen Leberhälften rechts und links herangezogen (52) (51).

Tabelle 12: Referenzwerte und Ergebnisse des T-Tests

	<i>Eiler et al.</i>	<i>Matos et al.</i>	
	gesamte Leber 1,16 m/s	RLH 1,07 m/s	LLH 1,21 m/s
Kontrollprobanden (UKW)	$n=19, p=0,001$	$n=19, p=0,001$	$n=16, p=0,053$
Patienten mit CF (UKW)	$n=58, p=0,000$	$n=55, p=0,000$	$n=57, p=0,000$

RLH: rechte Leberhälfte, LLH: linke Leberhälfte, Patienten mit CF: Cystische Fibrose-Patienten

Die Nullhypothese wurde für Kontrollprobanden und Patienten jeweils widerlegt bei signifikant unterschiedlichen Ergebnissen. Die Messergebnisse der Kontrollprobanden und

Ergebnisse

Patienten aus dieser Arbeit lagen deutlich über den Referenzwerten gesunder Kinder und Jugendlicher (siehe Tabelle 12).

Die ursprüngliche Annahme, dass Patientenwerte deutlich über den Referenzwerten gesunder Kinder und Jugendlicher liegen, konnte bestätigt werden ($p=0,000$). Hingegen konnte nicht gezeigt werden, dass die Kontrollprobandenwerte einheitlich im Messbereich der Literaturwerte wiederzufinden sind ($p=0,001$). Ein nicht signifikantes Ergebnis hätte dieser Annahme entsprochen. Lediglich in der LLH kann die Annahme knapp bestätigt werden. Bei einem nicht signifikanten Ergebnis ($p=0,053$) wird die Nullhypothese nicht verworfen. Die Messwerte der LLH der Kontrollprobanden entsprechen demnach denen der Literatur.

Tabelle 13 zeigt einen Überblick der gemessenen ARFI-Werte der Patienten und Kontrollprobanden des Universitätsklinikums Würzburg sowie ARFI-Referenzwerte der Literatur.

Ergebnisse

Tabelle 13: Übersicht der ARFI-Messwerte, UKW-Studie und Literatur

ARFI-Messwerte der Leber in m/s		gesunde Probanden	alle Patienten mit CF	NLD	LD	± Labor erhöht	Zirrhose	
Studienergebnisse (UKW)	<i>n</i>	16-19	55-57	5	34	16	1	
		RLH + LLH	1,46 ± 0,34	1,46 ± 0,35				
		RLH	1,4 ± 0,37	1,41 ± 0,36	MW: 1,35 ± 0,15 M: 1,31 (1,24-1,48)	MW: 1,33 ± 0,3 M: 1,26 (1,17-1,42)	1,59 ± 0,47 1,44 (1,33-1,79)	2,66/2,66
		LLH	1,56 ± 0,66	1,57 ± 0,47	MW: 1,61 ± 0,23 M: 1,69 (1,38-1,8)	MW: 1,47 ± 0,39 M: 1,43 (1,23-1,57)	MW: 1,75 ± 0,61 M: 1,45 (1,33-2,14)	
		Spanne min-max.	0,48 - 2,87	0,68 - 3,13	1,23 - 1,6	0,89 -	2,66	
<i>Eiler et al.</i>	150	RLH+LLH	1,16 ± 0,14	Keine Patienten mit CF				
<i>Matos et al.</i>	40	RLH	1,07 ± 0,1	Keine Patienten mit CF				
		LLH	1,21 ± 0,2					
<i>Cañas et al.</i>	132	RLH	1,19 ± 0,13		1,18 ± 0,18	1,31 ± 0,16 (Patienten der LD- und Zirrhosegruppe)		
	(P-60 CF-72)	LLH	1,27 ± 0,19		1,27 ± 0,24			
<i>Behrens et al.</i>	40	M - RLH IQB (25-75)	Keine Kontrollprobanden		1,22 0,9 - 1,87	1,28 1,15 - 2,26	2,29 2,03 - 3,57	

Angabe Mittelwert mit Standardabweichung: MW ± SD, Angabe Median mit Interquartilbereich (IQB 25-75 Perzentile): M- IQB (25-75)

UKW: Universitätsklinikum Würzburg, *n*: Anzahl, RLH: rechte Leberhälfte, LLH: linke Leberhälfte, CF: Cystische Fibrose

3.8 Potentielle Einflussfaktoren in der Diagnostik

3.8.1 Alter

Um herauszufinden, ob das Alter einen Einfluss auf die pathologischen Vorgänge in der Leber hat, wurde die Verteilung der Patienten in den Alterskategorien und den jeweiligen Williams-Score-Gruppen zunächst deskriptiv betrachtet (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Kreuztabelle der Patienten: Alterskategorie und Williams-Score

			Williams-Score				
			NLD	LD	LD + Labor erhöht	Zirrhose	Gesamt
Alterskategorie	Säugling, Kleinkind	<i>Anzahl</i>	2	9	2	0	13
		% innerhalb der Alterskategorie	15,4	69,2	15,4	0	100
	Vorschulkind	<i>Anzahl</i>	1	8	4	0	13
		% innerhalb der Alterskategorie	7,7	61,5	30,8	0	100
	Schulkind	<i>Anzahl</i>	1	7	7	1	16
		% innerhalb der Alterskategorie	6,3	43,8	43,8	6,3	100
	Jugendlich	<i>Anzahl</i>	2	13	5	0	20
		% innerhalb der Alterskategorie	10	65	25	0	100
Gesamt		<i>Anzahl</i>	6	37	18	1	62
		% innerhalb der Alterskategorie	9,7	59,7	29	1,6	100

NLD: No Liver Disease, LD: Liver Disease

Es ließ sich feststellen, dass der größte Anteil mit insgesamt 59,7% aller Patienten in der Gruppe 2 – LD sind. Auch innerhalb der verschiedenen Alterskategorien war die Gruppe 2 jeweils am stärksten vertreten. Die Zirrhose-Gruppe war, bis auf einen Fall im Schulkindalter, nicht vertreten.

Weitere Untersuchungen in Bezug auf den Faktor Alter wurden mittels Berechnung von Korrelationskoeffizienten durchgeführt.

Zusammenfassend ließen sich mit dem Faktor Alter weder bei den beiden Score-Auswertungen (Williams-Score $r=0,07$, $p=0,57$, APRI-Score $r=0,04$, $p=0,78$) noch bei den Messergebnissen der Elastographie (ARFI, Mean TC-VII/VIII $r=-0,08$, $p=0,52$) Zusammenhänge feststellen. Siehe hierzu auch Tabelle 16.

3.8.2 Geschlecht

Zur Untersuchung des Faktors Geschlecht wurde die Verteilung in den Williams-Gruppen genauer betrachtet. Der insgesamt größte Anteil an Patienten beider Geschlechtergruppen war in der Williams-Gruppe 2 – LD. Beim männlichen Geschlecht waren es 66,7% und beim weiblichen Geschlecht 51,7%. Der kleinste Anteil an Patienten lag in der Williams-Gruppe 4 – Zirrhose. In dieser Gruppe fand sich lediglich eine Patientin (1,6%).

Tabelle 15: Kreuztabelle der Patienten: Geschlecht und Williams-Score

			Williams-Score				Gesamt
			NLD	LD	LD + Labor erhöht	Zirrhose	
Gender	männlich	<i>Anzahl</i>	3	22	8	0	33
		% innerhalb des Geschlechts	9,1	66,7	24,2	0	100
	weiblich	<i>Anzahl</i>	3	15	10	1	29
		% innerhalb des Geschlechts	10,3	51,7	34,5	3,4	100
Gesamt	<i>Anzahl</i>		6	37	18	1	62
	% innerhalb des Geschlechts		9,7	59,7	29	1,6	100

NLD: No Liver Disease, LD: Liver Disease

Eine Testung auf Korrelation des Geschlechts mit den ARFI-Mittelwerten des Segments TC-VII/VIII ergab keinen Zusammenhang ($r=0,087$, $p=0,510$). Dem Ergebnis des exakten Tests nach Fisher ($p=0,51$) zu urteilen, bestand kein Einfluss des Geschlechts auf die Elastographie-Werte. Siehe hierzu auch Tabelle 16.

3.9 Korrelation

Eine Testung auf Korrelation zwischen den ARFI-Messwerten in den Segmenten TC-VII/VIII wurde auch für weitere Parameter durchgeführt. Siehe hierzu Tabelle 16.

Positiv zeigte sich die Korrelation zwischen den ARFI-Messwerte (TC-VII/VIII) und dem laborchemischen Parameter GOT ($r=0,267$, $p=0,012$). Für GPT, γ -GT, AP, Bilirubin und Thrombozytenzahl ließen sich hingegen keine signifikante Korrelation aufzeigen (γ -GT: $r=0,157$, $p=0,143$; GPT: $r=0,204$, $p=0,055$; AP: $r=0,157$, $p=0,142$; Bilirubin: $r=0,067$, $p=0,586$; Thrombozytenzahl: $r=-0,128$, $p=0,231$).

Korrelationsuntersuchungen für die sonographischen Parameter mit den ARFI-Werten lieferten folgendes Ergebnis: Ein Zusammenhang zwischen ARFI-Werten der Segmente TC-VII/VIII und dem Williams-Score ließ sich nicht zeigen ($r=0,148$, $p=0,166$). Zusätzlich

Ergebnisse

wurde das portale Flussvolumen Q_{max} in Zusammenhang mit ARFI-Werten und der Lebergröße (VAL) betrachtet. Es konnte kein Zusammenhang zu steigenden ARFI-Werten (TC-VII/VIII) (Q_{max} $r=0,09$, $p=0,54$), jedoch zu einer zunehmenden Lebergröße (VAL) ($r=0,29$, $p=0,01$) als Hinweis auf eine Hepatomegalie errechnet werden.

Als nicht sinnvoll wurden Korrelationsanalysen zwischen den diagnostischen Verfahren und dem APRI-Score (Williams-Score und APRI-Score, ARFI-Werte und APRI-Score) erachtet. Grund dafür ist die ungleiche Verteilung der Fallzahlen in den APRI-Score-Kategorien ($n=2$ in der Kategorie „Zirrhose unwahrscheinlich“).

Die ursprüngliche Annahme, dass die klinischen Ergebnisse der beiden Score-Berechnungen (APRI und Williams), weitere diagnostische Parameter (portales Flussvolumen) und die ARFI-Elastographie zusammenhängende Ergebnisse in Bezug auf den Status der Lebererkrankung erkennen lassen, konnte nicht bestätigt werden.

Tabelle 16: Korrelationen

	Korrelationskoeffizient „r“	p-Wert
Labor		
GOT	0,267	0,012
γ -GT	0,157	0,143
GPT	0,204	0,055
AP	0,157	0,142
Bilirubin	0,067	0,586
Thrombozytenzahl	-0,128	0,231
Sonographische Parameter		
Williams-Score	0,148	0,166
Q_{max}	0,087	0,540
VAL	0,29	0,01
Patientenbezogene Faktoren		
Geschlecht	0,087	0,516
Alter	-0,075	0,515

Korrelationen: ARFI-Elastographie (Segmente TC-VII/VIII) zu Laborwerten/ sonographischen Parametern/ patientenbezogenen Faktoren

Signifikanzniveau bei $p < 0,05$, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GGT-Gamma-Glutamyltransferase
GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, AP: Alkalische Phosphatase, Q_{max} : maximales Flussvolumen

4 Diskussion

Eine klinisch signifikante Lebererkrankung bei Patienten mit CF frühzeitig und eindeutig zu diagnostizieren, ist trotz moderner Medizintechnik und zunehmender Kenntnisse über die Pathogenese dieser Erkrankung immer noch schwierig. Das Fehlen einer sensitiven und spezifischen Diagnostik ist mitverantwortlich für ein häufig sehr spätes Erkennen einer CFLD. Eine besondere Bedeutung kommt einer verlässlichen Frühdiagnostik im Kindesalter zu, da die CFLD hier die größte Inzidenz hat und ein frühzeitiger medikamentöser Therapiebeginn mit Ursodesoxycholsäure (UDCA) möglich ist.

Angesichts der vielversprechenden Ergebnisse der ARFI-Elastographie als neue physikalische Methode zur Bestimmung von Fibrosestadien in der Erwachsenenmedizin, hofft man auf einen verlässlichen diagnostischen Einsatz auch in der Kinder- und Jugendmedizin.

Ziel dieser Arbeit war es, die diagnostische Aussagekraft der ARFI-Elastographie in Bezug auf eine CF-assoziierte Hepatopathie beim pädiatrischen Kollektiv zu evaluieren und diese im Hinblick auf das klinische Einsatzgebiet in der Kinder- und Jugendmedizin zu untersuchen. Um Rückschlüsse auf eine CFLD und ihre Fibrosestadien zu ziehen, wurden die ARFI-Messungen von Patienten mit CF und lebergesunden Kontrollprobanden verglichen. Zudem erfolgte eine Korrelation der Messungen mit etablierten klinischen Scores, die eine breite Anwendung zur Graduierung der Leberfibrose finden.

4.1 Patienten und Probanden

Grundlage dieser Arbeit bildeten die retrospektiv ausgewerteten Daten von 62 an CF erkrankten Patienten im Alter von 5 Monaten bis 18 Jahren. Zum Vergleich wurden Messdaten von 19 lebergesunden Probanden im Alter von 3 bis 18 Jahren herangezogen.

