Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. T. Seufferlein

„Wertigkeit der makroskopischen Beurteilung der Leber im Rahmen der internistischen Laparoskopie bei nicht-viralen Hepatopathien“

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Annette Lisa Braun
geboren in Reutlingen

2018

Amtierender Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth
1. Berichterstatter:	PD Dr. med. Eugen Zizer
2. Berichterstatter:	PD Dr. med. Jan Krönke
Tag der Promotion:	14.02.2020

Teile dieser Arbeit sind erschienen in:

Zizer E, Backhus J, Bohl S, Braun A, Baturina I, Klass D, Dikopoulos N, Seufferlein T, Dollinger M: High Prognostic Value of Mini-Laparoscopy for Advanced Liver Disease-Related Complications in Patients with HCV Infection. Digestion, 94: 114-122 (2016)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1. Einleitung 1

1.1. Leberzirrhose 1

1.2. Fettlebererkrankung 4

1.3. Autoimmun-cholestatische Lebererkrankungen 5

1.4. Mini- Laparoskopie 10

1.5. Zielsetzung und Fragestellung 11

2. Material und Methoden 12

2.1. Untersuchungsparameter 12

2.2. Konstruktion der Datenbank 20

2.3. Statistische Auswertung 21

3. Ergebnisse 22

3.1. Zusammensetzung des Patientenkollektivs mit nicht-viralen Hepatopathien 22

3.2. Patientendaten: Geschlecht und Altersverteilung 24

3.3. Body-Mass-Index im untersuchten Patientenkollektiv 28

3.4. Evaluation der Korrelation histologischer, laparoskopischer und sonographischer Befunde bzgl. Steatose- und Fibrosestadien 30

3.5. Sonographische und laborchemische Parameter bezogen auf die histologische/ laparoskopische Beurteilung der Leberfibrosierung 33

3.6. Wertigkeit der makroskopischen Beurteilung (Xanthographie) zur Einschätzung des Verfettungsgrades der Leber 46

3.7. Komplikationen der Mini- Laparoskopie 49

4. Diskussion 51

4.1. Epidemiologie 52

4.2. Korrelation der histologischen, laparoskopischen und sonographischen Daten 56

4.3. Stellenwert der Xantographie zum Nachweis einer Fettleber und zur Beurteilung des Verfettungsgrades 62

4.4. Komplikationen der Mini- Laparoskopie 63

5. Zusammenfassung 65

6. Literaturverzeichnis 67

Tabellenverzeichnis 74

Abbildungsverzeichnis 76

Danksagung 77

Lebenslauf 78

Abkürzungsverzeichnis

ACLD	Advanced chronic liver disease
AICH	Autoimmun-cholestatische Hepatitis/autoimmun-cholestatische Hepatitiden
AIDS	Acquired Immune Efficiency Syndrome
AIH	Autoimmunhepatitis
ALT (GPT)	Alanin-Aminotransferase (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Autoantikörper gegen nukleäre Antigene
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
Anti-gp210	Antikörper gegen glycoprotein-210 (Komponente des Kernporenkomplexes)
AP	Alkalische Phosphatase
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
AST (GOT)	Aspartat-Aminotransferase (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
BMI	Body-Mass-Index
CCC	Cholangiocarcinoma (Cholangiozelluläres Karzinom)
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
ERC	Endoskopische retrograde Cholangiographie
F	Fibrose
Gamma-GT/ yGT	Gamma-Glutamyltransferase
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Carcinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
IgM	Immunglobulin M
IgG	Immunglobulin G
inkl.	inklusive
INR	International Normalized Ratio (Prothrombinzeit)
i.v.	Intravenös
i.S.v.	Im Sinne von
IU	International Units (Internationale Einheiten)
kg/m²	Kilogramm pro Quadratmeter
LKM	Autoantikörper gegen Mikrosomen aus Leber oder Niere (liver kidney microsomal antigen)

MCL	Medioclavicularlinie
MCV	Mittlere Erythrozyteneinzelvolumen
MELD	Model for End Stage Liver Disease
mg	Milligramm
ML	Mini-Laparoskopie
ml	Milliliter
MRC	Magnetresonanz-Cholangiographie
n	Anzahl
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
OCA	Obeticholsäure
OR	Odds-Ratio
µmol	Mikromol
p	Signifikanzwert
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SLA	Autoantikörper gegen lösliches Leberantigen (soluble liver antigen)
SMA	Autoantikörper gegen Antigene von glatten Muskelzellen (Smooth muscle antigen)
TE	Transiente Elastometrie
Thr	Thrombozyten
U/l	Units per liter/ Einheiten pro Liter
UDCA	Ursodesoxycholsäure
WHO	World Health Organization - Weltgesundheitsorganisation
Z	Zirrhose

1. Einleitung

Vor der Therapie chronischer nicht-viraler Hepatopathien sowie zur genauen Erfassung des Leberfibrosestadiums bedarf es aussagekräftiger Diagnostik.

Die histologische Untersuchung von Lebergewebe stellt den Goldstandard im Nachweis und in der Graduierung der Leberverfettung und der Fibrose dar. Dazu kann Lebergewebe mittels perkutaner Biopsie oder im Rahmen einer Laparoskopie gewonnen werden. Vorteile der laparoskopisch gesteuerten Leberpunktion sind u.a. die gezielte Biopsie auffälliger Areale und die Gewinnung zusätzlicher Informationen durch die makroskopische Beurteilung der Leberoberflächenmorphologie und des intraabdominalen Situs mit Darstellung der Milz und peritonealer Gefäße.

Das Ziel dieser Promotionsarbeit ist es, die Wertigkeit der internistischen Laparoskopie in Ergänzung zu der Standarddiagnostik (Sonographie und Laborparameter) in der Charakterisierung chronischer nicht-viraler Hepatopathien zu ermitteln.

1.1. Leberzirrhose

1.1.1. Definitionen der Leberfibrose und -zirrhose

Die Leberfibrose ist definiert als diffuse oder lokale Vermehrung kollagenreicher extrazellulärer Matrix bei erhaltener Läppchenstruktur. Die Fibrosierung der Leber ist eine Veränderung, die potenziell reversibel ist [33].

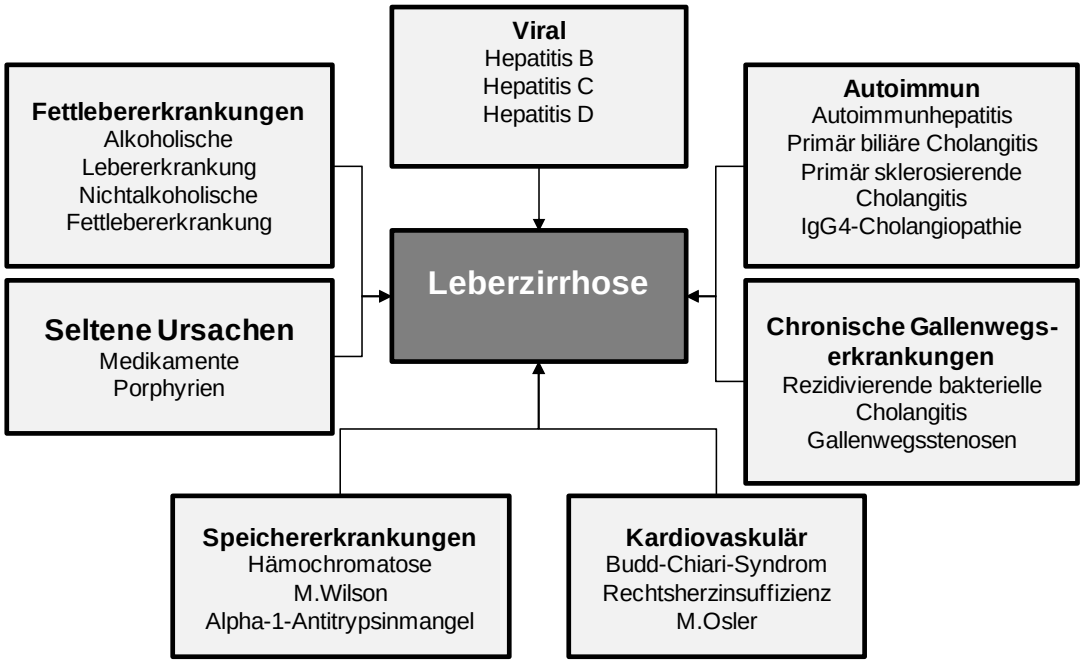


Abbildung 1: Mögliche Ursachen einer Leberzirrhose [75]

Charakteristische Lokalisationsorte der Fibrose sind:

1. Portal/periportal
2. Perisinusoidal
3. Perivenös
4. Diffuse Fibrose, bei der alle o.g. Lokalisationen in unterschiedlicher Intensität nachweisbar sind
5. Periductal

Eine exakte Differenzierung der verschiedenen Typen ist allerdings oft nicht möglich [33].

Laut WHO ist die Leberzirrhose als ein diffuser Prozess definiert, der durch Fibrose, Umwandlung normaler Läppchenstruktur und Ausbildung abnormer nodulärer Regeneratknoten gekennzeichnet ist [61]. Die Entwicklung der Leberzirrhose stellt meist einen jahrelangen Prozess dar und ist das pathologische Endstadium chronischer Lebererkrankungen. Entgegen der bis in jüngster Zeit noch vertretenen Meinung, die Leberzirrhose wäre ein nicht mehr umkehrbarer Zustand, konnte zuletzt in den Studien mit dem Einsatz von antiviralen Substanzen zur Therapie von chronischer HBV- und HCV-Infektionen gezeigt werden, dass auch zirrhotische Veränderungen reversibel sein können und dass eine zirrhotische Leber über das Potenzial zur Regeneration verfügt [4, 66].

1.1.2. Prognose und Graduierung der Leberzirrhose

Die Prognose einer Zirrhose hängt ab von der zugrundeliegenden Erkrankung und deren Behandlungsmöglichkeiten, vom Zirrhosestadium und dem Auftreten von Komplikationen wie z.B. einer Ösophagusvarizenblutung, von Aszites oder der hepatischen Enzephalopathie [23].

Die Schweregradeinteilung der Leberzirrhose erfolgt nach den Child-Pugh-Kriterien: Die Klassifikation stützt sich auf körperliche Auswirkungen der Zirrhose (Aszites, hepatische Enzephalopathie) und Laborparameter, welche das Ausmaß der Funktionseinschränkung (Metabolismus und Synthese) der Leber beschreiben (Albumin, Bilirubin, Quickwert) [52].

Die Kriterien werden mit Punkten bewertet und die resultierende Punktzahl einem entsprechenden Child-Stadium A, B oder C zugeordnet, das Aussagen zur Überlebenswahrscheinlichkeit ermöglicht. Die 1- (und 2-) Jahres-Überlebensraten sind entsprechend dem Stadium Child A 100% (85%), Child B 80% (60%), Child C 45% (35%).

Tabelle 1: Child- Pugh- Score nach [52]

Der Child- Pugh- Score wird zur Stadieneinteilung der Leberzirrhose verwendet (Child-Pugh-Stadium A 5-6-Punkte, Child-Pugh-Stadium B 7-9 Punkte, 10-15 Punkte Stadium C).

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit
Serum-Bilirubin (gesamt)	< 2,0 < 34,2	2,0–3,0 34,2–51,3	> 3,0 > 51,3	mg/dl µmol/l
Serum-Albumin	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8	g/dl
International Normalized Ratio (INR)	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2	–
Aszites im Ultraschall	Keiner	Leicht	mittelgradig	–
Enzephalopathie	Keine	Stadium I–II	Stadium III–IV	–

In der Transplantationsmedizin wurde zur Priorisierung der Organzuteilung der Child-Pugh-Score durch den MELD-Score ersetzt (Model for End Stage Liver Disease).

Dieser basiert auf den Laborparametern Kreatinin, Bilirubin und International normalised ratio (INR). Die beste Vorhersagekraft hat der MELD-Score für das 3-Monats-Überleben von Patienten mit einer Leberzirrhose, unabhängig von der Ursache der zugrundeliegenden Lebererkrankung [76].

1.2. Fettlebererkrankung

1.2.1. Epidemiologie

In den Industrienationen (developed countries) ist die Fettleber zum aktuellen Zeitpunkt mit einer Prävalenz von 20 bis 30% die häufigste chronische Lebererkrankung [6]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 44 und 50 Jahren [78].

Zur Diagnosestellung gehört der Nachweis einer Steatose in der Histologie. Der Grad der Verfettung der Leber kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein (Verfettungsgrad der Leberzellen <33%: leichte Steatose, 33-66% mäßige Steatose; >66% mittelgradige bis ausgeprägte Leberzellsteatose). Die NAFLD (Nonalcoholic fatty liver disease) selbst ist durch eine Verfettung von mehr als 5-10% der Hepatozyten gekennzeichnet.

Davon ist die NASH (=Nichtalkoholische Steatohepatitis) abzugrenzen: bei der letzteren liegt zusätzlich zur Steatose eine entzündliche Komponente vor. Eine Unterscheidung dieser beiden Formen ist allerdings nur histopathologisch möglich [65].

Die NAFLD kann in die NASH übergehen. Mehr als 20% der Patienten entwickeln auf dem Boden der NASH eine progressive Fibrose der Leber, die zu einer Zirrhose und zu Leberversagen führen kann [12, 45, 65]. Dabei gelten ein Diabetes mellitus, Alter über 35 Jahre und eine positive Familienanamnese als prognostisch ungünstige Faktoren [14].

1.2.2. Ursachen, Krankheitsbild und Therapie der Fettlebererkrankung

Die NAFLD macht in der Regel keine Beschwerden. Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit oder Antriebslosigkeit sind wie auch bei anderen chronischen

Lebererkrankungen sehr unspezifisch. Müdigkeit oder Beschwerden wie Druckgefühl im rechten Oberbauch treten, wenn überhaupt, erst im fortgeschrittenen Stadium auf. Ist die NAFLD bereits in eine Zirrhose übergegangen, dominiert deren Symptomatik, die ebenfalls blande, zumindest im Anfangsstadium der Zirrhose, verlaufen kann [44].

Aufgrund ihres oft symptomlosen Verlaufs wird die NAFLD meist zufällig bei einer Labordiagnostik suspiziert. Dabei kann die NAFLD durch eine Erhöhung der yGT sowie durch erhöhte Transaminasen imponieren. Ein erhöhter de-Ritis-Quotient mit dominierender AST- Wert- Erhöhung kann Hinweis auf eine alkoholinduzierte Fettleber (ASH) sein [65].

Kalorienrestriktion und körperliche Aktivitäten zählen bislang zu den „Meilensteinen“ der Therapie der NAFLD. Da Änderungen des Life-Style dauerhaft schwierig umzusetzen sind, wird von Seiten der Patienten wie auch der Pharmaindustrie der Bedarf einer medikamentösen Therapie gesehen. Vielversprechend zeigten sich Stoffe, welche über den Proliferator-aktivierten Rezeptor sowie über den Farnesoid-X Rezeptor Effekte entfalten und so ein Fortschreiten der Fibrose in Richtung Zirrhose verhindern [2].

1.3. Autoimmun-cholestatische Lebererkrankungen

1.3.1. Autoimmunhepatitis

Die Autoimmunhepatitis (AIH) ist eine chronische, entzündliche und progressive Lebererkrankung mit fortschreitendem Untergang von Lebergewebe. Die AIH ist durch das Auftreten typischer zirkulierender Autoantikörper, erhöhter Gammaglobuline und (meist) das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie charakterisiert [50].

Die AIH lässt sich in serologische- und klinische Subtypen aufteilen, welche durch spezifische Antikörper charakterisiert sind. Die Subtypenzuweisung ist teilweise mit besserem oder schlechterem Ansprechen auf Steroidtherapie (s.u.) assoziiert.

Die klinische Differenzierung der zwei Subgruppen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Subtypen der Autoimmunhepatitis und diagnostische Marker nach [50]

Die Tabelle zeigt die Subtypen der Autoimmunhepatitis (AIH) mit ihren jeweiligen diagnostischen Marken. Zu den für die AIH diagnostisch relevanten Autoantikörpern zählen antinukleäre Antikörper (ANA), Antikörper gegen Aktin glatter Muskelzellen (smooth muscle antibodies- SMA) und Leber/Niere-mikrosomale Antikörper (liver/kidney microsomal – LKM).

AIH Typ	Häufigkeit	Diagnostischer Marker	Ziel Autoantigen
AIH Typ 1 Lupoide Hepatitis	60%	SMA, ANA	F-Actin, Nucleoprotein
AIH Typ2 LKM + Hepatitis	10%	LKM1	Cytochrome P450IID6

Die Prävalenz der AIH in Europa wird mit 16-18/100 000 Einwohnern angegeben, die jährliche Inzidenz liegt bei 1:50.000. Frauen sind etwa drei- bis viermal häufiger betroffen als Männer [7, 32, 47].

Zu einer verzögerten Erkennung in ca. 30% der Fälle kommt es aufgrund des klinisch blanden bzw. subklinischen Verlaufs. Dies führt zu einem hohen Anteil von Patienten mit bereits bestehender Leberzirrhose bei Erstdiagnose [37].

Die AIH kann klinisch blande und schleichend oder aber plötzlich und akut beginnen, wobei leberspezifische Symptome, wie Ikterus oder Kapselschmerz der Leber selten sind. Unspezifische Symptome sind, wie bei jeder chronischen Lebererkrankung, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Unwohlsein und Leistungsknick. Akut aufgetretene Myalgien, Arthralgien und rezidivierendes Fieber können zum Arzt führen und Anlass für klinische, laborchemische und ggf. sonographische Diagnostik sein. Bei nur einem Drittel der Patienten entspricht die Symptomatik aber dem Ausmaß der Entzündung [3].

Pathogenetisch wird angenommen, dass bei Menschen mit genetischer Prädisposition Umweltfaktoren einschließlich Virusinfekten als passagere starke Immunstimuli eine chronische Hepatitis auslösen können. Unbehandelt führt die chronische Entzündung zu Fibrose/Zirrhose mit deutlich verkürzter Lebenserwartung [5, 51, 55, 71].

Die Diagnose der AIH beruht auf dem Nachweis bestimmter Autoantikörper, erhöhter Immunglobuline, dem Ausschluss einer viralen Hepatitis, einer toxischen, metabolischen oder vaskulären Lebererkrankung und auf der histologischen Sicherung. Im sog. Hennes Score (Tabelle 3) werden die Titer der Autoantikörper erfasst, die Konzentration des Serum- IgG Wertes, die Leberhistologie sowie das Fehlen viraler Marker. Dies erlaubt eine sensitive und relativ spezifische Diagnosestellung. In Zweifelsfällen kann die Diagnose aus dem Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie gesichert werden [27].

Tabelle 3: vereinfachter Autoimmunhepatitis (AIH)-Score nach Hennes [27]

Parameter	Grenzwert (Titer)	Punkte (Score)
ANA oder SMA	≥1:40	1
ANA oder SMA Oder LKM Oder SLA	≥1:80 ≥1:40 Positiv	2*
IgG	> oberer Referenzbereich > 1,10 x oberer Referenzbereich	1 2
Leberhistologie (Nachweis einer Hepatitis ist notwendige Bedingung)	vereinbar mit AIH typische AIH	1 2
Keine Virushepatitis	Positiv	2
*Addition für jeden nachgewiesenen Autoantikörper (Maximum: 2) Interpretation: Wahrscheinliche Autoimmunhepatitis (AIH): ≤ 6 Punkte. Definitive AIH: > 6 Punkte ANA=antinukleäre Antikörper; SMA=Antikörper gegen Aktin glatter Muskelzellen; LKM= Leber/Niere-mikrosomale Antikörper; SLA= Antikörper gegen lösliches Leberantigen, IgG= Immunglobulin G		

In der Mehrheit der Fälle kann eine Progression der Erkrankung mithilfe Immunsuppressiva verhindert werden. Eine immunsuppressive Therapie verlängert das Überleben von Patienten mit AIH [15, 31, 41].

