

Charakterisierung des Lebergewebes von
Patienten mit zystischer Fibrose mithilfe von
Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)

Juliane Hannah Stark

Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei den Autoren dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung der Autoren oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2016

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Authors or the Publisher.

1st Edition 2016

© 2016 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Charakterisierung des Lebergewebes von Patienten
mit zystischer Fibrose mithilfe von
Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Juliane Hannah Stark, geb. Langholz
aus Lörrach

Gießen 2015

Aus der Abteilung für Kinderradiologie
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen
ehemaliger Leiter: Prof. Dr. med. Gerhard Alzen

Gutachter: Prof. Dr. med. Gerhard Alzen

Gutachter: Prof. Dr. med. Elke Roeb

Tag der Disputation: 17.11.2015

1. EINLEITUNG.....	4
1.1 Zystische Fibrose.....	4
1.1.1 Symptomatik	5
1.1.2 Verlauf.....	10
1.2 Diagnoseverfahren des Leberparenchyms	11
1.2.1 Ultraschallbasierte Diagnostik	11
1.2.2 Invasive Diagnostik	15
1.3 Ziel der Arbeit	17
2. MATERIAL & METHODE	18
2.1 Methoden (Studienprotokoll).....	18
2.1.1 Einschlusskriterien	19
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	19
2.1.3 Abdomensonographie und Elastographie mit ARFI.....	19
2.2 Material.....	21
2.2.1 Patienten.....	21
2.2.1.1 Gruppeneinteilungen.....	21
2.2.1.2 Statistische Auswertung.....	23
3. ERGEBNISSE.....	24
3.1 Beschreibung des Patientenguts.....	24
3.2 ARFI und die Elastographie-Messungen.....	39
4. DISKUSSION	45
4.1 Klinischer Kontext: frühere Diagnose der Fibrose	47
4.2 Histologische Studien.....	48
4.3 Physikalische Grundlagen.....	50
4.4 Vergleich von ARFI mit anderen bildgebenden Verfahren	50
4.5 Andere ARFI-Studien zur Leberfibrose bei CF-Patienten.....	52
4.6 Lineare Regression.....	53
4.7 Limitation der Studie	54
5. ZUSAMMENFASSUNG	55
6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	57
7. ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	58
8. LITERATURVERZEICHNIS.....	59
9. ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION.....	64
10. VERÖFFENTLICHUNG	65
11. DANKSAGUNG	66

1. Einleitung

1.1 Zystische Fibrose

1936 grenzte Fanconi erstmals die Multisystemerkrankung Zystische Fibrose (auch Mukoviszidose genannt) vom Zöliakiesyndrom als eigenständiges Krankheitsbild ab. 1953 wies eine Gruppe von Forschern um Di Sant' Agnese et al., 1953 auf die differierende Elektrolytzusammensetzung des Schweißes bei Patienten mit Zystischer Fibrose (CF) hin. Diese Tatsache wiederum veranlasste Gibson und Cooke, 1959, den sogenannten „Schweißtest“ zu etablieren, der auch heute noch bei Verdacht auf CF verwendet wird. Der im Vergleich zu gesunden Patienten erhöhte Chloridionen-Gehalt im Schweiß kann mithilfe der Pilocarpinontophorese nachgewiesen werden und stellt somit eine zuverlässige klinische Diagnostik dar. 1985 gelang es, das bei CF mutierte Gen zu lokalisieren. 1989 konnte das für die Zystische Fibrose kodierende CFTR-Gen erstmals kloniert werden, was einen weiteren Meilenstein in der CF-Forschung darstellte (Riordan et al., 1989).

CF ist eine chronische, lebensverkürzende Erkrankung, die autosomal-rezessiv vererbt wird (Eli et al., 2010). Sie ist die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung der kaukasischen Bevölkerung mit frühletalem Ausgang. Die Inzidenz der Erkrankung liegt hier bei eins zu 2500 Lebendgeburten (Dodge et al., 1997). 2010 lag die Prävalenz von CF laut dem Berichtband „Qualitätssicherung Mukoviszidose 2010“ bei der deutschen Bevölkerung bei 8.362 Patienten (B. Sens, 2010).

Der ursächliche Gendefekt liegt dabei auf dem langen Arm des Chromosoms sieben. Dieses CFTR-Gen kodiert für einen cAMP-regulierten Chloridkanal, der den transmembranösen Fluss von Chlorid über die Chloridkanäle kodiert. Die Mikroheterogenität der CFTR-Gens ruft über 1800 Mutationen hervor, die phänotypisch eine Vielzahl an unterschiedlichen Symptomen bedingen. So kodiert das Gen für Chloridkanäle in Epithelzellen der Bronchien, des Gastroduodenaltraktes, des Gallengang- und Pankreasgangsystems, der Schweißdrüsengänge und des Vas deferens (Jackson und Pencharz, 2003). Die häufigste Mutation auf dem Chromosom sieben ist mit 67,3% F508 (=Deletion), was ein Fehlen der Aminosäure Phenylalanin an der Position 508

des Proteins bedeutet. Die beiden zweithäufigsten Mutationen sind R553X und G542X/G551D mit 1,7 und 1,6% (B. Sens, 2010).

Durch die Diffusionsstörung von Wasser und Elektrolyten durch die Zellmembranen kommt es zu einer Verminderung der Chloridsekretion und einer ansteigenden Natriumreabsorption. Die gestörte Diffusion von Chlorid führt zur Verdickung der Sekrete exkretorischer Drüsen, was wiederum zu einer Verstopfung der Ausführungsgänge führt. Dadurch herbeigeführte reaktive Entzündungen zerstören das Organ und die Funktion geht verloren (Jackson und Pencharz, 2003).

Pulmonale Komplikationen sind und bleiben die Hauptursache der Mortalität bei CF, jedoch sind sie oft vergesellschaftet mit gastrointestinalen Störungen, Pankreas- und Lebererkrankungen (Chaudry et al., 2006). Die Erkrankung kann bisher nur symptomatisch, nicht kausal behandelt werden. Dabei bestehen die Therapieziele in der Kompensation der Funktionsstörung betroffener Organe, einer Vermeidung beziehungsweise Verzögerung sekundärer Defizite sowie psychosozialer Betreuung (Sitzmann F., 2003).

Die Erkrankung ist nicht heilbar und trotz großer Fortschritte in der frühzeitigen Erkennung, Behandlung und möglichen Organtransplantation ist der Ausgang der Krankheit immer letal. Allerdings wird im Patient Registry Annual Data Report 2010 ein mittleres Überlebensalter von 38,3 Jahren angegeben, was gegenüber den Hochrechnungen von 1986 mit 27 Jahren einer Steigerung um 42% entspricht.

1.1.1 Symptomatik

Atemwege

Die Lunge ist durch eine gestörte mukoziliäre Clearance stark infekтанfällig (Hauser et al., 2011). Viren, Bakterien und Pilze verursachen durch immer wiederkehrende Infekte chronische Erkrankungen. Staphylokokkus aureus (67%) und Pseudomonas aeruginosa (51,2%) spielen hier die entscheidende Rolle (Cystic Fibrosis Foundation, 2010). Je nach Resistenzverhalten der Keime werden Antibiotika kombiniert und parenteral, oral und/oder inhalativ verabreicht. Bei der parenteralen Behandlung gegen Pseudomonas aeruginosa werden Gyrasehemmer oder Aminoglykoside mit Cephalosporinen der 3.

Generation bevorzugt. Laut dem Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose waren Ende 2010 noch 64,5% der Patienten am Leben, die zuvor 1995 positiv mit *Pseudomonas aeruginosa* getestet wurden. Bei den damals negativ getesteten Patienten lebten Ende 2010 noch 80,3% (B. Sens, 2010). Durch Autopsien konnten pathologische Veränderungen wie Entzündungsinfiltrate, zäher Schleim, submuköse Drüsenhypertrophie sowie Bronchiektasien nachgewiesen werden (Long et al., 2004). Zähflüssiges eitriges Sputum führt zur Verlegung der Bronchien und somit zu Belüftungsstörungen, weshalb es durch Physiotherapie mit Atemgymnastik, Sport und Inhalation von Aerosolen und Mukolytika entfernt werden muss. Der fortschreitende Untergang des Bronchialepithels und der Alveolen hat schließlich die respiratorische Insuffizienz mit chronischer Hypoxie, pulmonaler Hypertonie und Cor pulmonale zur Folge. 85% der Patienten im Alter von 6-17 Jahren haben eine forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) von $\geq 70\%$, bei 12% liegt die FEV1 zwischen 40 und 69% und nur ein ganz geringer Teil (3%) der 6- bis 17-jährigen Patienten haben eine FEV1 $< 40\%$ (Cystic Fibrosis Foundation, 2010).

Pankreas

Schon sehr früh leiden die Patienten mit CF an einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Im Alter von einem Jahr findet sie sich bei 85% der Kinder (Bronstein et al., 1992). Das exokrine Drüsengewebe wird durch Gangobstruktion und Infektion involviert. Schon direkt nach der Geburt werden kaum noch Peptidasen, Lipasen und Glukosidasen ins Duodenum abgegeben. Daher leidet das Neugeborene schon sehr bald an einer Maldi-gestion mit aufgetriebenem Abdomen, chronischen faulig-stinkenden Durchfällen und Fettstühlen. Hieraus resultiert die Gedeihstörung. Eine höhere Inzidenz für Pankreaspseudozysten ist zu finden. Die Zysten sind bis zu 1cm groß und in der Sonografie gut darstellbar (Jackson und Pencharz, 2003). Pankreasverkalkungen entstehen seltener, hiervon wird in bis zu 8% der Fälle berichtet. Charakteristischerweise sieht man im Röntgenbild feine helle Linien unterschiedlicher Größe und Form (Iannaccone und Antonelli, 1980).

Die Zellen der Langerhans-Inseln bleiben bis ins zweite Lebensjahrzehnt funktionstüchtig, erst dann entwickelt sich bei 40% der Patienten ein Diabetes mellitus Typ 3. Bei Kindern findet sich nur in 2% ein Diabetes mellitus, bei den Mittvierzigern sind es etwa

50% der CF-Patienten, die daran leiden. Moran et al., 2009 konnten zeigen, dass trotz schlechterer Lungenfunktion die Mortalität dieser Patienten mit Diabetes mellitus Typ 3 über die letzten Jahre gesunken ist. Das liegt zum einen an der früheren Erkennung und zum anderen an der effektiveren Behandlung.

Die Behandlung der Gedeihstörung und Maldigestion besteht in hochkalorischer, fettreicher Kost sowie großzügiger Substitution von mikroverkapselten säurestabilen Pankreasenzympräparaten. Bei einem funktionstüchtigen Pankreas kann die Enzymsubstitution reduziert werden. Säuglinge sollten gestillt werden und relativ früh Beikost erhalten. Eine Supplementierung von Vitaminen und Kochsalz ist häufig notwendig.

Gastrointestinaltrakt

Bei 10-15% der Patienten mit CF findet sich postpartal ein Mekoniumpropf. Dabei beginnt bereits intrauterin die Maldigestion von Albumin im Fruchtwasser. Das Protein kann aufgrund der Pankreasdysfunktion im Duodenum nicht aufgespalten werden und es kommt zu einem Ileus durch angereichertes eingedicktes Mekonium (Ziegler, 1994). Das Kolon bleibt aufgrund der Passagestörung hypoplastisch. Allerdings ist im Krankheitsverlauf eine Koprostase durch suffiziente Enzymzufuhr, größere Trinkmengen und schlackenreiche Kost vermeidbar. In der pränatalen Sonografie kann die verminderte Echogenität des Darms auf die Diagnose CF hinweisen, bei gleichzeitiger Duodenaldilatation oder Aszites erhöht sich die Spezifität der intrauterinen Diagnose (Casaccia et al., 2003).

Einige Jugendliche und Erwachsene leiden unter dem sogenannten distalen intestinalen Obstruktionssyndrom (DIOS) (Dray et al., 2004). Es wird definiert als eine Ansammlung viskösen, schlecht verdauten Stuhls, die das terminale Ileum und das Zökum verlegt. Die Darmobstruktion wird durch fehlenden epithelialen Schleim und eine gestörte Darmmotorik begünstigt. Dray et al., 2004 beschrieben in ihrer Studie, dass 15,8% der untersuchten Patienten an DIOS leiden, teilweise auch rezidivierend. Das erstmalige Auftreten lag in 77,8% im Erwachsenenalter und alle Patienten litten unter Pankreasinsuffizienz.

Leber

Leberveränderungen stellen ein großes Problem bei Kindern mit Zystischer Fibrose dar. Die meisten Patienten haben biliäre Pathologien, die nachfolgend beschrieben werden, wovon sich allerdings nur 2-5% zu einer multilobulären Zirrhose entwickeln. Nach den kardiorespiratorischen Komplikationen und Transplantationskomplikationen gehören Lebererkrankungen mit 2,3% zu den häufigsten Todesursachen (Diwakar et al., 2001).

Ursächlich für die Lebererkrankung ist die hypervisköse Galle, die aufgrund der Chloridkanalmutation in den Epithelzellen der Gallengänge entsteht. Darin kann sich eine Cholecystolithiasis entwickeln, asymptotische Gallensteine werden jedoch nicht entfernt. Die CF-assoziierten Lebererkrankungen beginnen schon mit der Geburt, die Geschwindigkeit der Krankheitsentwicklung variiert jedoch sehr stark. Es gibt Ähnlichkeiten zwischen der langsam fortschreitenden Leberfibrose und der Lungenerkrankung.

Die pathognomonische Lebermanifestation stellt die fokale biliäre Zirrhose mit portaler Hypertension und späteren Ösophagusvarizen dar. Bei einem Viertel der Patienten findet sich die CF-assoziierte Hepatopathie, die vor allem als Komplikation in der Kindheit und frühen Pubertät auftritt. Man geht davon aus, dass eine Verbindung zum CFRP besteht (Menten et al., 2010).

Colombo et al., 1994 beschrieben in ihrer Studie, dass die CF-assoziierte Lebererkrankung bei weiblichen Patienten oft schon vor der Pubertät auftrat, bei Jungen jedoch eher zwischen dem 14. und 18. Lebensjahr diagnostiziert wurde. Daraus lässt sich schließen, dass möglicherweise endokrine Faktoren eine Rolle bei der Entwicklung dieser Erkrankung spielen.

Steatosis hepatis

20-60% aller CF-Patienten leiden an einer Fettleber. Sie präsentiert sich normalerweise bei einem fehlernährten Patienten als eine leichte Hepatomegalie ohne weitere Zeichen einer portalen Hypertension. Andere, der Fettleber zugrunde liegende Ursachen sind der Mangel an essenziellen Fettsäuren, Fehlernährung und Alkoholkonsum. Die Fettleber kann jedoch auch bei guter Ernährung auftreten (Diwakar et al., 2001).

Fokale biliäre Zirrhose

Sie stellt die charakteristische Lebermanifestation bei Zystischer Fibrose dar. 25-50% der Patienten leiden mit zunehmendem Alter daran. Meist ist sie asymptomatisch, es können jedoch Schmerzen im rechten Oberbauch auftreten.

Der Funktionsverlust des „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“ (CFTR) ist auch für die fokale biliäre Zirrhose bei der Zystischen Fibrose ursächlich. Das Gallengangsepithel mit dem nicht funktionierenden CFTR führt zu einer Blockade der Gallengänge, was auf hypervisköse Galle und der damit verbundenen periduktalen Inflammation, Gallengangswucherung und vermehrten Fibrose in den periportalen Feldern zurückzuführen ist. Im Laufe der Zeit kann sich aus der fokalen biliären Zirrhose eine multilobulär biliäre Zirrhose entwickeln.

Multilobulär biliäre Zirrhose

Die multilobulär biliäre Zirrhose findet sich als schwerste Lebermanifestation bei 1% der Kinder und 25% der Erwachsenen mit Mukoviszidose. Damit ist sie weitaus seltener zu finden als die fokale biliäre Zirrhose und es findet sich keine Korrelation zum Grad der Lungenmanifestation. Klinisch zeigt sich eine Hepatomegalie, eine grobhöckerige Leberunterrand und derbes Parenchym. Außerdem findet sich eine Splenomegalie, die wiederum zu einem Hypersplenismus führen kann. Durch die folgende Panzytopenie leiden die Kinder vermehrt an Anämien und Infektionen und sind blutungsanfälliger.

Sekundäre Zeichen der Lebermanifestation

Portale Hypertension

Definitionsgemäß besteht eine portale Hypertension ab einem Pfortaderdruck von 12 mmHg. Mithilfe der Sonographie lassen sich eine Splenomegalie, Leberzirrhose und Aszites nachweisen, welche sie typischerweise bei portaler Hypertension finden. Die Duplexsonografie belegt einen verminderten oder rückläufigen Blutfluss in der Pfortader. Bei Patienten mit CF führt ätiologisch der intrahepatische Block zur sinusoidalen portalen Hypertension. Die Zerstörung der intrahepatischen Gefäßstruktur wird durch Umbauvorgänge in den Hepatozyten oder im Parenchym verursacht.

Aszites

Nicht-entzündlicher Aszites findet sich bei CF-Patienten mit portaler Hypertension. Durch den erhöhten Strömungswiderstand in der Leberstrombahn ist ein regelrechter Abfluss des Blutes in Richtung rechtes Herz nicht mehr gewährleistet und es tritt Exsudat aus dem Gefäßsystem in den freien Bauchraum.

Cholestase

Bei der intrahepatischen Cholestase, wie sie bei Patienten mit Mukoviszidose auftritt, sind die Gallengänge durch die sich entwickelnde biliäre Zirrhose gestaut, die Galle kann in den Gallenkanalikululi nicht abfließen. Die Chloridkanäle in der kanalikulären Membran sezernieren nicht genug freies Wasser, wodurch es zu einer Obstruktion im gesamten Bereich des ableitenden Gallengangsystems kommt.

1.1.2 Verlauf

Die Erkrankung ist bis heute nicht heilbar. Die Patienten werden durch Mukoviszidose-Ambulanzen betreut und im Verlauf der Erkrankung begleitet. Die umfassende symptomatische Behandlung steht im Vordergrund. Dabei ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Das zähe Bronchialsekret wird mithilfe von Drainagelagerung und Klopfmassagen autogen drainiert, bei Bronchospastik werden Bronchospasmolytika gegeben. Bei bakterieller Infektion wird entsprechend dem Antibiotogramm gezielt antibiotisch therapiert. Zur Prophylaxe und auch Therapie von Pseudomonas-Infektionen können Tobramycin-Inhalationen eingesetzt werden. Im Verlauf mit zunehmender respiratorischer Insuffizienz erhalten die Patienten eine Sauerstofflangzeittherapie. Unter bestimmten Voraussetzungen kann eine Lungentransplantation vorgenommen werden, mit einer aktuellen 5-Jahresüberlebensrate von 50-70% (Mukoviszidose e.V.).

Die parenterale Gabe der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K sowie die Substitution von Pankreasenzymen sind bei Pankreasinsuffizienz indiziert. Die Therapie mit Ursodeoxycholsäure wird bei biliärer Zirrhose eingesetzt. Aufgrund der oft bestehenden starken Obstipation im Rahmen des distalen intestinalen Obstruktionssyndroms profitieren die Patienten von hyperosmolaren Einläufen und oraler Applikation von Darmreinigungslösungen.