Der größte Anteil an veröffentlichten Studien zum ARFI-Messverfahren ist an leberkranken Erwachsenen unterschiedlicher Ätiologie erfolgt. Bis zum Abschluss dieser Arbeit lagen nur wenige Studien vor, die dieses Verfahren an CFLD erkrankten Kindern und Jugendlichen untersucht hatten. Die Fallzahlen aus den hier zitierten Vergleichsstudien liegen zwischen 40 und 150 Teilnehmern (53) (41) (51) (54) (55).

Den Recherchen nach liegen zwei dieser Studien von *Hanquinet et al.* aus dem Jahre 2013 und *Cañas et al.* aus dem Jahre 2015 vor, die ihre Daten ebenfalls mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen hatten (54) (55).

4.2 Diagnostik der CFLD

Laut den Diagnosekriterien der European Cystic Fibrosis Society (ECFS) basiert die Diagnostik auf einer klinischen Untersuchung der Leber, einer Serumdiagnostik und einer Bildgebung. Leitliniengerechtes Vorgehen und Einsetzen der diagnostischen Mittel ist von *Debray et al.* beschrieben worden (siehe 1.3.1) (20). In unserer Arbeit erfolgte eine genaue Betrachtung der bisher etablierten diagnostischen Methoden und ihrer Aussagekraft bezüglich der Diagnose einer Leberfibrosierung.

4.2.1 Klinische Untersuchung

Die klinischen Zeichen der Hepato- und Splenomegalie lassen eine CFLD vermuten. Die klinische Erkennung einer signifikanten Fibrose anhand der Palpation geht mit einer 42% - 57%-igen Sensitivität und jeweils 72%-igen Spezifität im Vergleich zu einer Histologie einher (32). Die niedrige Sensitivität resultiert aus der unterschiedlichen Erfahrung und subjektiven Beurteilung eines jeden Untersuchers. Erschwerend kommt hinzu, dass eine Vergrößerung der Leber infolge einer überblähungsbedingten Hyperexpansion des Thorax bei CF durch kaudale Verlagerung vorgetäuscht werden kann (32). Außerdem kann eine Lebervergrößerung einerseits von einer Fettleber, andererseits von einem bereits zirrhotischen Umbau des Parenchyms herrühren. Oftmals geht die Hepatomegalie jedoch nicht zwangsläufig mit weiteren diagnostischen Auffälligkeiten, wie zum Beispiel einer Laborwerterhöhung, einher (16). Folglich ist die diagnostische Aussagekraft einer einzelnen klinischen Untersuchung im Hinblick auf eine Lebererkrankung deutlich limitiert.

4.2.2 Labor

In der Studie von *Potter et al.* zeigte sich, dass erhöhte GPT-Werte mit einer 81%-igen Sensitivität und 68%-igen Spezifität sowie erhöhte γ -GT-Werte mit einer 85%-igen Sensitivität und 65%-igen Spezifität mit unspezifischen Parenchymveränderungen im Rahmen einer CFLD einhergehen. Ein eindeutiger pathologischer Leberumbau äquivalent zu einer signifikanten Fibrose konnte laborchemisch dagegen nur mit einer geringen Sensitivität von 52% und 50% und eine Spezifität von 77% und 74% für GPT und γ -GT festgestellt werden. *Potter et al.* verglichen die laborchemischen und klinischen Ergebnisse jeweils mit den Befunden einer histopathologischen Untersuchung (32). Weitere Studien errechneten zur Differenzierung zwischen gesunder Leber und moderater Fibrose, Zirrhose oder Steatosis hepatis eine Sensitivität von 83% und lediglich eine Spezifität von 50% für die erhöhten Laborwerte (15).

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit ergab die Testung auf Korrelation der Laborwerte mit den ARFI-Messwerten in Messposition TC-VII/VIII lediglich eine positive Korrelation für den Parameter GOT ($r=0,270$, $p=0,012$). Alle weiteren Testungen mit den Laborparametern GPT, γ -GT, AP, Bilirubin und Thrombozytenzahl waren nicht signifikant. *Cañas et al.* errechneten für GOT und γ -GT eine positive Korrelation zu ARFI-Messungen der rechten Leber (GOT: $r=0,397$, $p=0,001$; γ -GT: $r=0,386$, $p=0,001$). Hingegen konnten auch für alle weiteren laborchemischen Parameter (GPT, AP, Thrombozytenzahl, Glukose, Albumin, Cholin) keine signifikanten Korrelationen errechnet werden (55).

Der niedrige Vorhersagewert einer Leberbeteiligung anhand der Leberwerte ist mitunter darin begründet, dass 20-60% der Patienten mit CF einmalige bis intermittierende asymptomatische Leberwertanstiege ohne direkte Therapiekonsequenz aufweisen (16). So zeigen sich zum Beispiel bei Patienten im Säuglingsalter sehr häufig Erhöhungen der Leberenzyme oder Cholestaseparameter, die sich innerhalb der ersten drei Lebensjahre größtenteils wieder vollständig normalisieren (56).

Ein weiterer Grund ist der teilweise verspätete Anstieg der Leberwerte. Die Diagnose einer CFLD wird klinisch häufig schon vor einer manifesten Leberwerterhöhung gestellt. Die Leberwerte werden oft erst im Stadium einer ausgeprägten biliären Fibrose oder auch Zirrhose mit schon vorhandenen Komplikationserscheinungen auffällig. Der Anstieg der Cholestaseparameter ist Folge der Obstruktion in den Gallengängen, klinisch auftretend u.a. in Form von Neonataler Cholestase, Cholelithiasis oder -zystitis. Ein später Transaminasenanstieg wird als Folge einer hepatozellulären und nicht einer cholangiozellulären Schädigung interpretiert. Im Hinblick auf die CF-assoziierte Hepatopathie spielt der Defekt des ubiquitär vorkommenden CFTR-Kanals vor allem an den Cholangiozyten eine entscheidende Rolle. Folglich ist der Schaden an den Cholangiozyten zum Zeitpunkt des Transaminasenanstiegs schon stark fortgeschritten (6).

Ein Anstieg des Bilirubinwertes über den Normbereich ist im zeitlichen Verlauf sehr spät zu erwarten und wurde in den wenigsten Studien beobachtet. Er scheint der von den Leberwerten am wenigsten sensitive zu sein (16). Auch in dieser Studie konnte bei keinem der Patienten eine Erhöhung des Bilirubinwertes festgestellt werden.

APRI-Score

Der APRI-Score wurde von *Chun-Tao-Wai et al.* entwickelt und zählt zu den klinischen Fibrose-Tests, beruhend auf der Auswertung zweier Laborparameter (GOT und Thrombozytenzahl) (46).

Diskussion

In dieser Arbeit verteilten sich nach Anwendung des APRI-Scores die Patienten in nur zwei Gruppen. Zu 96,8% konnte laut des Scores eine Fibrose ausgeschlossen werden, was sich jedoch nicht mit den sonographischen Ergebnissen vereinbaren ließ. Ein unauffälliger Scorewert war auch bei Patienten mit deutlich sonographischen Leberveränderungen zu sehen. Lediglich in einem Fall errechnete sich ein erhöhter Scorewert bei einem Patienten im Zirrhosestadium. Aufgrund der ungleichen Verteilung der Fallzahlen in den Stadien des APRI-Scores wurde keine Korrelationsanalyse durchgeführt.

Studien, welche die Aussagekraft der APRI-Messergebnisse mit verschiedenen Fibrose-Tests verglichen, liefern zum Teil sehr unterschiedliche Ergebnisse.

Leung et al. zeigten in ihrer Studie auf, dass der APRI-Test als „gute“ Messmethode dienen kann, um eine fortgeschrittene Fibrose zu diagnostizieren (AUC 0,8). Sie verglichen bei 51 Kindern und Jugendlichen mit CFLD u.a. die APRI-Ergebnisse mit den histologischen Auswertungen der Leber (57).

Ein Vergleich der Methoden APRI und der ARFI-Elastographie an erwachsenen Patienten mit CLD ist von mehreren Autoren vorgenommen worden. Wohingegen einige Autoren keine Korrelation des APRI-Wertes mit der ARFI-Elastographie feststellen konnten (58), wurden in anderen Studien äquivalente Ergebnisse im Patientenkollektiv errechnet (59) (44).

Eindeutige, verwertbare Ergebnisse zeigten sich allerdings nur bei Erwachsenen, weniger bei Kindern. *Karlas et al.* erklärten sich diese Beobachtung durch die Verwendung von zum Teil ungenauen altersabhängigen Laborwertgrenzen bei pädiatrischen Patienten und einer folglich fehlerhaften Interpretation der APRI-Ergebnisse (60). In Studien konnte gezeigt werden, dass die Unterschiede der Laborwerte bei gesunden Kindern zwischen den Geschlechtern und Altersgruppen durchaus stärker variieren, als in den gängigen Grenzwerten erfasst ist (61).

Es lässt sich zusammenfassen, dass der APRI-Score bei Kindern und Jugendlichen als indirekter Fibrosemarker vor allem in der Frühdiagnostik nur bedingt aussagekräftig ist. Hier lässt er keine sichere Angabe bezüglich einer beginnenden Fibrosierung zu und es kommt häufiger zu Überbewertungen des Fibrosegrades (57).

Zu diskutieren sind mehrere Limitationen, die die Aussagekraft des APRI-Scores möglicherweise beeinträchtigt haben.

Zu nennen ist zum einen die Distribution auf nur zwei von fünf Score-Gruppen bei einer Fallzahl von $n=62$. Zum anderen liegt eine zeitliche Differenz von durchschnittlich 8,2 Tagen zwischen der Erhebung von Laborwerten und weiterer Leberuntersuchungen vor, was in

diesen Fällen eine Ungenauigkeit mit einschließt. Aufgrund des retrospektiven Designs konnten Laborschwankungen mit zeitlicher Differenz zur Elastographiemessung oder Sonographie nicht nachvollzogen werden. Ein weiterer Grund liegt in der schon erläuterten Problematik der zum Teil unpräzisen Laborgrenzwerte bei Kindern.

Zusätzlich zu den vorliegenden Schwierigkeiten gilt allgemein, dass indirekte Fibrosemarker von Prozessen beeinflusst werden, die unabhängig von einer Leberfibrose ablaufen. Der APRI-Score wird unter anderem durch Veränderungen der Transaminasen bei Verletzung der Muskelzellen, bei akuten entzündlichen Lebererkrankungen oder auch Thrombozytopenien unterschiedlicher Ätiologie beeinflusst, so dass nicht alle Elemente des Scores eine Leberfibrosierung spezifisch widerspiegeln (25).

4.2.3 Bildgebung

Wesentlich eindeutiger Hinweise auf mögliche Leberpathologien werden in der Bildgebung erfasst. Vor allem die Sonographie hat sich als unverzichtbares Untersuchungsverfahren etabliert und wird zur Diagnostik der Lebermorphologie sowohl in der Kinder- und Jugend- als auch in der Erwachsenenmedizin als Methode der ersten Wahl herangezogen (27).

Klinische Untersuchung und Sonographie

Bei einer Gegenüberstellung von klinischer Untersuchung und Sonographie erweist sich die Bildgebung als die verlässlichere Methode. So kann beispielsweise eine sehr kleine zirrhotische und knotig erscheinende Leber unter Umständen nicht unter dem Rippenbogen getastet werden, wohingegen Ultraschallbilder auch hier den Leberstatus eindeutig repräsentieren können (28).

Labor und Sonographie

Ein Vergleich der Sensitivität der beiden Untersuchungsmethoden Laboranalytik und Sonographie ist in mehreren Longitudinalstudien vorgenommen worden.

Es ist beschrieben, dass Erhöhungen der Laborparameter γ -GT, GPT und GOT bei vielen Patienten mit CF positiv mit auffälligen Sonographiebildern korrelieren. Die Bildgebung zeigt erste Veränderungen der Leberbeschaffenheit jedoch häufig vor laborchemischen Auffälligkeiten oder klinischen Manifestationen wie der Hepatosplenomegalie (28) (62) (63) (64) (65).

So kristallisierte sich unter anderem bei *Williams et al.* ein klarer Unterschied bezüglich der Sensitivität der beiden Parameter heraus. Über neun Jahre hinweg beobachtete er das

Diskussion

Verhältnis von Laborergebnissen und Sonographiebildern in den jährlichen Kontrolluntersuchungen von Patienten mit CF. In ihrer Studie wiesen insgesamt 24% der Fälle keine Übereinstimmung der beiden Untersuchungsmethoden auf. Davon waren in 17,4% der Fälle Leberauffälligkeiten zuerst nur sonographisch entdeckt worden. Deutlich seltener war es umgekehrt. Alleinige Laborwerterhöhungen ohne sonographische Auffälligkeit zeigten sich in 6,9% der Fälle (62).

In unserer Arbeit bildet sich die Tendenz der Studie von *Williams et al.* noch deutlicher ab. Von den in der Diagnostik auffällig gewordenen Patienten ($n=56$) sind 64,3 % ($n=36$) allein anhand der Bildgebung und keiner ($n=0$) anhand der alleinigen Labordiagnostik auffällig geworden. In 35,7 % der Fälle ($n=20$) waren sowohl auffällige Laborwerte als auch eine auffällige Bildgebung zu beobachten.

Portale Hypertension (PHT)

Die Sonographie bietet neben den B-Bildern heutzutage eine weitere gängige Untersuchungsmöglichkeit in Form der farbkodierten Dopplersonographie. Gefäßdurchmesser und Strömungsgeschwindigkeiten in der Pfortader und in den Lebervenen können erfasst und das Flussvolumen Q (l/min) daraus ermittelt werden. Eine PHT kann als eine von vielen Veränderungen auf ein gestörtes Druck-/Volumen-Verhältnis im Lebergefäßsystem verstanden werden (20). Bei einer sonographisch diagnostizierten PHT kann mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer bereits relevanten Fibrosierung der Leber ausgegangen werden (22). Im Allgemeinen ist im Verlauf einer chronischen Lebererkrankung eine dynamische Veränderung des Flussvolumens zu beobachten. Durch die Drucksteigerung im portalen Gefäßbett kommt es initial zu einer Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit und einhergehend damit auch des Flussvolumens. Aufgrund der Kompensationsmechanismen der Leber, wie z.B. der Lumenerweiterung der Pfortader, kann das Flussvolumen aufrechterhalten werden. Im Endstadium der Lebererkrankung mit Kollateralvenen und Shuntvolumina nimmt das Flussvolumen wieder ab (34).