1.3.2. Primär biliäre Cholangitis

Die Primär biliäre Cholangitis (PBC) ist eine chronische nicht-eitrige destruierende Cholangitis, die zunächst herdförmig auftritt und im fortschreitenden Krankheitsverlauf zur zunehmenden Fibrosierung der ganzen Leber führt.

Die jährliche Inzidenz der PBC liegt bei nur 1 pro 100.000. Die Prävalenz liegt zwischen 19 und 402 Fällen pro 100.000 Einwohner. Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen sind Frauen viel häufiger betroffen (Männer: Frauen circa 1:9). Eine Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie z.B. dem Sjögren-Syndrom, wurde in 70% der PBC-Fälle beschrieben [25, 73].

Ein Pruritus an Armen, Rücken und Unterschenkeln kann als erstes Zeichen einer PBC auftreten, auch Fatigue und Leistungsminderung sind erste, aber späte klinische Anzeichen der Krankheit. Weitere Charakteristika sind Xanthelasmen und Xanthome und im fortgeschrittenen Stadium die Zeichen der Leberzirrhose und der Malabsorption von Fetten und fettlöslicher Vitamine (Kachexie, erhöhter INR) [10, 40, 64, 68].

Die Erhöhung der Cholestaseenzyme AP (alkalische Phosphatase) und der yGT (Gamma-Glutamyltranspeptidase) sind Bausteine in der Diagnostik der PBC. Bewiesen wird die PBC bei Nachweis von antimitochondrialen Antikörpern (AMA), insbesondere dem Subtyp M2 sowie einer Erhöhung des Immunglobulins M (IgM) [25, 39].

Das histopathologische Charakteristikum der PBC ist eine granulomatöse, destruktive Cholangitis, doch ist die Histologie zur Diagnosestellung in den meisten Fällen entbehrlich. Es werden 4 Stadien unterschieden, abhängig vom Grad der Gallengangsdestruktion, der Entzündung sowie der Fibrose [36, 59].

1.3.3. Primär sklerosierende Cholangitis

Die Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronische entzündliche Erkrankung der intra- und/oder extrahepatischen Gallenwege, welche zu einer diskontinuierlichen Stenosierung der Gallengänge führt. Es kommt zum lokalisierten Gallestau [62]. Ätiologisch scheinen genetische Faktoren und das Mikrobiom des Darms eine entscheidende Rolle zu spielen [57].

Die jährliche Inzidenz liegt bei 2 pro 100 000 Einwohner und hat über die letzten 20 Jahre zugenommen (>35% Zunahme in 10 Jahren) [34, 67]. In der Mehrheit der Fälle sind Männer (62–70%) jüngeren Alters betroffen, doch ist die Erkrankung auch schon im Kindesalter beschrieben (Diagnosestellung im Median zwischen dem 36. und 52. Lebensjahr) [38]. Wie bei der PBC besteht eine hohe Assoziati-

onsrate mit anderen Autoimmunerkrankungen (bis zu 83,7% der Fälle) wie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und der autoimmunen Thyreoiditis Hashimoto [30]. Der Krankheitsverlauf ist meist prägnanter als bei der PBC. Erste Symptome sind Müdigkeit, Leistungsminderung und Druckgefühl im Oberbauch. Juckreiz ist häufig. Bei fortschreitender Erkrankung kann es zu Skleren- und Hautikterus, bei komplizierender bakterieller Cholangitis zu Fieber und Schüttelfrost kommen. Im Verlauf greifen die entzündlichen Veränderungen auf das umliegende Lebergewebe über. Mit der fortschreitenden Destruktion der Gallenwege entwickeln sich im Endstadium der Krankheit Symptome der Leberzirrhose mit besonderem Risiko für die multilokuläre Entstehung von cholangiozellulären Karzinomen [70].

Cholestaseenzyme und Transaminasen sind meist schon vor Auftreten der ersten Symptome erhöht. Die antineutrophilen antizytoplasmatischen Antikörper (p-ANCA) (26-94%), die antinuklearen Antikörper (ANA) (8-77%) und die SMA (smooth muscle antigen) (0-83%) werden zwar häufig nachgewiesen, sind jedoch unspezifisch [28]. Die Diagnosestellung basiert, neben den erhöhten Cholestaseparametern, auf dem Nachweis von „perlschnurartigen“ Gallengangsstrikturen und konsekutiver, prästenotischer Gallengangsdilatationen in der bildgebenden Diagnostik (MRC, ERC, ggf. Sonographie), wobei andere entzündliche (wie die sekundär sklerosierende Cholangitis nach Sepsis, Schock, Lebertransplantation oder bei AIDS) oder tumoröse Ursachen für umschriebene Gallengangsstenosen ausgeschlossen werden müssen [11, 63].

Eine wirksame medikamentöse Therapie der PSC existiert zum aktuellen Zeitpunkt nicht. Sie erfolgt zwar häufig mit UDCA, doch konnte in Studien lediglich eine Besserung der Laborwerte jedoch kein Nutzen hinsichtlich Krankheitsprogress und der Transplantationsnotwendigkeit gezeigt werden. Die Dilatation relevanter biliärer Stenosen kann endoskopisch-interventionell erfolgen [56].

1.3.4. Overlap- Syndrom

Einige Patienten mit cholestatischer Hepatopathie zeigen überlappend Eigenschaften der verschiedenen autoimmunen Lebererkrankungen (AIH, PBC, PSC). Die Konstellation wurde bislang als Overlap- Syndrom klassifiziert. Die Patienten zeigen sowohl Zeichen einer cholestatischen als auch einer hepatitischen Leber-

erkrankung und werden am besten mit einer Kombinationstherapie aus Immunsuppressiva sowie Ursodesoxycholsäure behandelt [8, 21].

Die IAIHG (International Autoimmune Hepatitis Group) empfahl 2011, die Patienten mit einem Overlap- Syndrom nur einer Erkrankung (AIH oder PBC oder PSC) zuzuordnen und das gleichzeitige Vorliegen einer cholestatischen und hepatitischen Erkrankung nicht als einen eigenen Symptomkomplex anzusehen. Aufgrund dieser Empfehlung werden „Overlap-Patienten“ in der vorliegenden Arbeit je einer Krankheitsgruppe zugeordnet und nicht als eigenständige Kategorie geführt [8].

1.4. Mini- Laparoskopie

Die Laparoskopie (Spiegelung der Bauchhöhle) wurde erstmals 1901 durch den Chirurgen Georg Kelling am Hund durchgeführt und 1910 von Jacobaeus als diagnostisches Verfahren am Menschen eingeführt. Bereits 1929 propagierte der Internist Heinz Kalk das Verfahren als Referenzmethode in der Leberdiagnostik und über Jahrzehnte wurde die Laparoskopie von invasiv tätigen Internisten als Routineverfahren praktiziert. Aufgrund der Invasivität, des relativ hohen logistischen sowie zeitlichen Aufwandes und der Entwicklung neuer nicht-invasiver bildgebender Verfahren (Sonographie, Computertomographie, Kernspintomographie und neuerdings der Elastographie) verlor sie an Bedeutung und es kam in den letzten Jahrzehnten zu einem deutlichen Rückgang der Laparoskopie-Frequenz aus diagnostischer Indikation. Die Zunahme und breite Akzeptanz laparoskopisch geführter Operationen führte in den 80-iger Jahren des letzten Jahrhunderts zu technischen Innovationen, die auch Eingang in die internistische Diagnostik fanden und zu einer Renaissance der Laparoskopie führten [35].

Hierbei steht seit 1996 mit der Minilaparoskopie (ML) ein neues Verfahren zur Verfügung. Das verwendete Laparoskop ist dünnlumiger (2mm Durchmesser) als bei der konventionell-chirurgischen OP-Technik, ist somit weniger invasiv, wird von Patienten als weniger belastend empfunden und löste deswegen bei geringerem zeitlichen und logistischen Aufwand die konventionelle Laparoskopie zur makroskopischen Beurteilung der Leber und zur gezielten Biopsie aus Leber weitestgehend ab.

Die Xantographie ist ein Verfahren, welches im Rahmen der Laparoskopie additiv durchgeführt werden kann. Streicht man mit einer, durch den Arbeitskanal des Mini-Laparoskops, eingeführten Sonde unter geringem Druck über die Leberoberfläche, lässt sich die gelbliche Farbe des fettinfiltrierten Parenchyms darstellen, während gesundes Lebergewebe seinen roten bzw. rotbraunen Aspekt beibehält. Es kann aspektiv zwischen normaler Leber und einer Fettleber unterschieden werden und der geübte Untersucher kann visuell auch eine semiquantitative Abschätzung über das Ausmaß der Verfettung der Leber abgeben [48].

1.5. Zielsetzung und Fragestellung

Die Datenlage bzgl. des Stellenwertes der minilaparoskopischen Untersuchung (ML) zum Nachweis einer Fettlebererkrankung und Leberfibrose sowie zur Einschätzung des Grades der Verfettung und einer Fibrose ist sehr dürftig. Das ist darauf zurückzuführen, dass nur wenige, meist universitäre Zentren Expertise mit der ML haben und Studien, in welchen die Ergebnisse der ML z.B. mit einer durch Leberblindpunktion gewonnenen Leberhistologie verglichen wurden, kaum vorliegen.

Primäre Ziele der hier vorgelegten Studie sind:

1. die Ermittlung der diagnostischen Genauigkeit der Mini-Laparoskopie in der Diagnostik der Fibrose/Zirrhose bei der klinisch häufigen Fettleber und den autoimmun-cholestatischen Lebererkrankungen, unter denen AIH, PBC und PSC subsummiert werden. Hierbei sollen auch die Faktoren (laborchemische, epidemiologische und sonographische Parameter) evaluiert werden, welche die diagnostische Genauigkeit der Mini-Laparoskopie bei der Diagnostik der nicht-viralen Hepatopathie beeinflussen.

2. Evaluation des Stellenwertes der Xantographie zur besseren makroskopischen Diagnose einer Fettlebererkrankung und Vergleich der diagnostischen Genauigkeit der Xanthographie mit der Sonographie bzgl. der Steatosis der Leber.

3. Darstellung des Sicherheitsprofils der minilaparoskopischen Untersuchung in Bezug auf die dokumentierten Komplikationen der Intervention.

2. Material und Methoden

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden Daten der Patienten mit einer nicht-viralen Lebererkrankung ausgewertet, die sich in der Klinik für Innere Medizin I der Universität Ulm zwischen 2004 und 2011 zur Durchführung einer internistischen Mini-Laparoskopie vorgestellt hatten.

Für die Erfassung und spätere Auswertung der Daten wurde eine spezielle Datenbank konstruiert, in der die Patientendaten vollständig anonymisiert erfasst worden sind. Die Datenerfassung und –auswertung erfolgte mit Zustimmung seitens der Ethikkommission der Universität Ulm (bezugnehmend auf das Schreiben vom 04.09.2019).

2.1. Untersuchungsparameter

Die relevanten Befunde wurden in 6 Hauptgruppen mit jeweiligen Untergruppen erfasst:

- Patientendaten
- laborchemische Parameter
- Befund der sonographischen Untersuchung
- Histologiebefund
- periinterventionelle Komplikationen.

2.1.1. Patientendaten

Die Patientendaten entnahmen wir den Anamnesebögen der elektronischen Patientenakte der Universitätsklinik Ulm. Neben Alter und Geschlecht wurde der jeweilige Body-Mass-Index (BMI) des Patienten ermittelt. Dieser bezieht das Körpergewicht auf das Quadrat der Körpergröße.

Nach der Adipositas-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) liegen Werte von normalgewichtigen Personen zwischen 18,5 kg/m² und 24,99 kg/m² (Tabelle 4). Ab einem BMI von 25 kg/m² spricht man von Übergewicht [77].

Tabelle 4: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des Body-Mass-Index (BMI) (nach World Health Organization (WHO), Stand 2008) [77]

Adipositasgrad	BMI (kg/m2) / Grenzwerte
Normal	18.50 - 24.99
Übergewicht	≥25.00
„Prä-Adipositas“	25.00 - 29.99
Adipositas	≥30.00
Grad I	30.00 - 34.99
Grad II	35.00 - 39.99
Grad III	≥40.00

2.1.2. Laborchemische Parameter

Die biochemischen Parameter wurden mithilfe der elektronischen Patientenakten (LaborBrowser 3.0.4) erfasst. Dabei wurden die Laborwerte verwendet, die unmittelbar vor, oder im Zeitraum von maximal einem Monat, vor dem laparoskopischen Eingriff erhoben worden waren. Zum einheitlichen Vergleich unserer Befunde standen uns die in der Tabelle 5 dargestellten Referenzbereiche aus dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Ulm zur Verfügung.

Tabelle 5: Referenzbereich mit Einheit der jeweiligen Laborparameter

Laborparameter	Referenzbereich	Einheit
Kreatinin	59- 104	µmol/l
Bilirubin gesamt	2- 21	µmol/l
Aspartat-Aminotransferase (AST)	<50	U/l
Alanin-Aminotransferase (ALT)	<45	U/l
Gamma- Glutamyl-transferase (yGT)	<60	U/l
Alkalische Phosphatase (AP)	40- 130	U/l
Thrombozyten (Thr)	150- 450	Giga/l

2.1.3. Sonographische Beurteilung der Leber

Die sonographische Untersuchung der Leber erfolgte durchweg im Sonographiezentrum der Klinik für Innere Medizin I und der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Ulm. In dem von uns erfassten Zeitraum kamen drei verschiedene Ultraschallgeräte zum Einsatz:

In den Jahren von 2004-2006 wurde zur Untersuchung überwiegend das Gerät Philips ATL HDI 3000 (Philips Healthcare GmbH, Hamburg, Deutschland), von 2006 bis 2009 das Gerät Philips ATL HDI 5000 und seit 2010 wird in der Sonographie Philips IU 22 verwendet.

Im Zeitraum von 2004 bis 2011 wurden im Sonographiezentrum der Klinik für Innere Medizin 1 und der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Ulm 20.500 Patienten mit Lebererkrankungen sonographisch untersucht, mit der höchsten Patientenzahl im Jahre 2008 (3.080 Patienten).

Folgende sonographische Parameter wurden erfasst: die Größe der Leber (Kraniokaudale Ausdehnung in der rechten MCL) und der Milz (Ausmessen der größ-

ten Pol-Pol-Distanz im schrägen linken Flankenschnitt), die Beurteilung der Leberoberfläche sowie der Homogenität des Leberparenchymmusters. Der Ausschluss bzw. Nachweis einer Steatose und die Einschätzung des Steatosegrades erfolgte durch die sonographierenden Ärzte anhand der Leberkontur und der Echogenität des Lebergewebes im intraindividuellen Vergleich zum Nierenparenchym (Tabelle 6).

Tabelle 6: Sonographische Parameter

Untersuchungsparameter	Graduierung von Leber-und Milzgröße sowie des Steatosegrades
Lebergröße (Längsdurchmesser in der rechten MCL (Medioclavicularlinie)	normal (bis 140 mm) geringgradige Hepatomegalie (140- 160 mm) mittelgradige Hepatomegalie (160- 180 mm) hochgradige Hepatomegalie (>180 mm)
Steatosis hepatis	keine Steatosis hepatis Steatosis hepatis Grad I (Leber echoreicher im Vergleich zum Nierenparenchym) Steatosis hepatis Grad II (echoreicher im Vergleich zum Nierenparenchym, dorsale Schallabschwächung) Steatosis hepatis Grad III (echoreicher im Vergleich zum Nierenparenchym, ausgeprägte dorsale Schallabschwächung, das dorsale Parenchym kommt nicht mehr zur Darstellung)
Milzgröße (als Parameter wurde der größte Durchmesser gewählt)	normal (bis120 mm) geringgradige Splenomegalie (120- 140 mm) mittelgradige Splenomegalie (140- 160 mm) hochgradige Splenomegalie (>160 mm)

2.1.4. Internistische Laparoskopie

Die makroskopische Beurteilung der Leber erfolgte im Rahmen einer internistischen Laparoskopie („Mini-Laparoskopie“). Die Intervention wird wie folgt beschrieben durchgeführt:

Nach sterilem Abdecken der Bauchoberfläche wird im Bereich des sog. Kalk`schen Punktes (2 Querfinger links kranial des Nabels) eine lokale Betäubung mittels Mepivacain s.c. (Scandicain®, 1% Injektionslösung, AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland) durchgeführt. Nach einer kleinen Stichinzision mit einem Skalpell im Bereich der betäubten Hautstelle wird eine Veres-Nadel (2,5 mm Durchmesser, Richard Wolf GmbH, Knittlingen, Deutschland) nach intraabdominell eingeführt. Über die Veres-Nadel erfolgt anschließend die Insufflation von ca. 2 Liter CO2, sowie die Platzierung einer 2,3 mm Videooptik (Richard Wolf GmbH, Knittlingen, Deutschland) zur umfassenden makroskopischen Begutachtung der Leberoberfläche. Die begleitende i.v.-Analgosedierung erfolgt mittels 7,5 mg Piritramid (Dipidolor®, Janssen-Cilag Pharma GmbH, Wien, Österreich) und 5 mg Midazolam (Dormicum®, Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland). Nach umfassender Begutachtung der Leberoberfläche wird bei Durchführung einer Biopsie im Bereich des linken Leberlappens eine erneute Stichinzision in der linken Medioclavicularlinie, zwei Querfinger unterhalb des unteren Rippenbogens, durchgeführt und ein Trokar (Richard Wolf GmbH, Knittlingen, Deutschland) platziert (bei einer Biopsie des rechten Leberlappens erfolgt die Stichinzision und Einführung des Trokars entsprechend im Bereich der rechten Medioclavicularlinie). Durch diesen wird eine halbautomatische Biopsienadel (18G, Quick-Core®-Biopsiekanüle, Cook Medical GmbH, Mönchengladbach, Deutschland) eingeführt. Unter Sicht erfolgt anschließend eine oder auch mehrere gezielte Leberbiopsien. Nach Abschluss der Untersuchung erfolgt die Desufflation von CO2. Die Nachsorge umfasst Bettruhe, Nahrungskarenz und Kreislaufkontrollen über einen Zeitraum von vier Stunden sowie eine stationäre Überwachung bis zum Folgetag [35].

Die Beurteilung der Leberoberfläche umfasst den Fibrosegrad der Leber und deren Farbe, bzw. die Beurteilung bzgl. der Xantographie. Die makroskopischen Merkmale der Leberoberfläche sind im Folgenden (Tabelle 7) dargestellt [80].

Tabelle 7: Oberflächenmerkmale bzgl. des Fibrose- und Xantographiegrades der Leber

Fibrosierungsgrad	Leberoberflächenmerkmale
Normale Leber	Glatte, regelmäßige Leberoberfläche
Beginnende Fibrose	Vereinzelter Nachweis von weißen Fibrosierungsstellen, bzw. von Oberflächeneinziehungen i.S.v. Fibrosenarben
Fortgeschrittene Fibrose	Vermehrter Nachweis von weißen Fibrosierungsstellen, bzw. von Oberflächeneinziehungen i.S.v. Fibrosenarben
Leberzirrhose	Nachweis von knotigen Leberoberflächenveränderungen
Xanthographie	
Negativ	Die Leberoberfläche stellt sich farblich unauffällig dar; auch unter ausgeübtem Druck auf die Leberoberfläche mit der Spitze der Videooptik färbt sich die Leberoberfläche nicht gelb
Positiv	Die Leberoberfläche imponiert gelblich verfettet entweder bereits spontan oder unter Druck durch die Spitze der Videooptik

Aufgrund der Relevanz für Surveillance-Untersuchungen und Therapieplanung wurden die Beurteilungen der Leber makroskopisch wie folgt (Tabelle 8) zusammengefasst:

Tabelle 8: Makroskopische Beurteilung der Leber

Makroskopischer Befund	Bezeichnung
Normalbefund/beginnende Fibrose	Makroskopisch nicht fortgeschrittene Lebererkrankung
Fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose	Makroskopisch fortgeschrittene Lebererkrankung

Aus der elektronischen Patientenakte bzw. aus den Befunden der ML wurden zusätzlich alle Komplikationen erfasst, die im Rahmen der Mini-Laparoskopie auftraten.