1.2 Diagnoseverfahren des Leberparenchyms

1.2.1 Ultraschallbasierte Diagnostik

1.2.1.1 Sonographie

Die Sonographie des Abdomens stellt bei Patienten mit Zystischer Fibrose das am häufigsten benutzte diagnostische Verfahren zur Beurteilung der Bauchorgane dar (Debray et al., 2011). Dabei ergeben sich Aussagen zur Leber direkt aus der Beurteilung der Leber und indirekt aus der Beurteilung der Portalvene und ihrer Zuflüsse, der Milz sowie des Abdomens in Bezug auf Aszites. Der Patient liegt für optimale Schallbedingungen auf dem Rücken und die Arme ruhen beidseits neben dem Körper. Mit einem 3,5 Hz Curved-Array-Schallkopf wird das Lebergewebe in verschiedenen Ebenen untersucht. Die Standardschnitte sind dabei folgende: Flankenschnitt längs und quer, Subkostalschnitt und Längsschnitt in der Median-Sagittalebene und Medioklavikularlinie. Dabei wird die Leber beurteilt nach Größe, Form, Oberfläche, Binnenstruktur, Verformbarkeit und Gefäßen. Die Binnenstruktur des gesunden Leberparenchyms ist homogen, der kaudale Leberrand ist spitz, sprich kleiner 45 Grad und die Oberfläche glatt. Die Echogenität, sprich die Art der Reaktion des Lebergewebes auf Schallwellen, entspricht der der rechten Niere. Die Äste der Pfortader und der Arteria hepatica stellen sich beim Gesunden meist mit zarten Wandechos bis in die Peripherie dar, gesunde Gallenwege sind intrahepatisch nicht erkennbar.

Eine Hepatomegalie findet sich zum Beispiel bei Patienten mit Steatosis hepatis, wobei sich hier der Leberrand abgerundet darstellt. Eine verkleinerte Leber findet sich hingegen bei der Leberzirrhose. Die Oberfläche ist knotig und der Kapselreflex stellt sich verdickt dar. Vermehrte Echogenität findet sich bei der Steatosis hepatis und der Leberzirrhose. Kräftige und breite Uferreflexe der hepatischen Gefäße finden sich hingegen bei Cholangitis und schon länger bestehender Cholestase. Eine Rarefizierung und Dünnkalibrigkeit der Lebervenen sind sonographische Zeichen der ausgeprägten Steatosis hepatis und Zirrhose (Bob und Bob, 2005).

Am Universitätsklinikum Gießen wird eine sonographische Verlaufsbeobachtung der morphologischen Veränderungen der Leber bei Patienten mit Mukoviszidose in der Regel jährlich durchgeführt.

1.2.1.2 Transiente Elastographie (Fibroscan®)

Die transiente Elastographie ist eine nicht-invasive Methode zur Beurteilung der Leberfibrose. Um eine Lebersteifigkeitsmessung durchzuführen, wird eine Sonde auf der Haut der seitlichen Thoraxwand interkostal über der Leber platziert. Der Untersucher drückt, ohne ein entsprechendes B-Bild-Korrelat auf dem Bildschirm zu haben, auf den Knopf der Sonde und es werden Scherwellen ins Leberparenchym gesendet. Der Scherwelle folgt eine Ultraschallwelle. Durch die Dopplertechnik kann die Geschwindigkeit der mechanischen Scherwellen im Leberparenchym berechnet werden. Nach physikalischen Gesetzen steigt die Geschwindigkeit der Scherwellen mit der Steifigkeit des Leberparenchyms. Die Lebersteifigkeit, die mit dem Stadium der Leberfibrose korreliert, kann auf diese Weise beurteilt werden (Wong und Chan, 2010).

Der Gebrauch der transienten Elastographie zur Beurteilung der Leberfibrose wurde bei vielen Lebererkrankungen überprüft. Sie dient der Beurteilung der Leber bei chronischer Hepatitis C (Maharaj et al., 1986), chronischer Hepatitis B (Marcellin et al., 2009), Co-Infektionen bei HIV, nichtalkoholischer Leberverfettung (NAFLD), alkoholischer Leberverfettung und primärer biliärer Zirrhose. Die transiente Elastographie wird auch zum Screening von Leberverletzungen nach Lebertransplantation verwendet. In allen Studien wurde die transiente Elastographie mit der Leberbiopsie als Goldstandard verglichen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die transiente Elastographie eine gute Gesamtgenauigkeit bei der Diagnosestellung der fortgeschrittenen Fibrose und Zirrhose ungeachtet ihrer zugrundeliegenden Ursache hat (Talwalkar et al., 2007). Jedoch unterscheiden sich die optimalen Cut-off-Werte zur Diagnosestellung der fortgeschrittenen Fibrose und Zirrhose entsprechend ihrer Ätiologie, was immer vom Untersucher beachtet werden muss (Wong und Chan, 2010).

Betrachtet man die Grenzen der transienten Elastographie, so ist der Einsatz bei 5% der Patienten aufgrund von Adipositas stark eingeschränkt (Castera et al., 2005). Die Steifigkeitsmessung kann bei Patienten mit Aszites nicht funktionieren, was gerade bei diesen Patienten ein großes Problem darstellt, da Aszites ein klinisches Zeichen für die Leberzirrhose ist (Sandrin et al., 2003).

1.2.1.3 Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)

Das Ultraschallgerät Acuson S 2000™ kann mit einer speziellen Software namens „Virtual Touch™ Tissue Quantification®“, die auf der „Acoustic Radiation Force Impulse“-Technologie basiert, ausgestattet werden. Mithilfe eines 4,5 MHz Curved-Array-Schallkopfes wird linear ein akustischer Druckimpuls ins Gewebe gesendet und somit lokalisierte Gewebeverschiebungen im Mikrometerbereich ausgelöst. Diese Verschiebungen führen wiederum zur Ausbreitung von Transversalwellen, sogenannten Scherwellen, die von der Region der Erregung wegführen. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit dieser Transversalwellen wird in einem frei wählbaren 10 x 5 mm großen Messfeld („region of interest“) mittels Ultraschallwellen (Erfassungsimpulse) detektiert. Diese Ultraschallwellen werden vom Schallkopf gemessen und deren Geschwindigkeit in Meter / Sekunde (m/s) zusammen mit der Messtiefe in Zentimeter (cm) auf dem Bildschirm angegeben. Die Bildgebung erlaubt dem Untersucher, auch tiefer gelegene Gewebeabschnitte und ihre Steifigkeit quantitativ zu beurteilen und Pathologien zu erkennen. Dabei gilt für die ermittelte Gewebesteifigkeit: Je höher die gemessene Geschwindigkeit ist, desto niedriger ist die Elastizität des Lebergewebes im Messbereich. Die schnelle Signalverarbeitung und die ausgefeilte Pulsformung erlauben Geschwindigkeitsmessungen in Echtzeit während der Routine-Ultraschalluntersuchung.

In der hier vorliegenden Studie wurden die Messwerte des rechten Leberlappens verwendet, da eine Studie gezeigt hat, dass der rechte Leberlappen aufgrund geringerer Messwertstreuung geeigneter ist als der linke (Eiler et al., 2012).

Mit der ARFI-Technologie ist die Darstellung von quantitativen als auch qualitativen Gewebeelastizitätseigenschaften möglich. Neben der von uns benutzten „Virtual Touch Tissue Quantification“-Software gibt es außerdem „Virtual Touch Tissue Imaging“. Diese Software fertigt eine qualitative Graustufenkarte der relativen Gewebesteifigkeit für eine „region of interest“. Der abgegebene akustische Druckimpuls führt zu den oben bereits genannten Gewebeverschiebungen. In einem Messfeld („region-of-interest“) wird aus dem Vergleich des Ausgangsbildes vor dem akustischen Impuls mit dem Bild nach der Gewebeverschiebung ein qualitatives Grauwertbild (=Elastogramm) der relativen Gewebesteifigkeit erzeugt. Dabei zeigt sich elastisches Gewebe heller, weniger elastisches dunkler.

Laut Yoneda et al., 2010 sind die Hauptvorteile der ARFI-Elastographie die schnelle und schmerzfreie Anwendung sowie die Nichtinvasivität. Deswegen wird die Methode von Patienten gut toleriert. Außerdem ist ARFI in ein normales Ultraschallgerät integriert und kann der bei Patienten mit CF routinemäßig durchgeführten Abdomensonographie angeschlossen werden.

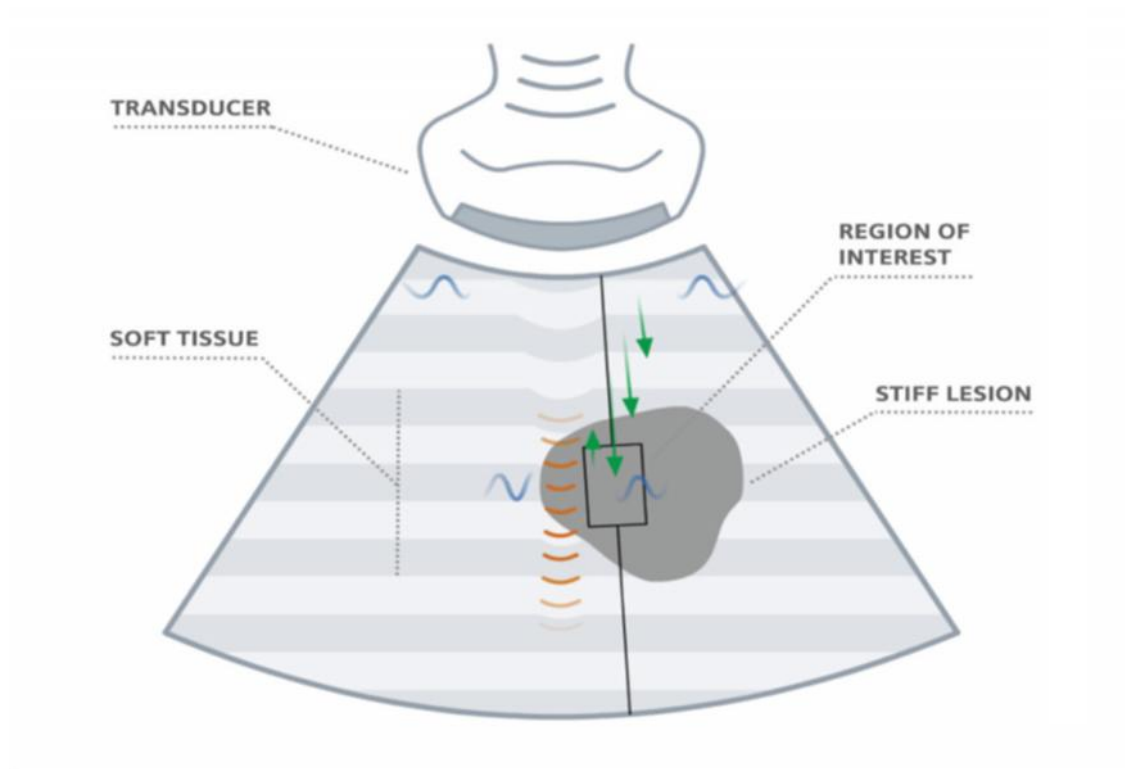


Abbildung 1: Virtual Touch™ Tissue Quantification

Ein akustischer Druckimpuls (orange) induziert Scherwellen (blau) in einem im Ultraschallbild bestimmten Messfeld („region of interest“ (ROI)). Wenn Erfassungsimpulse (grüne Pfeile) mit den Scherwellen interagieren, wird der Ort der Scherwelle zu einem bestimmten Zeitpunkt aufgezeigt, wodurch sich wiederum die Scherwellengeschwindigkeit in der ROI berechnen lässt (Lazebnik, 2008).

1.2.2 Invasive Diagnostik

1.2.2.1 Leberbiopsie

Die Leberbiopsie gilt als Goldstandard in der Beurteilung der Leberfibrose. Daneben wird die Leberbiopsie auch oft zu diagnostischen Zwecken durchgeführt, wenn die Gründe für die Lebererkrankung nach der Blutuntersuchung und der nichtinvasiven Diagnostik noch unklar sind. Dabei liefert die Leberbiopsie zusätzliche Information, wie Aussagen zu Steatosis hepatis oder Necroinflammation (Wong und Chan, 2010). Der Patient wird auf dem Rücken liegend perkutan punktiert, entweder blind oder unter Sichtkontrolle mithilfe des Ultraschalls oder des Computertomogramms zur Punktion eines Herdes. Es folgt die Entnahme eines Lebergewebezyllinders zur genauen histologischen Untersuchung. Bei der Steatosis hepatis zeigen etwa 50 Prozent der Hepatozyten Einlagerungen kleiner und großer Lipidtropfen. Bei der Cholestase findet man Gallenthromben durch die Abflussstörung und durch die veränderte Gallenzusammensetzung. Bei der Leberfibrose findet sich vermehrtes Bindegewebe, bestehend aus Fibrozyten mit eingelagertem Kollagen Typ 1, was das zugrunde gegangene Leberparenchym ersetzt. Diese Vermehrung ist eine Folge der Stimulation der hepatischen Sternzellen in den Disse-Räumen, was wiederum zu einer Einschränkung des Stoffaustausches zwischen Blut und Hepatozyten führt. Die Läppchenstruktur des Leberparenchyms bleibt allerdings noch erhalten. Die irreversible Leberzirrhose als Steigerung der reversiblen Leberfibrose ist durch ausgedehnte Bildung von Kollagen Typ 1 in den Disse-Räumen und Periportalfeldern geprägt. Die Läppchenstruktur und Gefäßarchitektur ist zerstört und es entstehen knotenförmige Areale regenerierender Leberepithelzellen. Die Sternzellen in den Disse-Räumen wandeln sich in Myofibroblasten um, wodurch sie Kollagen Typ 1 und Proteoglykane produzieren. Die Folge ist eine Pfortaderstauung, was die Leber schrumpfen und das Parenchym hart und knotig werden lässt (Welsch, 2003).

Durch die Invasivität der Biopsie ist jedoch eine großflächige Untersuchung, sprich multiple Gewebeproben aus mehreren Bereichen des rechten und linken Leberlappens, und eine häufige Anwendung nicht möglich. Das Risiko einer Blutung beträgt immerhin 0,3%, besonders bei knotigem Umbau im Rahmen der Leberzirrhose (McGill et al., 1990). Da nur kleine Areale der Leber untersucht werden können, ist die Biopsie oft

ungenau. Proben aus unterschiedlichen Bereichen der Leber können dann völlig unterschiedliche Ergebnisse aufweisen.

Auch die Tatsache, dass das gewonnene histologische Präparat einer subjektiven Beurteilung unterliegt, macht die Leberbiopsie nicht verlässlicher (Wong und Chan, 2010). In einer Studie zum Thema Adipositaschirurgie von Merriman et al. wurden Leberbiopsien bei 41 Patienten durchgeführt. Dabei fand man heraus, dass sich die histologische Beurteilung der Leberfibrose und Necroinflammation in 50% und mehr der Fälle unterschied, wenn die Beurteilung des rechten und linken Leberlappens getrennt voneinander geschah (Merriman et al., 2006). Bei gewissen Vorerkrankungen, wie schweren Gerinnungsstörungen, Verschlussikterus und Leberhämangiomen, ist die Leberbiopsie kontraindiziert und somit als Diagnostik nicht anwendbar.

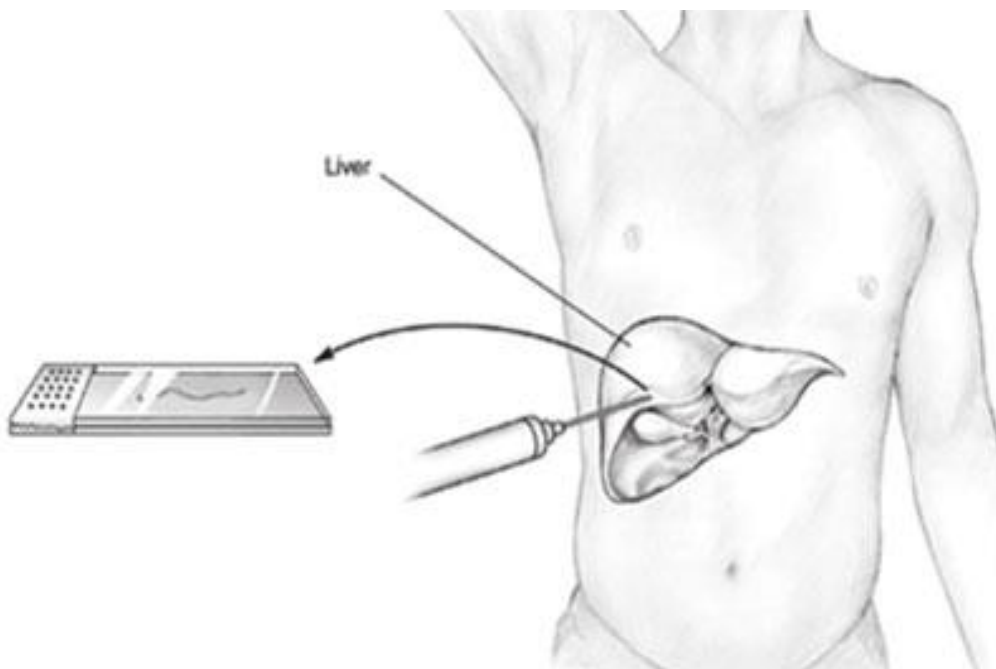


Abbildung 2: Leberbiopsie

Bei der Leberbiopsie wird der Patient perkutan punktiert und ein Lebergewebezylinder zur histologischen Untersuchung entnommen (Leberbiopsie).

1.3 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob

- mittels der ARFI-Technologie das Fibrorestadium der Patienten mit Mukoviszidose ermittelt werden kann;
- eine nicht-invasive Quantifizierung der Leberpathologie mithilfe von ARFI möglich ist;
- die bisher als Goldstandard geltende invasive Leberbiopsie von der nicht-invasiven Methode des ARFI im klinischen Alltag abgelöst werden kann.

2. Material & Methode

2.1 Methoden (Studienprotokoll)

In der vorliegenden Studie wurden 76 Patienten vom Neugeborenenalter bis zum Erwachsenen mit 35 Jahren mit der gesicherten Diagnose Mukoviszidose im Zeitraum von September 2009 bis August 2011 untersucht. Die Patienten kamen zur jährlichen Kontrolle in die Abteilung Pneumologie der Allgemeinen Pädiatrie und Neonatologie Gießen. Bei dieser ambulanten Untersuchung wurde dem nüchternen Patienten venöses Blut zur laborchemischen Untersuchung entnommen. Außer den standardmäßigen Werten des kleinen Blutbildes wurden noch zusätzliche Parameter wie die leberspezifische Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), die auch zur Berechnung des De-Ritis-Quotienten dienen, sowie -Glutamat-Transaminase (-GT), Bilirubin, Cholinesterase und International Normalized Ratio (INR) bestimmt. Der De-Ritis-Quotient kann Hinweise auf die Ursache der Lebererkrankung geben. Ein Quotient < 1 spricht für einen geringen Leberschaden, ein Quotient > 1 geht meist mit einer Leberzirrhose oder chronischen Hepatitis einher. Jedoch finden sich auch extrahepatische Erkrankungen wie ein akuter Myokardinfarkt, die eine Quotientenerhöhung bewirken (Ritis et al., 2006). Außerdem wurde eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt, wobei sich aus den zuvor erhobenen Werten Gewicht und Größe nun auch der aktuelle BMI-Wert berechnen lässt. Zur Verlaufsbeobachtung pulmonaler Veränderungen gehörte außerdem eine Röntgenthoraxaufnahme.