In einer Studie von *Hasmann et al.* zeigten sich bei Messungen der Flussgeschwindigkeiten V_{max} (m/s) der Pfortader signifikant verminderte Werte bei den Patienten mit CF im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden. Diese hämodynamischen Veränderungen werden von den Autoren als Frühhinweise auf eine hepatobiliäre Beteiligung der Patienten mit CF interpretiert (66). Auch in der Studie von *Vergesslich et al.* ist eine deutliche Abnahme der Pfortaderflussgeschwindigkeit bei gleichzeitig signifikanter Zunahme des Gefäßdurchmessers bei den Kindern mit CF im Vergleich zum Normalkollektiv gemessen worden. Eine signifikante Zunahme des Flussvolumens konnten die Autoren bei Kindern mit CF ab dem Schulkindalter feststellen (35). Die Autoren der beiden Studien halten jedoch

fest, dass eine Veränderung von Q häufig verspätet messbar oder nur unwesentlich mit dem Schweregrad einer Lebererkrankung einhergeht. Sensitivere Messwerte sind aus ihrer Sicht die maximale sowie mittlere Flussgeschwindigkeit der Pfortader (66) (35).

In unserer Arbeit ist bei allen Patienten mit CF das Flussvolumen der Pfortader gemessen und als Q_{\max} (l/min) vermerkt worden. Unter der Annahme, dass mit beginnender Leberfibrosierung eine Veränderung des Flussvolumens eintritt und dementsprechend erhöhte ARFI-Werten zu messen sind, ist eine Korrelationsprüfung unternommen worden. Es konnte keine Korrelation zwischen Q_{\max} und den ARFI-Werten festgestellt werden ($r=0,087$, $p=0,540$). In der Studienpopulation sind keine Patienten mit PHT diagnostiziert worden.

Williams-Score

Basierend auf den B-Bildern der Sonographie entwickelten *Williams et al.* 1994 einen Score, welcher die Patienten mit CF in drei Gruppen einteilt. Bis heute hat diese Einteilung in verschiedenen klinischen Studien zur CFLD Anwendung gefunden (53) (58). Auch in unserer Arbeit ist eine Kohortenbildung unter Zuhilfenahme des Williams-Scores erfolgt – siehe genauere Beschreibung und Einteilungskriterien unter 2.8.2.

Die eindeutig größte Gruppe bildete die Gruppe 2 – LD ($n=55$). Die Patienten dieser Gruppe mit zusätzlicher Laborwerterhöhung wurden separiert ($n=18$), um eine weitere Differenzierung der Gruppe zu ermöglichen. Es zeigte sich folgende prozentuale Verteilung der Patienten: Gruppe 1-NLD 9,7%, 2-LD 59,7%, 3-LD + Labor erhöht 29,0%, 4-Zirrhose 1,6%.

Ein Zusammenhang zwischen dem sonographischen Williams-Score und den ARFI-Messwerten in den Segmenten TC-VII/VIII konnte nicht beobachtet werden ($r=0,148$, $p=0,166$).

Diagnostische Grenzen der Sonographie

Diagnostische Grenzen der Sonographie zeigen sich vor allem in der Frühphase der CFLD. Zwar ist man mit dem Ultraschall in der Lage multilobuläre, knotige Erscheinungen als Indikator der Zirrhose zu identifizieren, frühere Fibrosestadien sind aber nur sehr schwer von einer benignen Steatosis hepatis abgrenzbar. Angesichts einer Sensitivität von 55% und einer Spezifität von 84% ist die diagnostische Leistungsfähigkeit der Ultraschallverfahren zur Differenzierung zwischen Fibrose und Zirrhose limitiert (27). Bei zirrhotischen Zeichen im Ultraschall-Bild kann von einem fortgeschrittenen Parenchyumbau ausgegangen werden. Dagegen schließt ein normales Ultraschall-Bild eine signifikante Fibrose nicht aus.

Es lässt sich festhalten, dass sich keines der bisher genannten diagnostischen Verfahren in besonderem Maße eignet, um frühe fibrotische Veränderungen oder PHT-Entwicklungen sicher zu erkennen (22) (27) (67).

4.3 ARFI-Elastographie

Die quantitative Sonoelastographie, die ARFI-Elastographie, ist eine neue diagnostische Methode, die seit einigen Jahren zur Verfügung steht. Das konventionelle Ultraschallverfahren in Form eines B-Bildes ist um eine weitere Qualität, die Messung der Schallwellengeschwindigkeit (m/s), ergänzt. Hohe Geschwindigkeiten der Transversalwellen sind ein Indikator für einen hohen Anteil fibrotischen Gewebes (43) (38).

Im Jahr 2001 wurden erste ARFI-Studien an Patienten mit Leberzirrhose durchgeführt, die vielversprechende Ergebnisse zeigten. Allen voran führten *Nightingale et al.* in vivo Untersuchungen bei dieser Patientengruppe durch und konnten eine Korrelation zwischen dem Grad der Lebererkrankung und Werten der Viskoelastizität aufzeigen (68). Im Vergleich mit bereits etablierten Fibrose-Diagnostikmethoden wie dem FibroScan, dem APRI-Score und der Histologie zeigte die ARFI-Elastographie ähnlich gute Ergebnisse bezüglich der Diagnostik eines Leberschadens (44).

In folgenden Abschnitten werden die ARFI-Studien vorgestellt, zu welchen in unserer Arbeit vornehmlich Bezug genommen wurde.

Manco et al. waren 2012 unter den Ersten, welche die ARFI-Elastographie bei Kindern und Jugendlichen mit CFLD einsetzten. Sie konnten an 40 Kindern und Jugendlichen einen Werteanstieg der Schallwellengeschwindigkeit bei zunehmender Leberpathologie aufzeigen. Eine Leberpathologie war hier in Form einer sonographisch festgestellten Hepatomegalie, einer veränderten Echogenität des Parenchyms, eines knotiger Umbaus in den Segmenten sowie am Leberrand und/oder einer portalen Hypertension definiert worden (41).

Genauere Ergebnisse zu unterschiedlichen Fibrosestadien lieferten *Behrensen et al.* in ihrer Studie aus dem Jahr 2013. Sie teilten 40 an CF-erkrankte Kinder unter Zuhilfenahme des Williams-Scores in drei Gruppen ein und verglichen deren ARFI-Messungen der rechten Leber untereinander. Die Medianwerte betragen für die NLD-Gruppe 1,22 m/s (0,9-1,87 m/s), für die LD-Gruppe 1,28 m/s (1,15-2,26 m/s) und für die Zirrhose-Gruppe 2,29 m/s (2,03-3,52) (53). Somit zeigte sich auch hier ein Werteanstieg der Schallwellengeschwindigkeit bei zunehmender Leberpathologie.

Diskussion

Eine Studie von *Cañas et al.* berechnete Ergebnisse für die rechte Leberhälfte, welche eine ähnliche Tendenz zeigten. Die NLD-Gruppe hatte einen Mittelwert von 1,18 m/s \pm 0,2, für Patienten mit LD 1,31 m/s \pm 0,2 und für die gesunden Kontrollprobanden 1,19 m/s \pm 0,1 (55).

Differenzierung von Patienten und gesunden Probanden mittels ARFI

Das Primärziel dieser Arbeit war es, die ARFI-Messwerte von an CF-erkrankten Kindern und Jugendlichen mit denen von lebergesunden Probanden zu vergleichen, um die Möglichkeit einer Differenzierung der beiden Gruppen anhand der ARFI-Messungen herauszufinden.

Diese Annahme konnte in der Messposition TC-VII/VIII ($p=0,012$) bestätigt werden.

Indessen konnten weder in den anderen Messpositionen noch innerhalb der Patientengruppe weitere signifikante Unterschiede hinsichtlich eines Fibrosestagings aufgezeigt werden. Eine Differenzierung verschiedener Fibrosegrade mittels ARFI, und damit eine äquivalente Einteilung zu den Gruppen des Williams-Scores „1-NLD“, „2/3-LD \pm Labor erhöht“ und „4-Zirrhose“, war nicht möglich.

Ein wesentlicher Grund hierfür ist die große Streubreite der Messwerte, die vor allem in den frühen Fibrosestadien zu beobachten war. So lag das 95%-ige Konfidenzintervall der Patientenmesswerte zwischen 1,24-1,50 m/s, das der Probanden sogar zwischen 1,10-1,98 m/s.

Wie zu erwarten, befanden sich die meisten Mittelwerte der gesunden Probanden unterhalb oder im Wertebereich der NLD-Gruppe. Einzelwerte reichten allerdings auch bis in den Wertebereich der Zirrhose-Gruppe hinein. Diese Messwertvarianz mit einem großen überlappenden Messwertbereich zwischen Patienten mit CF und Probanden ließ sich auch zwischen den einzelnen Williams-Gruppen der Patienten feststellen.

Die geringsten Streubreiten waren in der Messposition TC-VII/VIII messbar. Diese Messposition erwies sich als der Ort einer möglichen Differenzierung zwischen „krank“ und „gesund“.

Weitere Studien führen zu eben diesem Ergebnis der stabilsten Messposition in TC-VII/VIII. In der Studie von *Jugl et al.* wurden die ARFI-Ergebnisse von 20 Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Infektion mit gesunden Kontrollprobanden verglichen. Gemessen wurde in subkostaler Position II, III, V/VII, VII/VIII und transkostal in VII/VIII, wobei sich die validesten Messungen im Segment VIII transkostal ergaben. Hier war die Streuung und SD bei Patienten und Probanden jeweils am geringsten (69). *Palmeri et al.* hielten in ihrer Studie fest, dass die Reproduzierbarkeit der Messwerte im transkostalen Schnitt deutlich höher ist als im subkostalen Schnitt. Transkostal ist zudem die geringste subkutane Fettschicht

festzustellen, sodass bei Patienten mit erhöhtem Body-Mass-Index dennoch eine valide Messung möglich ist (70).

Cut-off-Werte

Eine Berechnung von Cut-off-Werten für die jeweiligen Williams-Gruppen und somit für Fibrosestadien war in dieser Studie nicht möglich.

Als Grund ist auch hier die große Streubreite der Messwerte zu nennen. Allgemein bringt das Resultat großer Streubreiten einen Verlust von Sensitivität und Spezifität bei der Bestimmung eines Cut-off-Wertes mit sich. Der in dieser Arbeit mittels ROC errechnete Cut-off-Wert von 1,22 m/s zur Differenzierung zwischen Kranken und Gesunden ließ sich mit einer Sensitivität von 0,7 und einer Spezifität von 0,5 ermitteln, bei einer AUC von 0,69. Die Aussagekraft des ARFI-Verfahrens ist laut diesem statistischen Test als „schwach“ einzustufen.

Einen sehr ähnlichen Cut-off-Wert von 1,2 m/s errechneten *Fiege et al.* in ihrer Studie von 2017 bei 86 pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit CF. Die AUC lag hier bei 0,95 mit einer Sensitivität von 0,9, und einer Spezifität von 0,88 (71). Der errechnete Cut-off-Wert unserer Studie von 1,22 m/s liegt der Obergrenze der Referenzwerte der Leber bei gesunden Kindern mit 1,16 m/s aus der Studie von *Eiler et al.* nahe (52). Der Wert unserer Kontrollprobanden (1,21 m/s) liegt knapp unterhalb des Wertes der Patienten. Die geringe Differenz des Cut-off-Wertes und des Referenzwertes einer gesunden Leber führt zu dem oben aufgeführten Problem einer erschwerten Interpretation des erhaltenen Messwertes.

Geringe Fallzahlen und fehlende histologische Kontrollen sind als weitere Limitationen hinsichtlich der Bewertung von Sensitivität und Spezifität der Methode anzuführen.

Die Schwierigkeit der genauen Differenzierung von Fibrosestadien ist auch in anderen Studien beschrieben worden (53) (72). *Behrens et al.* konnten jeweils signifikante Unterschiede der Zirrhose-Gruppe zu den beiden anderen Williams-Gruppen (NLD, LD) zeigen. Doch zwischen den Werten der NLD-Gruppe zur LD-Gruppe konnte kein signifikanter Unterschied, lediglich eine Tendenz zu steigenden Werten bei fortgeschrittener Leberpathologie, beobachtet werden. Einen ähnlichen Cut-off-Wert errechneten *Fiege et al.* In ihrer aktuellen Studie aus 2017 betrug der Wert (Segment VII) 1,20 m/s, um zwischen Patienten mit und ohne CFLD differenzieren zu können (71). *Hanquinet et al.* errechnete mit den Daten von 117 Kindern und Jugendlichen mit CFLD und 103 lebergesunden Kontrollprobanden einen Cut-off-Wert von 1,34 m/s. Laut den Autoren könne ab einem Wert von > 2 m/s mit einer Sensitivität von 100% eine CFLD diagnostiziert werden. 39 dieser

Diskussion

Kinder erhielten eine Leberbiopsie, sodass die ARFI-Ergebnisse mit histologischen Fibrosestadien abgeglichen wurden. Der histologische Nachweis verstärkt die Aussagekraft der ARFI-Ergebnisse von *Hanquinet et al.* Bei einem Vergleich der Werte aus der Studie von *Hanquinet et al.* mit der vorliegenden Studie sollte berücksichtigt werden, dass bei *Hanquinet et al.* auch Patienten mit Z.n. LTX eingeschlossen sind (54). In der vorliegenden Studie ist ein Z.n. LTX hingegen als Ausschlusskriterium definiert worden.