2.1.5. Histologische Leberbeurteilung

Die Beurteilung der Leberhistologie erfolgte durch das Institut für Pathologie der Universität Ulm. Zur Sicherung der Diagnose einer Leberzirrhose wurde das Staging nach Desmet et al. (abgeleitet nach Scheuer et al. [58]) aufgrund seiner einfachen Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit, angewandt. Das histologische Klassifikationssystem beurteilt die entzündliche Aktivität (Grading), den Grad der Fibrose (Staging) sowie den Grad der Verfettung [19].

Bei den Patientenkollektiven, Fettleber bzw. autoimmun- cholestatische Hepatitiden, wurden die makroskopischen Parameter der laparoskopischen Untersuchung mit den jeweiligen histopathologischen Fibrosestadien verglichen.

Ein histopathologischer Grad von 0 bzw. 0-1 ist als Normalbefund definiert. Ein Fibrosegrad 1, 1-2 und 2 entsprechen einer beginnenden, ein Fibrosegrad 2-3 und 3 einer fortgeschrittenen Fibrose. Grad 3-4 und 4 stellen den zirrhotischen Umbau des Lebergewebes dar. Ein fortgeschrittener Grad der Fibrose sowie eine Zirrhose werden aufgrund des damit einhergehenden signifikant erhöhten Risikos für Komplikationen (die Entstehung von hepatozellulärem Karzinom, portaler Hypertension, Aszites, hepatischer Enzephalopathie) entsprechend den aktuellen Baveno-Kriterien zu „advanced chronic liver disease“ (ACLD) zusammengefasst [17].

Tabelle 9: Grading nach Desmet et al. [77]

Die histologische Klassifizierung der Leber nach Desmet et al. [19]: das Staging (Fibrosegrad) und Grading (Entzündungsgrad) werden von 0 (normal/keine Entzündung, bzw. keine Fibrose) bis 4 (schwere Entzündung, bzw. Zirrhose) eingestuft.

Entzündungsgrad (Grading)		**Fibrosegrad (Staging)**	
Grad	**Histologie**	**Grad**	**Histologie**
0	keine Entzündung	**0**	keine Entzündung
1	minimale Entzündung	**1**	minimale Entzündung
2	mild bis geringgradige Entzündung	**2**	mild bis geringgradige Entzündung
3	mäßige bis mittelgradige Entzündung	**3**	mäßige bis mittelgradige Entzündung
4	schwer bis hochgradige Entzündung	**4**	schwer bis hochgradige Entzündung

Zur Vereinfachung von Nachsorgeuntersuchungen und Therapieplanung wurden die histologischen Befunde in 2 Gruppen (ACLD bzw. Nicht-ACLD) zusammengefasst (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Histologische Beurteilung nach Desmet et al. [77]

Histologischer Befund	**Bezeichnung**
Normalbefund/beginnende Fibrose/ mäßige Fibrose (F0- F2 nach Desmet)	Histologisch nicht fortgeschrittene Lebererkrankung (histologisch keine „advanced chronic liver disease“ (keine ACLD))
Fortgeschrittene Fibrose/Zirrhose (F3- F4 nach Desmet)	Histologisch fortgeschrittene Lebererkrankung (histologisch „advanced chronic liver disease“ (ACLD))

2.1.6. Beurteilung des Leberverfettungsgrades

Die histologische Beurteilung des Verfettungsgrades der Hepatozyten erfolgte nach der Einteilung von Brunt 1999 und Neuschwander-Tetri und Caldwell 2003 [9, 45].

Tabelle 11: Histologischer Verfettungsgrad der Hepatozyten nach [9]

Verfettungsgrad	prozentualer Anteil an verfetteten Hepatozyten
Normal	<5%
Grad I	>5% und <33%
Grad II	>33% und <66%
Grad III	>66%

Hinsichtlich der Diagnose Fettleber und des Grades der Leberverfettung wurde der histologische Befund als Goldstandard gewertet. An ihm wurden die Ergebnisse der Sonographie und der Laparoskopie einschließlich der Xanthographie gemessen. Für die Sonographie und die ML wurden die Sensitivität, die Spezifität, sowie der positive und negative prädiktive Wert im Hinblick auf die dazugehörigen histologisch diagnostizierten Verfettungsgrade ermittelt.

2.2. Konstruktion der Datenbank

Aus der elektronischen Datensammlung des Universitätsklinikums Ulm wurden die Patienten ausgewählt, bei denen zur Klärung ihrer Lebererkrankung eine ML durchgeführt worden war.

Aus der elektronischen Patientenakte wurden entsprechend alle in den abschließenden Arztbriefen enthaltenen Befunde und Informationen eingeschlossen, inkl. makroskopische Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik (Sonographie und Laparoskopie) und die Ergebnisse der Pathologie.

Die biochemischen Parameter wurden aus der elektronischen Datenbank der Laboratoriumsdiagnostik LaborBrowser 3.0.4 entnommen. Zur Generierung aller epidemiologischen Daten (Geschlecht, Alter, Körpergröße und Körpergewicht) wurden die gescannten Anamnese- und Aufnahmebögen der Patienten ausgewertet. Die Datenbank wurde mit der Software Office 2007 für Sony © und hier speziell mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel © erstellt.

2.3. Statistische Auswertung

Die erfassten Daten wurden nach den o.g. Parametern (Patientendaten, Laborbefunde, Sonographie, Laparoskopie, Komplikationsrate der ML, Histologie) ausgewertet. Die Berechnungen erfolgten mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Office Excel 2007 für Sony ©, sowie GraphPad Prism (Version 7.00 for Mac OS X, GraphPad Software, La Jolla California USA, www.graphpad.com).

Für den Vergleich von zwei Kollektiven kommen je nach betrachteten Merkmalen und je nach vorliegender Verteilungsform der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Test von Fisher für kategoriale Zielgrößen, sowie der t-Test oder der Wilcoxon-Test für stetig-messbare Variablen zum Einsatz. Für alle Analysen wurde ein p-Wert ≤ 0.05 als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1. Zusammensetzung des Patientenkollektivs mit nicht-viralen Hepatopathien

Initial stellten sich 1120 Patienten in dem untersuchten Zeitraum in der Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Ulm zur Durchführung einer internistischen Laparoskopie vor. Nach Ausschluss von Patienten mit viraler Hepatopathie, Hepatopathie unklarer Genese und Patienten mit unvollständigen Befunden verblieb für unsere Studie ein Kollektiv von 333 Patienten. Bei ihnen war in 184 Fällen eine Fettleber und in 149 Fällen eine autoimmun-cholestatische Hepatopathie diagnostiziert worden. Wie in der folgenden Übersicht dargestellt, setzte sich die Patientengruppe mit autoimmun-cholestatischer Hepatopathie wie folgt zusammen: AIH-Gruppe mit 73 Patienten, PBC-Gruppe mit 57 Patienten und die PSC-Gruppe mit 19 Patienten. Patienten mit Overlap-Erkrankung (n=14) subsummiert. Die Daten von somit insgesamt 319 Patienten wurden mit einer speziell konstruierten Datenbank auf Excel © erfasst und weiter ausgewertet.

In den jeweiligen Patientengruppen erfolgte eine Erfassung der laborchemischen, histologischen, sonographischen und laparoskopischen Daten. Im Anschluss wurden die jeweiligen Befunde (internistische Laparoskopie und Histologie) bzgl. des Fibrosegrad und ggf. Vorliegen einer Zirrhose wie unten dargestellt miteinander verglichen und die möglichen Einflussfaktoren (Geschlecht, BMI, Laborparameter etc.) untersucht. Die histologische Beurteilung der entnommenen Lebergewebeproben galt dabei als Bezugsgröße für die Berechnung der Sensitivität/Spezifität der laparoskopischen Beurteilung.

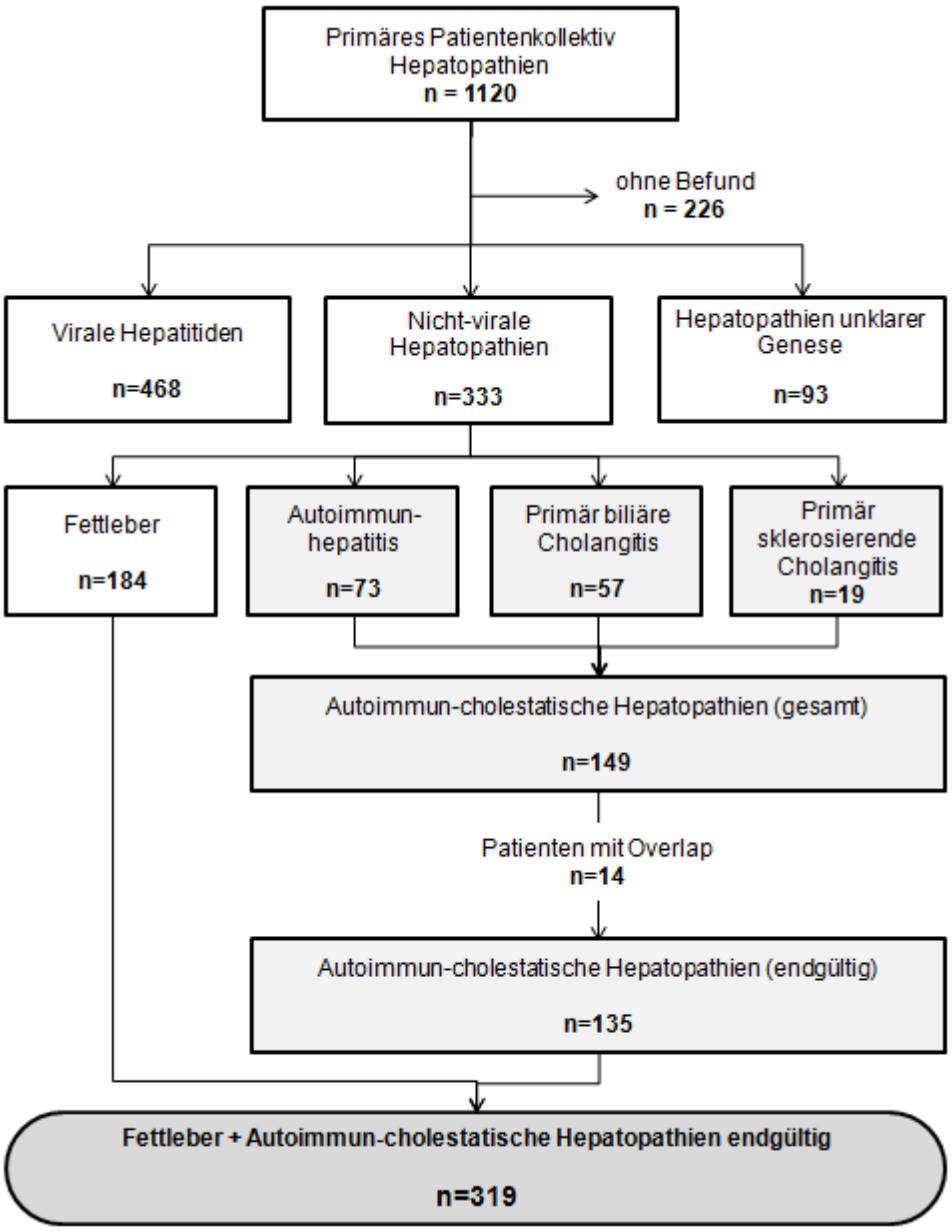


Abbildung 2: Verteilung der nicht viralen Hepatopathien

Das primäre Patientenkollektiv (n=1120) umfasste die viralen Hepatitiden (n=468), die nicht viralen Hepatopathien (n=333) sowie Hepatopathien unklarer Genese (n=93) (Universitätsklinikum Ulm, 2004 - 2011). Die Auswertungen bei den Patienten mit einer ausschließlich viral bedingten Hepatopathie sowie bei Patienten mit einer Hepatopathie unklarer Genese waren nicht Gegenstand dieser Arbeit. Im primären Patientenkollektiv lagen bei 226 Patienten unvollständige Befunde vor, weshalb diese in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt werden konnten.

3.2. Patientendaten: Geschlecht und Altersverteilung

3.2.1. Patienten mit einer Fettlebererkrankung

Von den 184 Patienten mit Fettleber waren 61% (n =113) Männer, 39% (n =71) Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei 45,95 Jahren (Range: 17-74). Die jüngste Patientin war 17, die älteste 70 Jahre. Bei Männern lag das Alter des jüngsten Patienten bei 19 Jahren, der älteste Patient war 74 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Männer betrug 43,6 Jahre (±12,5) und war somit signifikant geringer (p=0,0012) als das der Frauen mit 49,7 Jahren (± 12,1).

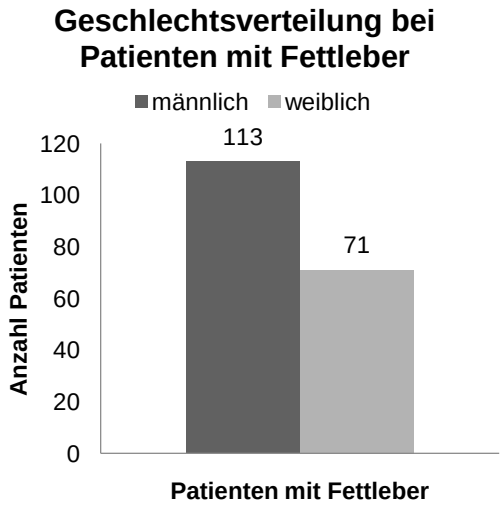


Abbildung 3: Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Fettleber

Von den 184 Patienten mit Fettleber waren 61% (n=113) männlich (dunkelgrau) (Universitätsklinikum Ulm, 2004 – 2011).

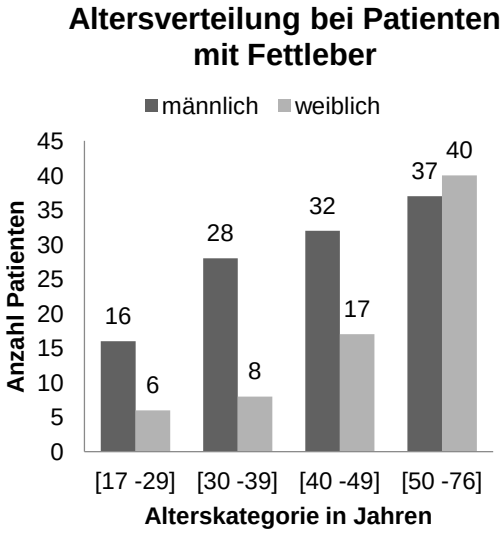


Abbildung 4: Altersverteilung bei Patienten mit Fettleber
Darstellung des Patientenkollektivs nach Altersgruppen und Geschlechtsverteilung (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

3.2.2. Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH)

In der gesamten Gruppe (n=134) waren 40 Patienten männlich und 94 weiblich (30% vs. 70%). Das Durchschnittsalter betrug 44,3 Jahre (± 13,8) bei den Männern (signifikant jünger (p=0,014)) und 50,4 (± 12,7) bei den Frauen.

Von den 73 Patienten mit AIH waren 23 männlich, 50 (68%) Frauen. Die meisten Patienten fanden sich in der Altersklasse über 40 Jahre.

Das durchschnittliche Alter aller AIH- Patienten lag bei 48,14 Jahren. Bei den Frauen fanden sich die meisten Krankheitsfälle, n=28 (56%), in der Altersgruppe zwischen 50 und 76 Jahren. Bei den Männern hatten 8 Patienten ein Alter zwischen 40 und 49 Jahre. Bei den Frauen zählten wir 4 Patienten (8%) in der Altersklasse 30 bis 39 Jahre. In der Altersspanne von 40 bis 49 Jahre waren es 14 Patientinnen. Insgesamt 7 (10%) Erkrankte registrierten wir im Alter von 17 bis 29 Jahren (Abbildung 6).

Eine PBC lag bei 10 Männern und bei 47 Frauen vor. Die Mehrzahl der Frauen (n=28) fanden sich in der Altersgruppe zwischen 50 und 76 Jahren. Bei den Män-

nern waren es 5, welche in diese Kategorie zählten. Zwei Patienten wurden in der Altersgruppe zwischen 17 und 29 Jahre erfasst.

Die PSC machte mit 19 Patienten den kleinsten Teil unseres Patientenkollektivs aus. Davon waren n=9 männlich und n=10 weiblich. Bei beiden Geschlechtern konnten die häufigsten Krankheitsfälle im Alter zwischen 50 und 76 registriert werden. Drei Patienten waren zwischen 18 und 29 Jahre.

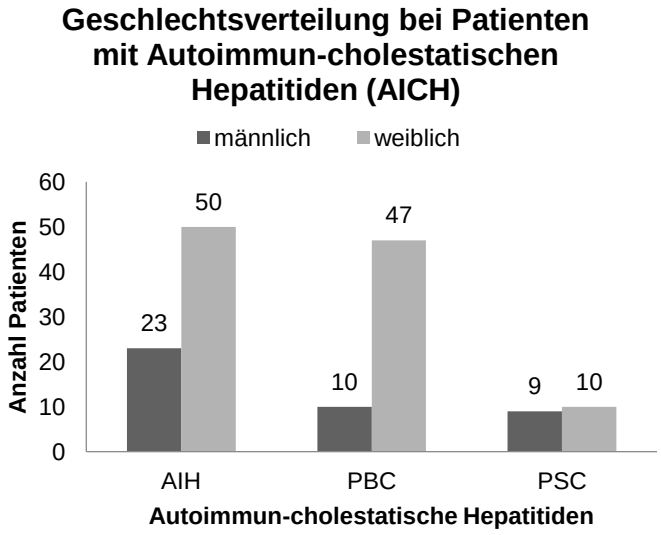


Abbildung 5: Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH)

68% (n= 50) der Patienten mit Autoimmunhepatitis (AIH) waren weiblich (hellgrau), bei den Patienten mit Primär biliärer Cholangitis (PBC) waren es 82% (n= 47). 9 der 19 Patienten mit Primär sklerosierender Cholangitis (PSC) waren Männer (47%) (dunkelgrau). Auch hier waren es mehr Frauen, bei einer jedoch kleinen Gesamtzahl (Universitätsklinikum Ulm, 2004 – 2011).

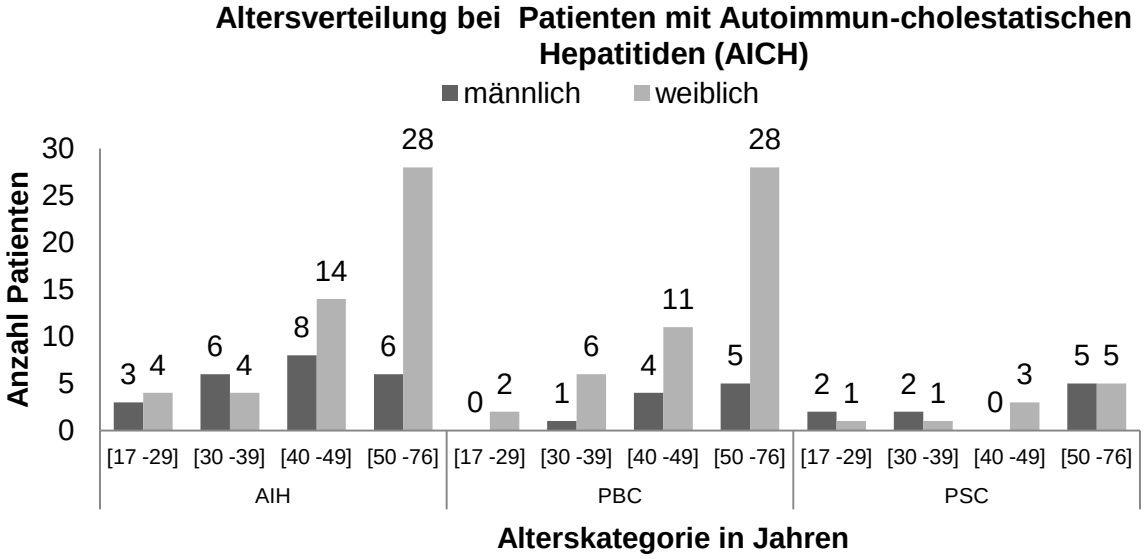


Abbildung 6: Altersverteilung bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH)

Die Patientenkollektive Autoimmunhepatitis (AIH), Primär biliäre Cholangitis (PBC) und Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) nach Altersgruppen und Geschlechtsverteilung dargestellt (Universitätsklinikum Ulm, 2004 – 2011).