Alle volljährigen Patienten oder die Eltern der minderjährigen Patienten haben das Einverständnis abgegeben, dass ihre Daten im Rahmen einer Studie verwendet werden dürfen. Des Weiteren wurde die Studie anhand eines Studienprotokolls durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Gießen genehmigt und gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Nummer des Ethikantrags lautet ak122/09.

2.1.1 Einschlusskriterien

Als primäres Einschlusskriterium galt die gesicherte Diagnose Mukoviszidose. Gesichert bedeutet, dass bei Verdacht auf Mukoviszidose die Pilocarpin-Iontophorese positiv ausfiel und ein anschließender Gentest die Diagnose Mukoviszidose sicherte. Als weiteres Einschlusskriterium wurde definiert, dass der Patient einmal jährlich zu Kontrolluntersuchungen in das Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, kommt. Dabei musste immer eine Blutentnahme mit den für die Studie relevanten Werten stattgefunden haben. Für die Studie waren INR, GPT, GOT, -GT, Bilirubin und Cholinesterase wichtig. Außerdem musste der BMI ermittelbar sein.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Bei gesicherter Diagnose der Mukoviszidose galten ein BMI größer 25 kg/m², akut oder chronisch infektiöse oder metabolische Lebererkrankungen sowie jegliche Herzerkrankungen, aber auch das Fehlen der relevanten Laborwerte und des BMI als Ausschlusskriterien.

2.1.3 Abdomensonographie und Elastographie mit ARFI

Die B-Mode-Abdomensonographie als zentrale Untersuchung der Bauchorgane wurde routinemäßig bei jedem Patienten mit Mukoviszidose durchgeführt. Dabei wurde immer nach einem bestimmten Untersuchungsschema vorgegangen, das dem Standard für Abdomensonographie der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) entspricht. Begonnen wurde mit dem Transversalschnitt rechts zur Beurteilung des Pankreas mit seiner Leitstruktur, der Vena lienalis, sowie der Vena cava inferior und der Aorta. Es folgte der Subcostalschnitt rechts mit nun sichtbar werdenden rechten und linken Leberlappen sowie dem Lebervenenstern, der in die Vena cava inferior mündet. Im Longitudinalschnitt wurden der linke Leberlappen, die Aorta abdominalis mit Truncus coeliacus und Arteria mesenterica superior sichtbar. Im Schulter-Nabel-Schnitt wurden gesondert die Gallenblase und der Ductus hepatocholedochus sowie die Vena portae und die Vena cava inferior beurteilt. Der Flankenschnitt rechts als letzte Untersuchungseinstellung zur Beurteilung der Leber zeigte die rechte Niere, den hepatorenen Recessus (Morison-Grube), den rechten Sinus phrenicocostalis sowie die

rechte Leber. Hierbei standen besonders Leberpathologien wie fokale biliäre Zirrhose bis hin zu Leberzirrhose, Steatosis hepatis sowie Veränderungen der intra- und extrahepatischen Gallengänge im Vordergrund. Auf eine Wandverdickung der Gallenblase und auf Gallensteine musste ebenfalls geachtet werden. Auch Pankreas- und Milzveränderungen, Aszites und Darmmotilität wurden durch den Untersucher in den entsprechenden Sonographie-Standardschnitten beurteilt.

Jeder Abdomensonographie folgte eine Elastographie. Hierfür wurde immer das gleiche Acuson S 2000 Ultraschallsystem von Siemens verwendet. Der Schallkopf wurde für die Elastographie vom Untersucher dem in der immer gleichen Position auf dem Rücken liegenden Patienten mit leichtem Druck so aufgesetzt, dass der rechte Leberlappen darstellbar war. Diese Einstellung entsprach dem Subkostalschnitt rechts. Dabei wurde darauf geachtet, dass sich der ausgesuchte Messbereich vertikal zur Leberoberfläche befand, etwa zwei bis fünf Zentimeter davon entfernt, und weder Gefäße noch andere biliäre Strukturen angeschnitten waren. Nach Möglichkeit wurden bei jedem Patienten in Atemruhelage acht Messungen einer 10 x 5 mm großen Fläche aus mindestens zwei unterschiedlichen Segmenten des rechten Leberlappens durchgeführt. Diese Messungen wurden mindestens 1 cm unterhalb der Leberkapsel durchgeführt, woraus sich eine Messtiefe von 3-4 cm ergab. Einer von drei Ärzten, von denen jeder mindestens ein Jahr Ultraschallerfahrung hatte, führte die Untersuchung durch. Dabei kannte der Untersucher weder den klinischen Status und noch die Krankengeschichte der Patienten. Dokumentiert wurden auch alle weiteren Pathologien, die der Untersucher bei der Sonographie fand.

2.2 Material

2.2.1 Patienten

2.2.1.1 Gruppeneinteilungen

Die 76 Patienten der Studie wurden entsprechend ihres B-Bild-sonographischen Leberbefundes und der Stratifizierung nach Williams et al. in drei Gruppen eingeteilt (Williams et al., 1995). Dabei bewertete der Untersucher die Lebergröße, das Leberparenchym mit seiner Echogenität, die Leberkontur und die Leberoberfläche. Des Weiteren wurde das Kaliber und der extrahepatische Verlauf der Pfortader beurteilt, sowie die intrahepatische Aufzweigung des Portalgefäßsystems. Außerdem wurden die periportale Echogenität und der Verlauf der Lebervenen und ihres Kalibers bewertet.

Tabelle 1: B-Bildsonographisches Punktesystem von Williams et al., 1995

Punktesystem	1	2	3
Leberparenchym	Normal	Vergrößert	Irregulär
Leberoberfläche	Glatt	-	Knotig
Periportale Fibrose	Keine	Moderate	Schwere

Leichtgradig betroffene Patienten (3 Punkte)

Patienten ohne sichtbare Veränderungen des Leberparenchyms wurden in die Gruppe der leichtgradig betroffenen Patienten eingeteilt. Der Untersucher vermaß die Leber in der vorderen Axillarlinie, der Medioklavikularlinie und der Sternallinie und es wurde ein altersentsprechendes Lebervolumen gemessen. Der caudale Randwinkel des rechten Leberlappens betrug immer >45 Grad und der laterale Randwinkel des linken Leberlappens lag unter 30 Grad. Die Oberfläche war glatt konfiguriert. Die Lebergefäße zeigten normale Durchmesser, was gegen eine portale Hypertension sprach. Es fand sich kein Aszites im Bauchraum.

Mittelgradig betroffene Patienten (4-7 Punkte)

Bei diesen Patienten fand sich ein beginnender fibrotischer Umbau des Leberparenchyms, es stellte sich als grobkörnig dar. Die Leberoberfläche war teilweise feinhöckrig verändert, der Leberrand stumpfwinkliger. Außerdem war die periportale Fibrose mittelgradig ausgeprägt.

Schwergradig betroffene Patienten (8)

Bei diesen Patienten fand sich ein weit fortgeschrittener fibrotischer bis zirrhotischer Umbauprozess der Leber, wobei die Echogenität deutlich erhöht war. Die Leber war verkleinert. Die Leberoberflächenbeschaffenheit war unruhig, sie reichte von fein-, über mittel-, bis grobhöckrig, je nach Art der Zirrhose. Die Lebervenen waren häufig deutlich rarefiziert, deshalb teilweise nur schwer auffindbar. Der Lebervenenfluss war oft bandförmig, wofür der Verlust der Elastizität der Leber ursächlich sein kann. Die Pfortader zeigte meist extrahepatisch ein kräftiges Kaliber, intrahepatisch war sie jedoch aufgrund der Rarefizierung mitunter schlecht aufzufinden. Milzvergrößerung und Aszites sind extrahepatische Manifestationen der Leberzirrhose, die sich wiederholt bei den schwergradig betroffenen Patienten fanden.

2.2.1.2 Statistische Auswertung

Die Normalverteilung des Patientenguts wurde anhand des Kolmogorow-Smirnow-Tests geprüft. Die Daten folgten nicht der Normalverteilung und werden präsentiert als Median \pm Minimal-/ Maximalwert. Im Rahmen des Kruskal-Wallis-Tests wurden unabhängige Stichproben des Patientenguts in einer Varianzanalyse überprüft mit anschließender Alphafehler-Kumulierung. Dadurch konnten die Elastographieergebnisse in den einzelnen Gruppen untereinander verglichen werden. Die Übereinstimmungen in den Subgruppen wurden wiederum mit dem Homogenitätstest „Wilcoxon-Mann-Whitney-Test“ überprüft. Die statistischen Untersuchungen wurden mit Hilfe von GraphPad Prism® Version 5.00 (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA) durchgeführt. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet, ein p-Wert von $<0,01$ als statistisch hochsignifikant.

Die Erfolgsrate wurde definiert als der Anteil der erfolgreichen Messungen an der Gesamtanzahl an durchgeführten Messungen. Untersuchungen mit 60% Erfolgsrate und einem Interquartilenintervall (IQR) von $<30\%$ des Median wurden als erfolgreich angesehen und wurden in die Studie mit aufgenommen (Fierbinteanu-Braticevici, 2009).

Zusätzlich wurden univariate Regressionsanalysen verschiedener Parameter mit den jeweiligen Elastographiemessungen durchgeführt und dabei ermittelt, ob ein signifikanter Zusammenhang besteht.

Aufgrund der begrenzten Anzahl an Messungen pro Patient wurde der Median aller erfolgreichen Messungen als repräsentativ für das gesamte Lebergewebe angesehen.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenguts

Die 76 Patienten dieser Studie verteilen sich wie folgt:

In Gruppe 1 fanden sich 42 Patienten (55,3%). Anamnestisch litten vier dieser 42 Patienten (9,5%) neonatal unter einem Mekoniumileus. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung fand sich bei keinem der 42 Patienten eine Steatosis hepatis. 28 Patienten (66,7%) waren an einer Pankreasinsuffizienz erkrankt und elf Patienten (26,2%) erhielten eine UDCA-Therapie.

Der Gruppe 2 wurden 23 Patienten (30,3%) zugeordnet, bei fünf dieser 23 Patienten (21,7%) zeigte sich anamnestisch neonatal ein Mekoniumileus. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurde ein Patient (4,3%) mit Steatosis hepatis gefunden, 19 Patienten (82,6%) mit Pankreasinsuffizienz und elf Patienten (47,8%) unter UDCA-Therapie.

In Gruppe 3 wiederum fanden sich elf Patienten (14,5%). Anamnestisch litten von diesen elf Patienten zwei Patient (18,2%) neonatal an einem Mekoniumileus. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren zwei Patienten (18,2%) an einer Steatosis hepatis erkrankt, acht Patienten (72,7%) litten an einer Pankreasinsuffizienz und acht Patienten (72,7%) erhielten eine UDCA-Therapie.

Daraus ergab sich für das gesamte Patientengut eine Gesamtzahl von elf Patienten (14,5%) mit anamnestisch neonatalem Mekoniumileus. Bei drei der 76 Patienten (3,9%) fand sich eine Steatosis hepatis, 55 von 71 Patienten (77,5%) litten an einer Pankreasinsuffizienz und 30 der 71 Patienten (39,5%) erhielten eine UDCA-Therapie.

Dabei muss noch festgehalten werden, dass mehrere Diagnose-bzw. Therapienennungen bei dem gleichen Patienten möglich sind. Alle drei Patienten mit einer Steatosis hepatis litten auch an einer Pankreasinsuffizienz und erhielten außerdem eine UDCA-Therapie.

Tabelle 2: Die Charakteristika der Patienten in den Gruppen 1 bis 3

B-Bild-Sonographie	Leichtgradig betroffen (3)	Mittelgradig betroffen (4 - 7)	Schwergradig betroffen (8)	Werte aller Patienten
Anzahl der Patienten	42	23	11	76
Median des BMI (kg/m ²)	17,7	16,55	16,8	16,8
Männlich	23	12	4	39
Weiblich	19	11	7	37
Alter 0 – 5	10	2	0	12
Alter 6 – 10	9	5	3	17
Alter 11 – 15	8	9	4	21
Alter 16 – 35	15	7	4	26
Steatosis hepatis	0	1	2	3
Aszites	1	0	0	1
Erhöhte Cholestaseparameter	0	2	3	5
Median des INR	1,1	1,1	1,2	1,1
Anamn. neonat. Mekoniumileus	4	5	2	11
UDCA-Therapie (seit mind. 1 Jahr)	11	11	8	30
Pankreasinsuffizienz	28	19	8	55
Median der Elastizitätswerte (m/s)	1,17	1,3	1,48	1,23

Geschlechter- und Altersverteilung

Der Anteil an weiblichen Patienten betrug 37 (48,7%), der Anteil an männlichen Patienten betrug 39 (51,3%).

Das Alter der Patienten verteilte sich wie folgt:

Der Median des Alters der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung lag in Gruppe 1 bei 11 Jahren, mit dem jüngsten Patienten im Alter von 1 Jahr und dem ältesten Patienten mit 35 Jahren. Der Mittelwert der Gruppe-1-Patienten lag bei $12,14 \pm 7,9$ Jahre.

In Gruppe 2 betrug der Median 13 Jahre, mit dem jüngsten Patienten im Alter von vier Jahren und dem ältesten im Alter von 21 Jahren. Der Mittelwert der Gruppe 2 lag bei $13,1 \pm 4,6$ Jahre.

In Gruppe 3 wiederum lag der Median bei 14 Jahren, dabei war der jüngste Patient 8 Jahre und der älteste 26 Jahre. Der Mittelwert in Gruppe 3 betrug $15,1 \pm 5,8$ Jahre.

Dies ergibt ein mittleres Alter des gesamten Patientenguts von 12,9 Jahren, mit dem jüngsten Patienten im Alter von 1 Jahr und dem ältesten Patienten im Alter von 35 Jahren.

Statistisch unterschied sich der Mittelwert der Gruppe 1 nicht signifikant von dem der Gruppe 2. Auch war der Mittelwert der Gruppe 1 gegen Gruppe 3 nicht signifikant, genauso wie der Mittelwert der Gruppe 2 gegen Gruppe 3 nicht signifikant war.

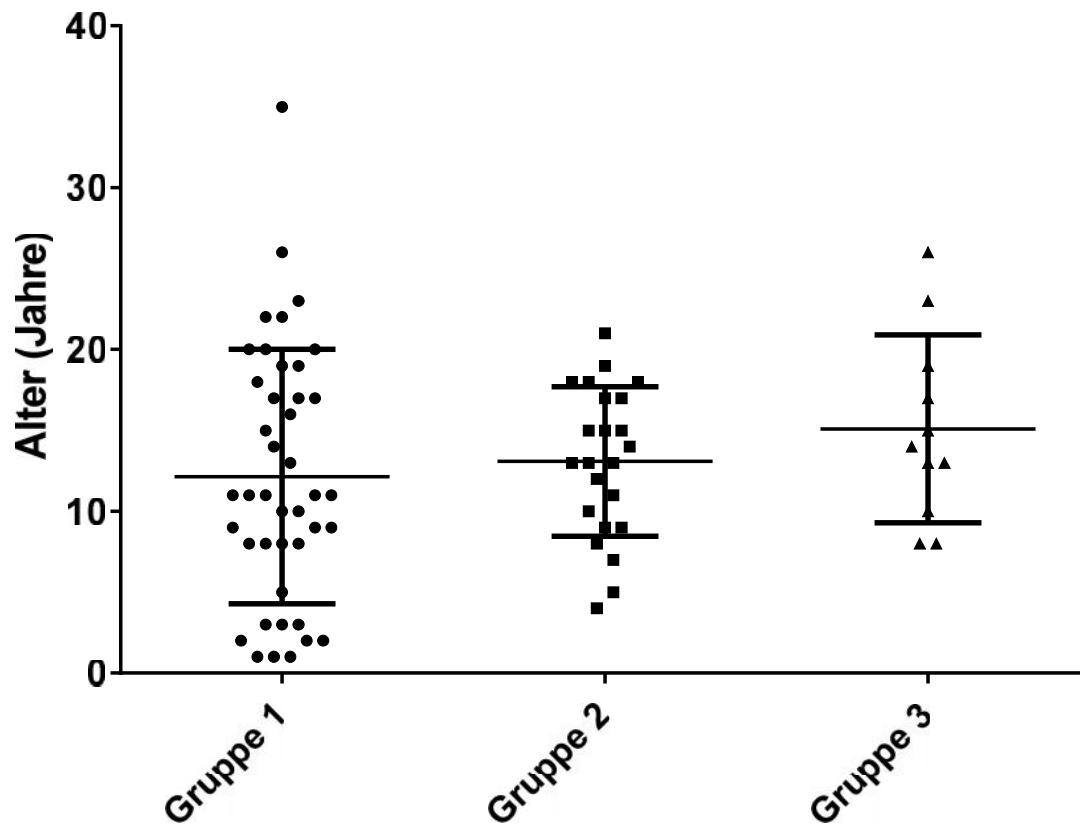


Abbildung 3: Mittelwert des Alters

Verteilung des Alters der Patienten, der Mittelwert und die Standardabweichung in den drei Gruppen.

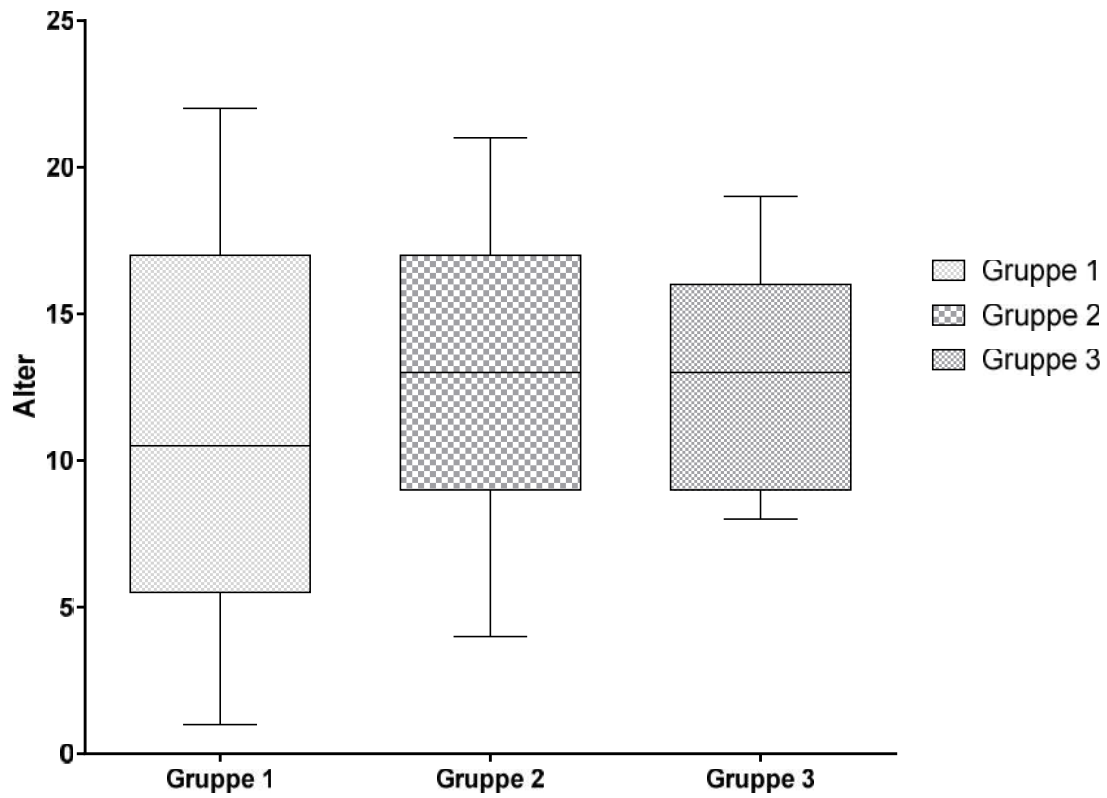


Abbildung 4: Median des Alters

Die Verteilung des Alters in den drei Gruppen zum Zeitpunkt der Elastographie-Messungen mit Median als Boxplot sowie Minimal- und Maximalwert als Whiskers.