Zusammenfassend lässt sich eine Tendenz zu erhöhten ARFI-Messwerten bei fortgeschrittener Leberpathologie feststellen. Die Ergebnisse der ARFI-Werte sind in Zusammenschau mit der Klinik jedes einzelnen Patienten zu werten. Ein verlässlicher Rückschluss von ARFI-Werten auf den Schweregrad der Leberbeteiligung bei Kindern und Jugendlichen mit CF ist momentan nicht möglich.

Unterschiede zwischen den Messpositionen

Anhand der deskriptiven Statistik ist gut zu erkennen, dass bei den Patienten Messunterschiede zwischen den einzelnen Messpositionen vorkommen. Die ARFI-Messwerte der Patienten in den einzelnen Messpositionen hatten folgendes Ergebnis und sind in abnehmender Reihenfolge aufgelistet:

Segmente II/III: 1,57 m/s \pm 0,5 > Segmente VII/VIII subcostal: 1,47 m/s \pm 0,4 > Segmente TC-VII/VIII: 1,44 m/s \pm 0,4 > Segmente V/VI: 1,37 m/s \pm 0,5.

Bei den gesunden Kontrollprobanden waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den ARFI-Messpositionen zu beobachten, was unserer Annahme eines gesunden homogenen Leberparenchyms entspricht. Innerhalb der Patientengruppe zeigten sich in der ARFI-Elastographie signifikante Unterschiede zwischen den Segmenten V/VI und VII/VIII in subkostaler Messposition ($p=0,047$). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Messpositionen lässt vermuten, dass es sich bei der CFLD um eine regional begrenzte, eventuell segmental ablaufende Erkrankung handelt. Einzelne Segmente scheinen stärker von einer Fibrosierung betroffen zu sein als andere. In der Literatur herrscht zudem Einigkeit, dass es sich bei der Leberfibrose im Rahmen einer chronischen Erkrankung um einen inhomogenen und dynamischen ablaufenden Krankheitsprozess handelt (16) (73) (74).

Signifikante Unterschiede wurden bei den Patienten zudem zwischen der rechten und linken Leberhälfte ($p=0,001$) gemessen. (LLH: 1,57 m/s \pm 0,5, RLH: 1,41 m/s \pm 0,4). Auch bei bereits veröffentlichten Studien zu ARFI-Lebermessungen bei lebererkrankten Kindern und Jugendlichen (41) (52) sowie Erwachsenen (44) (51) (75) konnte ein signifikanter Messunterschied zwischen der linken und rechten Leberhälfte aufgezeigt werden, mit leicht erhöhten Werten in der linken Hälfte. Neben einer unterschiedlich ablaufenden regionalen

Diskussion

Erkrankung werden von den eben genannten Autoren weitere Gründe für den Messunterschied genannt. Zusätzliche Faktoren, wie kardiale und diaphragmale Bewegungen, sowie die Beeinflussung durch die Kompression des Untersuchers scheinen eine Rolle zu spielen (75). Außerdem trage der zur Verfügung stehende größere Raum in der rechten Leberhälfte und die damit verbundene Möglichkeit einer exakteren Positionierung des Cursors (ROI) zu stabileren Messwerten bei (76). Anhand dieser Erkenntnisse empfehlen einige Autoren, auf eine Untersuchung der linken Leberhälfte gänzlich zu verzichten und sich für die Diagnose einer CFLD nur auf die rechte Leberhälfte zu konzentrieren (55) (44).

Kein Unterschied konnte zwischen den Messpositionen sub- und transkostal in den Segmenten VII/VIII der Patientengruppe aufgezeigt werden ($p=0,600$). Dies deckt sich mit Ergebnissen aus bereits veröffentlichten Studien (51).

Hingegen kristallisierte sich bei deskriptiver Betrachtung der Segmentmessungen VII/VIII in trans- und subkostaler Position bei den gesunden Kontrollprobanden die transkostale Messposition deutlich als diejenige mit der geringsten Standardabweichung ($SD=0,2$) heraus. Bei den Patienten fiel das Ergebnis nicht ganz so eindeutig aus. Hier wies die subkostale Messung in den Segmenten VII/VIII eine um 0,02 minimal geringere Standardabweichung als in transkostaler Messposition auf.

Dennoch hat sich aufgrund der deskriptiven Ergebnisse unter den Probanden, und vor allem nach der statistischen Auswertung (siehe unter 3.5.1) herausgestellt, dass sich die transkostale Messposition für präzise und genaue Messergebnisse eignet.

Diagnostische Grenzen der ARFI-Elastographie

Eine Limitation der ARFI-Elastographie scheint in der sicheren Erkennung von Frühstadien der Fibrose zu liegen. Die Schwierigkeit liegt in einer Differenzierung zwischen einer gesunden Leber, einer Steatosis hepatis und bereits beginnender fibrotischer Umbauvorgänge. Spätere Fibrorestadien und vor allem zirrhotische Leberveränderungen lassen sich hingegen gut identifizieren. So wies sich in einem Vergleich verschiedener diagnostischer Messverfahren die ARFI-Methode als gut geeignete Alternative aus, um zuverlässig eine Zirrhose bei Patienten mit CF zu entdecken (60).

Wie bereits in den vorherigen Abschnitten erläutert wurde, sind klare Cut-off-Werte zur Abgrenzung der Frühstadien einer Fibrosierung u.a. aufgrund der großen Streubreite der Messwerte mit starker Überlappung nicht zu definieren.

Gründe für die Streubreiten sind zum einen in Messfehlern unterschiedlichen Ursprungs zu suchen, wie zum Beispiel Bewegungen der Patienten, Fehleinstellungen oder fehlerhafte

Diskussion

Durchführungen durch den Untersucher, differierende Messtiefe, unterschiedliche Beschaffenheit des darüber liegenden Gewebes, Geräte- oder Übertragungsfehler. Zum anderen können in den Segmenten selbst nochmals regional unterschiedliche Fibrosestadien vorliegen, welche mit dem Cursor per Zufall erfasst oder nicht erfasst werden. Dennoch kann eine ARFI-Untersuchung einen bis zu 100x größeren Teil der Leber abbilden als die histologische Gewebsuntersuchung eines Biopsats (25).

Ferner ist noch nicht abschließend geklärt, welche Auswirkung eine beginnende Fettleber oder temporäre Entzündungsreaktionen auf die Messergebnisse haben. Auch diese Veränderungen können die ARFI-Messwerte beeinflussen, ohne dass der Patient weitere Anzeichen einer CFLD aufweist oder im Verlauf entwickelt (60).

Zusätzlich sollte stets bedacht werden, dass Patienten mit chronischen Erkrankungen einer kontinuierlichen medikamentösen Therapie unterliegen. In Bezug auf eine CF-Hepatopathie ist hier die Therapie mit UDCA zu nennen, welche im besten Falle zu einem Rückgang der fibrotischen Aktivität in der Leber führen kann (16).

Vergleich mit Referenzwerten der Literatur

Unter Zusammenfassung aller subkostalen Messwerte der Patienten konnte in dieser Arbeit keine eindeutige Tendenz zu erhöhten Werten festgestellt werden. Der Mittelwert aus Segmenten II/III, V/VI, VII/VIII der Patienten betrug $1,46 \pm 0,4$ m/s (Min-Max: 0,98-2,79), der Mittelwert aus Segmenten II/III, V/VI, VII/VIII der Probanden betrug $1,46 \pm 0,3$ m/s (Min-Max: 0,6-2,17), ($p=0,420$, siehe auch Tabelle 11 und Tabelle 13). Erst bei Betrachtung der einzelnen Messpositionen kristallisiert sich ein Trend zu erhöhten Messwerten in TC-VII/VIII heraus.

Die primären Messergebnisse der Patienten dieser Arbeit lassen sich in die unter 3.7 aufgeführten Messwertbereiche von *Cañas et al.* sowie *Behrens et al.* einreihen. In der Literatur reicht die angegebene Messwertspanne bei Kindern und Jugendlichen mit CFLD von 1,18-2,29 m/s (53).

In der Probandengruppe zeigt sich jedoch ein abweichendes Ergebnis. Die Literatur gibt Mittelwerte gesunder Kinder und Jugendlicher mit einer Spanne von 1,07-1,21 m/s an (1,07-1,21 m/s (51); $1,16 \text{ m/s} \pm 0,1$ (52)). Die Messwerte der Probandengruppe unserer Studie weichen hiervon deutlich ab. Sie liegen im Mittel höher als die beschriebenen Werte in der Literatur.

Eine Übersicht der Messwerte gibt Tabelle 13.

Die Tendenz erhöhter Mittelwerte gegenüber den Literaturangaben ist in dieser Arbeit besonders deutlich bei den gesunden Kontrollprobanden zu sehen und kann unter anderem

durch das Studiendesign erklärt werden. Aufgrund der retrospektiven Auswertung war die nachträgliche Interpretation einzelner Werte, allen voran der Extremwerte, nicht möglich. Ob es sich bei den Extremwerten um einfache Messfehler aufgrund mangelnder Mitarbeit oder mangelnder Erfahrung des Untersuchers handelt, und ob die hohen Messwerte bei den Patienten ausschließlich aufgrund einer fortgeschrittenen Leberpathologie zustande kamen, kann retrospektiv nicht mehr nachvollzogen werden. Folglich heben die Ausreißer in hohe Messwertbereiche den Mittelwert in dieser Studie nach oben an. Der Medianwert stellt in diesem Fall ein stabileres Maß dar und ist von uns ebenso berechnet worden. Aufgrund der in der Literatur überwiegend angegebenen Mittelwerte in Bezug auf ARFI-Messwerte, ist in unserer Arbeit hauptsächlich der Mittelwert verwendet worden. Dies gewährleistete eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Lediglich eine Studie gab Medianwerte mit entsprechenden Interquartilbereichen an (53). (Siehe die Übersicht der ARFI-Mess- und Literaturwerte, Tabelle 13)

Ein weiterer möglicher Grund für die signifikant abweichenden Messwerte ist die kleine Fallzahl gesunder Probanden im Kollektiv. Die Messwertspanne ist, wie schon mehrfach erwähnt, sehr groß. Prinzipiell ziehen Messwertausreißer nach oben und unten vor allem eine Beeinflussung der Mittelwerte und Standardabweichungen nach sich.

4.4 Potentielle Einflussfaktoren in der Diagnostik

Bisher konnte noch nicht eindeutig herausgefunden werden, welche Patienten ein hohes Risiko haben, an CFLD zu erkranken und welche keine Leberbeteiligung entwickeln. Die Ermittlung möglicher Einflussgrößen spielt dabei neben der quantitativen Erfassung des Merkmals (hier der ARFI-Messwert) ebenfalls eine bedeutende Rolle.

Das Alter, das Geschlecht und eine Therapie mit UDCA sind drei zusätzliche Parameter, die in dieser Arbeit bezüglich eines Krankheitseinflusses berücksichtigt wurden.

4.4.1 Alter

Die Patienten wurden den jeweiligen Alterskategorien, wie unter 2.5 beschrieben, zugeteilt und die Messwerte betrachtet. Es zeigen sich eine sehr große Streubreite der Messwerte in allen Alterskategorien und ein Anstieg der Häufigkeit von Höchst- und Extremwerten mit zunehmendem Alter. Bei den durchgeführten Korrelationsrechnungen lässt sich kein signifikanter Einfluss des Alters, weder im Zusammenhang mit den Score-Auswertungen (Williams-Score $r=0,07$, $p=0,570$; APRI-Score $r=0,04$, $p=0,780$), noch mit den ARFI-Messwerten in den Segmenten TC-VII/VIII feststellen ($r=-0,08$, $p=0,520$).

Diese Erkenntnis deckt sich mit Ergebnissen aus vergleichbaren Studien mit an CFLD erkrankten Kindern und Jugendlichen (52) (51). Auch in Studien mit Patienten aller Altersklassen einschließlich Erwachsenen konnte kein Einfluss des Alters beobachtet werden (77).

4.4.2 Geschlecht

Es lässt sich in dieser Studie keine Korrelation zu den ARFI-Ergebnissen der Segmente TC-VII/VIII (Exakter Test nach Fisher $p=0,510$) aufzeigen. Der Parameter „Geschlecht“ hat damit wohl keine große Bedeutung für die Interpretation der ARFI-Messwerte.

In der Literatur wurde das Geschlecht bisher nicht eindeutig als prädisponierender Faktor für eine CFLD definiert und wird weiterhin sehr widersprüchlich diskutiert. In einer großangelegten Studie über 10 Jahre stellten *Colombo et al.* fest, dass junge Patienten männlichen Geschlechts bevorzugt an CFLD erkrankten (12). Auch *Fiege et al.* errechneten signifikant höhere Werte beim männlichen Geschlecht (71). Mehrere Autoren, *Eiler et al.*, *Matos et al.* und *Popescu et al.*, konnten in ihren Studien jedoch keinen Einfluss des Geschlechts aufzeigen. Ebenso konnten auch *Lamireau et al.* in regelmäßigen Kontrolluntersuchungen an 244 CFLD-Patienten über einen langen Beobachtungszeitraum von 1972-2001 keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern aufzeigen (52) (51) (77) (14).