Das Durchschnittsalter der AIH- Patienten lag bei 48,14 Jahren, das der PBC- Patienten lag bei 50,58 Jahren. Das Durchschnittsalter der PSC-Patienten lag mit

46,95 Jahren am niedrigsten. Die signifikant größte Altersgruppe war jeweils die zwischen 50-75 Jahren.

3.3. Body-Mass-Index im untersuchten Patientenkollektiv

3.3.1. Patienten mit einer Fettlebererkrankung

Eine Auswertung des Body-Mass-Index (BMI) war lediglich bei 181 der 184 Patienten mit Fettlebererkrankung möglich. Bei 95 der 181 Patienten mit Fettleber lag der Body-Mass-Index zwischen 25 und 29,9 kg/m² (=Übergewicht). 41 Patienten mit einer Fettlebererkrankung hatten einen BMI über 30 kg/m² (= Adipositas). Davon hatten zwei Patienten einen BMI von ≥40 kg/m². Der durchschnittlich ermittelte BMI bei den Patienten mit Fettleber lag bei 27,9 kg/m². Bezogen auf das Geschlecht war der durchschnittliche BMI bei den männlichen Patienten 27,54 kg/m² (± 3,7) und bei den weiblichen Patienten 28,3 kg/m² (± 5,1), und hiermit nicht signifikant unterschiedlich.

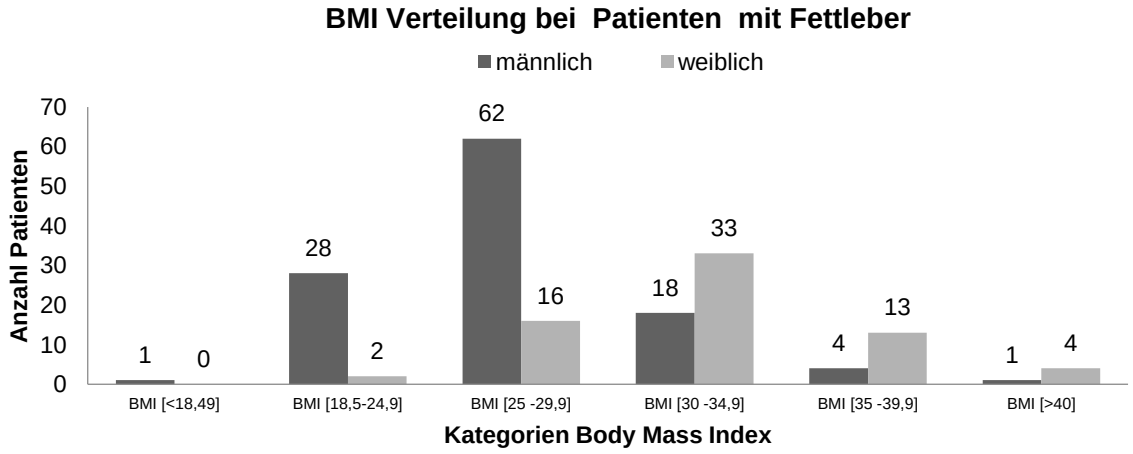


Abbildung 7: BMI Verteilung bei Patienten mit Fettleber

Gewichtsklassifikation (Body-Mass-Index (BMI)) der Patienten mit Fettlebererkrankung bezogen auf das Geschlecht (Universitätsklinikum Ulm, 2004 – 2011).

44 Patienten mit einer Fettleber (24%) hatten ein Normalgewicht (BMI 18,5 bis 24,9 kg/m²). Ein Patient hatte sogar einen BMI- Wert ≤18,49 kg/m², also Untergewicht. 41 Patienten hatten einen BMI über 30 kg/m² (= Adipositas).

3.3.2. Patienten mit autoimmun-cholestatischen Hepatitiden

Der durchschnittliche BMI bei Patienten mit AIH lag bei 25,8 kg/m² (± 4,9), mit PBC bei 24,4 kg/m² (± 4,6) und mit PSC bei 24,9 kg/m² (± 4,4) und somit nicht signifikant unterschiedlich unter den jeweiligen Gruppen (p jeweils >0,05).

Bei der AIH war eine BMI Auswertung bei 71 der 73 Patienten möglich. Der BMI lag bei 30 Patienten im Normbereich (18,5- 24,9 kg/m²). Von den 41 Patienten mit einem BMI höher als 24,9 kg/m² lag er bei 8 Patienten über 30 kg/m² und bei einem Patienten ≥40 kg/m².

Von den 57 Patienten mit PBC waren 30 normalgewichtig (BMI- Wert 18,5- 24,9 kg/m²). Drei Patienten hatten einen BMI ≤18,49 kg/m². 16 hatten einen BMI- Wert zwischen 25 und 29,9 kg/m² (= Übergewicht) und 8 Patienten über 30 kg/m² (= Adipositas).

Unter den 19 Patienten mit PSC fanden sich 9 Patienten mit einem BMI zwischen 18,5 und 24,9 kg/m². Einen BMI unter 18,5 kg/m² hatten 2 Patienten. 6 Patienten hatten einen BMI zwischen 25 und 29,9 kg/m². 2 weitere hatten einen BMI ≥30 kg/m².

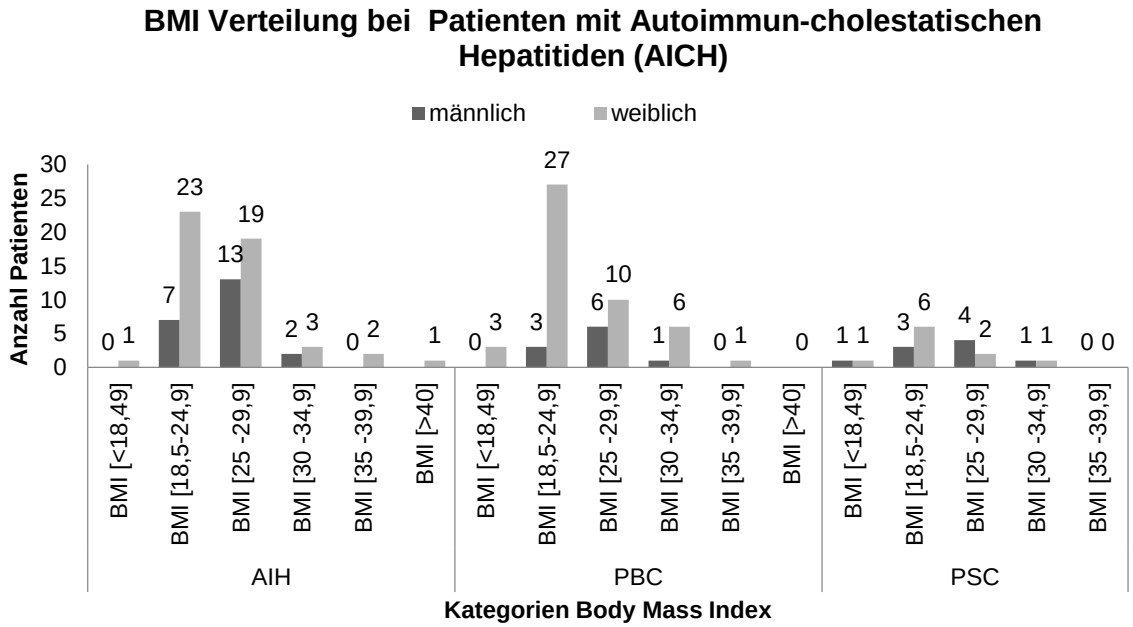


Abbildung 8: BMI Verteilung bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH)

Gewichtsklassifikation (Body-Mass-Index (BMI)) der Patienten mit Autoimmunhepatitis (AIH), Primär biliärer Cholangitis (PBC) und Primär sklerosierender Cholangitis (PSC) bezogen auf das Geschlecht (Universitätsklinikum Ulm, 2004 – 2011).

Aufgrund fehlender Daten bei 2 Patienten erfolgte die Auswertung der BMI Verteilung bei 71 von 73 AIH-Patienten. Hiervon hatten 30 Patienten einen BMI im Normbereich (18,5- 24,9 kg/m²). Bei den insgesamt 57 PBC-Patienten hatten 30 Patienten (53%) einen BMI im Normbereich (18,5- 24,9 kg/m²). Neun von insgesamt 19 PSC-Patienten hatten einen BMI im Normbereich (18,5- 24,9 kg/m²).

3.4. Evaluation der Korrelation histologischer, laparoskopischer und sonographischer Befunde bzgl. Steatose- und Fibrosestadien

3.4.1. Patienten mit einer Fettlebererkrankung

In der histologischen Beurteilung lag bei 173 Patienten eine Fettleber ohne wesentliche Fibrose (Fibrosegrad 0 bis 1-2, keine ACLD (advanced chronic liver disease)) und bei 11 Patienten bereits eine Fibrosierung im Sinne einer ACLD vor. Im Rahmen der Mini-Laparoskopie wurde bei 151 Patienten keine ACLD festgestellt, bei 33 Patienten eine fortgeschrittene Fibrose.

Übereinstimmende Befunde von ML und Histologie gab es bei 149 Fällen einer reinen Fettleber (keine ACLD) und bei 9 Patienten mit ACLD. Zwei Fälle einer reinen Fettleber ohne ACLD in der makroskopischen Beurteilung wurden histologisch als ACLD eingestuft. Bei 24 Patienten, bei denen makroskopisch im Rahmen der ML eine fortgeschrittene Fibrose (ACLD) diagnostiziert worden war, konnte in der Histologie lediglich eine Fettleber ohne Fibrose (keine ACLD) diagnostiziert werden. Ohne makroskopische Leberbeurteilung im Rahmen der ML wäre somit der Nachweis einer Fibrose nicht erfolgt, was 72% aller Fälle mit der kombiniert histologisch/makroskopischen Diagnose einer ACLD entspricht (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Beurteilung des Fibrosegrades anhand von Histologie und Mini-Laparoskopie bei Patienten mit Fettleber

Fettleber mit minilaparoskopischer (ML) und histologischer Beurteilung als nicht fortgeschrittene Lebererkrankung (keine „advanced chronic liver disease“ (keine ACLD) bzw. als fortgeschrittene chronische Lebererkrankung („advanced chronic liver disease“ (ACLD)) (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

Histologie / ML	Keine ACLD	ACLD	Gesamt
Keine ACLD	149	2	151
ACLD	24	9	33
Gesamt	173	11	184

3.4.2. Patienten mit autoimmun- cholestatischen Hepatitiden

Bei den 135 Patienten mit autoimmun-cholestatischen Hepatitiden lag in der histologischen Beurteilung in 113 Fällen keine fortgeschrittene Lebererkrankung (Fibrosegrad 0 bis 1-2, keine ACLD), dagegen bei 22 Patienten eine ACLD vor. Im Rahmen der Mini-Laparoskopie (ML) wurde bei 80 Patienten keine ACLD, bei 55 Patienten ein fortgeschrittener Grad der Fibrose (ACLD) festgestellt.

Bei 79 Patienten stimmte die makroskopische mit der histologischen/mikroskopischen Beurteilung hinsichtlich des Fehlens einer fortgeschrittenen Lebererkrankung (keine ACLD) überein. In der Diagnosestellung einer ACLD stimmten beide Methoden bei 21 Patienten überein. Histologisch wurde in einem Fall eine höhergradige Fibrosierung der Leber verglichen mit der Laparoskopie festgelegt. Durch die ML wurde in 34 Fällen eine ACLD festgestellt, in denen die

Histologie keine wesentliche Fibrose (keine ACLD) diagnostiziert hatte. Hiermit konnten 34 Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberfibrose ohne Hinzuziehen der makroskopischen Beurteilung der Diagnose einer ACLD nicht richtig zugeordnet werden (entspricht 61% (n=34 von 55) aller Fälle mit kombiniert histologisch/makroskopischen Diagnose einer ACLD (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Beurteilung des Fibrosegrades anhand von Histologie und Mini-Laparoskopie bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH)

Autoimmun-cholestatische Hepatitiden (AICH) mit minilaparoskopischer (ML) und histologischer Beurteilung als nicht fortgeschrittene Lebererkrankung (keine „advanced chronic liver disease“ (keine ACLD) bzw. als fortgeschrittene chronische Lebererkrankung („advanced chronic liver disease“ (ACLD)) (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

Histologie / ML	Keine ACLD	ACLD	Gesamt
Keine ACLD	79	1	80
ACLD	34	21	55
Gesamt	**113**	**22**	**135**

Zusammenfassend lässt sich aus der Betrachtung der Ergebnisse der durchgeführten Mini Laparoskopie-Untersuchungen bei den nicht-viralen Hepatitiden hinsichtlich der Diagnose eines fortgeschrittenen Fibrosierungsstadiums der Leber sagen, dass eine richtige Zuordnung des fortgeschrittenen Fibrosegrades (ACLD) durch die Histologie alleine in 50% der Fälle nicht möglich war.

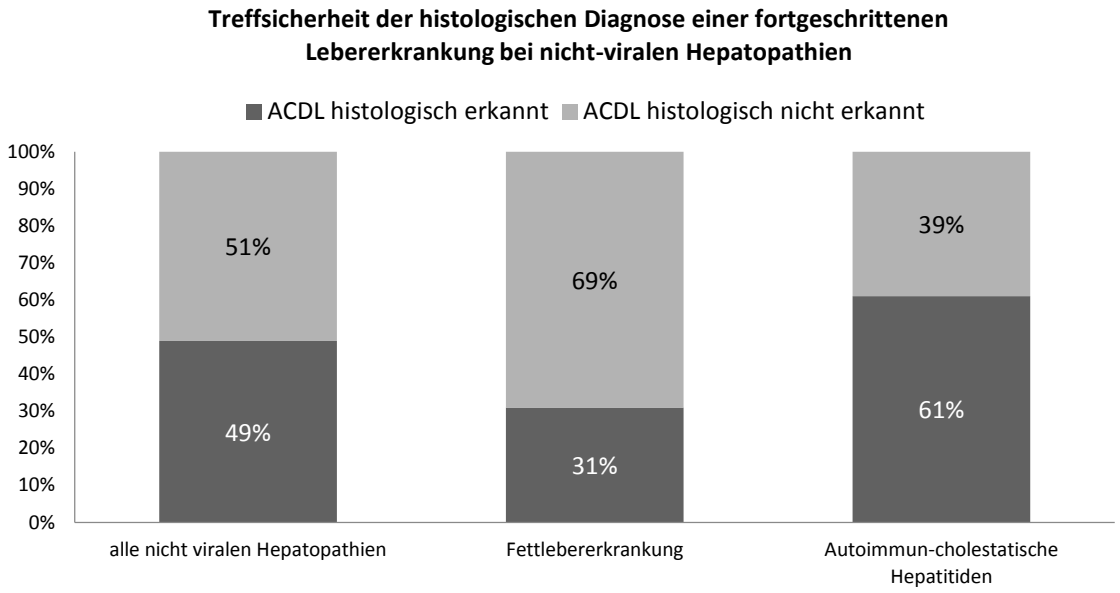


Abbildung 9 Treffsicherheit der histologischen Diagnose einer fortgeschrittenen Lebererkrankung bei nicht-viralen Hepatopathien

Anteil der histologisch korrekt erkannten fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankungen („advanced chronic liver disease“ (ACLD)) an der Gesamtanzahl der ACLD-Diagnosen bei nicht- viralen Hepatopathien. Bei fortgeschrittener Leberkrankung auf dem Boden einer nicht- viralen Hepatopathie ist die Diagnosetreffsicherheit der ACLD bei der Erkennung der alleinigen histologischen Beurteilung bei den Fettlebererkrankungen am niedrigsten (31%) und bei den Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden am höchsten (61%) (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

In der Summe aller minilaparoskopisch-durchgeführten Leberbiopsien wurde bei nicht-viralen Hepatopathien in nur 51% der Fälle (69% bei der Fettlebererkrankung und 39% bei den autoimmuncholestatischen Hepatopathien) durch die Histologie allein die Diagnose einer fortgeschrittenen Fibrose der Leber gestellt.

3.5. Sonographische und laborchemische Parameter bezogen auf die histologische/ laparoskopische Beurteilung der Leberfibrosierung

Bei allen in Abbildung 2 dargestellten Kollektiven wurden die laborchemischen Parameter (Kreatinin, Bilirubin, AST, ALT, y-GT, AP und Thrombozyten) untersucht sowie die jeweiligen Mittelwerte für die Fibrosegrade 1-4 berechnet.

3.5.1. Patienten mit einer Fettlebererkrankung

Zu den Patienten mit einer diagnostizierten Fettlebererkrankung (s. 3.2.1.) wurden die Mittelwerte der laborchemischen Parameter (Tabelle 14) ermittelt und die Daten zur Leber- und Milzgröße aus dem jeweiligen sonographischen Befund erfasst. (Abbildung 10 und 11).

Tabelle 14: Laborparameter bei Patienten mit Fettleber

Die Laborparameter wurden bei 4 Patientenkollektiven untersucht: 1. Fortgeschrittene chronische Lebererkrankung („advanced chronic liver disease“ (ACLD)) übereinstimmend in Mini-Laparoskopie (ML) und Histologie; 2. ACLD in Histologie / keine ACLD (nicht fortgeschrittene chronische Lebererkrankung (keine „advanced chronic liver disease“)) in ML. ACLD in ML / keine ACLD in Histologie; 4. Übereinstimmend keine ACLD in ML / keine ACLD in Histologie. Werte dargestellt als Medianwerte ± SD (Standardabweichung) (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

		Laborchemische Parameter						
Histologie	**ML**	**Kreatinin**	**Bilirubin**	**Aspartat Aminotransferase (AST)**	**Alanin-Aminotransferase (ALT)**	**Gamma-Glutamyltransferase (yGT)**	**Alkalische Phosphatase (AP)**	**Thrombozyten**
ACLD	**ACLD (1) (n=9)**	69	10	49	54	184	125	194
		(± 25)	(±4)	(± 33)	(± 42)	(±6210)	(± 48)	(± 115)
	Keine ACLD (2) (n=2)	78	8	60	74	158	95	173
		(± 20)	(± 3)	(± 7)	(± 5)	(± 81)	(± 34)	(± 3)
keine ACLD	**ACLD (3) (n=24)**	84	10	39	57	126	82	238
		(± 17)	(± 7)	(± 31)	(± 30)	(±256)	(± 45)	(± 89)
	Keine ACLD (4) (n=149)	82	10	39	75	95	76	248
		(± 15)	(± 23)	(±30)	(±74)	(±271)	(± 59)	(± 62)

In der statistischen Auswertung konnte die Gruppe 2 aufgrund einer zu geringen Gruppenpower nicht berücksichtigt werden. Im Weiteren zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den yGT-Werten der Gruppe 1 und 4; ebenfalls signifi-

kant höher war der AP-Wert in der Gruppe 1 gegenüber der Gruppen 3 und 4. Die Thrombozytenzahl war in der Gruppe 1 zwar signifikant niedriger als in der Gruppe 4, doch weiterhin im Normbereich.