Die univariate lineare Regressionsanalyse wurde bei jedem Patienten für die Parameter Alter, BMI, GPT, -GT, De-Ritis-Quotient und dem zugehörigen medianen Elastographie-Messwert durchgeführt. Die Graphiken sind den Auswertungen der einzelnen Parameter zugeordnet. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich die Regressionsgerade der Analyse der De-Ritis-Quotienten und der entsprechenden Elastographie-Werte signifikant ($p < 0,0001$) von 0 unterscheidet. Auch die Regressionsgerade der -GT unterscheidet sich signifikant ($p < 0,0001$) von 0. Die weiteren Analysen konnten keine Signifikanz zwischen Alter, BMI oder GPT und deren jeweiligen Messwerten aufzeigen.

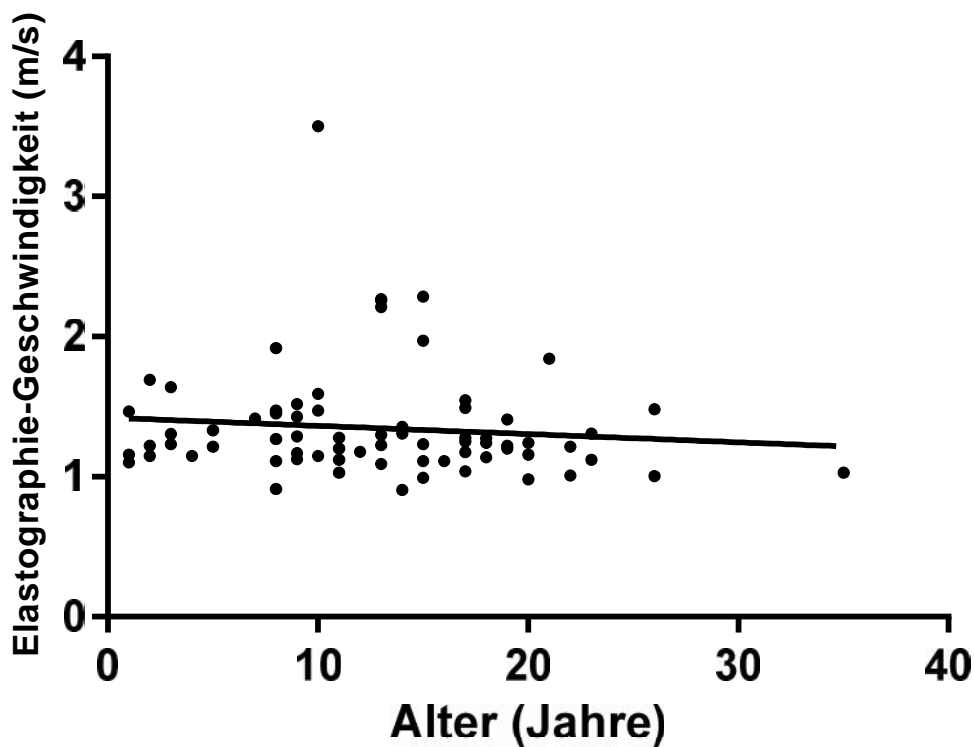


Abbildung 5: Lineare Regression (Alter)

Die Regressionsgerade unterscheidet sich nicht signifikant von 0. Der P-Wert beträgt $p = 0,3873$.

Body-Maß-Index (BMI)

Der Median des BMI aller Patienten lag bei $16,8 \text{ kg/m}^2$, mit einem minimalen BMI von $12,5 \text{ kg/m}^2$ und einem maximalen BMI von $24,8 \text{ kg/m}^2$. Der mittlere BMI aller Patienten lag bei $17,3 \text{ kg/m}^2$. Der mediane BMI in Gruppe 1 betrug $17,7 \text{ kg/m}^2$, mit einem minimalen BMI von $12,5 \text{ kg/m}^2$ und einem maximalen BMI von $24,8 \text{ kg/m}^2$. Der Mittelwert des BMI in Gruppe 1 lag bei $17,7 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$. In Gruppe 2 betrug der Median des BMI $16,6 \text{ kg/m}^2$ mit einem minimalen BMI von 13 kg/m^2 und einem maximalen BMI von $22,3 \text{ kg/m}^2$. Der Mittelwert des BMI lag bei $17,2 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$. In Gruppe 3 betrug der Median $16,8 \text{ kg/m}^2$, mit einem minimalen BMI von $13,9 \text{ kg/m}^2$ und einem maximalen BMI von 18 kg/m^2 . Dabei lag der Mittelwert bei $16,5 \pm 1,4 \text{ kg/m}^2$.

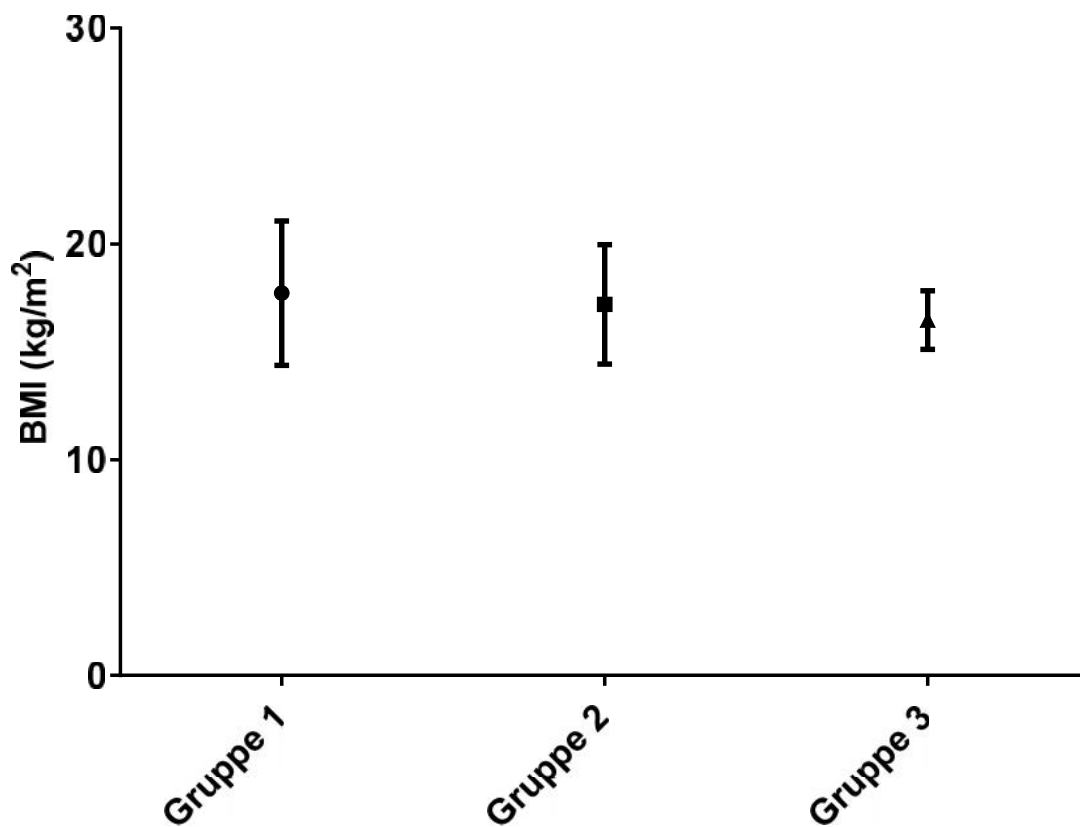


Abbildung 6: Mittelwert des BMI

Der Mittelwert des BMI mit seiner Standardabweichung zum Zeitpunkt der Elastographie-Messungen der Gruppen 1 bis 3.

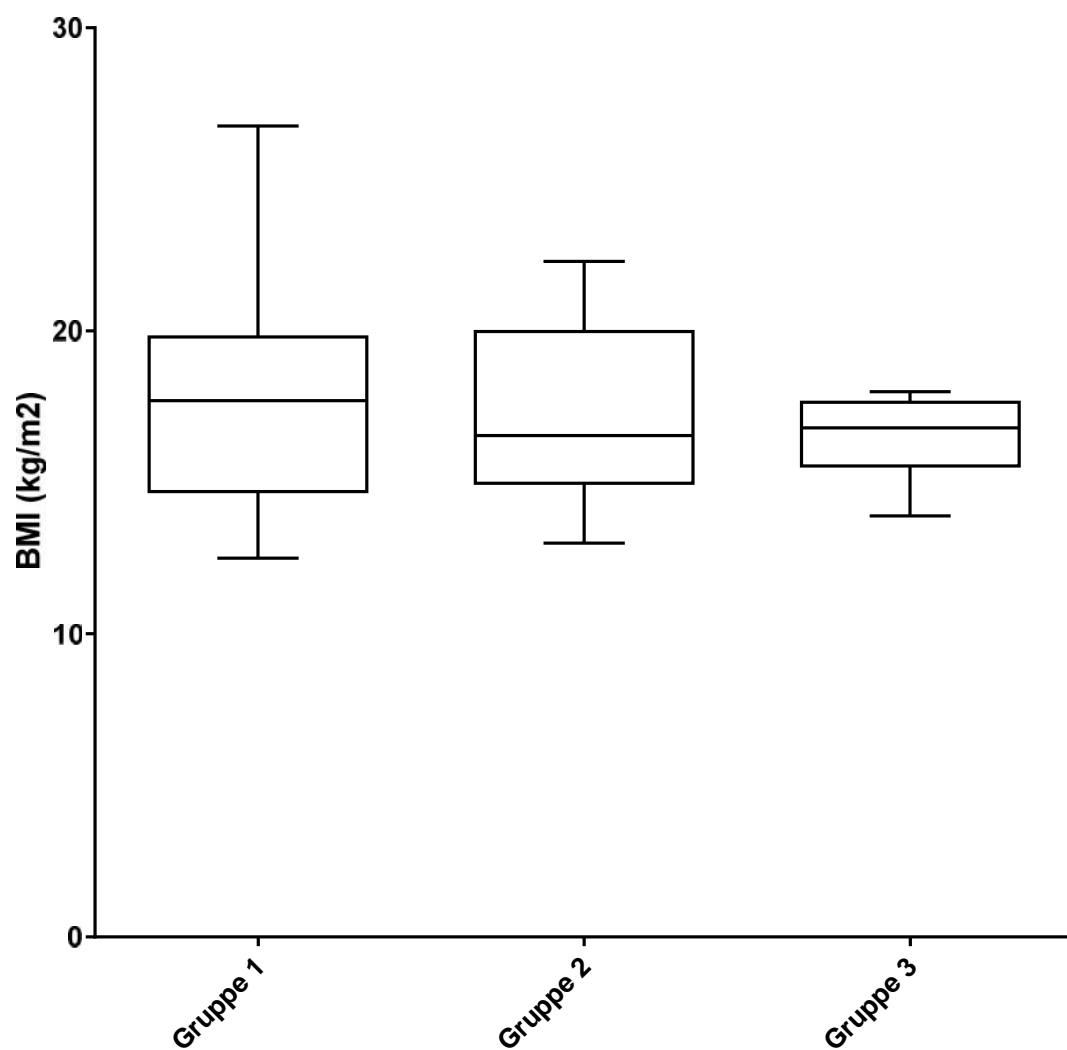


Abbildung 7: Median des BMI

Verteilung des medianen BMI in den Gruppen 1 bis 3 zum Zeitpunkt der Elastographie-Messungen.

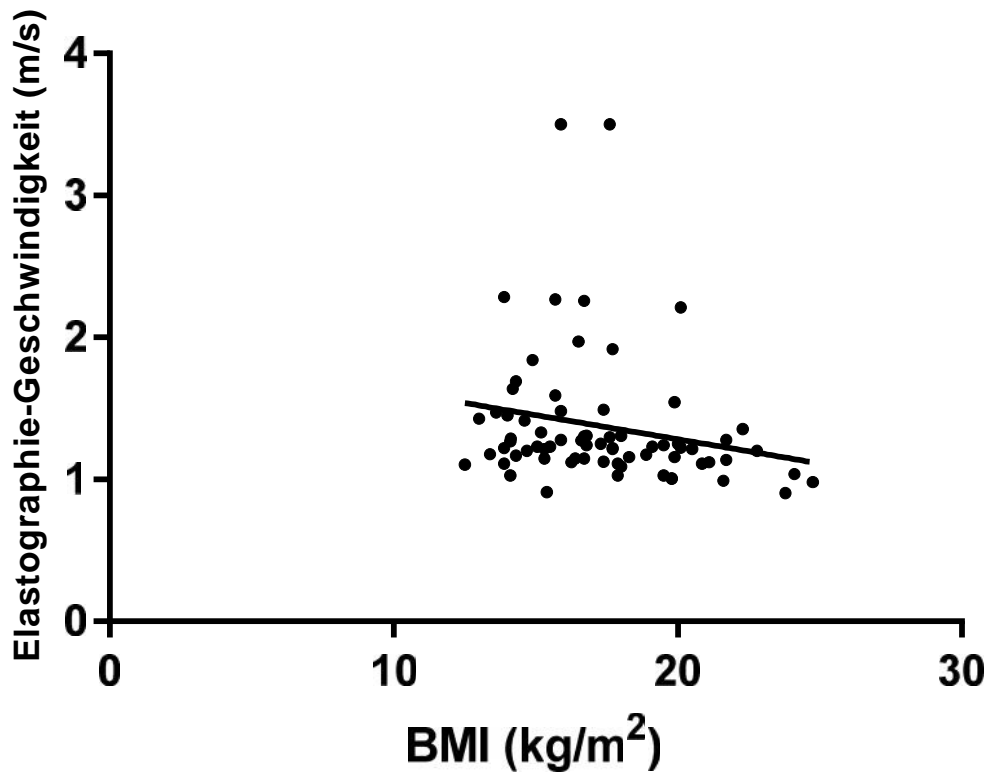


Abbildung 8: Lineare Regression (BMI)

Die Regressionsgerade des BMI und der jeweiligen Elastographie-Messung unterscheidet sich nicht signifikant von 0 ($p=0,0814$).

Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)

Das sehr spezifische Leberenzym GPT deutet bei Erhöhung über den Normwert von 50 U/l auf eine Schädigung der Leberzellen hin. Gruppe 1 hatte einen Mittelwert der GPT von $29,7 \pm 21,7$ U/l. Der Median in Gruppe 1 betrug 25 U/l, mit einem minimalen GPT von 10 U/l und einem maximalen GPT von 137 U/l. In Gruppe 2 lag der Mittelwert bei $41,5 \pm 37,6$ U/l. Der Median belief sich auf 30 U/l, mit einem minimalen GPT von 13 U/l und einem maximalen GPT von 182 U/l. Gruppe 3 hatte einen Mittelwert von $29,4 \pm 13,9$ U/l. Der Median in Gruppe 3 lag bei 25,5 U/l, mit einem minimalen GPT von 13 U/l und einem maximalen GPT von 56 U/l.

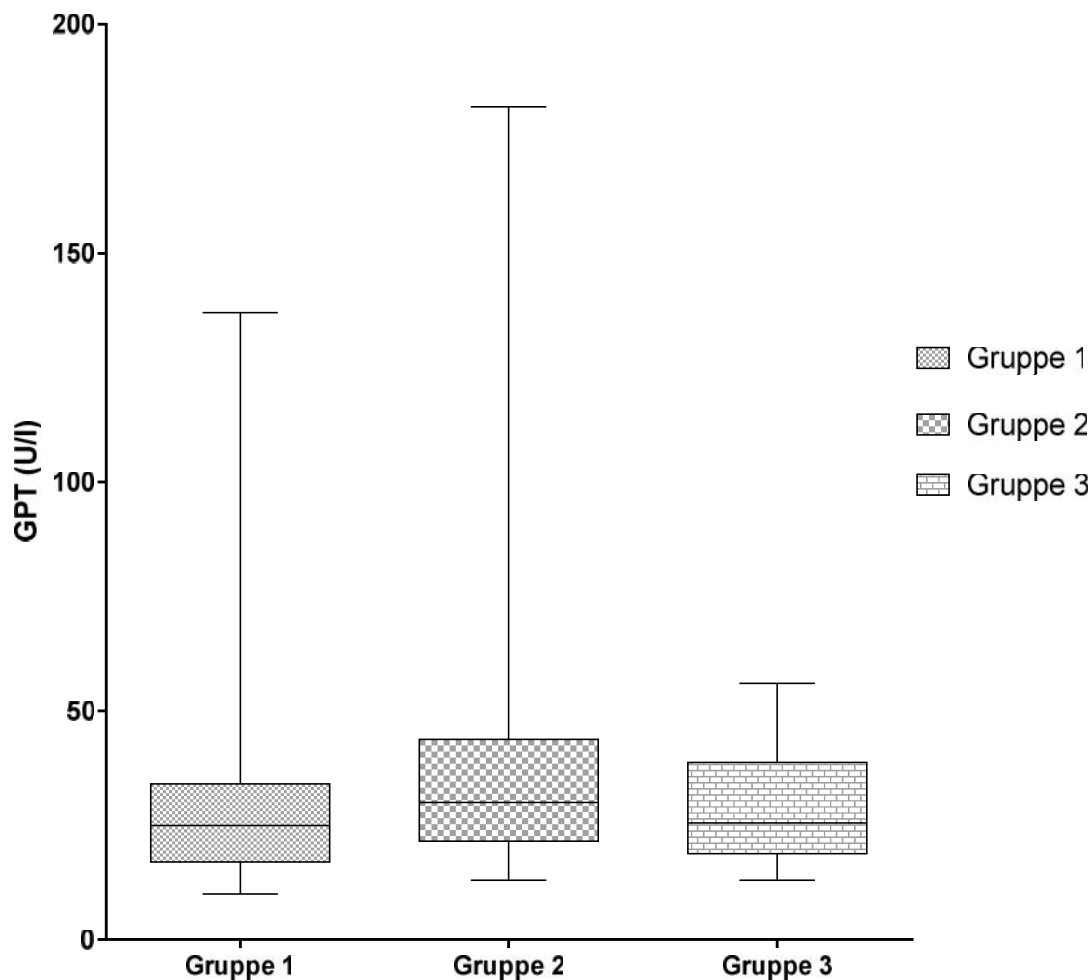


Abbildung 9: Median des GPT

Der Median der Glutamat-Pyruvat-Transaminase der Patienten der Gruppen 1 bis 3 zum Zeitpunkt der Elastographie-Messungen.