4.4.3 Therapie mit UDCA

UDCA wirkt als substituierte Gallensäure choloretisch und verdrängt hepatotoxische Gallensäuren aus dem enterohepatischen Kreislauf. Dies führt zu einer Verbesserung der Lebersituation und häufig zu einem Rückgang der laborchemisch erhöhten Leberenzyme (16). Eine Therapie mit UDCA sollte nach Möglichkeit bei den Auswertungen berücksichtigt werden. *Lindblad et al.* konnten diese Feststellung in ihrer Studie an zehn Patienten mit CFLD im Alter von 8-28 Jahren machen. Sie beobachteten über einen Zeitraum von zwei Jahren die Auswirkung einer UDCA-Therapie auf Leberfunktionstests und die Histopathologie nach Biopsie-Entnahmen. Unter Therapie konnte im Falle einer Leberenzym-Erhöhung eine Abnahme festgestellt werden (GOT um 39%, GPT um 33%, γ -GT um 27%, AP um 10%). Zusätzlich ließ sich ein Rückgang der entzündlichen Infiltrationen, der Gallengangproliferationen und der Fibroseareale beobachten (78).

In unserer Studie ist der Versuch unternommen worden, einen Longitudinalvergleich der ARFI-Messwerte über den Zeitraum von 2010 bis 2014 zu erstellen. Es bestand die Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Leberfibrosierung und der

medikamentösen Therapie mit UDCA aus der zeitlichen Beobachtung ableitbar ist. Zum Beobachtungsbeginn lagen von 34 Patienten ARFI-Messwerte der rechten Leberhälfte vor, die bereits eine UDCA-Therapie erhielten. Regelmäßige Messabstände über den gesamten genannten Zeitraum wiesen jedoch lediglich fünf Patienten auf. Insgesamt zeigte sich, dass dies zu wenige Datensätze waren, als dass sie sich für eine generalisierte Aussage über den Messwertverlauf unter Therapie geeignet hätten. Es sei betont, dass es sich um eine deskriptive Beschreibung zeitlicher Verläufe über einen maximalen Zeitraum von vier Jahren handelte. Während des Beobachtungszeitraumes hatte bei den ausgesuchten fünf Patienten kein Therapiebeginn mit UDCA stattgefunden, sodass hinsichtlich eines direkten Einflusses der Therapie auf die Ergebnisse keine Aussage getroffen werden kann.

Es sei zudem erwähnt, dass der Ausgangszustand (u.a. Leberstatus, Alter) und der allgemeine Krankheitsverlauf (u.a. Allgemeinzustand, pulmonale Situation und Therapie) starke Einflussgrößen darstellen, die jedoch nicht in unseren Auswertungen berücksichtigt wurden.

Um annehmbare weitere Aufschlüsse über die Veränderung der Leberstruktur unter UDCA-Therapie und einhergehende Elastographie-Veränderungen zu erhalten, sind prospektive longitudinale Verlaufsstudien mit deutlich größeren Fallzahlen und einem längeren Zeitrahmen nötig. Als Voraussetzungen sollten neben einem standardisierten Messverfahren auch die regelmäßigen Untersuchungsabstände und eine genaue Dokumentation der Therapie formuliert sein.

4.5 ARFI-Elastographie im Vergleich diagnostischer Methoden

Um das Erkrankungsstadium der Leber einzuschätzen und eventuelle Therapiekonsequenzen daraus abzuleiten, ist eine genaue Bestimmung des Fibrosestadiums nötig. Bis heute zeigt sich die Biopsie und anschließende histologische Auswertung als das zuverlässigste Verfahren und wird immer noch als „Goldstandard“ betitelt.

Histologie

Lewidon et al. verdeutlichten anhand von 40 Kindern mit Mukoviszidose und V.a. LD über einen Zeitraum von 12 Jahren die Wichtigkeit einer Biopsie, um frühzeitig eine PHT zu entdecken. Das Erkennen einer PHT in Form einer vaskulären Veränderung ist dank histologischer Untersuchungen des entnommenen Gewebeabschnittes sicher möglich. Laut ihrer Studie führen Ergebnisse der klinischen, laborchemischen und bildgebenden Verfahren häufig zur Unterschätzung einer LD und tragen eine hohe Fehlerwahrscheinlichkeit mit sich

Diskussion

(22) (31). Auch *Colombo et al.* legten in ihrer Studie dar, dass unter Zuhilfenahme der Leberbiopsie Beurteilungen der Leberbeschaffenheit, Einteilung der Fibrosestadien, Aussagen zur Wirkung oder einem eventuellen positiven Einfluss der Behandlung auf die Leber sicher möglich sind. Zur Einschätzung der Lebersituation vor geplanter Lebertransplantation steht die Biopsie immer noch an primärer Stelle. Keine der bisherigen diagnostischen Verfahren sind in der Lage, die Biopsie zu ersetzen (79).

Limitationen der Indikationsstellung zur Leberbiopsie in der Kinder- und Jugendmedizin ergeben sich aufgrund der Invasivität der Probeentnahme. Als führende Komplikation wird in 30% der Fälle ein moderater Schmerz beschrieben. Nach Durchführung einer i.v.-Analgesie oder Kurznarkose waren es 3%. Schwerere Komplikationen wie Hämato-peritoneum, Pneumothorax, Cholangitis oder Peritonitis kommen in bis zu ca. 0,6% der Fälle und damit äußerst selten vor (80). Unter anderem besteht eine eingeschränkte Indikation, teils sogar Kontraindikation, bei schwerer Zirrhose mit vorliegender Koagulopathie.

Wie bereits erwähnt, wird bei der ARFI-Messung und auch bei der Biopsie immer nur ein Ausschnitt aus einem dynamischen Krankheitsprozess der Leber gewonnen. Bei CLD und auch bei der CFLD wird nicht von einem homogenen, sondern von einem fokalen Geschehen ausgegangen (73). Dies erklärt mögliche falsche Rückschlüsse und damit eine resultierende Unter- oder Überschätzung bei der Analyse des gestanzten Gewebeabschnittes. Insbesondere bei *single-needle* Biopsien kann die Diagnose um 20-50% verfehlt werden. Laut verschiedener Studien wird bei einer Biopsie der Leber lediglich ein Bruchteil, nämlich ca. 1/50.000 der Gesamtmasse, der Leber abgebildet (81). Neben technischen Probeentnahmefehlern liegt bei der Auswertung der Biopsate zudem eine hohe Interobserver-Variabilität vor (73), welche die Aussagekraft der Histologie mindert. Eine Beurteilung der Leber im Ganzen ist im Rahmen der Biopsie nicht möglich (22) (72).

Die ARFI-Elastographie scheint auf den ersten Blick auch von der letztgenannten Problematik betroffen zu sein. Das Messfeld für den Cursor (ROI) erfasst in seiner maximalen Ausdehnung nur wenige cm², sodass jeweils nur einzelne Ausschnitte der Leber gemessen werden. Bei genauerer Betrachtung lässt sich diese beschriebene Problematik jedoch relativieren. Zum einen basiert die ARFI-Elastographie auf dem Ultraschallverfahren in Form eines B-Bildes. Die Leber kann während der Untersuchung als vollständiges Organ und somit die Lebertextur in allen Segmenten beurteilt werden. Neben der Sonographie gilt dies auch für weitere bildgebende Verfahren wie der MRT oder CT-Untersuchung. Zum anderen können in einer ARFI-Untersuchung ohne großen Aufwand mehrere Messungen in verschiedenen Abschnitten durchgeführt werden. Dies wiederum minimiert das Risiko, fokale Pathologien zu übersehen (60).

Diskussion

Dennoch muss, um die Sensitivität und Aussagekraft neuer diagnostischer Verfahren beurteilen zu können, ein Abgleich der Ergebnisse mit dem Goldstandard, der Histologie, erfolgen.

Sonographische Elastographieverfahren

Elastographieverfahren wie der FibroScan (Transient Elastographie, TE) oder die ARFI konnten in Studien vergleichbare Ergebnisse bezüglich ihrer diagnostischen Aussagekraft vorweisen. Eine Differenzierung niedriger Fibrosegrade ist mit einer Sensitivität von 0,74-0,83 möglich. Dagegen können Zirrhoseerscheinungen mit einer hohen Sensitivität von 0,87-0,89 und Spezifität 0,87 festgestellt werden (82). Dabei ließen sich bei der ARFI-Elastographie minimal bessere Ergebnisse als bei der TE zur Detektion einer Zirrhose feststellen. Weitere Vorteile zeigten sich in der einfacheren Durchführung und in einer geringeren Messfehlerquote. Die TE-Untersuchung wies dreimal so häufig Limitationen bei der Durchführbarkeit auf und kommt bei einem kleineren Patientenspektrum zum Einsatz. Einschränkungen der TE ergeben sich bei erschwerter mechanischer Impulsweiterleitung bedingt durch schmale Interkostalabstände, Hypertrophie der Thoraxmuskulatur und vor allem bei Adipositas (60) (69).

Laborchemische Tests

Gegenüber laborchemischen Testungen auf eine Leberfibrose wie dem FibroTest oder dem APRI-Test sind die Elastographie-Verfahren oft von ähnlicher statistischer Aussagekraft. Vergleiche zwischen dem APRI-Verfahren und der ARFI-Elastographie zeigen zum Teil eine hohe Konkordanz. In der Studie von *Karlas et al.* wies das APRI-Verfahren die beste AUC-Kurve auf. Die Studie von *Friedrich-Rust et al.* wurde an Patienten mit einer viralen Hepatitis C durchgeführt. In beiden Fällen waren ausschließlich erwachsene Patienten inbegriffen (60) (44). Im Gegensatz dazu sind in unserer Arbeit lediglich Kinder und Jugendliche eingeschlossen worden, deren Leberpathologie noch nicht derartig fortgeschritten war, wie es vielleicht bei langjährig erkrankten Hepatitis-C Patienten der Fall ist. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass ein solch gutes Ergebnis für den APRI-Score nicht bestätigt werden konnte. Einschränkungen des APRI-Scores bei Kindern und Jugendlichen sind unter 4.2.2 bereits aufgeführt (58) (60).

Magnetresonanztomographie

Ein weiteres radiologisches Verfahren, welches in der Diagnostik der Kinder und Jugendmedizin eine Rolle spielt, basiert auf der Magnetresonanztomographie (MRT). Zu nennen ist hier die Magnetresonanztomographie der Gallenwege (MRCP) und die Magnetresonanztomographie der Leber (MR-Elastographie).

Bei Patienten mit CFLD wird bei besonderer Fragestellung die MRCP eingesetzt. Dieses Verfahren bildet in erster Linie intra- und extrahepatische Gallengangsveränderungen ab, wodurch eine komplette Leberexploration ermöglicht wird. Sie zeichnen sich in diesem Bereich durch nahezu 90%-ige Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Beurteilung einer CFLD aus (83). Dennoch wird sich die Technik im klinischen Alltag vermutlich nicht als Routinediagnostikum durchsetzen. Ausschlaggebend sind neben den hohen Kosten vor allem ein hoher zeitlicher Aufwand und eine Kontrastmittelgabe über einen i.v.-Zugang.

Die MR-Elastographie als Alternative zeigt sich in bisherigen Studien als das einzige Verfahren, das in der Lage ist, eine ortsauflösende Darstellung der Elastizitätsverteilung in der gesamten Leber wiederzugeben und eine genaue Fibrosegraduierung vorzunehmen (39) (84). In einer Studie aus dem Jahre 2008 schnitt die MR-Elastographie besser als die TE oder der APRI-Score ab. Die MR-Elastographie konnte eine AUC von 0,99 für das Vorliegen einer signifikanten Leberfibrose und eine AUC von bis zu 1,0 für das Vorliegen einer Zirrhose aufweisen (30). Eingeschränkte Verfügbarkeit in nur wenigen Zentren und fehlende standardisierte Vorgehensweisen sowie zeitliche und ökonomische Faktoren limitieren den routinemäßigen Einsatz der MR-Elastographie maßgeblich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Biopsie nach wie vor die höchste Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Diagnosestellung einer CFLD aufweist. Damit invasive Eingriffe bei Kindern und Jugendlichen so gering wie möglich gehalten werden können, nehmen nichtinvasive Verfahren wie die Sonographie in der Diagnostik der LD einen sehr hohen Stellenwert ein.

4.6 Rolle und Ausblick der ARFI-Elastographie

Das ARFI-Verfahren bietet Rückschlüsse auf die Steifigkeit der untersuchten Gewebe und damit auf Fibrosierungsvorgänge. Unsere Studie hat gezeigt, dass die ARFI-Messung in der Leber im pädiatrischen Kollektiv in einer Messposition (transkostale Segmente VII/VIII) aussagekräftige Ergebnisse bezüglich einer pathogenen Veränderung der Leber liefert.

In dieser Arbeit wurde das ARFI-Verfahren mit bisherigen diagnostischen Methoden in Vergleich gesetzt, um einen eventuellen Platz im klinischen Diagnostik-Leitfaden der CFLD zu diskutieren. Bevorzugtes Einsatzgebiet der ARFI-Elastographie wäre unter anderem in der Frühdiagnostik, wenn erste Stadien von Leberparenchymveränderungen in der B-Bild Sonographie noch nicht erkennbar sind. Seine Limitationen zeigt die ARFI-Elastographie jedoch hauptsächlich hier. Zwar wird der neuen ARFI-Technologie eine höhere Sensitivität als der Sonographie zugesprochen (53), jedoch scheint neben der fibrotischen Veränderung auch die Steatosis hepatis oder eine entzündliche Infiltration die ARFI-Messungen zu

Diskussion

beeinflussen (60). Man geht bei Verfettung oder Entzündung der Leber ebenso wie bei einem fibrotischen Umbau von einer Veränderung der Extrazellulärmatrix aus, welche die Schallwellengeschwindigkeit beeinflusst (44). So kann die ARFI-Technik trotz höherer Sensitivität als die Abdomensonographie noch keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich der Differenzierung von geringen Leberveränderungen aufzeigen (76).