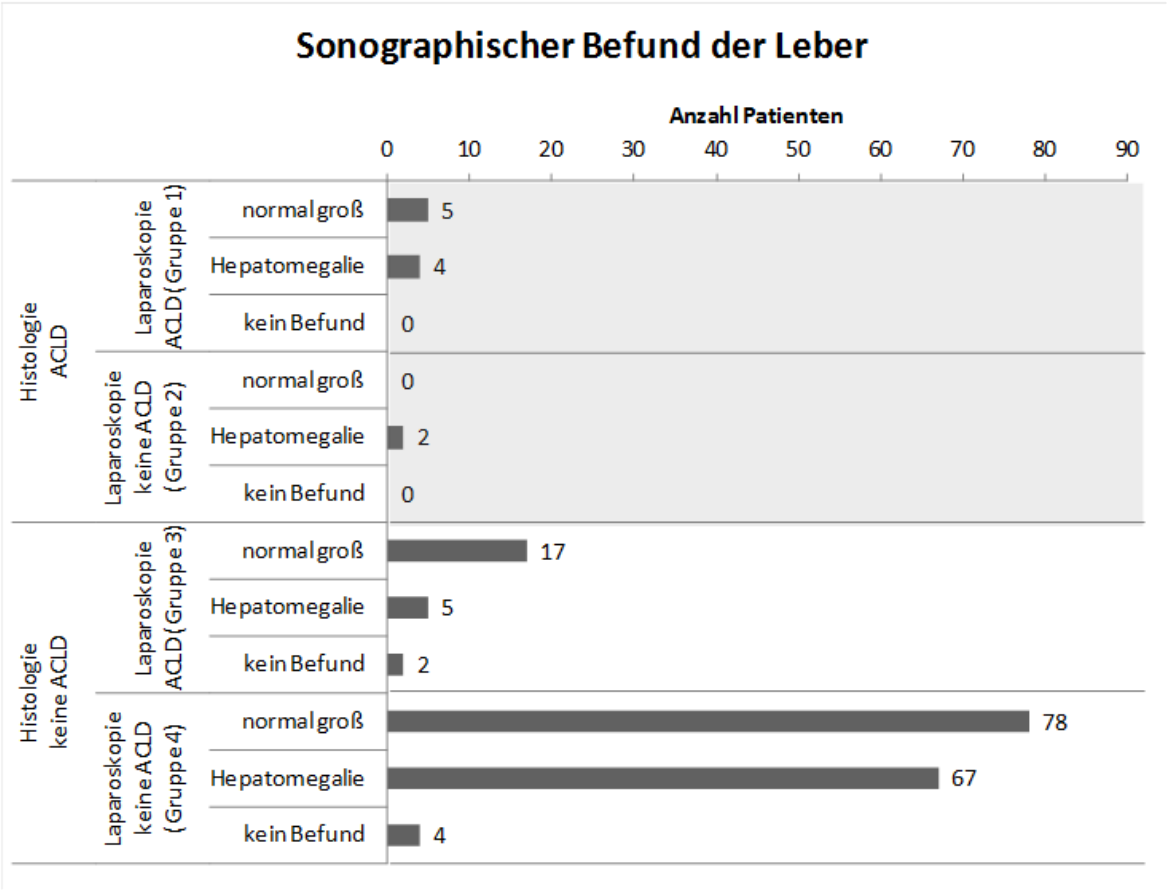


Abbildung 10: Lebergröße in der Sonographie bei Patienten mit Fettleber

Die sonographisch ermittelte Lebergröße ist bei 4 Patientenkollektiven dargestellt: 1. Fortgeschrittene chronische Lebererkrankung („advanced chronic liver disease“ (ACLD)) übereinstimmend in Mini-Laparoskopie (ML) und Histologie; 2. ACLD in Histologie / keine ACLD (nicht fortgeschrittene chronische Lebererkrankung (keine „advanced chronic liver disease“)) in ML; 3 ACLD in ML / keine ACLD in Histologie; 4. Übereinstimmend keine ACLD in ML / keine ACLD in Histologie (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

Bei der sonographischen Untersuchung der Lebergröße wurden die aufgezeigten Befunde erhoben:

Tabelle 15: Assoziation zwischen der Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung und der Lebergröße bei Patienten mit Fettleber

In dieser Tabelle sieht man die statistische Auswertung der Assoziation zwischen der Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung („advanced chronic liver disease“ (ACLD)) kombiniert mittels makroskopischer (Mini-Laparoskopie (ML)) und histologischer Beurteilung und der Lebergröße in der korrespondierenden Ultraschalluntersuchung bei Patienten mit Fettleber (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

	ACLD	Keine ACLD	Gesamt
Leber vergrößert	11	67	**78**
Leber normal groß	22	78	**100**
Gesamt	**33**	**145**	**178**

Im Chi-Quadrat-Tests ergab sich keine statistisch signifikante Assoziation der Lebervergrößerung mit Vorliegen einer ACLD (p = 0,179; Chi-Quadrat – Wert 1,810).

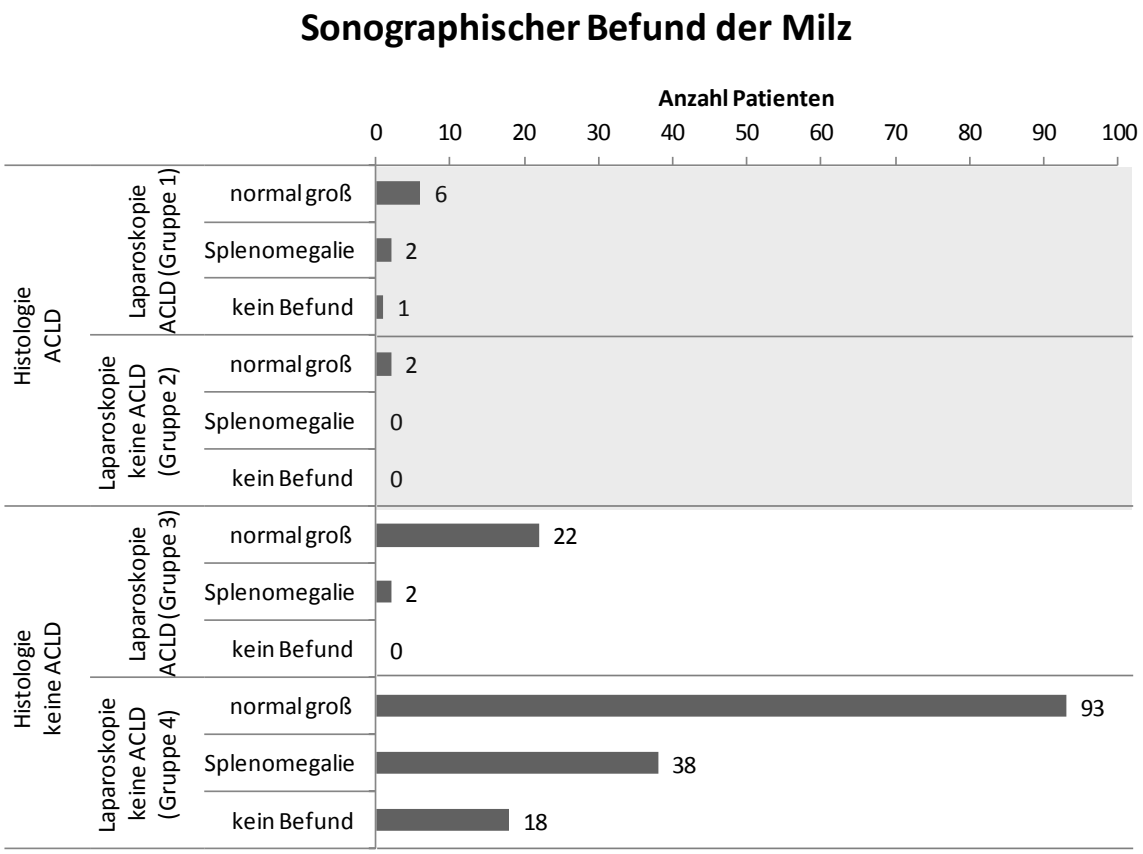


Abbildung 11: Milzgröße in der Sonographie bei Patienten mit Fettleber

Die sonographisch erhobene Milzgröße ist bei 4 Patientenkollektiven dargestellt: 1. Fortgeschrittene chronische Lebererkrankung („advanced chronic liver disease“ (ACLD)) übereinstimmend in Mini-Laparoskopie (ML) und Histologie; 2. ACLD in Histologie / keine ACLD (nicht fortgeschrittene chronische Lebererkrankung (keine „advanced chronic liver disease“)) in ML; 3 ACLD in ML / keine ACLD in Histologie; 4. Übereinstimmend keine ACLD in ML / keine ACLD in Histologie (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

Bei der sonographischen Untersuchung der Milzgröße wurden die aufgezeigten Befunde erhoben:

Tabelle 16: Assoziation zwischen der Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung und der Milzgröße bei Patienten mit Fettleber

In dieser Tabelle sieht man die statistische Auswertung der Assoziation zwischen der Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung („advanced chronic liver disease“ (ACLD)) kombiniert mittels Makroskopischer (Mini-Laparoskopie (ML)) und histologischer Beurteilung und der Milzgröße in der korrespondierenden Ultraschalluntersuchung bei Patienten mit Fettleber (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

	ACLD	Keine ACLD	Gesamt
Milz vergrößert	4	38	**42**
Milz normal groß	30	93	**123**
Gesamt	**34**	**131**	**165**

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Splenomegalie und Vorliegen einer ACLD in einer oder beiden Untersuchungsmodalitäten ist eine statistische Auswertung einer möglichen Assoziation zwischen der Milzgröße und der Diagnose einer ACLD nicht möglich.

3.5.2. Gruppe der Patienten mit autoimmun- cholestatischen Hepatitiden

Für das Gesamtkollektiv der autoimmun-cholestatischen Hepatitiden wurden die Medianwerte der laborchemischen Parameter (Tabelle 17) sowie die sonographisch ermittelten Leber- und Milzgröße hinsichtlich des Fibrosestadiums erfasst und im Folgenden (Abbildung 12 und 13) dargestellt.

Tabelle 17: Laborparameter bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH)

Die Laborparameter wurden bei 4 Patientenkollektiven untersucht: 1. Fortgeschrittene chronische Lebererkrankung („advanced chronic liver disease“ (ACLD)) übereinstimmend in Mini-Laparoskopie (ML) und Histologie; 2. ACLD in Histologie / keine ACLD (nicht fortgeschrittene chronische Lebererkrankung (keine „advanced chronic liver disease“)) in ML. ACLD in ML / keine ACLD in Histologie; 4. Übereinstimmend keine ACLD in ML / keine ACLD in Histologie. Werte dargestellt als Medianwerte ± SD (Standardabweichung) (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

		Laborchemische Parameter						
Histologie	**ML**	**Kreatinin**	**Bilirubin**	**Aspartat Aminotransferase (AST)**	**Alanin-Aminotransferase (ALT)**	**Gamma-Glutamyltransferase (yGT)**	**Alkalische Phosphatase (AP)**	**Thrombozyten**
ACLD	**ACLD (1) (n=21)**	66 (± 16)	13 (± 117)	51 (± 69)	55 (± 67)	132 (± 138)	117 (± 187)	191 (± 104)
	Keine ACLD (2) (n=1)	58 (± 0)	5 (± 0)	53 (± 0)	79 (± 0)	77 (± 0)	128 (± 0)	176 (± 0)
keine ACLD	**ACLD (3) (n=34)**	69 (± 18)	9 (± 47)	51 (± 254)	72 (± 490)	216 (± 310)	153 (± 84)	249 (± 79)
	Keine ACLD (4) (n=79)	74 (± 70)	11 (± 35)	41 (± 264)	68 (± 446)	112 (± 463)	118 (± 364)	262 (± 69)

In der statistischen Auswertung konnte die Gruppe 2 aufgrund einer zu geringen Gruppenpower nicht berücksichtigt werden. Im Weiteren zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den yGT -Werten der Gruppe 1 und 3; ebenfalls signifikant höher war der AP-Wert in der Gruppe 1 gegenüber Gruppen 3. Die Thrombozytenzahl war in der Gruppe 1 zwar signifikant niedriger als in den Gruppen 3 und 4, doch weiterhin im Normbereich.

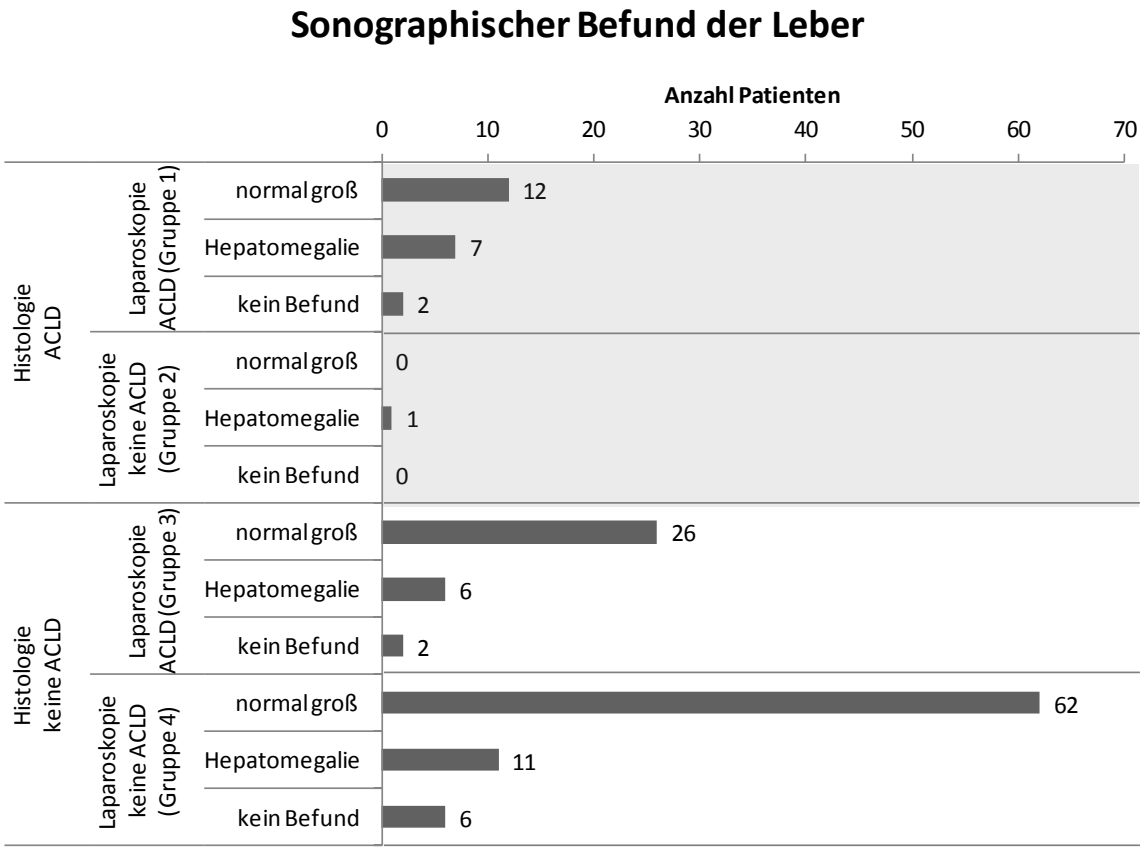


Abbildung 12: Lebergröße in der Sonographie bei Patienten mit Autoimmuncholestatischen Hepatitiden (AICH)

Die sonographisch ermittelte Lebergröße ist bei 4 Patientenkollektiven dargestellt: 1. Fortgeschrittene chronische Lebererkrankung („advanced chronic liver disease“ (ACLD)) übereinstimmend in Mini-Laparoskopie (ML) und Histologie; 2. ACLD in Histologie / keine ACLD (nicht fortgeschrittene chronische Lebererkrankung (keine „advanced chronic liver disease“)) in ML; 3 ACLD in ML / keine ACLD in Histologie; 4. Übereinstimmend keine ACLD in ML / keine ACLD in Histologie (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

Bei der sonographischen Untersuchung der Lebergröße wurden die aufgezeigten Befunde erhoben:

Tabelle 18: Assoziation zwischen der Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung und der Lebergröße bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH)

In dieser Tabelle sieht man die statistische Auswertung der Assoziation zwischen der Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung („advanced chronic liver disease“ (ACLD)) kombiniert mittels makroskopischer (Mini-Laparoskopie (ML)) und histologischer Beurteilung und der Lebergröße in der korrespondierenden Ultraschalluntersuchung bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH) (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

	ACLD	Keine ACLD	Gesamt
Leber vergrößert	14	11	**25**
Leber normal groß	38	62	**100**
Gesamt	**52**	**73**	**125**

Die Durchführung des Chi-Quadrat-Tests ergab keine statistisch signifikante Assoziation der Lebervergrößerung mit Vorliegen der ACLD (p = 0,102; Chi-Quadrat-Wert 2,667).

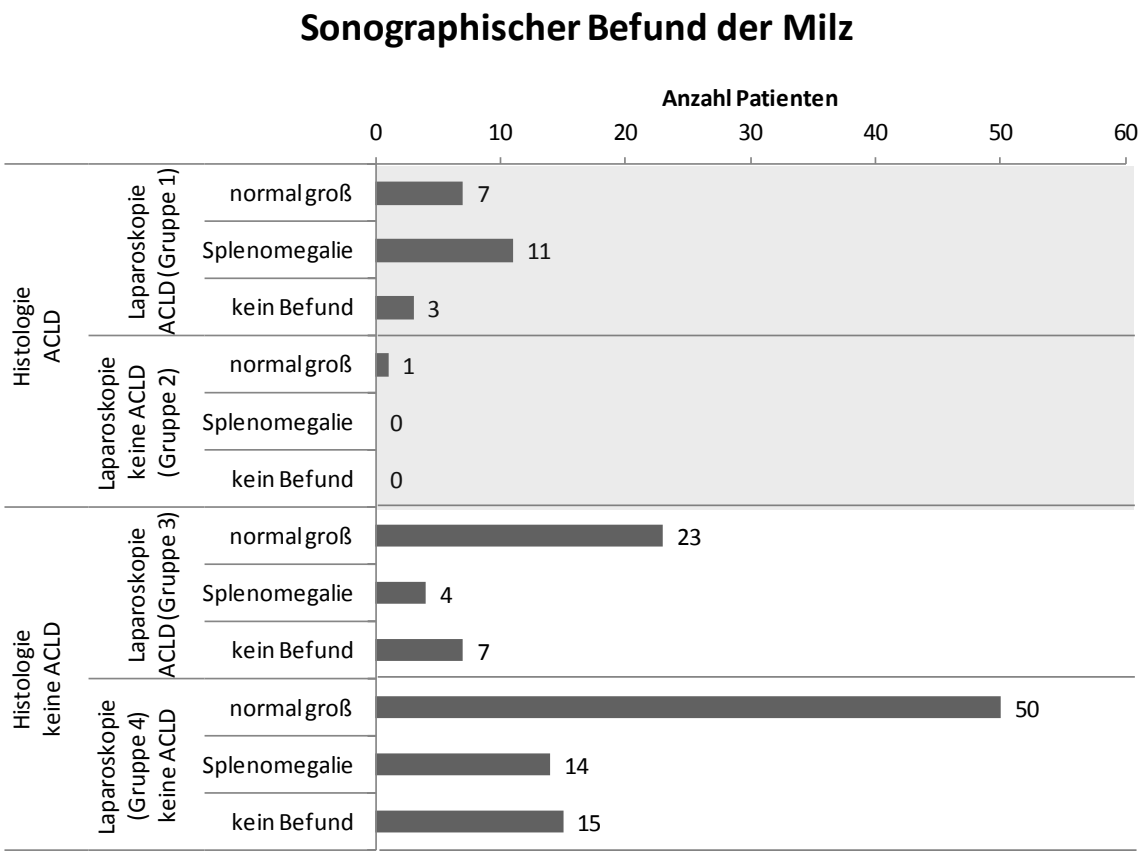


Abbildung 13: Milzgröße in der Sonographie bei Patienten mit Autoimmuncholestatischen Hepatitiden (AICH)

Die sonographisch erhobene Milzgröße ist bei 4 Patientenkollektiven dargestellt: 1. Fortgeschrittene chronische Lebererkrankung („advanced chronic liver disease“ (ACLD)) übereinstimmend in Mini-Laparoskopie (ML) und Histologie; 2. ACLD in Histologie / keine ACLD (nicht fortgeschrittene chronische Lebererkrankung (keine „advanced chronic liver disease“)) in ML; 3 ACLD in ML / keine ACLD in Histologie; 4. Übereinstimmend keine ACLD in ML / keine ACLD in Histologie (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

Bei der sonographischen Untersuchung der Milzgröße wurden die aufgezeigten Befunde erhoben:

Tabelle 19: Assoziation zwischen der Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung und der Milzgröße bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH)

In dieser Tabelle sieht man die statistische Auswertung der Assoziation zwischen der Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung („advanced chronic liver disease“ (ACLD)) kombiniert mittels Makroskopischer (Mini-Laparoskopie (ML)) und histologischer Beurteilung und der Milzgröße in der korrespondierenden Ultraschalluntersuchung bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH) (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

	ACLD	Keine ACLD	Gesamt
Milz vergrößert	15	14	**29**
Milz normal groß	31	50	**81**
Gesamt	**46**	**64**	**110**

Der Chi- Quadrat-Test ergab keine statistisch signifikante Assoziation der Milzvergrößerung mit Vorliegen einer ACLD (p=0,208, Chi-Quadrat-Wert 1,588).