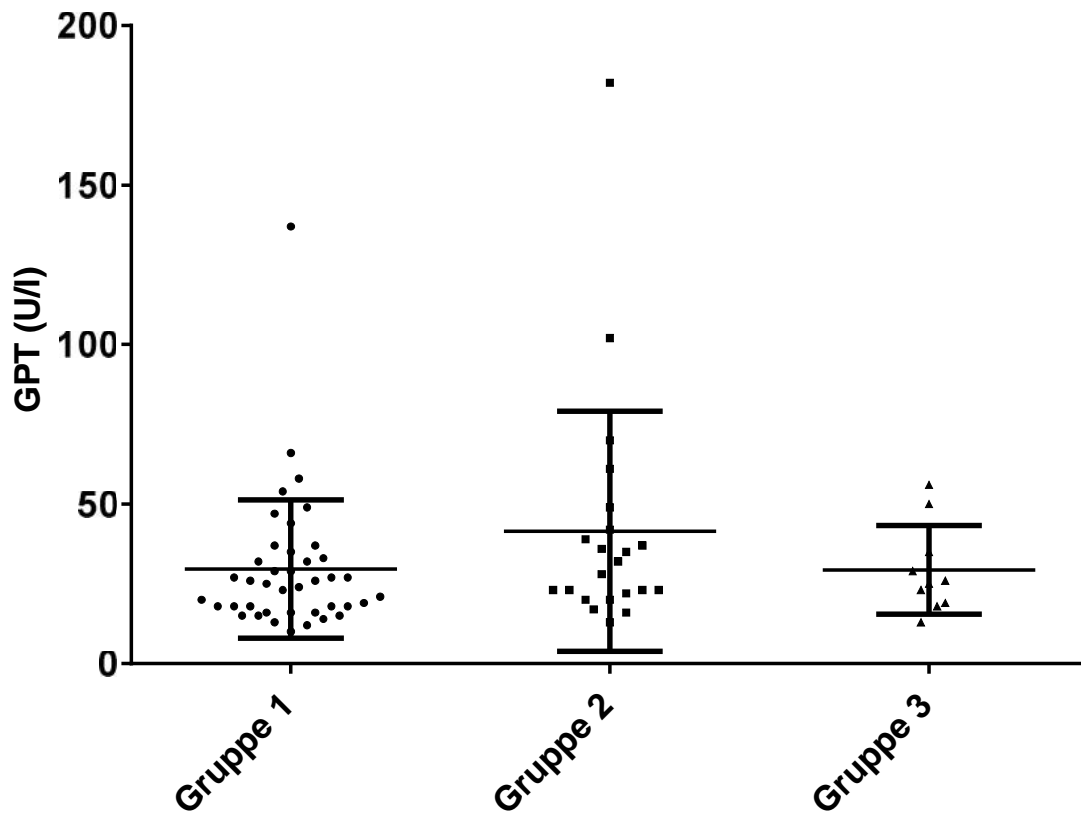


Abbildung 10: Mittelwert der GPT

Der Mittelwert und seine Standardabweichung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) der Patienten der Gruppen 1 bis 3 zum Zeitpunkt der Elastographie-Messungen.

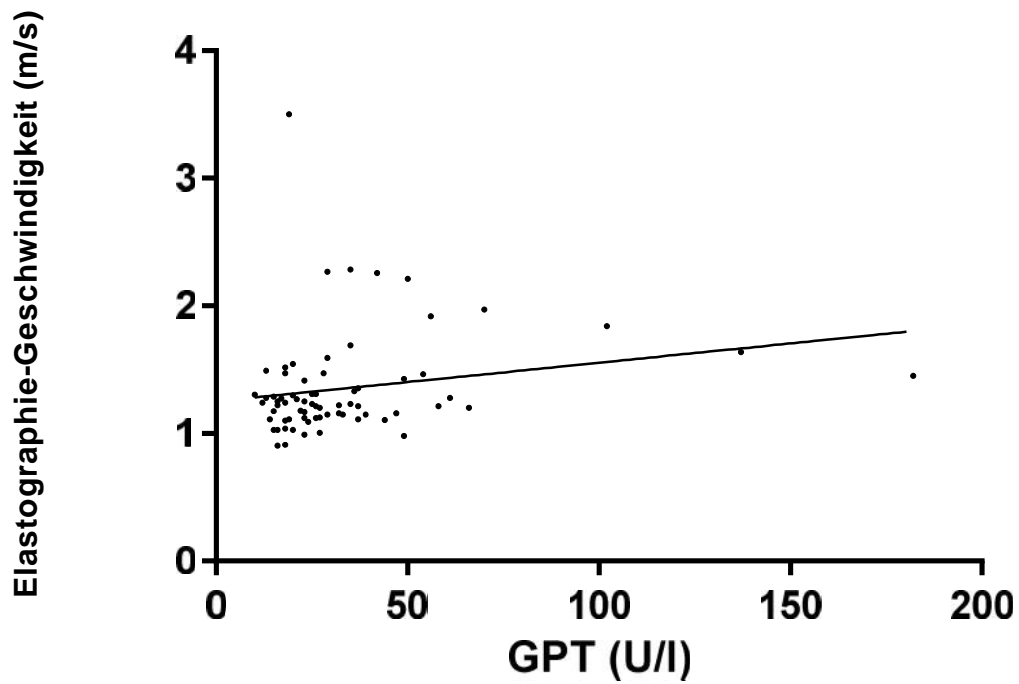


Abbildung 11: Lineare Regression (GPT)

Die Regressionsgerade der Glutamat-Pyruvat-Transaminase und der Elastographie-Geschwindigkeit. Die Gerade unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,0833$) von 0.

-GT

Die γ -GT ist ein Enzym, das ab einem Wert von 38 U/l als erhöht gilt. Die Patienten der Gruppe 1 hatten einen Mittelwert der γ -GT von 16,5 U/l (7-92U/l), Gruppe 2 von 20 U/l (6-37) und Gruppe 3 von 41,8 U/l (9-128). Dabei fand sich in Gruppe 1 ein Patient (2,4%) mit erhöhtem γ -GT, in Gruppe 2 ebenfalls ein Patient (4,3%) und in Gruppe 3 vier Patienten (36,4%).

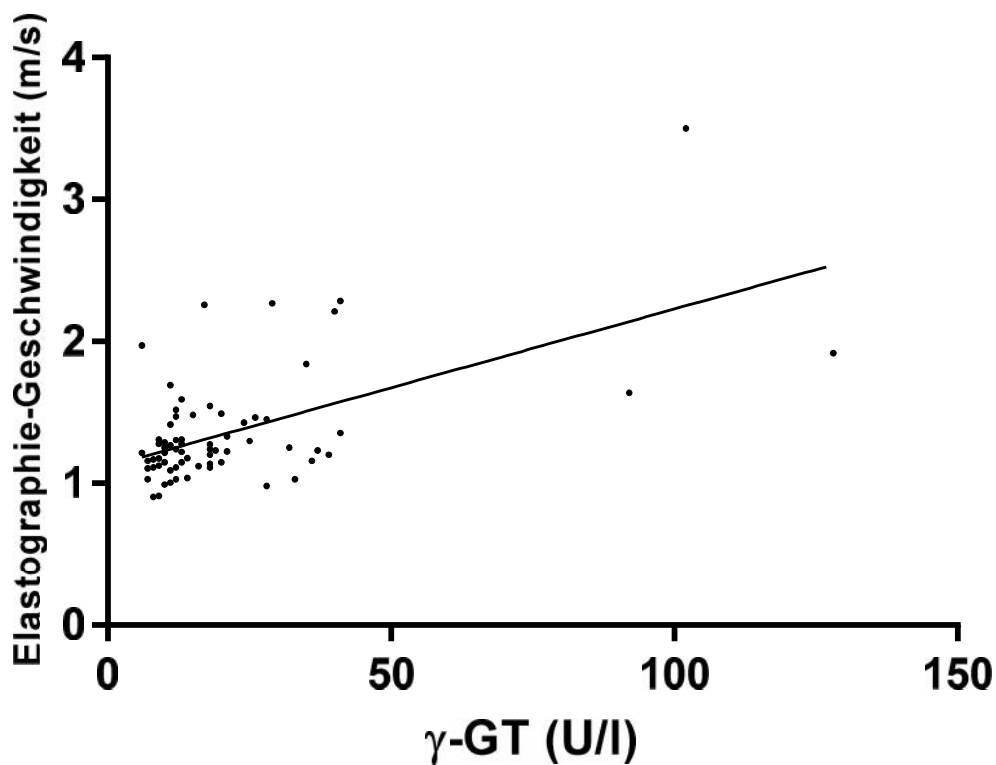


Abbildung 12: Lineare Regression (γ -GT)

Die Regressionsgerade von γ -GT und der jeweiligen Elastographie-Messung unterscheidet sich signifikant von 0 ($p < 0,0001$).

De-Ritis-Quotient (GOT/GPT)

In Gruppe 1 fanden sich 24 Patienten (57,1%) mit einem De-Ritis-Quotienten ≥ 1 und 18 Patienten (42,9%), bei denen der Quotient < 1 war. In Gruppe 2 waren es 5 Patienten (21,7%) mit einem De-Ritis-Quotienten ≥ 1 sowie 18 Patienten (78,3%) mit einem Quotienten < 1 . In Gruppe 3 wiederum fanden sich bei zehn Patienten (90,1%) ein De-Ritis-Quotient von ≥ 1 und bei einem Patienten (9,9%) ein Quotient < 1 .

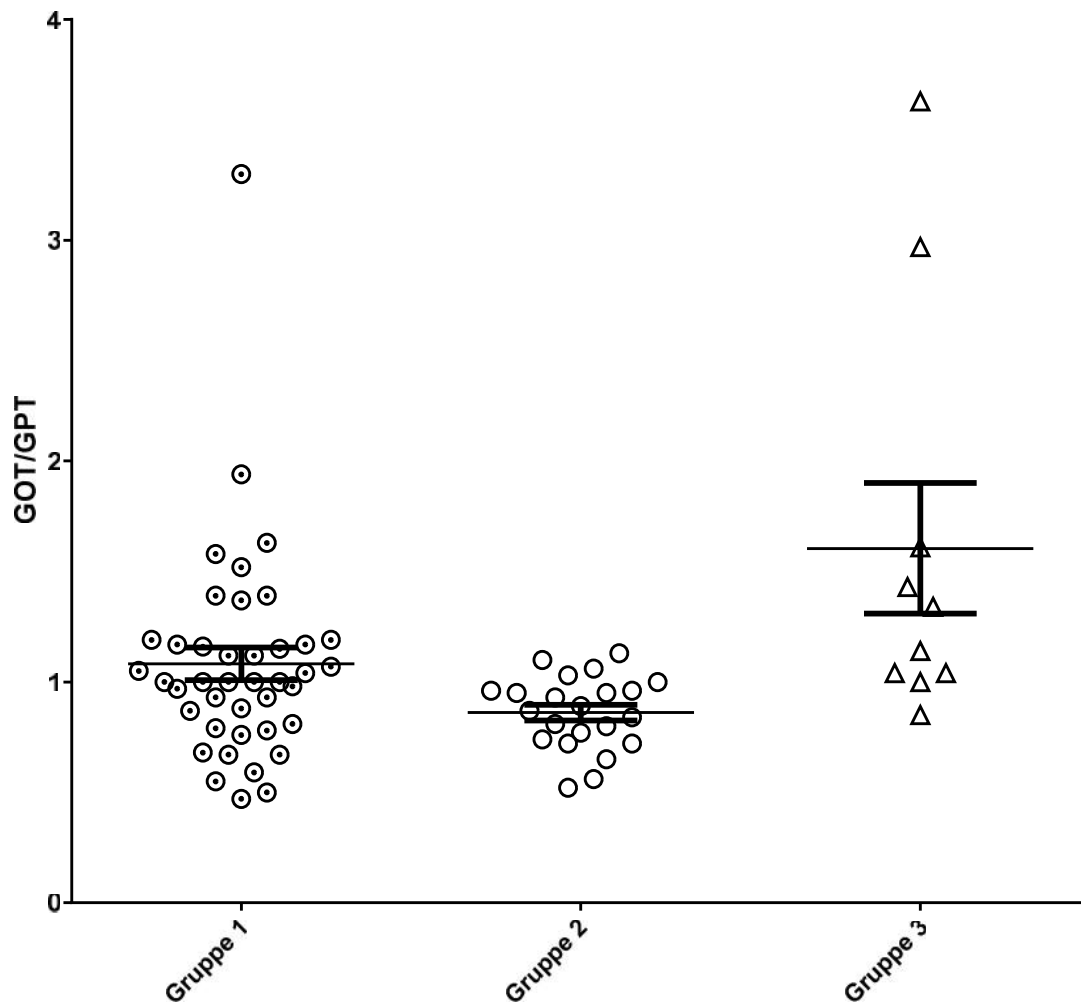


Abbildung 13: Mittelwert des De-Ritis-Quotienten

Die Verteilung der Werte des De-Ritis-Quotienten in den Gruppen 1 bis 3 zum Zeitpunkt der Elastographie-Messungen. Der Strich stellt den Mittelwert des Quotienten der jeweiligen Gruppe dar. Die Whisker zeigen die Standardabweichung.

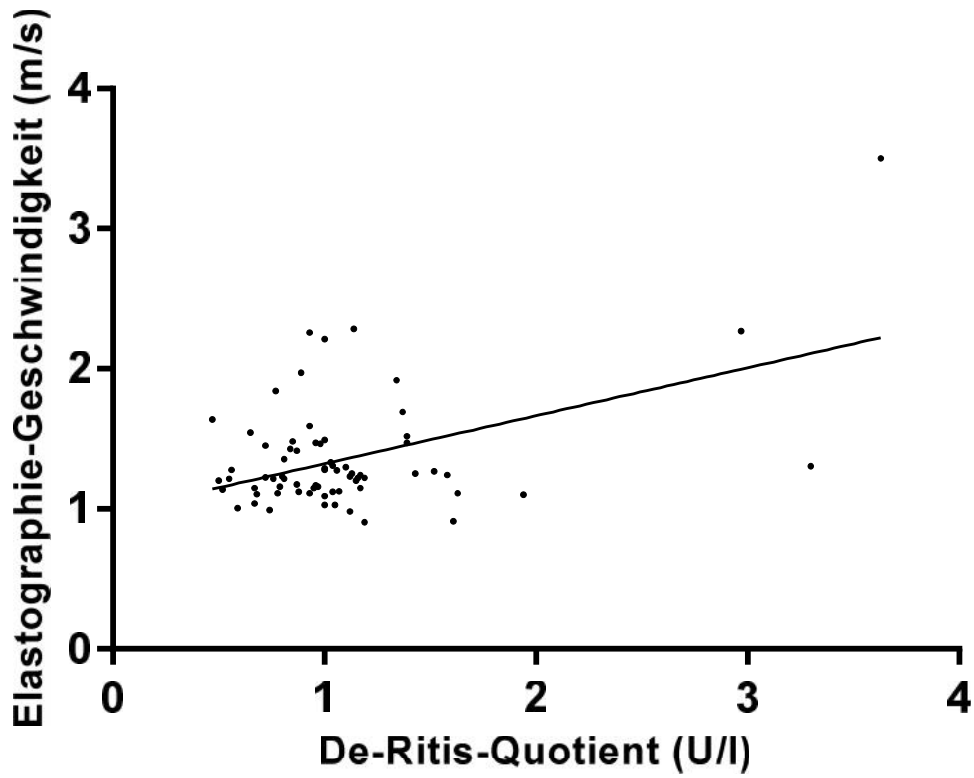


Abbildung 14: Lineare Regression (De-Ritis-Quotient)

Die Regressionsgerade des De-Ritis-Quotienten und der Elastographie-Geschwindigkeit unterscheidet sich signifikant von 0 ($P < 0,0001$).

3.2 ARFI und die Elastographie-Messungen

Der Median der Elastographie-Messungen aller Patienten betrug 1,23 m/s. Dabei lagen der kleinste gemessene Wert bei 0,91 m/s und der größte gemessene Wert bei 3,5 m/s. In den einzelnen Gruppen verhielt es sich wie folgt:

In Gruppe 1 lag der Median der Elastographie-Messungen bei 1,18 m/s. Der minimal gemessene Wert betrug 0,91 m/s, der maximale Wert 1,7 m/s. Der Mittelwert betrug $1,2 \pm 0,1$ m/s.

In Gruppe 2 lag der Median der Messungen bei 1,3 m/s, mit einem minimalen Wert von 0,99 m/s und einem maximalen Wert von 2,26 m/s. Der Mittelwert war $1,39 \pm 0,29$ m/s.

In Gruppe 3 hingegen betrug der Median 1,48 m/s, mit einem kleinsten gemessenen Wert von 0,91 m/s sowie einem größten gemessenen Wert von 3,5 m/s. Der Mittelwert lag bei $1,8 \pm 0,73$ m/s.

Der Median der Messungen in Gruppe 3 war signifikant größer als der Median der Gruppe 1 ($v_3=1,48$ m/s versus $v_1=1,18$ m/s, mit $p<0,001$). Der Median der Gruppe 2 war ebenfalls signifikant größer als der Median der Gruppe 1 ($v_2=1,3$ m/s versus $v_1=1,18$ m/s, mit $p<0,01$). Zwischen Gruppe 3 und Gruppe 2 fand sich ein veränderter Median ($v_3=1,48$ m/s versus $v_2=1,3$ m/s), der allerdings nicht signifikant größer war.

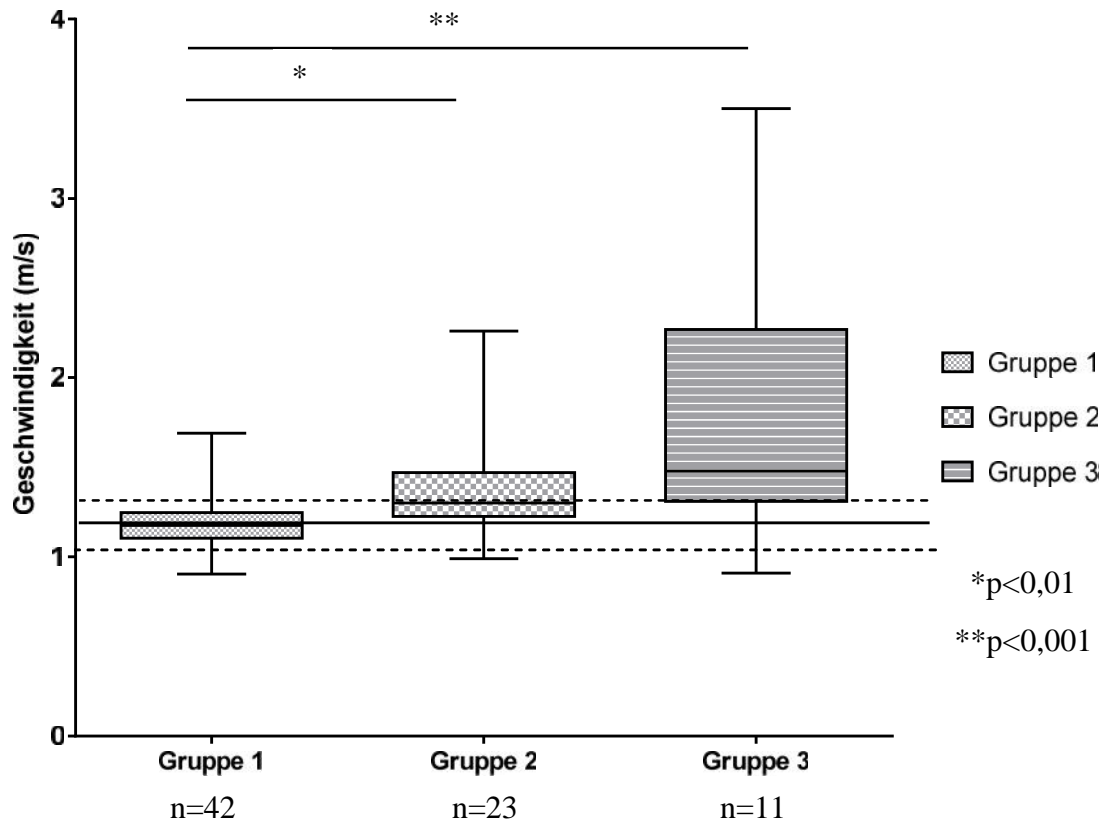


Abbildung 15: Elastographie-Geschwindigkeiten

Statistische Analyse der Mediane der Elastographie-Messwerte der drei Gruppen entsprechend der Einteilung von Williams et al., 1995. Die durchgezogene Linie stellt den Normwert für gesunde Kinder dar, die gestrichelten die Standardabweichung des Normwerts (Eiler et al., 2012).