Im Vergleich zur konventionellen Sonographie verfügt die ARFI-Diagnostik dennoch über eindeutige Vorteile. Die quantitativen Werte der ARFI-Elastographie verringern die Inter- und Intraobserver-Variabilität im Vergleich zur subjektiven Bildauswertung der Sonographie.

Bei der Frage nach dem aussagekräftigsten Verfahren, um eine CFLD zu diagnostizieren, ist in erster Linie die Magnetresonanztomographie zu nennen. Auch der TE werden in einigen Studien eine vergleichbare bis höhere Sensibilität als der ARFI zugesprochen (44) (76). Die TE zeigt allerdings mehr Einschränkungen bei der Patientenauswahl, heutzutage v.a. hinsichtlich der Adipositas. Unter Berücksichtigung der Kosten, des zeitlichen Aufwands, der Kontraindikationen und der Durchführung kristallisiert sich das ARFI-Verfahren als geeignetere Methode heraus, um eine breite und regelmäßige Anwendung in der klinischen Praxis zu finden.

Eine mögliche Rolle der ARFI könnte zukünftig unter anderem in der Verlaufsbeobachtung liegen. In unserer Arbeit sind ARFI-Messungen über einen Zeitraum von fünf Jahren in einem longitudinalen Verlauf aufgezeichnet worden. Die Ergebnisse konnten jedoch keine aussagekräftige Tendenz aufzeigen und lieferten lediglich einen möglichen Anhaltspunkt für Messwertveränderungen unter UDCA-Therapie.

Bis heute erfolgt eine Wirksamkeitskontrolle einer Therapie über laborchemische Untersuchungen und wird bei Abfall von γ -GT, Bilirubin und GLDH angenommen. Zudem zeigt sich häufig eine Verbesserung des Ernährungszustandes, des Allgemeinbefindens und damit verbunden auch der pulmonalen Situation (85) (86) (6). In einer Studie von *Lindblad et al.* konnte gezeigt werden, dass nach einer über zweijährigen UDCA-Einnahme eine Normalisierung der Leberwerte und eine morphologische Veränderung des Leberparenchyms im Sinne einer geringeren Entzündungsreaktion und Gallengangsproliferation eintrat. Diese Ergebnisse beruhen unter anderem auf den Auswertungen histologischer Bilder (78). In unserer Studie sind lediglich die ARFI-Verläufe unter UDCA-Therapie betrachtet worden. Es fand keine Verlaufsbeobachtung der Leberenzyme statt.

Der Zeitpunkt, an dem eine UDCA-Therapie begonnen werden sollte, erweist sich allgemein als schwierig zu bestimmen und ist noch nicht eindeutig definiert. Empfohlen wird ein Therapiebeginn bei vorliegenden Zeichen einer portalen Druckerhöhung und Hinweisen auf

Cholestase und Leberzellläsion (23). Ein Effekt auf die Überlebensdauer ist bisher leider noch nicht eindeutig gegeben, da Langzeitergebnisse größtenteils fehlen (87). Man geht aber davon aus, dass ein früher Einsatz die biliäre Zirrhoseentwicklung verzögern kann, sofern ein endgültiges Zirrhosestadium noch nicht eingetreten ist (87). In einer Studie von *Siano et al.* an Patienten mit Z.n. Mekoniumileus sank die Prävalenz an einer LD zu erkranken bei all denjenigen, die schon frühzeitig mit UDCA therapiert worden waren. Kein Nutzen ließ sich vermerken, wenn die Therapie erst bei Eintritt eindeutiger klinischer Anzeichen einer vorhandenen LD begonnen wurde (88).

Die Relevanz einer frühzeitigen Diagnostik und einer Erfassung verlässlicher Verlaufsdaten wird hieran besonders deutlich.

Im Interesse der Patienten, der Ärzte und der medizinischen Forschung sind weitere großangelegte, prospektive Studien zur Validierung der Ergebnisse zu empfehlen. Im Falle von standardisierten Verfahren und Erstellung großer Datenkollektive könnten wertvolle Aussagen hinsichtlich der Frühdiagnostik oder longitudinaler Verläufe getroffen werden. Ein Ziel könnte neben einer wertvollen diagnostischen Ergänzung zum konventionellen Ultraschallbild der langfristige Verzicht auf invasive diagnostische Maßnahmen, primär die Biopsie und feingewebliche Untersuchung, sein. Diese Studie konnte die Voraussetzungen für eine eindeutige Aussage und damit einer resultierenden Schlussfolgerung hinsichtlich des klinischen Einsatzgebietes jedoch nicht erfüllen.

4.7 Einschränkungen dieser Arbeit

Studiendesign

In dieser Arbeit handelt es sich um ein retrospektives Studiendesign. Mehrere Einschränkungen sind daher zu nennen.

Ein Durchführen und Festlegen von standardisierten Bedingungen im Vorfeld war nicht möglich. Fehlende Werte konnten nicht ersetzt werden und nicht eindeutige Werte sowie Bilder mit schlechter Qualität mussten aus der Analyse ausgeschlossen werden.

Es konnte nicht nachvollzogen werden, ob bei Ausreißern Messfehler oder stark pathologische Werte für eine deutliche Abweichung vom Mittelwert verantwortlich waren. *Goertz et al* kamen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass ARFI-Messwerte mit einer Standardabweichung von über 30 % unzuverlässig sind und es fälschlicherweise zur Annahme einer Leberpathologie kommt. Die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven

Diskussion

Ergebnisses und eine damit verbundene Überinterpretation der ARFI-Messwerte ist in diesem Falle erhöht (89).

Fehlende standardisierte Untersuchungsbedingungen führten auch zu zeitlichen Differenzen von Untersuchungszeitpunkt der ARFI-Elastographie und Laboranalytik. Labordaten aus den elektronischen Akten der Patienten lagen im Durchschnitt für die Blutentnahme 8,2 Tage vor der ARFI-Messung (min.:0 Tage, max.: -210 Tage). Diese Zeitdifferenz und der sich dadurch eventuell veränderte Leberwert könnte sich vor allem auf den APRI-Score ausgewirkt haben.

Unter dem Gesichtspunkt des retrospektiven Studiendesigns ist auch die kleine Fallzahl der Patienten und Probanden, die in dieser Arbeit zur Verfügung stand, zu erwähnen. Aufgrund fehlender Messungen konnte für manche Berechnungen nur auf Werte von $n=13$ gesunden Kindern und Jugendlichen zurückgegriffen werden. Bei den Patienten betrug die Fallzahl abhängig von den Berechnungen und den damit verbundenen Einschlusskriterien $n=57$ bis $n=62$. Nach Aufteilung in die Williams-Gruppen wurde mit deutlich kleineren Fallzahlen $n=5$ gerechnet. Teilweise waren Berechnungen aufgrund einer Gruppengröße von $n=1$ (Zirrhose-Gruppe) nicht möglich.

Die Hauptlimitation zeigte sich darin, dass kein Vergleich der Ergebnisse mit dem Goldstandard, dem histologischen Korrelat einer Leberbiopsie, möglich war. Im Rahmen dieser Studie wäre die Biopsie als invasiver Eingriff aufgrund ethischer Gründe nicht vertretbar gewesen.

Auf den Einfluss einzelner primär gesammelter Daten und Messwerte ist im Verlauf der Studie nicht weiter eingegangen worden. So wurde zum Beispiel keine Referenz auf die Messtiefe der ARFI-Messfelder genommen. Ebenso keine Berücksichtigung hat das Vorliegen eines Mekoniumileus nach Geburt gefunden.

Interobserver-Variabilität

Die Sonographie und ARFI-Untersuchungen sind von verschiedenen Ärzten durchgeführt worden, deshalb ist von leicht abweichenden Vorgehensweisen und Messeinstellungen auszugehen.

Ferner stellte ein wichtiger Teil dieser Arbeit das Beurteilen der konventionellen Ultraschallbilder dar. Sonographische Auswertungen sind per se als untersucherabhängig einzustufen, woraus sich eine Fehlerquelle ergibt. Um die Interobserver-Variabilität gering zu halten, wurde die Beurteilung und Klassifizierung aller B-Bilder in den Williams-Score von einer Person vorgenommen.

Diskussion

Bei der Auswertung der Sonographiebilder ist jedoch von einem systematischen Bias auszugehen. Die Ultraschall-Bilder der Patienten wurden im Wissen einer vorliegenden CF-Erkrankung ausgewertet.

Patientengruppe

Das Arbeiten mit Kindern stellt Ärzte und Therapeuten vor Herausforderungen. Eine mangelnde Kooperationsbereitschaft der Kinder während den klinischen Untersuchungen tritt häufig auf. Abwehrbewegungen, Schreien oder Weinen können Gründe für eine reduzierte Bildqualität sein. Ebenso können sie zu inadäquaten Atemmanövern führen, woraus wiederum Messungenauigkeiten resultieren. Geschick und langjährige Erfahrung des Untersuchers sind wichtige Voraussetzungen, um verwertbare Ergebnisse zu erhalten. U.a. *Matos et al.* führten in ihrer Studie erhöhte Mittelwerte bei den 0-2 Jährigen auf die mangelnde Compliance und das dauerhafte Schreien während der Untersuchung zurück (51).

Literaturrecherche

Abschließend sei erwähnt, dass bis zum Fertigstellen dieser Arbeit nur wenige ARFI-Messwerte für Kinder und Jugendliche mit CFLD in der Literatur zu finden waren, die zum Vergleich herangezogen werden konnten.

Die meisten Studien zu ARFI erfolgten an erwachsenen Patienten mit chronischen Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie, meist handelte es sich um chronische Hepatitiden C und B.

Auch in den Studien an Kindern und Jugendlichen sind heterogene Gruppen multiätiologischer Leberfibrosen zusammengefasst worden, was eine Interpretation und Vergleichbarkeit der Werte erschwert (54). Somit sei angemerkt, dass sich die Ergebnisse und Schlussfolgerungen dieser Arbeit nur auf das Kollektiv an CF erkrankter Kinder und Jugendlicher beziehen und nur eingeschränkt auf andere pädiatrische Patienten mit Leberbeteiligung übertragbar sind.

5 Zusammenfassung

Die Suche nach einem Messverfahren zur Feststellung niedriger Fibrosestadien der CFLD gewinnt, vor dem Hintergrund, dass Morbidität und Mortalität der CFLD vornehmlich vom Ausmaß und der Progredienz einer Fibrose abhängig sind, an Bedeutung. Die Fibroseentwicklung vollzieht sich häufig unbemerkt, sodass erste Komplikationen bereits im Kindheitsalter auftreten. Gerade die Differenzierung zwischen einer Steatosis hepatis und einer beginnenden Fibrosierung wäre ausschlaggebend für einen rechtzeitigen Therapiebeginn mit UDCA. Eine verlässliche Differenzierung bleibt aktuell der Histologie vorbehalten. Weitere hochauflösende bildgebende Verfahren wie die MRT oder die MR-Elastographie zeichnen sich zwar durch hohe Sensitivität und Spezifität aus, sind für die Routinediagnostik aufgrund der Untersuchungsumstände jedoch ungeeignet.

Die Acoustic Radiation Force Impulse-Elastographie (ARFI) stellt eine vielversprechende Methode in der Entwicklung nichtinvasiver diagnostischer Verfahren zur Diagnose von Lebererkrankungen dar. Das Verfahren weist in der Erwachsenenmedizin bereits ein breites Anwendungsgebiet auf. Die aktuelle CFLD-Routinediagnostik basiert auf einer Kombination dreier Bereiche, der klinische Untersuchung, den laborchemischen Tests und den bilddiagnostischen Verfahren. In dieser Arbeit ist die ARFI-Elastographie im Hinblick auf das klinische Einsatzgebiet bei der CFLD-Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen untersucht worden.

In Zusammenschau der Ergebnisse dieser Studie stellt sich heraus, dass die alleinige Diagnosestellung anhand der ARFI-Messwerte aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität derzeit nicht sicher möglich ist. Es zeigte sich der transkostale Messort der Segmente VII/VIII in besonderem Maße für die ARFI-Untersuchung geeignet. Der Messort kristallisierte sich als stabilste und präziseste Messposition heraus, in welchem eine primäre Differenzierung zwischen Patienten mit einer CFLD und lebergesunden Kontrollprobanden möglich war ($p=0,012$). Im Weiteren konnte jedoch kein Cut-off-Wert zur Diskriminierung geringfügiger Leberveränderungen ermittelt werden. Dem in dieser Arbeit errechneten Cut-off-Wert von 1,22 m/s mangelt es an ausreichender Sensibilität und Spezifität (Sens. 0,7 und Spez. 0,5), was am ehesten auf die starken Messwertschwankungen zurückzuführen ist. Eine statistische Korrelation zwischen der ARFI-Elastographie und klinischen Scores (APRI- und Williams-Score), die zur Graduierung einer Leberfibrose vielfach eingesetzt werden, konnte nicht festgestellt werden. Die Erwartungen an eine zuverlässige Diagnostik der CFLD im pädiatrischen Kollektiv kann das ARFI-Verfahren nicht erfüllen. Anhand unserer Ergebnisse stellt die ARFI-Elastographie einen diagnostischen Baustein dar und ist neben klinischen, laborchemischen und sonographischen Befunden eines jeden Patienten zu interpretieren.