3.5.3. Rolle der untersuchten Faktoren in der Prädiktion des ACLD-Status bei Fettlebererkrankung und AICH in Abhängigkeit von der eingesetzten Untersuchung (Laparoskopie/Histologie)

Mittels univarianter Analyse sollte evaluiert werden, welcher der bestimmten Faktoren bei den untersuchten Fettleberpatienten einen prädiktiven Charakter bzgl. des ACLD-Status in Abhängigkeit von der eingesetzten Untersuchung (Histologie oder Mini-Laparoskopie) besitzt (Tabelle 20). Hier konnte beim Einsatz der histologischen Untersuchung alleine zwar eine signifikante Assoziation zwischen dem Vorliegen des ACLD-Status und dem Alter, den yGT - und Thrombozyten-Werten festgestellt werden. Der prädiktive Charakter dieser Signifikanz ist jedoch bei den berechneten OR-Werten gering (Tabelle 20). Beim Einsatz der Mini-Laparoskopie konnte eine signifikante Assoziation zwischen dem ACLD-Status und dem Alter, den ALT-, yGT -, INR- und Thrombozytenwerten gezeigt werden - doch auch hier haben die OR-Werte geringen prädiktiven Charakter. Zusammenfassend besitzen die Mini-Laparoskopie und die histologische Beurteilung bzgl. des ACLD-Status bei der Fettlebererkrankung nahezu identisches Profil aus prädiktiven Faktoren.

Tabelle 20: Prädiktoren für die Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung bei Patienten mit Fettleber

Hier werden die Ergebnisse der Univarianten Analyse der untersuchten Prädiktoren für die Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung („advanced chronic liver disease“ (ACLD)) bei Patienten mit Fettlebererkrankung in Abhängigkeit von der eingesetzten Untersuchung (histologische Beurteilung vs. korrespondierende minilaparoskopische Beurteilung (ML)) dargestellt (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

	ACLD-Histologie		ACLD-ML	
	p-Wert	**OR (95%CI)**	**p-Wert**	**OR (95%CI)**
Kreatinin	0,293	0,98 (0,941-1,019)	0,921	1,00 (0,976-1,027)
Bilirubin	0,341	0,96 (0,859-1,066)	0,617	0,99 (0,964-1,024)
Aspartat-Amino-transferase (AST)	0,108	1,01 (0,999-1,026)	0,205	1,00 (0,996-1,018)
Alanin-Amino-transferase (ALT)	0,208	0,99 (0,975-1,007)	0,003	0,99 (0,975-0,997)
Gamma Glutamyl-transferase (yGT)	0,015	1,00 (0,999-1,002)	0,034	1,00 (0,999-1,002)
Alkalische Phos-phatase (AP)	0,101	1,01 (1,000-1,013)	0,218	1,00 (0,998-1,009)
International Normalized Ratio (INR)	0,076	1,32 (1,002-1,751)	0,039	1,29 (1,008-1,668)
Thrombozyten	0,002	0,99 (0,977-0,995)	0,033	0,99 (0,989-0,999)

In der AICH-Gruppe sollte ebenfalls evaluiert werden, welcher der bestimmten Faktoren bei den untersuchten Patienten einen prädiktiven Charakter bzgl. des ACLD-Status in Abhängigkeit von der eingesetzten Untersuchung (Histologie oder Mini-Laparoskopie) besitzt (Tabelle 21). Hier konnte beim Einsatz der histologischen Untersuchung alleine zwar eine signifikante Assoziation zwischen dem Vorliegen des ACLD-Status und den Bilirubin-, INR und Thrombozyten-Werten festgestellt werden. Nur die Assoziation zwischen dem INR-Wert und dem ACLD-

Status in der histologischen Untersuchung besitzt einen hohen prädiktiven Wert, nicht jedoch der für Thrombozyten-Zahl oder Bilirubin (Tabelle 21). Beim Einsatz der Mini-Laparoskopie konnte eine signifikante Assoziation zwischen dem ACLD-Status und dem Alter, den INR und Thrombozyten-Zahlen gezeigt werden – auch hier zeigte sich nur der Zusammenhang zwischen dem ACLD-Status und INR-Werten hoch prädiktiv. Abschließend besitzen die Mini-Laparoskopie und die histologische Beurteilung bzgl. des ACLD-Status bei den autoimmun-cholestatischen Hepatopathien ein nahezu identisches Profil aus prädiktiven Faktoren – hier stechen besonders die INR-Werte mit hohem OR hervor.

Tabelle 21: Prädiktoren für die Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH)

Hier werden die Ergebnisse der Univarianten Analyse der untersuchten Prädiktoren für die Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung („advanced chronic liver disease“ (ACLD)) bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden in Abhängigkeit von der eingesetzten Untersuchung (histologische Beurteilung vs. korrespondierende minilaparoskopische Beurteilung (ML)) dargestellt (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

	ACLD-Histologie		ACLD-ML	
	p-Wert	OR (95%CI)	p-Wert	OR (95%CI)
Kreatinin	0,284	0,98 (0,944-1,017)	0,316	0,99 (0,973-1,009)
Bilirubin	0,043	1,01 (1,000-1,014)	0,161	1,01 (0,999-1,013)
Aspartat-Aminotransferase (AST)	0,410	0,99 (0,996-1,002)	0,685	0,99 (0,998-1,001)
Alanin-Amino-transferase (ALT)	0,229	0,99 (0,992-1,002)	0,358	0,99 (0,999-1,001)
Gamma-Glutamyl-transferase (yGT)	0,222	0,99 (0,996-1,001)	0,727	1,00 (0,999-1,001)
Alkalische Phos-phatase (AP)	0,947	1,00 (0,999-1,002)	0,657	0,99 (0,998-1,001)
International Normalized Ratio (INR)	0,0002	12759 (84-1927845)	0,006	192,7 (4,600-7986)
Thrombozyten	0,004	0,99 (0,984-0,997)	0,06	0,99 (0,991-1,000)

3.6. Wertigkeit der makroskopischen Beurteilung (Xanthographie) zur Einschätzung des Verfettungsgrades der Leber

Der Verfettungsgrad der Leber wurde histologisch durch Bestimmung des prozentualen Anteils verfetteter Hepatozyten festgelegt (s. 2.1.6.). Der sonographische

bzw. der xanthographische ML-Befund wurden mit der Histologie (Goldstandard) verglichen und für jedes Verfahren die Sensitivität und Spezifität ermittelt. Bei 212 Patienten mit nicht-viralen Hepatopathien konnten die Ergebnisse aller drei Untersuchungsmodalitäten bzgl. der Leberverfettung ausgewertet werden.

Tabelle 22: Korrelation der Xanthographie der Leber mit dem histologisch festgelegten Verfettungsgrad der Leber

In der folgenden Tabelle wird die Korrelation der unterschiedlichen Verfettungsgrade (histologisch diagnostiziert) mit dem Status der Xantographie der Leber im Rahmen der Mini-Laparoskopie (ML) dargestellt (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

Xanthographie	Histologische Beurteilung des Verfettungsgrades der Hepatozyten			
	Grad 0 (<5%) (n=72)	Grad 1 (<33%) (n=73)	Grad 2 (<66%) (n=46)	Grad 3 (>66%) (n=21)
Negativ (n=78)	32	29	12	5
Positiv (n=134)	40	44	34	16

Tabelle 23: Sonographische Beurteilung der Leberverfettung bei nicht-viralen Hepatopathien im Vergleich zur Histologie

In der folgenden Tabelle wird die Korrelation der unterschiedlichen Verfettungsgrade (histologisch diagnostiziert) mit dem Grad der Steatose der Leber (sonographisch) dargestellt (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

Sonographische Beurteilung der Leberverfettung (Steatosis hepatis)	Histologische Beurteilung des Verfettungsgrades der Hepatozyten			
	Grad 0 (<5%) (n=72)	Grad 1 (<33%) (n=73)	Grad 2 (<66%) (n=46)	Grad 3 (>66%) (n=21)
Grad 0 (n=73)	47	21	2	3
Grad I (n=52)	21	25	6	0
Grad II (n=86)	4	27	38	17
Grad III (n=1)	0	0	0	1

Die Sensitivität der Sonographie zum Nachweis einer normalen Leber bzw. Ausschluss einer Verfettung (histologischer Verfettungsgrad 0) liegt bei 65,3%, die

Spezifität bei 81,4%, der positive prädiktive Wert bei 64,4% und der negative prädiktive Wert bei 82%.

Die Sensitivität der Sonographie in der Diagnostik einer Steatosis Grad I bei histologischem Verfettungsgrad 1 liegt bei 34,2%, die Spezifität bei 80,6%, der positive prädiktive Wert bei 48,1% und der negative prädiktive Wert bei 70%.
Die Sensitivität der Sonographie in der Diagnostik einer Steatosis Grad II bei histologischem Verfettungsgrad 2 liegt bei 82,6%, die Spezifität bei 71,1%, der positive prädiktive Wert bei 44,1% und der negative prädiktive Wert bei 93,7%.

Lediglich ein Patient hatte histologisch einen Verfettungsgrad 3. Er wurde auch sonographisch korrekt als Verfettungsgrad 3 klassifiziert.

Bei der Ermittlung der Sensitivität/Spezifität der laparoskopisch-makroskopischen Beurteilung der Leber bezogen auf die histopathologische Aussage bzgl. des Verfettungsgrades der Leber ergaben sich folgende Befunde:

Die Sensitivität der positiven Xanthographie zur Erkennung des histologischen Verfettungsgrades ≥1 betrug 67,1%, die Spezifität 44,4%. Der positive prädiktive Wert lag bei 70,1%, der negative prädiktive Wert bei 41%.

Die Sensitivität der positiven Xanthographie zur Erkennung des histologischen Verfettungsgrades ≥2 betrug 74,6%, die Spezifität 42,1%. Der positive prädiktive Wert lag bei 37,3%, der negative prädiktive Wert bei 78,2%.

Die Sensitivität der positiven Xanthographie zur Erkennung des histologischen Verfettungsgrades 3 betrug 76,2%, die Spezifität 38,2%. Der positive prädiktive Wert lag bei 11,9%, der negative prädiktive Wert bei 93,6%.

Die Korrelation zwischen Histologie und ML war signifikant (r-Koeffizient 0,1524, p=0,0269). Zwischen sonographischem Befund und der Histologie ergab sich eine hochsignifikante Korrelation (r-Koeffizient 0,6147, p<0,0001).

3.7. Komplikationen der Mini- Laparoskopie

Die im Rahmen der laparoskopischen Untersuchung aufgetretenen Komplikationen sind in Tabelle 24 aufgelistet.

Tabelle 24: Komplikationen der laparoskopischen Untersuchung

In der Tabelle werden die im Rahmen der minilaparoskopischen Untersuchung aufgetretenen Komplikationen erfasst mit den jeweiligen Daten der betroffenen Patienten (Universitätsklinikum Ulm, 2004-2011).

		Patient 1	Patient 2	Patient 3
Patientendaten	**Alter**	27	43	65
	Geschlecht	weiblich	männlich	weiblich
	Body-Mass-Index (BMI)	27	25	28
	Aspartat-Aminotransferase (AST)	31	1399	17
	Alanin-Aminotransferase (ALT)	81	2138	24
	Gamma-Glutamyltransferase (yGT)	232	278	66
	Alkalische Phosphatase (AP)	85	148	73
	International Normalized Ratio (INR)	1	1	1
	Thrombozyten	288	297	361
Diagnose	**Diagnose**	Fettleber	Autoimmunhepatitis	Fettleber
	Art	leichte Nachblutung aus Stichkanal, Bauchdecke	leichte Nachblutung aus Stichkanal, Bauchdecke	Blutdruckabfall

Drei Komplikationen wurden über den-Beobachtungszeitraum (2004-2011) erfasst, zwei betrafen Patienten mit Fettlebererkrankung, eine Patientin hatte eine auto-immun-cholestatische Hepatitis.

Erkennbare Risiken wie hepatische Gerinnungsstörungen, Thrombozytopenie, Adipositas, hohes Patientenalter oder Zirrhose lagen in keinem der drei Fälle vor.

4. Diskussion

Die Behandlung der viralen Hepatitiden stellte in den letzten Jahrzehnten in hepatologischen Schwerpunktpraxen und Spezialambulanzen aufgrund innovativer und kurativer Therapiekonzepte einen Behandlungsschwerpunkt dar. Inzwischen ist die kurative medikamentöse Behandlung der viralen Hepatitiden weitgehend standardisiert und in den letzten Jahren sind aufgrund steigender Inzidenz, aber auch neuer klinischer Erkenntnisse, vermehrt die nicht-viralen, autoimmun-cholestatischen Hepatopathien und die „Nicht-alkoholbedingte Fettlebererkrankung“ (NAFLD) in den klinischen und wissenschaftlichen Fokus gerückt. Insbesondere die verschiedenen Formen der Fettleber finden aufgrund ihrer endemisch steigenden Inzidenz und ihrer klinischen und prognostischen Relevanz vermehrtes Interesse.

Es ist bekannt, dass prognosebestimmende Komplikationen dieser Erkrankungen, die Zirrhose und die HCC-Entstehung, mit der Fibroseprogression korrelieren. Die genaue Erfassung des Fibrosestadiums stellt deshalb einen wichtigen diagnostischen Schritt dar. Der zentrale Stellenwert der minilaparoskopischen Beurteilung des Fibrosestadiums der Leber wurde bereits in einigen wenigen Arbeiten evaluiert. Die Datenmenge bzgl. der Fettlebererkrankung und der nicht-viralen, autoimmun-cholestatischen Erkrankungen ist allerdings gering. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die routinemäßige Durchführung einer minilaparoskopischen Untersuchung mit einer gezielten Leberbiopsie nur wenigen, meist universitären Zentren vorbehalten. Umso wichtiger erscheint uns die Evaluation unserer bei der ML gewonnenen Daten bzgl. der Diagnosestellung einer fortgeschrittenen/nicht-fortgeschrittenen Leberschädigung für das Patientenkollektiv mit nicht-viralen Hepatopathien. Im Weiteren sollten die vorliegenden Daten ausgewertet werden, um den Stellenwert der Xantographie, der makroskopischen Beurteilung des Leberverfettungsgrades, als einen weiteren Parameter in der Fettleberdiagnostik zu evaluieren.

Die wesentlichen Diskussionspunkte stellten folgende Überlegungen dar:

1. Ist das von uns untersuchte Kollektiv repräsentativ für die Untersuchung der folgenden Fragen?

2. Die Evaluation der Sensitivität in der Diagnostik der Fibrose/Zirrhose durch Histologie allein und durch die Kombination der Histologie und Mini-Laparoskopie bei der klinisch häufigen Fettleber und den autoimmun-cholestatischen Lebererkrankungen, unter denen AIH, PBC und PSC subsummiert werden.

3. Die Evaluation des Stellenwerts der Xantographie zur besseren makroskopischen Diagnose einer Fettlebererkrankung und Vergleich der diagnostischen Genauigkeit der Xanthographie mit der Sonographie.

4. Die Erfassung des Komplikationsprofils der Mini-Laparoskopie bei den Patienten mit nicht-viraler Hepatopathie.

Aus den in der Studie erhobenen Daten konnten zusätzlich Aussagen zur Wertigkeit der Sonographie in der Diagnostik der Leberverfettung im Vergleich zur Histologie und zur Minilaparoskopie gewonnen werden.

In den folgenden Abschnitten werden zunächst die Charakteristika der untersuchten Patientenpopulation diskutiert.

4.1. Epidemiologie

4.1.1. Patienten mit einer Fettlebererkrankung

Die Fettlebererkrankung stellt zum jetzigen Zeitpunkt weltweit mittlerweile die am häufigsten diagnostizierte Ursache einer chronischen Lebererkrankung dar [79]. Nach der aktuellen Studienlage sind dabei mehr Männer als Frauen betroffen [46]. Übereinstimmend damit zeigte sich in dem von uns untersuchten Kollektiv der Patienten mit Fettlebererkrankung der männliche Anteil überwiegend mit 61%. Das lässt sich zum Teil damit erklären, dass auch im Gesamtkollektiv der nicht-viralen Hepatopathien (n=319) prozentual mehr Männer als Frauen übergewichtig waren.

Es stellt sich die Frage, warum bei der hohen Prävalenz der Fettleber in der Gesamtbevölkerung (>20%) und bei dem hohen prozentualen Anteil der Fettleber an allen chronischen Lebererkrankungen (bis zu 75%) in unserem Kollektiv - 894 Patienten mit indizierter ML – lediglich in 184 Fällen, also etwa in 20,6 % eine Fettleber diagnostiziert wurde.

Die erste Erklärung ist, dass in der Hochschulambulanz in der Regel Patienten zur Klärung erhöhter Leberwerte vorgestellt werden, viele Patienten mit Fettleber jedoch normale Leberwerte aufweisen und so bereits hausärztlich „hepatisch unauffällig“ bleiben [42]. Einen weiteren Faktor stellt der Selektion-Bias dar, welchem die in der universitären Leberspezialsprechstunde vorgestellten Patienten unterliegen. Er führt dazu, dass sich die prozentuale Verteilung chronischer Lebererkrankungen in der Spezialsprechstunde und in der Bevölkerung deutlich voneinander unterscheiden [26]. Die Diagnose „Fettleber“ ist für zuweisende Ärzte, die das Ess-, Trink- und Sozialverhalten, die genetische Disposition und die Anamnese ihrer Patienten gut kennen, relativ einfach zu stellen. Weiterführende Diagnostik wird sich in den meisten Fällen auf eine qualifizierte Sonographie und laborchemische Ausschlussdiagnostik beschränken. Der Bedarf an konsiliarischer ärztlicher Unterstützung durch eine Leber-Spezialambulanz oder gar zur minimal invasiven ML wird nur in Ausnahmefällen und allenfalls in den Fällen bestehen, bei denen deutlich pathologische Laborwerte, wie bei der NASH, vorliegen.

Ein weiterer Faktor dürfte das Zuweisungsverhalten und damit die Selektionierung der Patienten sein, bedingt durch den klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkt der universitären Medizin. In den Jahren 2004 bis 2011 wurden insbesondere Studienteilnehmer mit Virushepatitis für die neuen antiviralen Therapieschemata rekrutiert. Das erklärt, dass die viralen Hepatitiden mit 468 Fällen mehr als die Hälfte der ML-Patienten (n=894) ausmachen und im Gesamtkollektiv überrepräsentiert sind.

4.1.2. Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden

Die Autoimmunhepatitis (AIH) machte mit 73 Fällen mehr als die Hälfte der Patienten unter den autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (n=135) aus. Nach Ngu und Boberg stellt die AIH mit einer Prävalenz von 16-18/100 000 Einwohnern in Europa eine relativ seltene Lebererkrankung dar [7, 47]. Dass bei einer geringen jährlichen Inzidenz von lediglich 2:100.000 im 7-jährigen Zeitraum der hier vorgestellten Studie pro Jahr mehr als 10 Fälle einer AIH mittels ML diagnostiziert wurden, könnte neben dem Selektions-Bias für ein sehr großes überregionales Einzugsgebiet der universitären Leberspezialsprechstunde Ulm sprechen, oder aber dafür, dass die Inzidenz der Erkrankung höher ist als in der verfügbaren Literatur berich-

tet [37]. Nicht auszuschließen ist, dass es in den letzten Jahren, analog zur PSC, bei der eine Zunahme der Inzidenz um mehr als 35% in 10 Jahren beschrieben worden ist, ebenfalls zu einer Zunahme der AIH-Inzidenz gekommen ist [34]. Epidemiologisch könnte einiges für diese Annahme sprechen zumal pathophysiologisch angenommen wird, dass die Auslösung der Erkrankung auf der Basis einer genetischen Disposition durch Umweltnoxen getriggert werden kann [5, 51, 55, 71].