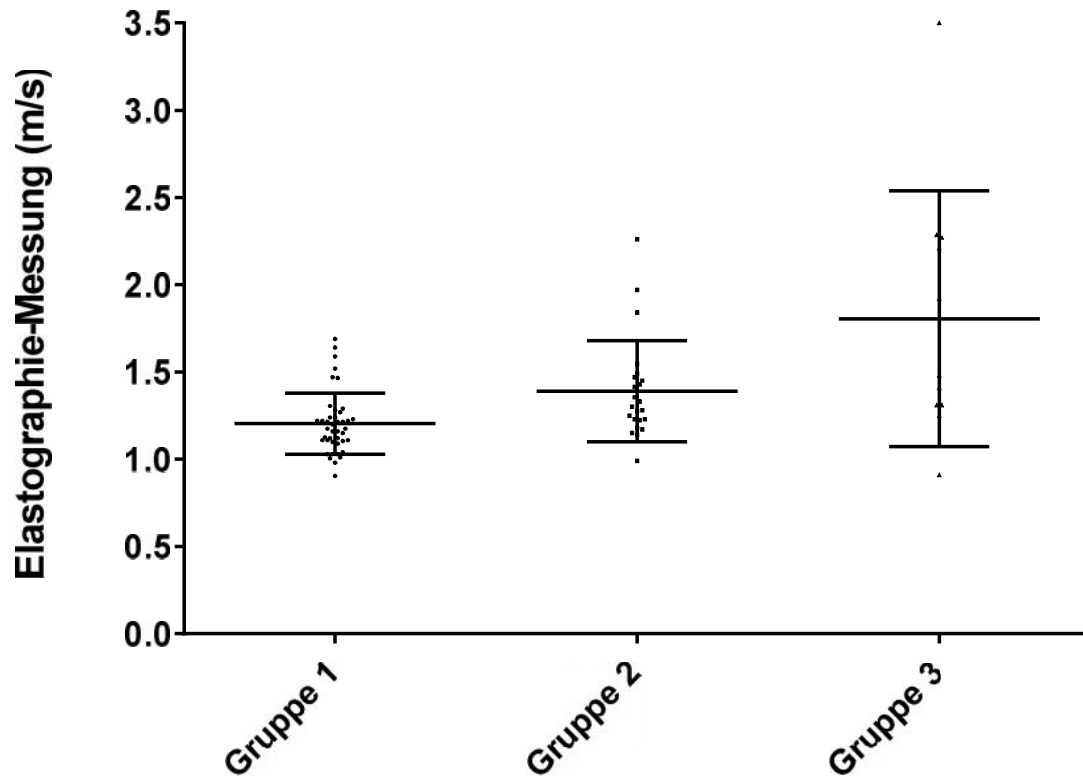


Abbildung 16: Mittelwert des Elastographie

Die Mittelwerte der Elastographie-Messungen der Gruppen 1 bis 3 und die jeweilige Standardabweichung.

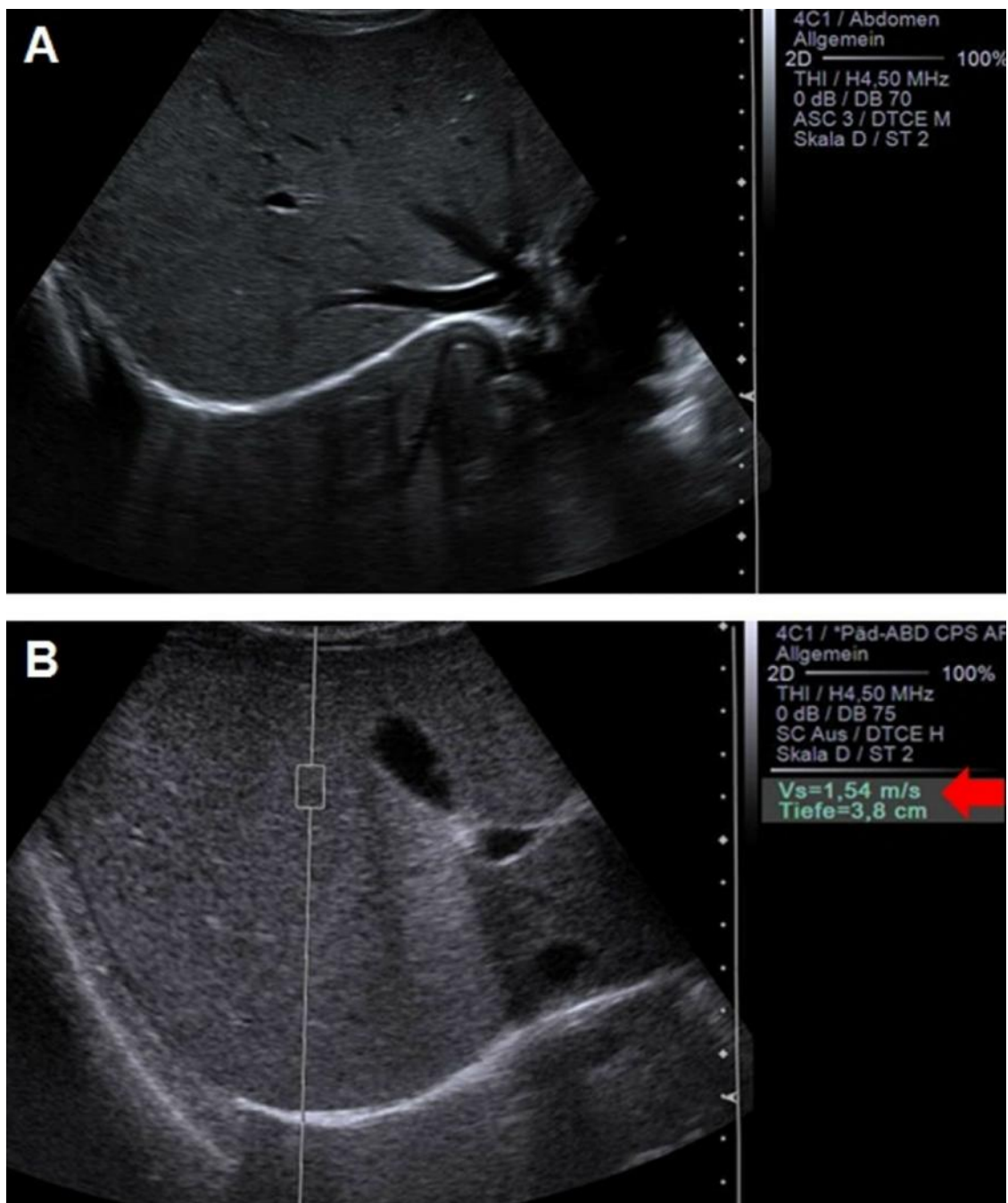


Abbildung 17: Sonogramm Gruppe 1

Bild A: B-Bildsonogramm der Leber eines Patienten der Gruppe 1: Die Untersuchung zeigte keine Zeichen der periportalen Fibrose, die Leberränder waren weich und das Parenchym homogen.

Bild B: Entsprechende ARFI-Messung während dieser Untersuchung. Die ROI wurde im Parenchym, ohne große Gefäße, Gallengangsstrukturen oder Leberkapsel platziert. Der ARFI-Wert betrug 1,54 m/s (V_s = Scherwellengeschwindigkeit) bei 3,8 cm Eindringtiefe.

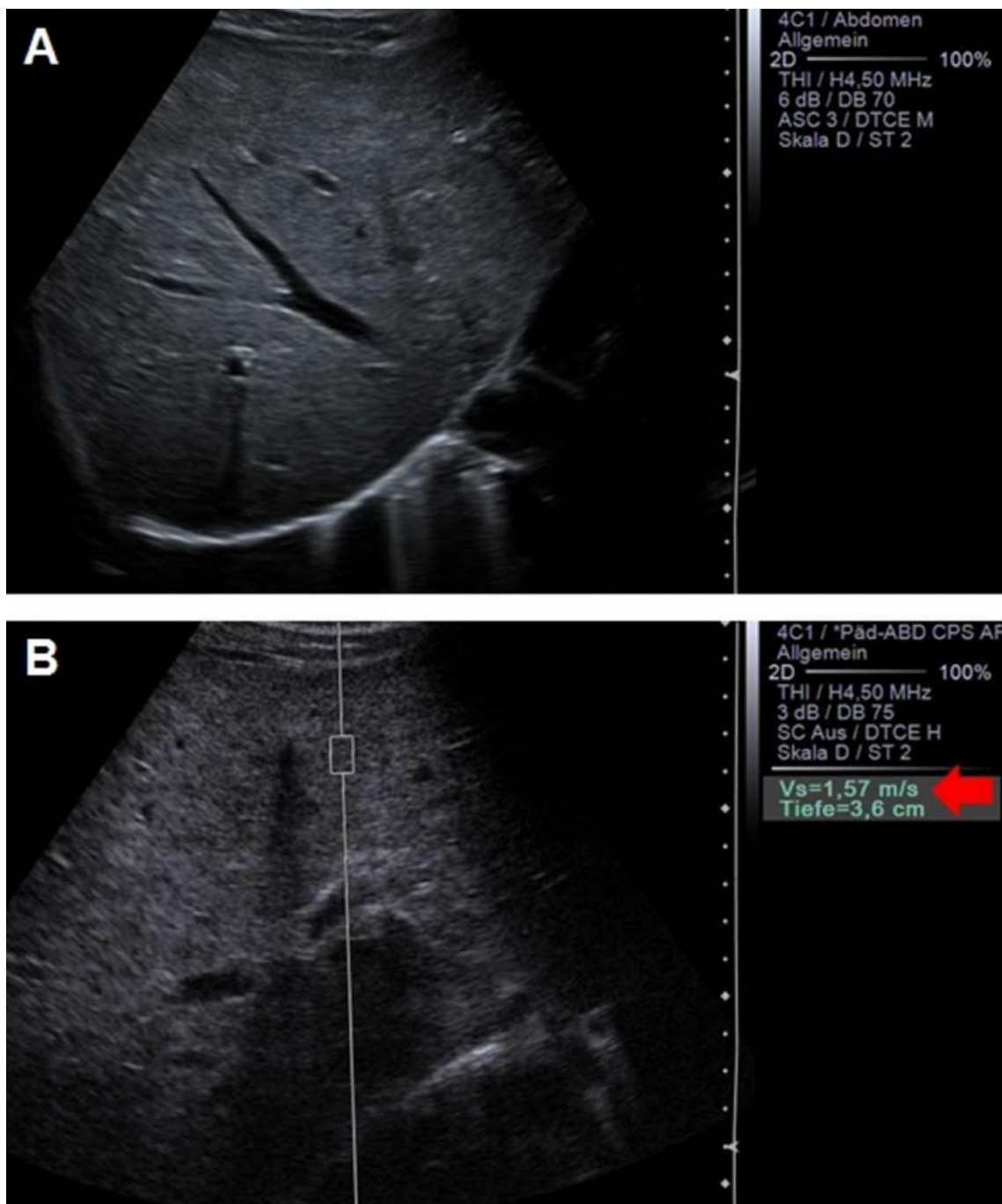


Abbildung 18: Sonogramm Gruppe 2

Bild A: B-Bildsonogramm eines Patienten der Gruppe 2. Das Parenchym war grobkörnig verändert, was für ein frühes Stadium der Leberfibrose spricht.

Bild B: Entsprechende ARFI-Messung: 1,57 m/s bei 3,6 cm Eindringtiefe.

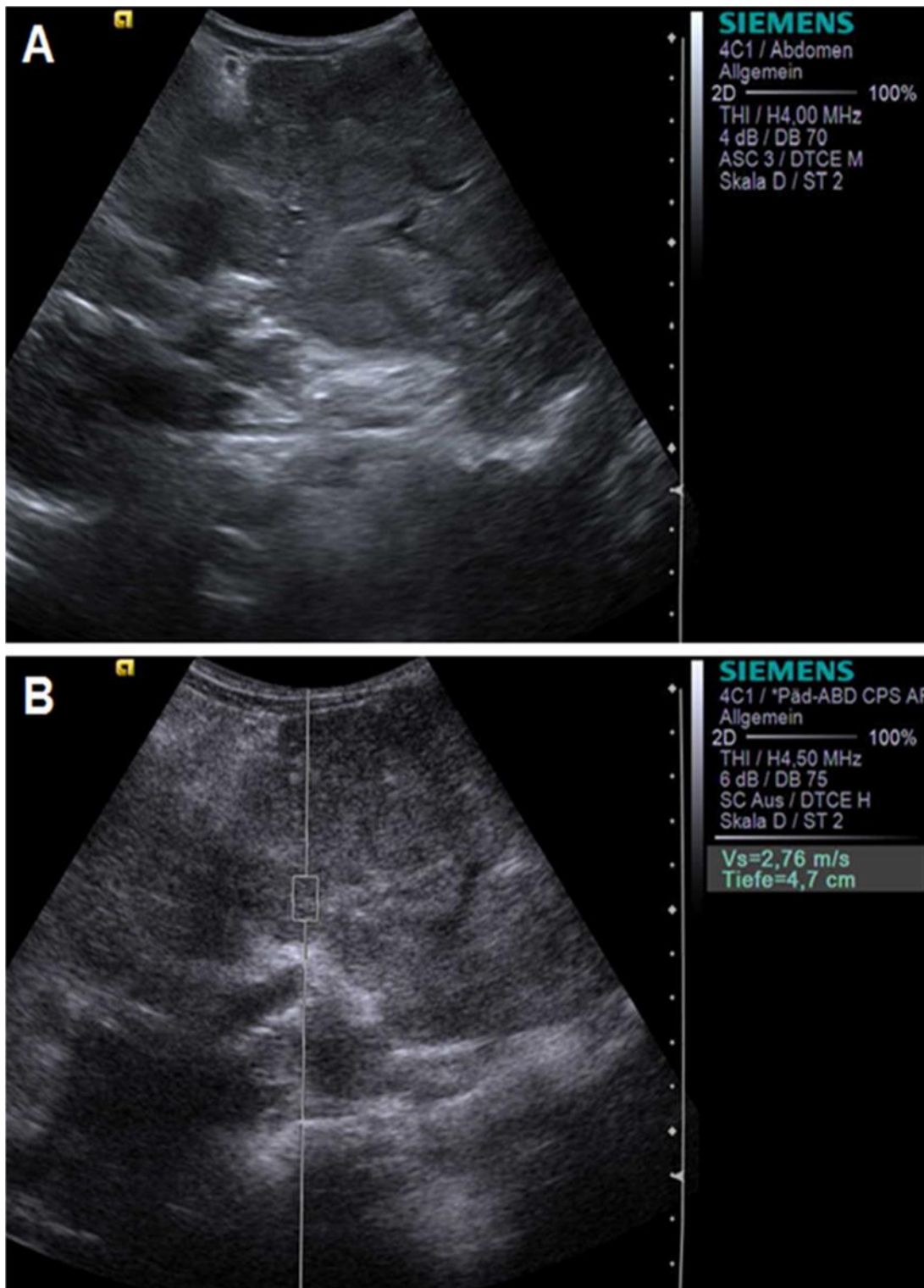


Abbildung 19: Sonogramm Gruppe 3

Bild A: B-Bildsonogramm eines Patienten der Gruppe 3, das Parenchym zeigte sich inhomogen, es fanden sich Zeichen der schweren periportal Fibrose und die Leber-ränder waren knotig verändert.

Bild B: Entsprechende ARFI-Messung: $V_s=2,76$ cm bei 4,7 cm Eindringtiefe.

4. Diskussion

Die fokale und multilobuläre Leberfibrose und die Leberzirrhose stellen bei Patienten mit Mukoviszidose die häufigsten extrapulmonalen Ursachen für deren Tod dar (Colombo et al., 2002), (Rowland und Bourke, 2011). Die Ursachen für die Leberfibrose und Zirrhose bei diesen Patienten sind die Steatosis hepatis, eine gestaute Leber aufgrund einer Lungenfibrose mit chronischer Rechtsherzinsuffizienz sowie vor allem die fokale biliäre Fibrose und fokale biliäre Zirrhose, die wiederum zur multilobulären biliären Zirrhose führen kann (Sokol und Durie, 1999). Die Beurteilung der Leber bei Patienten mit Mukoviszidose stellt sich im klinischen Alltag jedoch als schwierig dar. Aktuell ist die jährliche Kontrolle der Leber mittels B-Bild-Sonographie das Standardverfahren zur Früherkennung von Komplikationen (Kerem et al., 2005). Jedoch zeigte sich, dass die B-Bild-Sonographie Limitationen bei der Erkennung von frühen Stadien der Leberfibrose aufweist. So konstatierten Mueller-Abt et al., 2008 in ihrer Studie, dass ein normaler Ultraschall eine signifikante Leberfibrose bei Patienten mit Mukoviszidose nicht ausschließt. Zum einen fand sich keine signifikante Verbindung zwischen normalem Ultraschall und dem entsprechenden histologischen Korrelat, zum anderen konnten sie eine sehr große Intraobserver- und Interobservervariabilität feststellen. Die Steatosis hepatis und die Leberfibrose sind oft nicht zu unterscheiden. Patienten mit vermeintlich gesundem Gewebe im Schall können eine Leberfibrose in der Leberbiopsie aufweisen (Lindblad et al., 1999). In der vorliegenden Studie haben wir versucht, bei Kindern mit Mukoviszidose die gemessenen Werte der ARFI-Elastographie mit den Befunden der B-Bild-Sonographie zu vergleichen und deren Korrelation zu ermitteln. Ein langfristiges Ziel wäre es, die Messwerte als Verlaufsparemeter zu nutzen und so eine Überwachung der Leberveränderungen im Laufe der Krankheit zu ermöglichen.

Das Lebergewebe von 76 Patienten mit Mukoviszidose wurde mithilfe der B-Bild-Sonographie auf der einen Seite und mittels ARFI-Technologie auf der anderen Seite beurteilt. Die Patienten wurden in drei Gruppen nach dem System von Williams et al., 1995 eingeteilt, je nach Befund der B-Bild-Sonographie. Dabei wurden bei jedem Patienten mehrmalige Elastographie-Messungen durchgeführt und der Median dieser Mes-

sungen dem Patienten zugeordnet. In Gruppe 1 fanden sich definitionsgemäß die Patienten, bei denen sich im Ultraschall keine Auffälligkeiten des Leberparenchyms zeigten. Bei diesen Patienten zeigte sich bei den Elastographie-Messungen jedoch eine Tendenz zu erhöhten Geschwindigkeiten mit $V_s=1,18$ m/s, wenn man von einem Normwert bei einem gesunden Kind von $V_s=1,16$ m/s ausgeht (Eiler et al., 2012). Bei den Patienten der Gruppe 2 fanden sich in den ARFI-Messungen deutlich erhöhte Geschwindigkeiten. Die durchschnittlich gemessene Geschwindigkeit lag bei $V_s=1,3$ m/s. In Gruppe 3 nach Williams fanden wir in unserer Studie mit $V_s=1,48$ m/s deutlich erhöhte Werte bei den ARFI-Messungen, was wiederum mit dem teilweise stark veränderten Erscheinungsbild des Lebergewebes in der Sonographie korreliert.