6 Anhang

Laborwerte

Tabelle 17: Laborwerte der Patienten, Aufteilung in Alterskategorien

Alterskategorie		Bilirubin	GOT	GGT	GPT	AP
Säugling, Kleinkind	<i>Anzahl</i>	7	13	13	13	13
	Mittelwert	0,17	35,56	9,42	23,16	271,00
	Standardabweichung	0,08	5,69	3,46	6,07	52,02
	Median	0,20	35,00	9,00	24,00	271,00
Vorschulkind	<i>Anzahl</i>	9	13	13	13	13
	Mittelwert	0,24	36,52	10,78	24,28	274,08
	Standardabweichung	0,15	5,02	4,70	10,91	70,46
	Median	0,20	35,00	10,00	23,00	269,00
Schulkind	<i>Anzahl</i>	14	16	16	16	16
	Mittelwert	0,34	34,97	19,13	27,95	297,88
	Standardabweichung	0,15	13,34	11,61	12,23	139,91
	Median	0,30	32,50	14,50	24,00	260,00
Jugendlich	<i>Anzahl</i>	16	20	20	20	20
	Mittelwert	0,41	28,79	18,24	25,58	226,15
	Standardabweichung	0,20	8,78	13,25	15,27	100,77
	Median	0,40	27,50	12,50	23,50	206,50
Insgesamt	<i>Anzahl</i>	46	62	62	62	62
	Mittelwert	0,32	33,42	15,05	25,41	264,11
	Standardabweichung	0,18	9,47	10,57	11,96	101,43
	Median	0,30	32,35	11,10	24	253,00

Einheiten angegeben in (U/l), für GOT, GGT, GPT, AP, in (mg/dl) für Bilirubin

MW: Mittelwert, SD: Standard Deviation/Standardabweichung M: Median

Anhang

Referenzbereiche der Laborwerte

Tabelle 18: Referenzbereiche der Laborwerte

	Geschlecht	Zeitraum	Alter: von bis		Normwert: von bis	
GOT	AL	Monat	0	12	18	92
	AL	Jahr	1	3	29	72
	AL	Jahr	4	6	17	53
	W	Jahr	7	12	15	50
	M	Jahr	7	12	12	51
	W	Jahr	13	17	17	49
	M	Jahr	13	17	16	41
GPT	AL	Monat	0	12	7	54
	AL	Jahr	1	3	7	32
	AL	Jahr	4	6	5	36
	W	Jahr	7	12	7	45
	M	Jahr	7	12	7	44
	W	Jahr	13	17	8	45
	M	Jahr	13	17	9	34
GGT	AL	Monat	0	12	8	185
	AL	Jahr	1	3	1	87
	AL	Jahr	4	6	6	26
	W	Jahr	7	12	5	31
	M	Jahr	7	12	5	25
	W	Jahr	13	17	4	41
	M	Jahr	13	17	10	26
AP	AL	Tage	0	14	83	248
	AL	Tage	15	364	122	469
	AL	Jahr	1	9	142	335
	AL	Jahr	10	12	129	417
	W	Jahr	13	14	57	254
	M	Jahr	13	14	116	468
	W	Jahr	15	16	50	117
	M	Jahr	15	16	82	331
	W	Jahr	17	18	45	87
	M	Jahr	17	18	55	149
Bilirubin	AL	Tage	0	6	0,1	0,17
	AL	Jahr	0	999	0,1	1,2
Thrombozyten	AL	Jahr	0	999	150	450

Einheit für GOT, GPT, GGT, AP in U/l, Einheit für Bilirubin in mg/dl, Einheit für Thrombozyten in n*1000/ μ l, AL: Allgemein (männlich und weiblich), W: weiblich, M: männlich

Anhang

Tabelle 19: Leberwerte der Patienten in den Williams-Gruppen (UKW)

		alle Patienten mit CF	NLD	LD	± Labor erhöht	Zirrhose
GOT	U/l	33,4 ± 9,5	29,1 ± 4,52	31,4 ± 4,5	39 ± 13,1	37,6
GPT	U/l	25,4 ± 12	23 ± 4,4	21 ± 6,5	35,5 ± 16,2	28,9
GGT	U/l	15,1 ± 10,6	9,87 ± 2,03	12,3 ± 5,4	22 ± 16	27
AP	U/l	264,1 ± 101,4	291,3 ± 65,3	224,1 ± 70,1	335,4 ± 127	298
Bilirubin	mg/dl	0,32 ± 0,18	0,28 ± 0,16	0,31 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,2

Angabe Mittelwert mit Standardabweichung: MW ± SD

UKW: Universitätsklinikum Würzburg, CF: Cystische Fibrose Patienten, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, GGT-Gamma-Glutamyltransferase, AP: Alkalische Phosphatase

Auffällige Befundung zum Aufnahmezeitpunkt

Tabelle 20: Auffällige Befundung zum Aufnahmezeitpunkt

			Erhöhte Laborwerte (altersabhängige. Referenzwerte berücksichtigt)		
			nein	ja	Gesamt
Auffälliger Sonographiebefund (Williams > 3)	nein	<i>Anzahl</i>	6	0	6
		% innerhalb von erhöhte Laborwerte	14,3%	0,0%	9,7%
	ja	<i>Anzahl</i>	36	20	56
		% innerhalb von erhöhte Laborwerte	85,7%	100%	90,3%
Gesamt		<i>Anzahl</i>	42	20	62
		% innerhalb von erhöhte Laborwerte	100%	100%	100%

Untersuchungszeitpunkt A = Aufnahmezeitpunkt

7 Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin: Dr. med. Gerd Herold; 2016. 511-2 p.
2. Langenscheidt. 2010. Universal-Wörterbuch Latein.
3. Bundesverband CF, Mukoviszidose e.V. Mukoviszidose-Über die Erkrankung [Available from: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung/>].
4. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017;74(1):129-40.
5. Kim J-B. Channelopathies. *Korean J Pediatr*. 2014;57(1):1-18.
6. D. Reinhardt MG, R. Kraemer, M. Schöni. Cystische Fibrose 2001.
7. Ratjen FA. Cystic Fibrosis: Pathogenesis and Future Treatment Strategies. *Respiratory Care*. 2009;54(5):595-605.
8. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(1):93-115.
9. Bundesverband CF. *Berichtsband 2018: Mukoviszidose e.V.*; 2018
10. European Cystic Fibrosis Society E. ECFS Patient Registry, Annual Data Report. 2013.
11. Foundation CF. *CFF-Patient-Registry-Annual-Data-Report*. 2013.
12. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Costantini D, Padoan R, et al. Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*. 2002;36(6):1374-82.
13. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, Pace RG, Bell SC, Bourke B, et al. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. *JAMA*. 2009;302(10):1076-83.
14. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte J-E, Winnock M, Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *Journal of Hepatology*. 2004;41(6):920-5.
15. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999;30(5):1151-8.
16. Sokol RJ, Durie PR, Group CFFHDC. Recommendations for Management of Liver and Biliary Tract Disease in Cystic Fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1999;28:S1-S13.
17. Cohn JA ST, Picciotto MR, Nairn AC, Collins FS, Fitz JG. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology*. 1993;105(6):1857-64.
18. Kinnman N, Lindblad A, Housset C, Buentke E, Scheynius A, Strandvik B, et al. Expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in liver tissue from patients with cystic fibrosis. *Hepatology*. 2000;32(2):334-40.
19. Flass T, Narkewicz MR. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2013;12(2):116-24.
20. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2011;10 Suppl 2:S29-36.
21. Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2010;24(5):585-92.
22. Lewindon PJ, Shepherd RW, Walsh MJ, Greer RM, Williamson R, Pereira TN, et al. Importance of hepatic fibrosis in cystic fibrosis and the predictive value of liver biopsy. *Hepatology*. 2011;53(1):193-201.
23. Dockter G, Lindemann H. *Mukoviszidose*. Stuttgart u.a.: Thieme Verlag; 1994. 69-82 p.

Literaturverzeichnis

24. Rowland M, Gallagher C, Gallagher CG, Laoide RO, Canny G, Broderick AM, et al. Outcome in patients with cystic fibrosis liver disease. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2015;14(1):120-6.
25. Felder A. Wertigkeit der transienten Elastographie zur Beurteilung des Stadiums chronischer Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie – eine prospektive Studie bei 1850 Patienten [Dissertation]: Universitätsmedizin Berlin 2012.
26. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and Quantitation of Fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1670-81.
27. Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, Lewindon PJ. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008;7(3):215-21.
28. Stewart L. The role of abdominal ultrasound in the diagnosis, staging and management of cystic fibrosis liver disease. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2005;98(Suppl 45):17-27.
29. Akata D, Akhan O. Liver manifestations of cystic fibrosis. *European Journal of Radiology*. 2007;61(1):11-7.
30. Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, Salameh N, Annet L, Danse E, et al. Magnetic Resonance Elastography for the Noninvasive Staging of Liver Fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;135(1):32-40.
31. Lewindon PJ, Ramm GA. Cystic fibrosis—cirrhosis, portal hypertension, and liver biopsy: Reply. *Hepatology*. 2011;53(3):1065-6.
32. Potter CJ, Fishbein M, Hammond S, McCoy K, Qualman S. Can the histologic changes of cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease be predicted by clinical criteria? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;25(1):32-6.
33. Kremer H, Dobrinski W. *Sonographische Diagnostik, Innere Medizin und angrenzende Gebiete*. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg; 1988.
34. Braun BG, R; Schwerk, WB. *Ultraschalldiagnostik, Leber III - 1.2 (77-88)*. ecomed Medizin 2010.
35. Vergesslich KA, Götz M, Mostbeck G, Sommer G, Ponhold W. Portal venous blood flow in cystic fibrosis: assessment by Duplex Doppler sonography. *Pediatric radiology*. 1989;19(6-7):371-4.
36. Vergesslich KA. *Abdominelle Duplex-Sonographie bei Kindern- Praktische Grundlagen und klinische Anwendung*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1990 30. November 1990. 112 p.
37. Witters P, Libbrecht L, Roskams T, Boeck KD, Dupont L, Proesmans M, et al. Noncirrhotic presinusoidal portal hypertension is common in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology*. 2011;53(3):1064-5.
38. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 1998;24(9):1419-35.
39. Sack I, Fischer T, Thomas A, Braun J. Magnetresonanzelastographie der Leber. *Der Radiologe*. 2012;52(8):738-44.
40. Lewindon PJ, Ramm GA. Reply: The utility of noninvasive imaging in cystic fibrosis liver disease. *Hepatology*. 2011;53(5):1780-1.
41. Manco M, Zupone CL, Alghisi F, D'Andrea ML, Lucidi V, Monti L. Pilot study on the use of acoustic radiation force impulse imaging in the staging of cystic fibrosis associated liver disease. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2012;11(5):427-32.
42. Boursier J, Isselin G, Fouchard-Hubert I, Oberti F, Dib N, Lebigot J, et al. Acoustic radiation force impulse: a new ultrasonographic technology for the widespread noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(9):1074-84.
43. Delorme S, Debus J, Klaus-Vitold J. *Duale Reihe-Sonographie*. 3, editor: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2012.

Literaturverzeichnis

44. Friedrich-Rust M, Wunder K, Sotoudeh F, Kriener S, Martens S, Bojunga J, et al. Nicht-invasive Beurteilung des Leberfibrosestadiums bei viraler Hepatitis: eine Vergleichsstudie der Neuen Acoustic Radiation Force Elastografie mit dem FibroScan. *Ultraschall in Med.* 2008;29(S 03):V36.
45. Schmidt G, Görg C. *Kursbuch Ultraschall. 5*, editor: Georg Thieme Verlag Stuttgart; 2008.
46. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(2):518-26.
47. Simon G. J. Williams¹, Jane E. Evanson², Nigel Barrett², Margaret E. Hodson³, Boulton² JE, Westaby¹ D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *Journal of Hepatology.* 1995.
48. Cystic Fibrosis Foundation, Narkewicz MR, Bozic MA. Liver Disease Clinical Care Guidelines - Involvement of the liver and bile ducts in cystic fibrosis can be clinically silent. These guidelines highlight the role of screening in detection of liver involvement in cystic fibrosis.: Cystic Fibrosis Foundation, CFF; [Available from: <https://www.cff.org/Care/Clinical-Care-Guidelines/Other-CF-Related-Conditions-Clinical-Care-Guidelines/Liver-Disease-Clinical-Care-Guidelines/>].
49. Held L. *Medizinische Statistik- Konzepte, Methoden, Anwendungen*: Pearson; 2013. 448 p.
50. Wirth C, Wiegering V, Klotz K, Mahlmeister N, Beer M. Nichtinvasive sonographische Bestimmung der Leberelastizität bei Gesunden und Patienten mit zystischer Fibrose (CF). *Fortschr Röntgenstr.* 2011;183(S 01):VO319_3.
51. Matos H, Trindade A, Noruegas MJ. Acoustic radiation force impulse imaging in paediatric patients: normal liver values. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(6):684-8.
52. Eiler J, Kleinholdermann U, Albers D, Dahms J, Hermann F, Behrens C, et al. Standard value of ultrasound elastography using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in healthy liver tissue of children and adolescents. *Ultraschall in Med.* 2012;33(05):474-9.
53. Behrens CB, Langholz JH, Eiler J, Jenewein R, Naehrlich L, Fuchs K, et al. A pilot study of the characterization of hepatic tissue strain in children with cystic-fibrosis-associated liver disease (CFLD) by acoustic radiation force impulse imaging. *Pediatric radiology.* 2013;43(5):552-7.
54. Hanquinet S, Rougemont AL, Courvoisier D, Rubbia-Brandt L, Mclin V, Tempia M, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography for the noninvasive diagnosis of liver fibrosis in children. *Pediatric radiology.* 2013;43(5):545-51.
55. Cañas T, Maciá A, Muñoz-Codoceo RA, Fontanilla T, González-Rios P, Miralles M, et al. Hepatic and Splenic Acoustic Radiation Force Impulse Shear Wave Velocity Elastography in Children with Liver Disease Associated with Cystic Fibrosis. *BioMed research international.* 2015;2015:517369.
56. Shapira R, Hadžić N, Francavilla R, Koukulis G, Price JF, Mieli-Vergani G. Retrospective review of cystic fibrosis presenting as infantile liver disease. *Archives of Disease in Childhood.* 1999;81(2):125-8.
57. Leung DH, Khan M, Minard CG, Guffey D, Ramm LE, Clouston AD, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio and fibrosis-4 as biomarkers in biopsy-validated pediatric cystic fibrosis liver disease. *Hepatology.* 2015;62(5):1576-83.
58. Witters P, De Boeck K, Dupont L, Proesmans M, Vermeulen F, Servaes R, et al. Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society.* 2009;8(6):392-9.
59. Takahashi H, Ono N, Eguchi Y, Eguchi T, Kitajima Y, Kawaguchi Y, et al. Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. *Liver International.* 2010;30(4):538-45.
60. Karlas T, Neuschulz M, Oltmanns A, Guttler A, Petroff D, Wirtz H, et al. Non-invasive evaluation of cystic fibrosis related liver disease in adults with ARFI, transient elastography and different fibrosis scores. *PloS one.* 2012;7(7):e42139.
61. England K, Thorne C, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Age- and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(1):71-7.