Bei der Betrachtung der Alters- und Geschlechtsverteilung zeigten sich in der AICH-Gruppe weitestgehend Daten übereinstimmend mit der aktuellen Studienlage: in der PBC-betroffenen Gruppe lag ein überwiegender Frauenanteil vor. Erwartungsgemäß war der Altersdurchschnitt im PBC-Kollektiv in etwa gleich dem in der AIH-Gruppe [25].

Entsprechend der aktuellen Datenlage war die PSC auch in unserer Studie unter den autoimmun-cholestatischen Hepatopathien mit 19 von 149 Fällen das kleinste Kollektiv. Im Unterschied zu AIH und PBC betrifft die PSC mit 62–70% Männer häufiger, was sich an dem hier vorgestellten, relativ kleinen Kollektiv (47%) allerdings nicht bestätigen lässt [38]. Das durchschnittliche Alter der PSC-Patienten lag mit 47Jahren - und in Übereinstimmung mit der Literatur – in etwa zwischen dem mittleren Alter der Patienten mit Fettleber (45,9 Jahre) und dem Durchschnittsalter der PBC-Patienten (50,6 Jahre) (Abbildung 6) [25].

Abschließend lässt sich festhalten, dass die epidemiologischen Charakteristika der unsererseits untersuchten Patienten mit nicht-viralen Hepatopathien zum Teil mit den publizierten Daten hierzu übereinstimmen, doch zum Teil auch erheblich davon abweichen. Der Selektions-Bias der universitären Hochschulambulanz ist sicherlich einer der hierfür wesentlich verantwortlichen Faktoren. Bei der Interpretation der im Weiteren präsentierten Daten muss dies entsprechend gewichtet und mitberücksichtigt werden.

4.1.3. Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index bewertet das Körpergewicht eines Menschen in Relation zur Körpergröße ohne die individuelle Zusammensetzung der Körpermasse in Fett und Muskulatur und die individuelle Verteilung des Fettgewebes zu berücksichti-

gen. Er wird von der WHO zur Klassifikation der Adipositas empfohlen und im klinischen Alltag und für epidemiologische Studien häufig genutzt [77]. Inwieweit er als Maßstab für das Sterblichkeitsrisiko, wie von Lebensversicherungsgesellschaften eingesetzt, oder zur Abschätzung von Krankheitsrisiken (Hypertonie, Herzinfarkt, Schlaganfall, Fettleber, Diabetes) tauglich ist, wird kontrovers beurteilt.

Es stellt sich die Frage, ob sich in unserem Kollektiv der Patienten mit einer Fettlebererkrankung ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung und dem BMI herstellen lässt.

Eine gewisse, jedoch nicht durchgängige Korrelation kann durch die erhobenen Daten nachgewiesen werden. Der mittlere BMI der Patienten mit einer Fettlebererkrankung lag bei 27,8 kg/m², bei den Patienten mit einer AICH lediglich bei 25,23 kg/m², und damit bei Patienten mit Fettlebererkrankung signifikant und erwartungsgemäß höher ($p<0,05$).

Allerdings ist die Korrelation zwischen BMI und Fettleber nach den von uns erhobenen Daten nicht sehr eng: Adipositas Grad III (BMI > 40 kg/m²) wurde in allen Patientengruppen, sowohl bei den Patienten mit Fettleber, als auch bei einem Patienten mit AIH beobachtet (Abbildung 7 und 8). Und immerhin hatte jeder vierte Patient mit NAFLD Normalgewicht. Ob bei den normalgewichtigen Patienten andere Indizes, die den BMI in der Erkennung von Gesundheitsrisiken zunehmend ersetzen, aussagekräftiger gewesen wären, lässt sich aus den retrospektiv erhobenen Daten nicht ermitteln. Schädliche Fettverteilung, wie die Zunahme des viszeralen Fettes wird durch diese Indizes - beispielsweise die „Waist-to-Height-Ratio“ oder den „Body-Shape-Index“ besser berücksichtigt [60]. Sie sind für die Abschätzung individueller Gesundheitsrisiken aussagekräftiger. Da in der hier präsentierten Studie die für diese Indizes erforderlichen Messwerte (Umfangmessung von Bauch und Hüfte) nicht erhoben wurden, müsste dieser Frage in einer anderen entsprechenden Untersuchung nachgegangen werden.

4.2. Korrelation der histologischen, laparoskopischen und sonographischen Daten

4.2.1. Mini- Laparoskopie im Vergleich zur Histologie

Die Inzidenz der NASH nimmt in der industriellen Welt aktuell rapide zu [74]. Mit Zunahme des Fibrosegrades steigt das Risiko für Komplikationen (Zirrhose, portale Hypertension, Leberinsuffizienz, hepatische Enzephalopathie, HCC) und die Prognose der Patienten verschlechtert sich. Dem korrekten Staging des Fibrosegrades kommt deshalb, wie auch bei allen chronischen Lebererkrankungen, große Bedeutung zu [20].

Die Leberhistologie gilt im Allgemeinen als Goldstandard für die Beurteilung des Stadiums und der Aktivität chronischer Lebererkrankungen, so auch der Steatose. Das Standardverfahren zur Biopsat-Gewinnung ist die perkutane, sonographisch gesteuerte Punktion. Der breite, regelmäßige und repetitive Einsatz der Biopsie im Verlauf chronischer Lebererkrankungen wird jedoch durch Kontraindikationen (Gerinnungsstörungen, unkooperativer Patient), eine Komplikationsrate von, je nach Studie, zwischen 0,09% und 2,3% und durch eine geringe Akzeptanz bei den Patienten und Untersuchern eingeschränkt. Nach Crawford et al. sollte die Leberstanze eine Länge von mindestens 1,5 cm haben, sowie einen Nachweis von 8-10 Portalfeldern umfassen [16]. Für die hier vorgestellte Studie muss kritisch ergänzt werden, dass sich keine sichere Aussage bzgl. der formalen Qualität der Leberhistologie machen lässt, da die Länge der Leberstanzen sowie die Anzahl der Biopsien, die bei unseren Patienten entnommen wurden, aus den Patientenakten einschließlich des Pathologiebefundes, nicht zu ermitteln waren.

Der Goldstandard, der für die Histologie postuliert wird, erfährt – abgesehen von der Biopsatgröße - durch den sog. „Sampling error“ weitere erhebliche Einschränkungen [18]. Ratziu et al. konnten 2005 zeigen, dass bei Patienten mit NAFLD/Fettleber die Histologie aus zwei, an unterschiedlichen Punktionsstellen gewonnenen Zylindern in bis zu 41% diskordante Befunde bzgl. des jeweiligen Fibrosestadiums und des Grades der Leberverfettung ergab. Durch die Beurteilung von zwei Biopsaten konnte in vielen Fällen ein „Under-staging“ hinsichtlich des Fibrosierungsgrades vermieden werden. Insbesondere der Nachweis einer

relevanten Fibrose in einer Fettleber gelang in 35% der Fälle nicht bei Bewertung eines einzelnen Biopsats und war ausschließlich bei Beurteilung von zwei Gewebeproben möglich [53].

Beachtet werden muss der Sampling error insbesondere bei regionaler Leberverfettung und bei fokal unterschiedlicher Ausprägung einer AIH und ganz besonders bei einer PSC und immer dann, wenn die Entwicklung einer Fibrosierung zonal ganz unterschiedlich verlaufen kann [18, 53, 54].

Eben an diesem Punkt zeigt der Einsatz der Mini-Laparoskopie mit makroskopischer Beurteilung der Leberoberfläche additiv zur Histologie besondere Relevanz: die Entnahme von zwei Biopsien und/oder die ganz gezielte Biopsie aus einem bei der Laparoskopie makroskopisch auffälligen Areal ist durch diese Untersuchung möglich [53]. Das trägt zur Reduzierung des Sampling error bei und aus diesem Grund wurde die Laparoskopie als Methode empfohlen, bei der die makroskopische Beurteilung der Leber mit gezielter Biopsie und Histologie kombiniert wird.

In Tabelle 12 ist dargestellt, dass bei 81% (149 von 184) der Patienten mit einer NAFLD in der Mini-Laparoskopie und Histologie übereinstimmend keine ACLD/Fibrose vorlag. Eine NAFLD- assoziierte ACLD wurde letztendlich bei 35 Patienten diagnostiziert. Lediglich in 9 Fällen war die Diagnose der ACLD in Histologie und ML konkordant. In 2 Fällen wurde die klinisch und prognostisch relevante Fibrose ausschließlich in der Histologie und in 24 ausschließlich mittels ML diagnostiziert.

In der vorliegenden Studie konnte somit bei den Patienten mit einer NAFLD gezeigt werden, dass 26 Patienten (=14,1%) ein „Under-Staging“ des eigentlichen Fibrosestadiums erfahren hätten, wäre nur eine der beiden Techniken zur Beurteilung des Vorliegens einer fortgeschrittenen Lebererkrankung eingesetzt worden. Bei 24 Patienten war die Aussage der Histopathologie allein nicht zuverlässig und wurde durch die ML korrigiert, wobei histologisch eine fortgeschrittene Lebererkrankung nicht erkannt worden wäre. Wenn man postuliert, dass der „Sampling error“ bei einer perkutanen „Blind-Punktion“ im Vergleich zu der hier als Maßstab zugrunde gelegten, gezielten, da visuell gesteuerten Punktion noch erheblicher wäre, kann davon ausgegangen werden, dass durch die ML ein „Under-Staging“ bzgl. einer ACLD in deutlich mehr als 14% der Fälle verhindert werden konnte.

Bei den 135 Patienten mit autoimmun-cholestatischen Hepatitiden lag letztendlich in 80 Fällen keine Fibrose und in 56 Fällen eine relevante Fibrose vor (vgl.

Tabelle 13). In 79 Fällen konnte übereinstimmend in der Histologie und in der ML keine Fibrose/ACLD nachgewiesen werden. Bei 21 Patienten (16,3%) (21 von 135) wurde übereinstimmend eine Fibrose/ACLD diagnostiziert. In einem Fall konnte die Fibrose ausschließlich histologisch diagnostiziert werden und in 13 Fällen wurde sie allein auf Grundlage der makroskopischen Beurteilung der Leber durch zwei erfahrene Endoskopeure im Rahmen der ML verifiziert. Das entspricht, bezogen auf die Gesamtzahl der Fibrosefälle von 55, immerhin 23,6%.

Es konnte gezeigt werden, dass durch die Nutzung nur einer der beiden Methoden 35 Patienten fehldiagnostiziert worden wären: In einem Viertel (35 von 135 ergibt 25,9%) der Fälle konnte eine Fibrose nur durch die Kombination von ML und Histologie erkannt werden. Würden die Ergebnisse der ML bzgl. der ACLD-Detektion unberücksichtigt bleiben, würden damit 34 von 135 Patienten mit AICH in ihrem Fibrosegrad nicht richtig zugeordnet werden. Wie oben bereits ausgeführt, dürfte der diagnostische Zugewinn durch die ML zum Nachweis einer relevanten Fibrosierung sogar noch höher veranschlagt werden. Es ist anzunehmen, dass die Ergebnisse der Histologie bei Blindpunktion ungünstiger und der „Korrekturfaktor“ durch die ML vice versa höher gewesen wären. In der hier vorliegenden Studie erfolgte die Punktion unter laparoskopischer Kontrolle aus einem auffälligen Leberareal. Dadurch wurde die Chance erhöht, einen für die Histologie repräsentativen Leberzylinder zu gewinnen. Einer der Faktoren, der dem Sampling error zugrunde liegt, konnte durch die visuell gesteuerte Punktion ausgeschaltet werden.

Es ist bekannt, dass die Aussagekraft der Leberbiopsie, wie auch der ML, von der Erfahrung des Untersuchers abhängt. Dieser Faktor spielt nach Nord et al. eine wesentliche Rolle und wurde in unserer Studie selbstredend berücksichtigt [49]. Die ML und die minilaparoskopisch assistierte Leberbiopsie erfolgten standardgemäß durch ein Team aus zwei Ärzten. Mindestens einer der Untersucher hatte jeweils mehr als 100 Mini-Laparoskopien durchgeführt, so dass ausreichende Expertise bei der Beurteilung des abdominalen Situs, der Leberoberfläche und bei der Gewinnung der Leberbiopsie gewährleistet war.

In einer Untersuchung aus dem Jahr 2007 konnte von Denzer et al. gezeigt werden, dass die zusätzliche makroskopische Beurteilung der Leber im Rahmen einer internistischen Laparoskopie – im Vergleich zur alleinigen Biopsie - die Diagnosestellung einer Leberzirrhose verbessert [18]. Aus unseren Daten konnte dieser Sachverhalt bezogen auf die nicht-viralen Hepatopathien re-evaluiert und bestätigt werden; 24 Patienten mit Fettlebererkrankung und 34 mit AICH wären in Bezug auf das Vorliegen einer ACLD/Fibrose durch die Ergebnisse der Histologie alleine in dem Schweregrad ihrer Erkrankung nicht richtig eingeordnet worden.

Anhand der hier diskutierten Daten kann belegt werden, dass die ML in allen Fällen Relevanz hat, in denen nicht bereits klinisch und laborchemisch das Vorliegen einer Zirrhose gesichert ist und es um den Nachweis einer mehr oder weniger ausgeprägten Fibrose geht. Die heute routinemäßig eingesetzte Elastographie (TE oder ARFI) der Leber zur Bestimmung des Fibrosestadiums war in den Jahren 2004 bis 2011, auf die sich die Auswertung unserer Daten bezieht, noch nicht etabliert. Eine prospektive Studie, in der die Ergebnisse der ML mit denen der elastographischen Verfahren verglichen werden, wäre für die künftige Methodeneinschätzung von großem Interesse. Insbesondere sollte dabei der Stellenwert der Mini-Laparoskopie bzgl. der Detektion der ACLD im kompensierten Stadium der Erkrankung gegenüber der nicht-invasiven Elastographie (ARFI) evaluiert werden.

4.2.2. Sonographische Befunde bei Patienten mit Fettleber und AICH

Zur Klärung der Frage ob und inwieweit Fibrose die Größe der Leber und der Milz bei Patienten mit Fettleber und autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH) beeinflusst, bzw. inwiefern die sonographische Größenbestimmung dieser Organe ein diagnostisches Verfahren zur Erkennung einer ACLD darstellt, wurden umfangreiche Daten der sonographischen Diagnostik ausgewertet. Geht man von der Annahme aus, dass eine Größenveränderung der Leber nicht nur durch Fettinfiltration sondern auch durch Fibrosierung des Organs bestimmt wird, ist der Vergleich von zwei Kollektiven von Interesse:

1. Patienten, bei denen ausschließlich eine Fettleber vorlag und mittels ML und Histologie eine Fibrosierung ausgeschlossen worden war (n=149) (Gruppe 4 in Abbildung 10).

2. Patienten mit Fettleber, bei denen histologisch und/oder in der ML eine zusätzliche Fibrose (ACLD) nachgewiesen werden konnte (n=35; auswertbar 33 Fälle) (Gruppe 1,2 und 3 in Abbildung 10)

Bei den 149 Patienten mit reiner Fettleber war die sonographisch gemessene Lebergröße in 78 Fällen und damit bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten normal und in 46,2% (n=67) pathologisch erhöht. Bestand zusätzlich eine Fibrose fand sich seltener und lediglich in einem Drittel der Fälle eine pathologische Organvergrößerung im sonographischen Befund. Es ergab sich keine statistisch signifikante Assoziation der Lebervergrößerung mit Vorliegen einer ACLD (p=0,179, Chi-Quadrat-Wert 1,810).

Die Fettinfiltration scheint somit der entscheidende Faktor zu sein, der zur sonographisch messbaren Lebervergrößerung führt. Eine zusätzliche Fibrose führt dagegen, nach den hier erhobenen Daten dazu, dass eine Leber trotz Fetteinlagerung weniger häufig an Größe zunimmt.

Die Assoziation zwischen der portalen Hypertension, bzw. der fortgeschrittenen Leberschädigung und der Splenomegalie ist bekannt und ausreichend untersucht [24].

Zur Bestimmung der Milzgröße ist die Sonographie das bildgebende Verfahren der Wahl. In dem von uns untersuchten Kollektiv der Fettleberpatienten zeigte sich bei der bereits vorliegenden ACLD in 88% (30 von 34) der Fälle keine Splenomegalie. Das kann als Indiz dafür gewertet werden, dass Fetteinlagerung und sogar eine zusätzliche Fibrose bei den von uns ausgewerteten Kollektiven nicht zu portaler Hypertension geführt haben. Eine statistische Auswertung einer möglichen Assoziation zwischen der Milzgröße und der Diagnose einer ACLD war aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Splenomegalie und Vorliegen einer ACLD in mindestens einer der beiden Untersuchungsmodalitäten nicht möglich (n=4).

Die sonographische Größenbestimmung von Leber und/oder Milz kann somit keinen Beitrag dazu leisten, Patienten mit einer Fettleber ohne und mit zusätzlicher ACLD zu differenzieren. Dazu wären ggf. andere sonographische Verfahren wie die Elastographie (transiente Elastometrie, ARFI-Methode) einzusetzen [1].

Bei der Evaluation der möglichen Assoziation der ACLD mit einer Hepato- und/oder Splenomegalie bei AICH- und Fettleberpatienten war in beiden Entitäten kein signifikanter Zusammenhang erkennbar.

Anhand der hier präsentierten Daten bzgl. der möglichen Assoziation zwischen den Größenveränderungen der Leber/der Milz und den fortgeschrittenen Fibrosegraden in nicht-viralen Hepatopathien zeigt sich zwar ein Trend, insbesondere bei autoimmun-cholestatisch bedingten Lebererkrankungen, zur Entwicklung einer Splenomegalie bei Vorliegen einer ACLD. Doch stellt sich dieser Zusammenhang in dem von uns untersuchten Kollektiv als nicht signifikant dar. Somit ist die Bestimmung der Milzgröße kein ausreichend guter Parameter zur Erkennung einer fortgeschrittenen Leberschädigung im kompensierten Stadium der Erkrankung.

4.2.3. Laborchemische Parameter als mögliche Prädiktoren für ACLD in Mini-Laparoskopie oder Histologie

Die Erhebung von laborchemischen Scores und Bestimmung einzelner laborchemischer Parameter stellt einen seit langem praktizierten Ansatz dar, eine fortgeschrittene Leberschädigung nicht-invasiv zu erkennen [43]. Die Durchführung der laborchemischen Untersuchungen im klinischen Alltag ist wenig zeitaufwändig, doch ist die Sensitivität und Spezifität unzureichend [29, 72]. Gemeinsam haben jedoch die dazu jeweils erfolgten Studien den Bezug der untersuchten laborchemischen Parameter auf den rein histologisch ermittelten Fibrosegrad. Analog wurde an unserem Patientenkollektiv untersucht, inwieweit einzelne laborchemische Parameter sowohl mit der histologischen als auch mit der bei der ML verifizierten ACLD/Fibrose korrelieren (Tabelle 20 und 21). Dabei sollte geklärt werden, ob Laborwerte einen Informationsgewinn zur Histologie ermöglichen.

Bei den Patienten mit Fettlebererkrankung konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen der ACLD in der histologischen Untersuchung und der yGT-Werterhöhung und der Thrombozytopenie (p=0,015 bzw. 0,002) festgestellt werden. Bei der minilaparoskopisch diagnostizierten ACLD bei Fettlebererkrankung wurde ergänzend auch bei ALT-und INR-Erhöhung eine signifikante Assoziation detektiert. Kritisch zu ergänzen ist, dass diese laborchemischen Veränderungen sehr schwach mit der ACLD assoziiert sind (OR 0,99 bis 1,29).