Vor allem aus dem Ergebnis der Gruppe 1 mit unverändertem Erscheinungsbild in der Sonographie, aber erhöhten Geschwindigkeiten bei den ARFI-Messungen ergibt sich die Annahme, dass ARFI ein empfindliches diagnostisches Mittel darstellt, um signifikante Gewebeveränderungen aufzudecken, besonders in frühen Stadien. Dabei könnte man vor allem bei den Patienten einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn erzielen, bei denen das Leberparenchym im Ultraschall gesund erscheint, die aber erhöhte Leberenzymwerte aufweisen und bei denen sich ein erhöhter De-Ritis-Quotient messen lässt oder sich widersprüchliche Ergebnisse bei verschiedenen Untersuchern zeigen. In Studien konnte nach histologischer Untersuchung von Lebergewebe gezeigt werden, dass ARFI eine verlässliche, nicht-invasive Diagnostik darstellt, die bei unterschiedlichen Stadien der Leberfibrose bis hin zur Leberzirrhose unterschiedlicher Genese entsprechend erhöhte Geschwindigkeiten misst (Goertz et al., 2010), (Haque et al., 2010), (Yap et al., 2013). In unserer Studie zeigte die Elastographie vor allem im frühen Stadium der Leberveränderung erhöhte Geschwindigkeiten auf, jedoch waren in der B-Bild-Sonografie noch keine strukturellen Leberpathologien zu erkennen.

Durch diese frühere Diagnosestellung und durch die Entwicklung neuer Medikamente wird es in Zukunft vielleicht möglich sein, den fibrotischen Umbau der Leber zu verlangsamen und so die weiteren Stadien der Lebererkrankung bis hin zur Leberzirrhose hinauszuzögern.

4.1 Klinischer Kontext: frühere Diagnose der Fibrose

Die Leberfibrose lässt sich bei Patienten mit Mukoviszidose wie deren Gendefekt nicht kausal therapieren und ist daher nicht reversibel. Vielmehr besteht die Therapie darin, die Stadien vor der Leberfibrose zu erkennen und dabei therapeutisch zu intervenieren, um den Verlauf abzumildern. Bei Patienten mit Mukoviszidose ist bis heute nicht genau bekannt, wie es zur Steatosis hepatis kommt, man nimmt aber an, dass sie durch die Unterernährung mit Mangelzuständen an essentiellen Fettsäuren, Carnitin und Cholin entsteht. Dies wiederum führt zu einer Hepatopathie mit Steatosis hepatis. Jedoch findet sie sich auch bei Patienten mit adäquatem Ernährungszustand (Colombo, 2007). Auch bei diesen Patienten gibt es bis heute keine effektive Behandlung für die Lebererkrankung (Rowland und Bourke, 2011). Bei den meisten CF-Patienten entwickelt sich die Leberfibrose aufgrund der periduktalen Inflammation, der Gallengangswucherung und der damit verbundenen vermehrten Fibrose in den periportalen Feldern. Bis heute gibt es keine adäquate Therapie für die Leberfibrose. Jedoch wird seit vielen Jahren das Medikament Ursodesoxycholsäure (UDCA) verwendet, das zur Prävention und zum Aufhalten der weiteren Fibrosierung dienen soll. Es verbessert die klinischen und biochemischen Parameter der Lebererkrankung bei CF-Patienten (Colombo et al., 1996). Dabei basiert ihre hepatoprotektive Wirkung vor allem darauf, dass UDCA zu einer verbesserten biliären Sekretion gallenpflichtiger Moleküle führt und somit die Leberwerte verbessert (Stiehl, 1999). Studien haben außerdem gezeigt, dass UDCA den Gallenfluss anregt und bei diesen Patienten die Zähflüssigkeit der Galle und somit die Verstopfung der Gallengänge verringert (Leuschner et al., 2005), (Heathcote, 2000). Dabei zeigte sich auch, dass die Wirkung von UDCA umso besser und anhaltender ist, je frühzeitiger die Therapie begonnen wird (Mukoviszidose e.V.). Da wir, wie beschrieben, in unserer Studie die Patienten der Gruppe 1 durch ARFI als Patienten mit beginnender Fibrose detektieren konnten, wäre hier ein neuer therapeutischer Ansatz zu suchen. Auch wenn sich im Ultraschall noch keinerlei Veränderung zeigte, so konnten wir doch erhöhte Geschwindigkeiten feststellen, was wiederum eine beginnende Fibrose anzeigt und somit eine UDCA-Therapie indizieren kann. Außerdem zeigte eine Studie von van de Meeberg et al., 1997, dass eine höhere Dosierung von UDCA mit 20 mg/kg/d gegenüber 10 mg/kg/d über einen Zeitraum von 12 Monaten eine effektivere Senkung der Leberenzyme, wie AP, -GT, GPT und GOT, bewirkt. Jedoch haben Studien auch im-

mer wieder gezeigt, dass es bis heute Unstimmigkeiten hinsichtlich der Therapie mit UDCA gibt (Ooi et al., 2012), (Debray et al., 2011).

In Gruppe 1 der vorliegenden Studie erhielten elf von 42 Patienten (26,2%) eine UDCA-Therapie. Sechs dieser elf Patienten zeigten erhöhte Werte bei der Elastographie-Messung. Bei den anderen fünf Patienten lagen die Elastographiewerte deutlich unter 1,16 m/s. Es stellt sich die Frage, warum diese neun Patienten schon zu diesem Zeitpunkt eine UDCA-Therapie erhielten, obwohl sich keine Leberveränderungen in der Sonographie zeigten.

In Gruppe 3 fanden sich bei fünf Patienten niedrige Elastographie-Werte, sprich die Werte lagen deutlich unter dem Median der Gruppe 3 und im Bereich des Median aller Messungen. Diese Patienten hatten B-bildsonographisch Zeichen des fortgeschrittenen fibrotischen bis zirrhotischen Umbaus gezeigt, bei der ARFI-Messung zeigten sich jedoch niedrige Geschwindigkeiten. Das könnte daran liegen, dass bei diesen Patienten das Leberparenchym stark inhomogen war und die Messungen in Bereichen stattgefunden haben könnten, die bisher kaum fibrotisch umgebaut wurden. Bei der makronodulären Leberzirrhose, wie sie klassischerweise bei der Mukoviszidose auftritt, finden sich Regeneratknotten im Parenchym, die bei der ARFI-Messung gesundes Gewebe vortäuschen können.

4.2 Histologische Studien

Bis heute lässt sich nur dann genau sagen, wie das Gewebe verändert ist, wenn man es histologisch untersucht. Lewindon et al., 2011 konstatierten in ihrer Studie, dass die klinischen, biochemischen und sonografischen Untersuchungen zur Detektion der CF-assoziierten Hepatopathie ohne Leberbiopsie verglichen mit den Studien mit entsprechender Histologie insgesamt eher unpräzise sind. Für die Examination muss Gewebe entnommen werden, was mit einer Leberbiopsie verbunden ist. Diese immer noch als Goldstandard der Leberdiagnostik geltende Untersuchung hat in der klinischen Praxis vor allem bei Kindern jedoch deutliche Nachteile und birgt gewisse Risiken. Auf der einen Seite ist sie mit Schmerzen für den Patienten verbunden, auf der anderen Seite kam es in einigen Fällen zu schweren Komplikationen (Bravo et al., 2001). Auch ist ihre Genauigkeit und Reproduzierbarkeit durch die Abhängigkeit vom durchführenden

Arzt und dem Untersucher des histologischen Präparates eingeschränkt (Bedossa et al., 2003). Deswegen wird bis heute an einer entsprechenden Diagnostik geforscht, die auf der einen Seite richtige, reproduzierbare Aussagen zur Leberbeschaffenheit bringt und auf der anderen Seite nicht invasiv ist. Hier haben Studien gezeigt, dass ARFI und die transiente Elastographie eine gute Korrelation mit dem Grad der Fibrose aufzeigten, welcher wiederum histologisch gesichert war (Friedrich-Rust et al., 2013a), (Tsochatzis et al., 2011). Auch Friedrich-Rust et al., 2012 zeigten in einer Meta-Analyse, dass ARFI eine gute diagnostische Genauigkeit hinsichtlich der Beurteilung und Einschätzung der Leberfibrose unterschiedlicher Ätiologie zeigt. Es wurden Cut-Off-Werte für Patienten mit einem mittleren Alter von 49 Jahren festgelegt, die für die verschiedenen Stadien der Leberfibrose unterschiedlicher Genese gelten. Dabei wurde nach dem histologischen Erscheinungsbild in Stadium 0 bis 4 eingeteilt. Der genaue Cut-Off-Wert für die Diagnose der mittelgradigen Fibrose (F 2) betrug 1,34 m/s, für die hochgradige Fibrose (F 3) lag der Wert bei 1,55 m/s und für die Leberzirrhose bei 1,80 m/s (Friedrich-Rust et al., 2012).

Vergleicht man diese Werte mit denen unserer Studie, so zeigen sich im vergleichbaren Fibrosestadium der mittelgradigen Fibrose (F 2) mit unsere Gruppe 2 Werte von 1,34 m/s versus 1,3 m/s. Für unsere Gruppe 3 lag der Wert bei 1,48 m/s versus 1,80 m/s bei den Patienten mit Leberzirrhose aus der Studie von Friedrich-Rust et al., 2012.

Eine Studie von Noruegas et al., 2012 mit 52 Patienten im Alter von einem bis 16 Jahre zeigte ARFI-Werte mit histologischem Korrelat für Kinder. So fanden sich 13 Kinder mit dem Fibrosegrad F0, deren mediane ARFI-Geschwindigkeit 1,20 m/s betrug. 11 Kinder mit F2 zeigten einen Median von 1,63 m/s, bei der Gruppe F3 fand sich ein Median von 2,93 m/s. Unser Wert der Gruppe 1 war fast identisch dem Wert von F0 mit 1,18 m/s. Unsere Gruppe 2 lag mit 1,3 m/s allerdings deutlich unter der gemessenen Geschwindigkeit der 11 Kinder mit F2. Der Median unserer Gruppe 3 lag um 1,45 m/s unter der medianen Geschwindigkeit von F3.

4.3 Physikalische Grundlagen

Bezüglich der Analyse der Gewebebeschaffenheit durch die ARFI-Elastographie kann angenommen werden, dass die Messungen das Verhältnis zwischen parenchymatösen und bindegeweblichen Anteilen widerspiegeln. In gesundem Drüsengewebe, zum Beispiel dem der Leber, ist dieses Verhältnis zu Gunsten des Parenchyms verschoben, was wiederum in niedrigen Messwerten resultiert. Goertz et al., 2011 zeigten in ihrer Studie die Korrelation von histologischer Untersuchung und ARFI-Messung. Je mehr Interstitium von Fibrose, Entzündung und Zirrhose befallen ist, desto steifer wird das Gewebe und desto höher sind die gemessenen ARFI-Werte. Friedrich-Rust et al., 2009 postulierten in ihrer Studie, dass für Erwachsene mit viraler Hepatitis und Leberfibrose ein Cut-Off-Wert von 1,3 m/s eine voranschreitende Leberfibrose anzeigt. Benutzt man einen ähnlichen Cut-Off-Wert für Kinder, so sind die Patienten unserer Studie aus Gruppe 2 und vor allem der Gruppe 3 von der Leberfibrose betroffen, was wiederum dem Ergebnis der B-Bild-Sonografie entspricht.

Im Kontext mit der CF-assoziierten Hepatopathie scheinen diese Elastographie-Messungen zufällig gewählter Bereiche auf den ersten Blick nicht repräsentativ zu sein. Die fokale biliäre Zirrhose beschränkt sich noch auf gewisse Areale der Leber, die multilobuläre biliäre Zirrhose betrifft dann die komplette Leber. Jedoch betrifft die Genmutation des Chloridkanals, die für die fibrotischen bis zirrhotischen Veränderungen ursächlich ist, das Gewebe der ganzen Leber. So haben Studien gezeigt, dass die Fibrosierung des Lebergewebes mit einer starken Vermehrung der bindegeweblichen Anteile einhergeht, und zwar in allen Bereichen der Leber (Lewindon et al., 2011), (Lindblad et al., 1998).

4.4 Vergleich von ARFI mit anderen bildgebenden Verfahren

Vergleicht man ARFI mit anderen bildgebenden Verfahren wie der MR-Elastographie, oder der transienten Elastographie, so zeigt sich als großer Vorteil von ARFI die schnelle und recht simple Durchführung. Der Untersucher benötigt für diese Messungen lediglich die spezielle Software namens „Virtual Touch™ Tissue Quantification“ auf dem Ultraschallgerät. Diese Tatsache macht wiederum eine weite Verbreitung der ARFI-Elastographie, auch in kleinen Zentren und Kliniken, denkbar. Mithilfe der Bildgebung

kann genau überwacht werden, wo sich die Messregion befindet und ob sie frei von Gefäßen und Gallengängen sowie weit genug entfernt vom Leberrand ist. Dies ist der entscheidende Vorteil gegenüber der transienten Elastographie. Da bei diesem Verfahren der Untersucher keinen Monitor zur Kontrolle der Messregion besitzt, lässt sich hier nicht genau sagen, ob auch wirklich in dem Bereich der Leber gemessen wurde, welcher beabsichtigt war. Hier befindet sich eine potentiell große Fehlerquelle. Dementsprechend ist der Fibroscan auch kein bildgebendes Verfahren, jedoch für die Anwendung durch paramedizinisches Personal geeignet. Der Fibroscan kann nur im rechten Leberlappen angewendet werden, ARFI-Messungen hingegen sind in beiden Leberlappen möglich, wodurch bei Patienten mit Mukoviszidose fokale Leberfibrosen besser erkannt werden können. Auch ist es mit ARFI möglich, weitere Organe zu untersuchen und zu beurteilen (Goertz et al., 2011). Ein negativer Aspekt besteht darin, dass ein zusätzliches Gerät benötigt wird, was hohe Anschaffungskosten und größeren Platzbedarf zur Folge hat. Allerdings hat eine Studie von Friedrich-Rust et al., 2012 gezeigt, dass die diagnostische Genauigkeit der transienten Elastographie zur Diagnose der signifikanten Fibrose (F 2) und der Leberzirrhose hoch ist.

ARFI und die MR-Elastographie stellen Verfahren ohne Strahlung dar. So kann vor allem ARFI bei jedem Patienten jeden Alters beliebig oft angewendet werden, wodurch Kontrollen des Krankheitsverlaufs sehr gut möglich sind. Es ist außerdem kostengünstig, einfach und schnell durchzuführen. Damit zeichnet es sich als eine Methode aus, die im klinischen Alltag zum Fibrosescreening dienen kann. Die MR-Elastographie hingegen ist das Verfahren, welches eine orts aufgelöste Darstellung der Elastizitätsverteilung der Gesamtleber erlaubt (Sack et al., 2012). Die Aufnahme der Ausbreitung der Scherwellen erfordert die Synchronisation von Anregung und Bildaufnahme. Die zur Bildaufnahme synchronisierte Anregung führt zu einem mechanischen „Steady State“, dessen zeitharmonische Komponenten bei 60 Hz gemessen und zu Elastizitätskarten verarbeitet werden können. Die einfachste Form der Leber-MRE basiert darauf, dass eine einzelne Wellenkomponente bei Einzelfrequenzanregung mit 60 Hz in einer Schicht aufgenommen werden kann. Das Ergebnis dieser etwa einminütigen Untersuchung ist eine Elastizitätskarte, deren Intensität deutlich mit dem Fibrosegrad korreliert (Sack et al., 2012). Das Staging der Leberfibrose wurde in entsprechenden Studien richtig durchgeführt, was mithilfe der Leberbiopsie und ihrer histopathologischen Untersu-

chung ermittelt werden konnte (Yin et al., 2007), (Asbach et al., 2010). Insgesamt ist die MR-Elastographie derzeit die genaueste bildgestützte Diagnostik zur Graduierung der Leberfibrose (Bonekamp et al., 2009) und zur Abgrenzung einer frühgradigen Leberfibrose von mittleren Graden (Sack et al., 2012). Somit könnte man die MR-Elastographie vor allem dann einsetzen, wenn sich unterschiedliche Ergebnisse bei der transienten Elastographie und den Bluttests zeigen, oder bei Patienten, bei denen die Entwicklung der Fibrose während der Behandlung neu beurteilt werden muss (Huwart und van Beers, 2008). Jedoch ist die MR-Elastographie aktuell noch nicht Teil der klinischen Diagnostik. Zum einen wird spezielle Hard- und Software für die Magnetresonanztomographen benötigt, auch wenn diese grundsätzlich bei allen aktuell verwendeten Geräten anwendbar wären. Zum anderen sind die bisherigen Studienpopulationen recht klein, sodass für Normwerte und Cut-Off-Werte noch größere Studien benötigt werden (Boss und Wurnig, 2013).

Eine andere Studie von Huwart et al., 2008 zeigte, dass die diagnostische Genauigkeit und die Reproduzierbarkeit der Untersuchungen bei der MR-Elastographie besser sind als die der transienten Elastographie. Auch sind das Vorhandensein von Aszites und die Fettleibigkeit keine Limitationen bei der MR-Elastographie, was bei der transienten Elastographie der Fall ist (Binkovitz et al., 2012).

4.5 Andere ARFI-Studien zur Leberfibrose bei CF-Patienten

Die Studie von Manco et al., 2012 war die erste, die der ARFI-Elastographie eine gute Anwendbarkeit und einfache Durchführung der Leberelastizitätsmessung bei Patienten mit Mukoviszidose konstatierte. Sie benutzten zur Gruppierung der Patienten folgende Einteilung:

- Patienten ohne CF-assozierte Hepatopathie,
- Patienten mit CF-assoziierter Hepatopathie ohne Zeichen der portalen Hypertension,
- Patienten mit CF-assoziierter Hepatopathie mit Zeichen der portalen Hypertension und
- Patienten mit CF-assoziierter Hepatopathie mit Ösophagusvarizen.

Der Vorteil dieser Einteilung gegenüber der von uns benutzten Einteilung nach Williams et al. liegt darin, dass Folgeerkrankungen der Leberfibrose miteinbezogen werden. Bei der Einteilung nach Williams et al. werden nur sonographische, keine klinischen Aspekte benutzt. Manco et al. beschreiben jedoch, dass die von ihnen benutzte Einteilung einfach und intuitiv, jedoch nicht validiert sei.

Die von Friedrich-Rust et al., 2013b veröffentlichte Studie beschreibt entsprechend des B-Bild-sonographischen Befundes die Prävalenz der signifikanten Leberfibrose mit 16-24%, in unserer Studie zeigte sie sich bei 32,4% der Patienten. Andere Studien hingegen sprechen von 26-42% der Patienten, die eine deutliche Leberfibrose zeigten (Lamiereau et al., 2004). Die Leberzirrhose hat bei Friedrich-Rust et al., 2013b eine Prävalenz von 8,5%, wohingegen wir von einem deutlich höheren Wert mit 12,7% ausgehen. Jedoch wird darauf hingewiesen, dass für eine weitere Beurteilung eine histologische Untersuchung notwendig ist (Friedrich-Rust et al., 2013b). Des Weiteren spricht die Studie davon, dass männliche Patienten eine höhere Prävalenz für die CF-assoziierte Hepatopathie haben, was sich allerdings nicht mit den Ergebnissen unserer Studie deckt. Bei uns lag der Anteil der männlichen Patienten in Gruppe 2 bei 52,2% und in Gruppe 3 bei 36,4%.