Literaturverzeichnis

62. Williams SM, Goodman R, Thomson A, McHugh K, Lindsell DR. Ultrasound evaluation of liver disease in cystic fibrosis as part of an annual assessment clinic: a 9-year review. *Clinical radiology*. 2002;57(5):365-70.
63. Lenaerts C, Lapierre C, Patriquin H, Bureau N, Lepage G, Harel F, et al. Surveillance for cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease: early ultrasound changes and predisposing factors. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(3):343-50.
64. Patriquin H LC, Smith L, Perreault G, Grignon A, Filiatrault D et al. Liver Disease in Children with Cystic Fibrosis: US-Biochemical Comparison in 195 Patients. *Radiology*. 1999;211(1):229-32.
65. Sellers ZM, Lee LW, Barth RA, Milla C. New Algorithm for the Integration of Ultrasound Into Cystic Fibrosis Liver Disease Screening. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019;69(4).
66. Hasmann R, Grunert D, Reuter N, Stern M. [Early detection of hepatobiliary involvement in children with mucoviscidosis using duplex sonography of the portal system]. *Klinische Padiatrie*. 1991;203(2):97-103.
67. Debray D, Lykavieris P, Gauthier F, Dousset B, Sardet A, Munck A, et al. Outcome of cystic fibrosis-associated liver cirrhosis: management of portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 31(1):77-83.
68. Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, Trahey G. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2001;28(2):227-35.
69. Jugl VE. ARFI-ein neuer sonographischer Surrogatparameter der Leberfibrosierung: Erlangen-Nürnberg; 2011.
70. Palmeri ML, Wang MH, Frinkley KD, Nightingale KR, Abdelmalek MF, Diehl AM, editors. 7B-6 Dependence of In Vivo, Radiation Force Derived Hepatic Shear Modulus Estimates on Imaging Approach: Intercostal vs. Subcostal. 2007 IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings; 2007 28-31 Oct. 2007.
71. Fiege J, Mainz JG, Tabori H, Renz DM, Stenzel M, Mentzel H-J. ARFI-Elastographie der Leberbeteiligung bei Zystischer Fibrose. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2017;165(10):888-94.
72. Fierbinteanu-Braticevici C, Andronescu D, Usvat R, Cretoiu D, Baicus C, Marinoschi G. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2009;15(44):5525-32.
73. Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management. *Journal of Hepatology*. 2005;42(1, Supplement):S22-S36.
74. Akata D, Akhan O, Özcelik U, Özmen MN, Oguzkurt L, Haliloglu M, et al. Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis in children: correlation of CT and US findings. *European Journal of Radiology*. 2002;41(1):26-33.
75. D'Onofrio M, Gallotti A, Mucelli RP. Tissue Quantification With Acoustic Radiation Force Impulse Imaging: Measurement Repeatability and Normal Values in the Healthy Liver. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195(1):132-6.
76. D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Demozzi E, Gallotti A, et al. Acoustic radiation force impulse of the liver. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2013;19(30):4841-9.
77. Popescu A SI, Sirli R, Bota S, Focşa M, Dănilă M, Nicolită D, Martie A, Sendroiu M, Juchiş A. The mean values of liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse elastography in normal subjects. *Med Ultrason*. 2011;13(1):33-7.
78. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology*. 1998;27(1):166-74.
79. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2007;13(6):529-36.
80. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5B):s152-s60.
81. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(7):495-500.

Literaturverzeichnis

82. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, et al. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver International*. 2013;33(8):1138-47.
83. Soto JA, Barish MA, Yucel EK, Siegenberg D, Ferrucci JT, Chuttani R. Magnetic resonance cholangiography: Comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology*. 1996;110(2):589-97.
84. Huwart L, Sempoux C, Salameh N, Jamart J, Annet L, Sinkus R, et al. Liver Fibrosis: Noninvasive Assessment with MR Elastography versus Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index. *Radiology*. 2007;245(2):458-66.
85. Colombo C, Crosignani A AM, Battezzati PM, Podda M, Giunta A, Zimmer-Nechemias L, Setchell KD. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis-associated liver disease: a dose-response study. *Hepatology*. 1992;16(4)::924-30.
86. Colombo C BP, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology*. 1996;23(6):1484-90.
87. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;10:Cd000222.
88. Siano M, De Gregorio F, Boggia B, Sepe A, Ferri P, Buonpensiero P, et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with cystic fibrosis at risk for liver disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2010;42(6):428-31.
89. Goertz Ruediger S. SJ, Pfeifer Lukas, Wildner Dane, Wachter David L., Neurath Markus F., Strobel Deike. ARFI cut-off values and significance of standard deviation for liver fibrosis staging in patients with chronic liver disease. *Annals of hepatology*. 2013;Vol. 12 No(6):935-9.

Abkürzungsverzeichnis

AAR	Aspartate-Aminotransferase to Alanine-Aminotransferase Ratio
AP	Alkalische Phosphatase
APRI	Aspartate-Aminotransferase to Platelet Ratio Index
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
ASL	Airway Surface Liquid
ASPRI	Age Spleen Platelet Ratio Index
ASQ	Acoustic Structure Quantification
AUC	Area under the curve
bzw.	beziehungsweise
CF	Cystic Fibrosis
CFLD	Cystic Fibrosis Liver Disease
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CT	Computertomographie
ECFS	European Cystic Fibrosis Society
ENaC	Epithelialer Natriumkanal
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
GGT/ γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
GOT/AST	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/ Aspartat-Aminotransferase
GPT/ALT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase/ Alanin-Aminotransferase
IQR	Interquartile range
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LD	Liver Disease
LTX	Lebertransplantation
M	Median
MI	Mekoniumileus
MRT	Magnetresonanztomographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NCPH	Non Cirrhotic Portal Hypertension
NG	Neugeborenes
NLD	No Liver disease
o.g.	oben genannt

Abkürzungsverzeichnis

PACS	Picture Archiving and Communication System/ Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem
PHT	Portale Hypertension
Q _{max}	maximales Flussvolumen
ROC-Curve	Receiver-Operating-Characteristic-Curve
ROI	Region of interest
SAP	Systeme, Anwendungen und Produkte; Datenverarbeitungssoftware
SD	Standard Deviation
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STL	Sternallinie
TE	Transiente Elastographie
TGF-β	Transforming Growth Factor-β
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portovenöser Shunt
u.a.	unter anderem
UDCA	Urso-Desoxy-Cholic-Acid
UKW	Universitätsklinikum Würzburg
US	Ultraschall
VAL	Vordere Axillarlinie
v.a.	vor allem
z. Bsp.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach
z.T.	zum Teil

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schemazeichnung: ARFI-Elastographie, Virtual-touch-imaging	10
Abbildung 2: APRI-Formel.....	11
Abbildung 3: Flussdiagramm: Patientenkollektiv.....	17
Abbildung 4: Flussdiagramm: Kontrollprobandenkollektiv.....	18
Abbildung 5: Schemazeichnung: Schnittebenen der Leber.....	19
Abbildung 6: Bildschirmausschnitt: Echtzeitaufnahme B-Bild und ARFI-Messwert	20
Abbildung 7: Bildschirmausschnitt: Echtzeitaufnahme B-Bild und ARFI-Messwert	21
Abbildung 8: Säulendiagramm: Verteilung der Patienten und Kontrollprobanden in den Alterskategorien.....	26
Abbildung 9: Boxplot-Diagramm: Leberwerte der Patienten in den Alterskategorien	28
Abbildung 10: Tortendiagramm: Verteilung der Patienten mit CF, Williams-Score.....	30
Abbildung 11: Flussdiagramm: Diagnostische Auffälligkeiten zum Aufnahmezeitpunkt	31
Abbildung 12: Boxplot-Diagramm: ARFI-Messwerte der Patienten mit CF und der Kontrollprobanden	32
Abbildung 13: Boxplot-Diagramm: ARFI-Messwerte der Patienten mit CF in den Alterskategorien.....	33
Abbildung 14: Balkendiagramm: ARFI-Mittelwerte der Segmente TC-VII/VIII.....	34
Abbildung 15: Boxplot-Diagramm: ARFI-Messwerte der rechten und linken Leberhälfte	36
Abbildung 16: Boxplot-Diagramm: ARFI-Segmentmessungen der Patienten	38
Abbildung 17: Scatterplot: Elastographie-Messwerte der Patienten mit CF in den Williamsgruppen	39
Abbildung 18: Boxplot-Diagramm: ARFI-Messwerte der Patienten mit CF in den Williamsgruppen, Segmente TC-VII/VIII.....	40
Abbildung 19: ROC-Kurve: ARFI-Mittelwerte der Segmente TC-VII/VIII	43
Abbildung 20: Longitudinalvergleich der ARFI-Messwerte der rechten Leberhälfte	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Manifestationsformen der CFLD	4
Tabelle 2:	APRI-Score	11
Tabelle 3:	Williams-Score.....	12
Tabelle 4:	Erfasste Parameter.....	16
Tabelle 5:	Modifizierte Williams-Einteilung	23
Tabelle 6:	Patientenbezogene Daten	25
Tabelle 7:	Verteilung der Patienten und Kontrollprobanden in den Alterskategorien.....	26
Tabelle 8:	APRI-Score, Ergebnisse in dieser Arbeit	29
Tabelle 9:	ARFI-Messwerte der Patienten und Kontrollprobanden	31
Tabelle 10:	ARFI-Messwerte der rechten und linken Leberhälfte	35
Tabelle 11:	ARFI- Segmentmessungen der Williamsgruppen	42
Tabelle 12:	Referenzwerte und Ergebnisse des T-Tests	45
Tabelle 13:	Übersicht der ARFI-Messwerte, UKW-Studie und Literatur.....	47
Tabelle 14:	Kreuztabelle der Patienten: Alterskategorie und Williams-Score.....	48
Tabelle 15:	Kreuztabelle der Patienten: Geschlecht und Williams-Score.....	49
Tabelle 16:	Korrelationen	50
Tabelle 17:	Laborwerte der Patienten, Aufteilung in Alterskategorien.....	75
Tabelle 18:	Referenzbereiche der Laborwerte.....	76
Tabelle 19:	Leberwerte der Patienten in den Williams-Gruppen (UKW)	77
Tabelle 20:	Auffällige Befundung zum Aufnahmezeitpunkt.....	77

Danksagung

Danksagung

Ich möchte diese Seite nutzen, um verschiedenen Leuten zu danken, die mich während der Entstehung und Fertigstellung der Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Zum einen möchte ich dem Institut der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie unter der Leitung von Prof. Dr. T. Bley und insbesondere der Abteilung für Kinderradiologie für die Bereitstellung eines Dissertationsthemas danken. Hier gilt ein besonderer Dank meinen Betreuern Dr. C. Wirth und PD Dr. S. Veldhoen sowie Herrn Prof. Dr. Hebestreit aus der Kinderheilkunde und u.a. Leiter des Schwerpunktes für Mukoviszidose, welche mich zu unterschiedlichen Zeitpunkten bei dieser Arbeit begleitet haben. Danke für die Betreuung, die Hilfestellung und das geduldige Beantworten meiner vielen Fragen sowie die Korrekturen der Arbeit.

Im Rahmen der statistischen Auswertung und Interpretation der Ergebnisse durfte ich auf das Wissen und die Unterstützung von Victoria Rücker aus dem Epidemiologischen Institut der Universität Würzburg zurückgreifen. Die vielen Tipps und wiederholten Korrekturen meiner Rechnungen haben mir sehr geholfen aus den vielen Zahlen Ergebnisse werden zu lassen.

Ein paar weitere Worte möchte ich an all die lieben Menschen in meinem nahen Umfeld richten. Vor allem danke ich meinen Eltern, die mich jederzeit und immer ungefragt unterstützen. Ihr habt mich über den Zeitraum hinweg stets ermutigt das Ziel nicht aus den Augen zu verlieren.

Ein paar letzte Worte gehen an all meine lieben Freundinnen und Freunden und an den Rimplarer Steig. Ich bedanke mich für die Geduld, mit der meine Durststrecken ertragen und Dissertations-Probleme abgefangen wurden.