4.6 Lineare Regression

Neben der Einteilung der Patienten und ihrer Elastographie-Werte in drei Gruppen wurden die Werte auch unabhängig davon untersucht. Jeder mediane Elastographie-Wert jedes Patienten ließ sich mit den verschiedenen Parametern wie BMI, Alter, GPT, -GT und dem De-Ritis-Quotienten in Beziehung setzen und analysieren. Nach Durchführung der univariaten linearen Regressionsanalyse zeigte sich bei der Analyse von -GT und der jeweiligen Elastographie-Messung sowie dem De-Ritis-Quotienten und der entsprechenden Messung jeweils ein signifikanter Zusammenhang ($p > 0,0001$). Daraus ließ sich ableiten, dass der Elastographie-Wert gut mit dem Laborwert -GT und dem Quotienten aus zwei Laborwerten, nämlich GPT und GOT, korreliert. Steigende Geschwindigkeiten gehen mit vermehrtem bindegeweblichen Umbau einher, sprich es spielen sich in der Leber pathologische Prozesse ab. Man müsste daher annehmen, dass sich bei erhöhten Geschwindigkeiten auch vermehrt erhöhte Labor-Werte finden. Dieser signifikante Zu-

sammenhang wurde in unserer Studie nicht bei GPT, allerdings wie beschrieben bei -GT und dem De-Ritis-Quotienten gefunden. Bei den Analysen mit dem Alter und dem BMI zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

4.7 Limitation der Studie

In unserer Studie wurde als Referenz für die gemessenen Geschwindigkeiten die sonographische Erscheinung benutzt. Um aber Aussagen über das exakte Staging des Lebergewebes dieser Patienten machen zu können, müsste es histologisch untersucht werden, sprich es müsste eine Leberbiopsie durchgeführt werden. Diese wurde bei keinem unserer Patienten ausgeführt, da sie die bekannten Risiken birgt und bei Kindern äußerst sparsam angewendet wird. Deswegen muss folglich festgehalten werden, dass unsere Messwerte erst dann als Referenzwerte gelten können, wenn sie mit dem entsprechenden histologischen Korrelat abgeglichen werden können.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden 76 Patienten vom Neugeborenenalter bis zu Erwachsenen von 35 Jahren mit gesicherter Diagnose Mukoviszidose untersucht. Dabei stellen die Leberveränderungen neben den schwerwiegenden kardiorespiratorischen Komplikationen ein großes Problem dar. Trotz zahlreicher Bemühungen einer nicht-invasiven Beurteilung von Leberelastizität und Leberparenchymveränderungen mit Hilfe sonographischer Methoden ist es bislang noch nicht gelungen, die Leberbiopsie und die anschließende histologische Untersuchung als bisherigen Goldstandard abzulösen. Die Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)-Elastographie ist eine neue, in ein herkömmliches Ultraschallgerät integrierte Methode, die eine nicht-invasive Parenchymevaluation ermöglichen soll.

Im Rahmen dieser Studie sollte untersucht werden, ob mittels der ARFI-Technologie das Fibroestadium der Patienten mit Mukoviszidose ermittelt werden kann und somit eine Verlaufsbeobachtung der Leberpathologie mithilfe eines quantitativen Zahlenwertes über Jahre möglich ist.

Die Patienten wurden mithilfe des B-Bildsonographischen Punktesystems von Williams et al. in drei Gruppen eingeteilt - leicht-, mittel- und schwergradig betroffene Patienten. Der Median der an jedem Patienten durchgeführten Elastographie-Messungen wurde in die jeweilige Gruppe mitaufgenommen und daraus wiederum der Median jeder Gruppe 1-3 berechnet. Als Normwert für gesunde Patienten wurde ein Median von $v=1,16$ m/s benutzt. Der Median der Messungen in Gruppe 3 ($v_3=1,48$ m/s) war signifikant größer als der Median der Gruppe 1 ($v_1=1,18$ m/s). Der Median der Gruppe 2 ($v_2=1,3$ m/s) war ebenfalls signifikant größer als der Median der Gruppe 1 ($v_1=1,18$ m/s). Zwischen Gruppe 3 ($v_3=1,48$ m/s) und Gruppe 2 ($v_2=1,3$ m/s) fand sich ein veränderter Median, der allerdings nicht signifikant größer war.

Als Schlussfolgerung können wir festhalten, dass die Elastographie vor allem im sehr frühen Stadium einer Leberfibrose beginnende Umbauprozesse erkennt, während für den Untersucher in der B-Bildsonographie noch keine Leberveränderungen zu sehen sind. Jedoch wurden in dieser Studie keine histologischen Korrelate entnommen, die jedoch notwendig sind, um ein genaues Staging der Fibrose durchführen zu können und somit korrelierende Werte zu bestimmen.

Abstract

In this clinical trial, 76 patients with cystic fibrosis were examined. Their age ranged between newborns and adults up to 35 years of age. Transformation of the liver and serious cardiorespiratory complications pose the main problems. Despite numerous efforts of a non-invasive assessment of liver elasticity and liver parenchyma transformation by means of sonographic methods, liver biopsy followed by histological examination still remains the gold standard to date. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography is a new method integrated into a conventional ultrasound (US) system that should enable a non-invasive assessment of the parenchyma.

Aim of this study was to show the ability of ARFI technology to identify the fibrosis stage of patients suffering from cystic fibrosis and based on this to observe progress of liver pathology by quantitative evaluation.

Based on a B-mode US system by Williams et al. patients were divided into 3 groups: slightly, moderately, and seriously affected patients. The median of elasticity measurements that were performed on each individual patient was determined and within each group 1–3 the median was evaluated. For healthy individuals, a median of $v=1.16$ m/s is the standard value. The median of measurements of group 1 was $v_1=1.18$ m/s, of group 2 $v_2=1.3$ m/s and group 3 $v_3=1.48$ m/s. The difference of velocities of each group was mostly statistically significant, except the difference between group 3 and group 2.

As a conclusion, ARFI elastography can identify modification processes in the early stages of cystic fibrosis which are not seen on B-mode sonography. Nevertheless, no histological correlates were taken in this study which are necessary in order to undertake staging of fibrosis and furthermore correlate velocities to histological stages.

6. Abkürzungsverzeichnis

ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
BMI	Body Mass Index
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CF	Zystische Fibrose
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DIOS	distales intestinales Obstruktionssyndrom
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
-GT	-Glutamat-Transaminase
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
Hz	Hertz (Einheit)
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartilsabstand
kPa	kiloPascal (Einheit)
MHz	Megahertz (Einheit)
MR(T)	Magnetresonanztomographie
NAFLD	nichtalkoholische Fettleber
ROI	region of interest
UDCA	Ursodesoxycholsäure

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Virtual Touch™ Tissue Quantification	14
Abbildung 2: Leberbiopsie	16
Abbildung 3: Mittelwert des Alters	27
Abbildung 4: Median des Alters	28
Abbildung 5: Lineare Regression (Alter)	29
Abbildung 6: Mittelwert des BMI	30
Abbildung 7: Median des BMI	31
Abbildung 8: Lineare Regression (BMI)	32
Abbildung 9: Median des GPT	33
Abbildung 10: Mittelwert der GPT	34
Abbildung 11: Lineare Regression (GPT)	35
Abbildung 12: Lineare Regression (-GT)	36
Abbildung 13: Mittelwert des De-Ritis-Quotienten	37
Abbildung 14: Lineare Regression (De-Ritis-Quotient)	38
Abbildung 15: Elastographie-Geschwindigkeiten	40
Abbildung 16: Mittelwert des Elastographie	41
Abbildung 17: Sonogramm Gruppe 1	42
Abbildung 18: Sonogramm Gruppe 2	43
Abbildung 19: Sonogramm Gruppe 3	44
Tabelle 1: B-Bildsonographisches Punktesystem von Williams et al., 1995	21
Tabelle 2: Die Charakteristika der Patienten in den Gruppen 1 bis 3	25

8. Literaturverzeichnis

- Asbach P, Klatt D, Schlosser B, et al.: Viscoelasticity-based Staging of Hepatic Fibrosis with Multifrequency MR Elastography. *Radiology* 2010;257:80–86.
- B. Sens MS: Qualitätssicherung Mukoviszidose 2010: Berichtsband, 2010.
- Bedossa P, Dargere D, Paradis V: Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449–1457.
- Binkovitz LA, El-Youssef M, Glaser KJ, et al.: Pediatric MR elastography of hepatic fibrosis: principles, technique and early clinical experience. *Pediatric Radiology* 2012;42:402–409.
- Bob A, Bob K: Duale Reihe - Sonografie, 2005.
- Bonekamp S, Kamel I, Solga S, et al.: Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *Journal of Hepatology* 2009;50:17–35.
- Boss A, Wurnig M: MR-Elastographie der Leber.
www.medicalforum.ch/docs/smf/2013/39/de/smf-01627.pdf.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S: Liver biopsy. *The New England journal of medicine* 2001;344:495–500.
- Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, et al.: Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics* 1992;120:533–540.
- Casaccia G, Trucchi A, Nahom A, et al.: The impact of cystic fibrosis on neonatal intestinal obstruction: the need for prenatal/neonatal screening. *Pediatric surgery international* 2003;19:75–78.
- Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al.: Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–350.
- Chaudry G, Navarro OM, Levine DS, et al.: Abdominal manifestations of cystic fibrosis in children. *Pediatr Radiol* 2006;36:233–240.
- Colombo C: Liver disease in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2007;13:529–536.
- Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, et al.: Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics* 1994;124:393–399.
- Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, et al.: Liver disease in cystic fibrosis: A prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002;36:1374–1382.
- Colombo C, Battezzati PM, Podda M, et al.: 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;23:1484–1490.

- Cystic Fibrosis Foundation: Patient Registry Annual Data Report 2010, 2010.
- Debray D, Kelly D, Houwen R, et al.: 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.
- Di Sant' Agnese P.A., Darling R.C., Perera G.A., et al.: Sweat electrolyte disturbances associated with childhood pancreatic disease. *The American journal of medicine* 1953;15:777–784.
- Diwakar V, Pearson L, Beath S: Liver disease in children with cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2001;2:340–349.
- Dodge JA, Morison S, Lewis PA, et al.: Incidence, population, and survival of cystic fibrosis in the UK, 1968-95. UK Cystic Fibrosis Survey Management Committee. *Archives of disease in childhood* 1997;77:493–496.
- Dray X, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, et al.: Distal intestinal obstruction syndrome in adults with cystic fibrosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2004;2:498–503.
- Eiler J, Kleinholdermann U, Albers D, et al.: Standard value of ultrasound elastography using acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) in healthy liver tissue of children and adolescents. *Ultraschall in der Medizin* 2012;33:474–479.
- Eli C, Layer P, Fischbach W, et al.: *Handbuch Gastroenterologie 2010: 18. Gastroenterologisches Update-Seminar.*
- Fierbinteanu-Braticevici C: Acoustic radiation force imaging sonoelastography for non invasive staging of liver fibrosis. *World Journal of Gastroenterology* 2009;15:5525.
- Friedrich-Rust M, Buggisch P, Knegt RJ de, et al.: Acoustic radiation force impulse imaging for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis* 2013a;20:240–247.
- Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, et al.: Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis* 2012;19:e212.
- Friedrich-Rust M, Schlueter N, Smaczny C, et al.: Non-invasive measurement of liver and pancreas fibrosis in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2013b;12:431–439.
- Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, et al.: Liver Fibrosis in Viral Hepatitis: Noninvasive Assessment with Acoustic Radiation Force Impulse Imaging versus Transient Elastography 1. *Radiology* 2009;252:595–604.
- Gibson LE, Cooke RE: A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959;23:545–549.
- Goertz R, Amann K, Heide R, et al.: An abdominal and thyroid status with Acoustic Radiation Force Impulse Elastometry – A feasibility study. *European Journal of Radiology* 2011;80:e226.

- Goertz R, Zopf Y, Jugl V, et al.: Measurement of Liver Elasticity with Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Technology: An Alternative Noninvasive Method for Staging Liver Fibrosis in Viral Hepatitis. *Ultraschall in der Medizin – European Journal of Ultrasound* 2010;31:151–155.
- Haque M, Robinson C, Owen D, et al.: Comparison of acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) to liver biopsy histologic scores in the evaluation of chronic liver disease: A pilot study. *Annals of hepatology* 2010;9:289–293.
- Hauser AR, Jain M, Bar-Meir M, et al.: Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clinical microbiology reviews* 2011;24:29–70.
- Heathcote EJ: Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000;31:1005–1013.
- Huwart L, Sempoux C, Vicaud E, et al.: Magnetic Resonance Elastography for the Non invasive Staging of Liver Fibrosis. *Gastroenterology* 2008;135:32–40.
- Huwart L, van Beers B: MR elastography. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2008;32:68–72.
- Iannaccone G, Antonelli M: Calcification of the pancreas in cystic fibrosis. *Pediatric Radiology* 1980;9:85-89.
- Jackson R, Pencharz PB: Transition of care between paediatric and adult gastroenterology. Cystic fibrosis. *Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology* 2003;17:213–235.
- Kerem E, Conway S, Elborn S, et al.: Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2005;4:7–26
- Lamireau T, Monnereau S, Martin S, et al.: Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *Journal of Hepatology* 2004;41:920–925.
- Lazebnik R. (Abbildung): Whitepaper Virtual Touch Tissue Quantification, 2008. www.healthcare.siemens.de/siemens_hwem-hwem_sxxa_websites-context-root/wcm/idc/groups/public/@global/@imaging/@ultrasound/documents/download/mdaw/mtuy/~edisp/whitepaper_virtualtouch-00064633.pdf (Abbildung mit freundlicher Genehmigung durch Siemens Healthcare GmbH)
- Leberbiopsie (Abbildung): www.magendarm-zentrum.ch/index.php?id=129. (Abbildung mit freundlicher Genehmigung durch Prof. Metzger; Chefarzt Visceralchirurgie, Kantonsspital Luzern)
- Leuschner U, Manns M, Eisebitt R: Ursodeoxycholic acid in the therapy for primary biliary cirrhosis: effects on progression and prognosis. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2005;43:1051–1059.
- Lewindon PJ, Shepherd RW, Walsh MJ, et al.: Importance of hepatic fibrosis in cystic fibrosis and the predictive value of liver biopsy. *Hepatology* 2011;53:193–201.
- 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;27:166–174.

- Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B: Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999;30:1151–1158.
- Long FR, Williams RS, Castile RG: Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics* 2004;144:154–161.
- Maharaj B, Maharaj RJ, Leary WP, et al.: Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver. *Lancet* 1986;1:523–525.
- Manco M, Lo Zupone C, Alghisi F, et al.: Pilot study on the use of acoustic radiation force impulse imaging in the staging of cystic fibrosis associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis* 2012;11:427–432.
- Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al.: Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2009;29:242–247.
- McGill DB, Rakela J, Zinsmeister AR, et al.: A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy. *Gastroenterology* 1990;99:1396–1400.
- Menten R, Leonard A, Clapuyt P, et al.: Transient elastography in patients with cystic fibrosis. *Pediatric Radiology* 2010;40:1231–1235.
- Merriman RB, Ferrell LD, Patti MG, et al.: Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006;44:874–880.
- Moran A, Dunitz J, Nathan B, et al.: Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009;32:1626–1631.
- Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, et al.: 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;7:215–221.
- Mukoviszidose e.V.: Mukoviszidose e.V. www.muko.info.
- Noruegas MJ, Matos H, Gonçalves I, et al.: Acoustic radiation force impulse-imaging in the assessment of liver fibrosis in children. *Pediatric Radiology* 2012;42:201–204.
- Ooi CY, Nightingale S, Durie PR, et al.: Ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2012;11:72-3; author reply 74-75.
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al.: Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066–1073.
- Ritis F de, Coltorti M, Giusti G: An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis: The transaminase serum activities. *Special issue celebrating the 50th anniversary of Clinica Chimica Acta* 2006;369:148–152.
- Rowland M, Bourke B: Liver disease in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2011:1.
- Sack I, Fischer T, Thomas A, et al.: Magnetresonanzelastographie der Leber. *Der Radiologe* 2012;52:738–744.

- Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J, et al.: Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2003;29:1705–1713.
- Sitzmann F. (ed): *Duale Reihe - Pädiatrie*, 2. Auflage. Stuttgart, Georg-Thieme-Verlag, 2003.
- Sokol RJ, Durie PR: Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1999;28 Suppl 1:S1-13.
- Stiehl A: Gallensäuren: Von der toxischen Substanz zum effektiven Therapeutikum 1999; www.aerzteblatt.de/archiv/16269/Gallensauren-Von-der-toxischen-Substanz-zum-effektiven-Therapeutikum
- Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, et al.: Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007;5:1214–1220.
- Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, et al.: Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of Hepatology* 2011;54:650–659.
- van de Meeberg PC, Houwen RHJ, Sinaasappel M, et al.: Low-Dose versus High-Dose Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis-Related Cholestatic Liver Disease Results of a Randomized Study with 1-Year Follow-up. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1997;32:369–373.
- Welsch U: *Lehrbuch Histologie: Zytologie, Histologie, Mikroskopische Anatomie*, 1. Auflage, Elsevier Urban & Fischer, 2003.
- Williams SG, Evanson JE, Barrett N, et al.: An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *Journal of Hepatology* 1995;22:513–521.
- Wong VW, Chan HL: Transient elastography. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010;25:1726–1731.
- Yap WW, Kirke R, Yoshida EM, et al.: Non-invasive assessment of liver fibrosis using ARFI with pathological correlation, a prospective study. *Annals of hepatology* 2013;12:608–615.
- Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, et al.: Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2007;5:1207-1213.e2.
- Yoneda M, Suzuki K, Kato S, et al.: Nonalcoholic Fatty Liver Disease: US-based Acoustic Radiation Force Impulse Elastography. *Radiology* 2010;256:640–647.
- Ziegler MM: Meconium ileus. *Current problems in surgery* 1994;31:731–777.

9. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, den 24.2.2015

10. Veröffentlichung

Behrens CB, Langholz JH, Eiler J, Jenewein R, Naehrlich L, Fuchs K, Harth S, Krombach GA, Alzen GF (2013) A pilot study of the characterization of hepatic tissue strain in pediatric patients with cystic fibrosis associated liver disease (CFLD) by acoustic radiation force impulse imaging (ARFI).

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei einigen Personen bedanken, die mich bei dieser Dissertation und dem Weg dahin unterstützt haben und mir immer zur Seite standen.

Zu allererst geht mein großer Dank an Prof. Dr. med. Gerhard Alzen, der mir die Arbeit ermöglicht hat, mit viel Geduld und Rat und Tat zur Seite stand und damit das Fortschreiten der Arbeit vorangetrieben hat.

Außerdem gilt ein weiteres großes Dankeschön Dr. med. Christopher Behrens, der mich immer sehr geduldig unterstützt hat und mir jede Frage sehr ausdauernd beantworten konnte. Allen Ärzten und MTRA der Abteilung für Kinderradiologie des Universitätsklinikums Gießen möchte ich auch herzlich danken für die Durchführung der Messungen und die Hilfe bei der Datensammlung. Vielen lieben Dank auch an Frau Kraushaar!

Meiner Familie gilt der größte Dank! Sie haben mich mit Liebe und aufmunternden Worten hierher gebracht und dafür bin ich Ihnen sehr dankbar. Danke Mama und Papa, Christian und Katrin! Zuletzt und zutiefst geht mein Dank an meinen Mann Philipp, der immer an mich und meine Dissertation geglaubt hat und in jeder Situation wahnsinnig gute und aufbauende Worte gefunden hat! Danke, dass du an meiner Seite bist!



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6419-8



9 17 8 3 8 3 5 19 6 4 1 9 8