Auch bei AICH-Patienten zeigt lediglich der INR eine klinisch nutzbare Assoziation zum Vorliegen einer ACLD. Die übrigen Laborwerte zeigen eine so geringe Korrelation zur histologisch oder auch laparoskopisch nachgewiesenen Fibrose/ACLD, dass sie keinen erkennbaren diagnostischen Zugewinn liefern.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die laborchemischen Parameter zur Detektion der ACLD im kompensierten Stadium der Erkrankung wenig hilfreich sind. Histologie- und/oder ML bleiben, obgleich invasiv, zur Diagnosestellung der ACLD unverzichtbar.

4.3. Stellenwert der Xantographie zum Nachweis einer Fettleber und zur Beurteilung des Verfettungsgrades

Von Classen et al. wird mitgeteilt, dass die im Rahmen der ML durchgeführte und wenig zeitaufwändige Xanthographie („gelbe Schrift“) geeignet sei, eine Fettleber zu erkennen. Es wird zudem berichtet, dass mit der Methode auch Aussagen bezüglich des Verfettungsgrades gemacht werden könnten [13].

Beide Aussagen lassen sich durch die Daten unserer Studie nicht belegen (Tabelle 22).

Bei 212 Patienten konnte der xanthographische Befund mit dem histologisch festgestellten Verfettungsgrad der Leber verglichen werden. In 78 Fällen wurde in der Xantographie, die stets von zwei erfahrenen Untersuchern beurteilt wurde, keine Fettleber gesehen. Dieser Befund stimmte lediglich in 32 (41%) Fällen (Sensitivität 67,1%) mit dem Ergebnis der Histologie (Grad 0 –Verfettung) überein. Xanthographisch wurde sogar bei 5 Patienten mit Verfettung Grad 3, bei denen also mehr als 66% der Leberzellen verfettet waren, eine Fettleber ausgeschlossen. Umgekehrt wurde bei den 72 Patienten, bei denen histologisch keine Fettleber vorlag in 40 Fällen mittels Xanthographie ein falsch positiver Befund erhoben (Spezifität 44,4%).

Von den 140 Patienten mit Grad 1-3 Verfettung wurde 94-mal xanthographisch eine Fettleber erkannt. Der positive und negative prädiktive Wert liegen entsprechend bei 70%, bzw. 41%. Auch bei der Erkennung von höhergradiger Verfettung liefert die Xanthographie keine zufriedenstellenden Ergebnisse, wie bereits im Ab-

schnitt 3.6 dargestellt. So liegt die Sensitivität der positiven Xantographie zur Erkennung eines stark fortgeschrittenen histologischen Verfettungsgrades 3 bei gerade mal 76,2%. Und dies begleitet von der geringen Spezifität von 38,2%. Der positive prädiktive Wert liegt bei 11,9%, der negative prädiktive Wert bei 93,6%.

Daraus lässt sich folgern, dass die Aussagekraft der Xanthographie im Nachweis und Ausschluss einer Fettleber, gemessen am Goldstandard der Histologie, unzulänglich ist und die Ergebnisse auch mit steigendem Verfettungsgrad nicht besser werden. Eine Inter-Observer-Variabilität als Ursache für die schlechten Ergebnisse der Xantographie lässt sich ausschließen, da die Beurteilung in jedem Fall durch beide Untersucher erfolgte.

Die sonographische Untersuchung lieferte – korrelierend mit dem Goldstandard, der Histologie- bessere Ergebnisse bei der Beurteilung und Einstufung der Steatose der Leber als die Xantographie (r-Koeffizient 0,6147, $p<0,0001$ vs. r-Koeffizient 0,1524, $p=0,0269$) (Tabelle 23).

Für die Ultraschalldiagnostik kommen im Vergleich zur Xantographie weitere Vorteile hinzu: sie ist nicht invasiv, ubiquitär verfügbar, unbegrenzt und rasch wiederholbar und somit auch für Verlaufsuntersuchungen bestens geeignet. Zudem lassen sich mit der Sonographie regionale und inhomogene Verfettungen der Leber, Befunde, die im zeitlichen Verlauf sowohl bei der Entstehung als auch bei der Rückbildung der Fettleber häufig diagnostiziert werden, gut erfassen.

Zusammenfassend ist die Xantographie für den Nachweis bzw. Ausschluss einer Fettleber nach den an unserem Kollektiv erhobenen Daten wenig geeignet und kann nicht als zuverlässiges Verfahren in der Diagnostik der Fettleber empfohlen werden.

4.4. Komplikationen der Mini- Laparoskopie

Die Mini-Laparoskopie stellt eine administrativ und apparativ aufwändige Untersuchungsmethode dar, die auch aus Sicht des Patienten mit Unannehmlichkeiten einhergeht. Ihr Einsatz ist nur dann zu rechtfertigen, wenn sie im Vergleich mit anderen Untersuchungsverfahren einen höheren oder ergänzenden Informationsgewinn hat. Und das bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil. Der ergänzende In-

formationsgewinn wurde oben bereits dargestellt und ausführlich diskutiert. Er besteht in der visuellen Beurteilung der Leber, insbesondere ihrer Oberfläche mit besserer Erkennung einer Fibrose oder Zirrhose und der synchronen Beurteilung der Bauchhöhle, der Milz und des Peritoneums. Des Weiteren erfolgte bei der ML die gezielte Auswahl einer Punktionsstelle, die für die Gewinnung einer repräsentativen Histologie besonders geeignet erscheint. Bei der perkutanen Leberbiopsie sind die intrahepatische Einblutung und/oder die Blutung in die Bauchhöhle die schwerwiegendsten, potenziell letalen Komplikationen. Bei der minilaparoskopischen Untersuchung wurden Blutungskomplikationen in einer 2012 von Frenzel et al. publizierten Studie in einem Gesamtkollektiv von 2731 Patienten mit einer Häufigkeit von 0,7% angegeben. Perforationen wurden mit einer Häufigkeit von 0,3% beschrieben [22]. Die Beobachtung der Punktionsstelle mit der Möglichkeit der direkten Blutstillung durch visualisierte Kompression oder Unterspritzung lassen die unter Sicht bei der ML vorgenommene Leberbiopsie potenziell sicherer und komplikationsärmer erscheinen als die Blindpunktion [69].

Das bestätigen die Daten der hier vorliegenden Untersuchung. Im Rahmen der durchgeführten 319 Laparoskopien wurden lediglich 3 Komplikationen dokumentiert. Alle Ereignisse waren minor-Komplikationen, d.h. kein Abbruch der Untersuchung war notwendig. Komplikation mit Verlängerung des stationären Aufenthalts über 24 Stunden postinterventionell bei signifikanter Lebernachblutung sowie schwerwiegendere Komplikationen traten nicht auf.

Zusammenfassend kann die Mini-Laparoskopie damit als eine sichere Methode zur Durchführung einer Leberbiopsie eingestuft und empfohlen werden.

5. Zusammenfassung

In der hier vorgelegten retrospektiven Untersuchung sollte die Aussagekraft der Mini-Laparoskopie (ML) und der Xantographie im Vergleich zur Sonographie und dem „Goldstandard Leberhistologie“ hinsichtlich der Erkennung einer Leberfibrose und Zirrhose bei Patienten mit nicht-viralen Lebererkrankungen untersucht werden.

Epidemiologisch zeigte sich innerhalb der beiden Gruppen (Fettleber und Autoimmun-cholestatische Hepatopathien) weitgehende Übereinstimmung mit publizierten Daten. Einschränkungen in der Interpretation unseres untersuchten Kollektivs als 100%-ig repräsentativ für die deutsche Bevölkerung ergaben sich aus mehreren Bias. So sind im Gesamtkollektiv der 1120 mittels ML untersuchten Patienten die Fettleber deutlich unter- und Patienten mit viralen Hepatitiden deutlich überrepräsentiert. Das dürfte durch die Vorselektion der zugewiesenen Patienten mit unklarer Lebererkrankung, der „Hochschulmedizin“- und „Studien“-Charakter der Patientenrekrutierung bedingt sein. Die hohe Zahl von 73 Patientinnen mit Autoimmunhepatitis (AIH) bei insgesamt 135 autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH) ist, bei einer angenommenen jährlichen Inzidenz der AIH von lediglich 2:100.000, u.a. auf ein sehr großes überregionales Einzugsgebiet der universitären Leberspezialsprechstunde und die besonderen diagnostischen Herausforderungen bei dieser Erkrankung zurückzuführen. Die weitere Charakterisierung des untersuchten Patientenkollektivs ergab bei Patienten mit Fettleber (im Unterschied zu den Autoimmun-cholestatischen Erkrankungen) einen größeren Anteil der Männer und Patienten mit erhöhtem Body-Mass-Index (BMI). Allerdings hatten 24% der Patienten mit Fettleber Normal- oder sogar Untergewicht.

In den untersuchten laborchemischen Parametern fand sich keine signifikante Assoziation mit einer „advanced chronic liver disease“ (ACLD) im kompensierten Stadium der Erkrankung. Die sonographische Größenbestimmung von Leber und Milz war nicht dafür geeignet, eine „reine“ Fettleber von einer Fettleber mit Fibrose zu differenzieren.

AICH-Patienten mit Fibrose haben wiederum in der Sonographie deutlich häufiger eine Leber- und Milzvergrößerung als Patienten ohne Fibrose.

Die Xantographie, die im Rahmen der ML durchgeführt wurde, zeigte eine niedrige Sensitivität und Spezifität im Nachweis bzw. Ausschluss einer Fettleber. Ihre Aussagekraft war unabhängig vom Verfettungsgrad der Leber im Vergleich zur sonographischen Beurteilung schlechter. Damit kann die Xantographie-Beurteilung zur Detektion einer Fettleber und Einschätzung des Verfettungsgrades nicht empfohlen werden.

Hinsichtlich der zentralen Frage der vorliegenden Arbeit zum Stellenwert der ML für die Erkennung der Leberfibrose ergab die Auswertung der Daten wichtige Erkenntnisse:

Durch die makroskopische Beurteilung der Leber konnten die Histologiebefunde in einem klinisch relevanten Anteil korrigiert, eine die Fettleber komplizierende ACLD erkannt und damit ein Understaging einer relevanten Fibrose vermieden werden. Die Patienten mit AICH-assoziierter ACLD scheinen bei einem hohen Anteil an signifikanter Fibrose von einer ML noch stärker zu profitieren.

Die ML ist somit bei Patienten mit nicht-viralen Hepatopathien eine sinnvolle Diagnostik zum Nachweis einer fortgeschrittenen Leberfibrosierung bei ansonsten fehlenden klinischen und laborchemischen Zeichen einer ACLD. Die niedrige Anzahl an minor-Komplikationen zeigt, dass die ML ein risikoarmes Verfahren ist.

Da die ML ein invasives, personell und apparativ aufwändiges Verfahren ist, das die Patienten belastet und bislang nur speziellen Zentren vorbehalten ist, wäre ihr Ersatz durch nichtinvasive Diagnostik wünschenswert. Sie müsste vergleichbare diagnostische Sicherheit liefern, insbesondere im Nachweis der prognosebestimmenden Fibrose. Ob die Kombination von Biomarkern der Fibrose und elastographischen Verfahren ausreichend valide Diagnostik hat, ist von großer klinischer Relevanz und müsste durch prospektiv angelegte Studien geklärt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich C F, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas J M, D'Onofrio M, Drakonaki E E, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja O H, Havre R F, Jenssen C, Klauser A S, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I, Piscaglia F: EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. Ultraschall in der Medizin, 34: 169-184 (2013)

2. Banini B A, Sanyal A J: Current and future pharmacologic treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Current opinion in gastroenterology, 33: 134-141 (2017)

3. Bayer E M, Schramm C, Kanzler S, Lohse A W: Autoimmune liver disease: diagnosis and therapy. Zeitschrift für Gastroenterologie, 42: 19-30 (2004)

4. Bedossa P: Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why? Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver, 35 Suppl 1: 78-81 (2015)

5. Berk L, Schalm S W, Heijtink R A: Severe chronic active hepatitis (autoimmune type) mimicked by coinfection of hepatitis C and human immunodeficiency viruses. Gut, 32: 1198-1200 (1991)

6. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D C, Roudot-Thoraval F: The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. Journal of hepatology, 58: 593-608 (2013)

7. Boberg K M, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H: Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 33: 99-103 (1998)

8. Boberg K M, Chapman R W, Hirschfield G M, Lohse A W, Manns M P, Schrumpf E, IA H G: Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. J Hepatol. 54(2): 374-385 (2011)

9. Brunt E M, Janney C G, Di Bisceglie A M, Neuschwander-Tetri B A, Bacon B R: Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. The American Journal of Gastroenterology, 94: 2467-2474 (1999)

10. Cauch-Dudek K, Abbey S, Stewart D E, Heathcote E J: Fatigue in primary biliary cirrhosis. Gut, 43: 705-710 (1998)

11. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney D M, Boberg K M, Shneider B, Gores G J, American Association for the Study of Liver Diseases: Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Hepatology, 51: 660-678 (2010)

12. Clark J M: The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. Journal of clinical gastroenterology, 40 Suppl 1: 5-10 (2006)

13. Classen M, Tytgat G N J, Lightdale C J: Gastroenterologische Endoskopie - Das Referenzwerk zur endoskopischen Diagnostik und Therapie. 2, Georg Thieme, Stuttgart New York, (2003)

14. Conlon B A, Beasley J M, Aebersold K, Jhangiani S S, Wylie-Rosett J: Nutritional management of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Nutrients, 5: 4093-4114 (2013)

15. Cook G C, Mulligan R, Sherlock S: Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. The Quarterly journal of medicine, 40: 159-185 (1971)

16. Crawford A R, Lin X Z, Crawford J M: The normal adult human liver biopsy: a quantitative reference standard. Hepatology, 28: 323-331 (1998)

17. de Franchis R, Baveno VI Faculty: Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. Journal of hepatology, 63: 743-752 (2015)

18. Denzer U, Arnoldy A, Kanzler S, Galle P R, Dienes H P, Lohse A W: Prospective randomized comparison of minilaparoscopy and percutaneous liver biopsy: diagnosis of cirrhosis and complications. Journal of clinical gastroenterology, 41: 103-110 (2007)

19. Desmet V, Gerber M, Hoofnagle J: Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. 1513-1520 (1994)

20. Dulai P S, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop L J, Younossi Z, Sebastiani G, Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Stal P, Wong V W, Kechagias S, Hultcrantz R, Loomba R: Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. Hepatology, 65: 1557-1565 (2017)

21. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. Journal of hepatology, 51: 237-267 (2009)

22. Frenzel C, Koch J, Lorenzen V, Werner T, Lohse A W, Denzer U W: Complications and risk factors in 2731 diagnostic mini-laparoscopies in patients with liver disease. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver, 32: 970-976 (2012)

23. Gerbes A L, Gulberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr M J, Dollinger M M, Rossle M, Schepke M: German S 3-guideline "ascites, spontaneous bacterial peritonitis, hepatorenal syndrome". Zeitschrift für Gastroenterologie, 49: 749-779 (2011)

24. Görg C: Milz. In: Seitz K H, Braun B (Hrsg) Sonografie kompetent
Von der Indikation zur Interpretation, Georg Thieme, Stuttgart, 346-348 (2016)

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

26. Hammer G P, du Prel J B, Blettner M: Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. Deutsches Ärzteblatt international, 106: 664-668 (2009)

27. Hennes E M, Zeniya M, Czaja A J, Pares A, Dalekos G N, Krawitt E L, Bittencourt P L, Porta G, Boberg K M, Hofer H, Bianchi F B, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle P R, McFarlane I, Dienes H P, Lohse A W, International Autoimmune Hepatitis Group: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology, 48: 169-176 (2008)

28. Hov J R, Boberg K M, Karlsen T H: Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. World journal of gastroenterology, 14: 3781-3791 (2008)

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

30. Kaplan G G, Laupland K B, Butzner D, Urbanski S J, Lee S S: The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. The American Journal of Gastroenterology, 102: 1042-1049 (2007)

31. Kirk A P, Jain S, Pocock S, Thomas H C, Sherlock S: Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. Gut, 21: 78-83 (1980)

32. Krawitt E L: Autoimmune hepatitis. The New England journal of medicine, 354: 54-66 (2006)

33. Kuntz E, Kuntz H D: Hepatology Textbook and Atlas. 3, Springer, Heidelberg, (2008)

34. Lindkvist B, Benito de Valle M, Gullberg B, Bjornsson E: Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. Hepatology, 52: 571-577 (2010)

35. Lohse A W: Internistische Mini-Laparoskopie. (1998)

36. Ludwig J, Dickson E R, McDonald G S: Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). Virchows Archiv.A, Pathological anatomy and histology, 379: 103-112 (1978)

37. Luth S, Weiler-Normann C, Schramm C, Lohse A W: Autoimmune liver diseases. Der Internist, 50: 310-317 (2009)

38. Mendes F, Lindor K D: Primary sclerosing cholangitis: overview and update. Nature reviews.Gastroenterology & hepatology, 7: 611-619 (2010)

39. Mitchison H C, Bassendine M F, Hendrick A, Bennett M K, Bird G, Watson A J, James O F: Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: is this primary biliary cirrhosis? Hepatology, 6: 1279-1284 (1986)

40. Munoz S J, Heubi J E, Balistreri W F, Maddrey W C: Vitamin E deficiency in primary biliary cirrhosis: gastrointestinal malabsorption, frequency and relationship to other lipid-soluble vitamins. Hepatology, 9: 525-531 (1989)

41. Murray-Lyon I M, Stern R B, Williams R: Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. Lancet, 1: 735-737 (1973)

42. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day C P, Ratziu V, Loria P, Lonardo A: From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. Journal of hepatology, 59: 859-871 (2013)

43. Naveau S, Gaude G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, Dauvois B, Prevot S, Ngo Y, Munteanu M, Balian A, Njike-Nakseu M, Perlemuter G, Poynard T: Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Hepatology, 49: 97-105 (2009)

44. Neuschwander-Tetri B A, Bacon B R: Nonalcoholic steatohepatitis. The Medical clinics of North America, 80: 1147-1166 (1996)

45. Neuschwander-Tetri B A, Caldwell S H: Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology, 37: 1202-1219 (2003)

46. Neuschwander-Tetri B A, Clark J M, Bass N M, Van Natta M L, Unalp-Arida A, Tonascia J, Zein C O, Brunt E M, Kleiner D E, McCullough A J, Sanyal A J, Diehl A M, Lavine J E, Chalasani N, Kowdley K V, NASH Clinical Research Network: Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology, 52: 913-924 (2010)

47. Ngu J H, Bechly K, Chapman B A, Burt M J, Barclay M L, Gearry R B, Stedman C A: Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? Journal of gastroenterology and hepatology, 25: 1681-1686 (2010)

48. Nord H J: Erkrankungen der Leber und des Peritoneums. In: Classen M, Tytgat G N J, Lightdale C J (Hrsg) Gastroenterologische Endoskopie Das Referenzwerk zur endoskopischen Diagnostik und Therapie, Georg Thieme, Stuttgart New York, 651-651 (2008)

49. Nord H J: Complications of laparoscopy. Endoscopy, 24: 693-700 (1992)

50. O'Brien E N, Goble A J, Mackay I R: Plasma-transaminase activity as an index of the effectiveness of cortisone in chronic hepatitis. Lancet, 1: 1245-1249 (1958)

51. Oldstone M B: Molecular mimicry and autoimmune disease. Cell, 50: 819-820 (1987)

52. Pugh R N, Murray-Lyon I M, Dawson J L, Pietroni M C, Williams R: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. The British journal of surgery, 60: 646-649 (1973)

53. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, Grimaldi A, Capron F, Poynard T, LIDO Study Group: Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology, 128: 1898-1906 (2005)

54. Regev A, Berho M, Jeffers L J, Milikowski C, Molina E G, Pyrsopoulos N T, Feng Z Z, Reddy K R, Schiff E R: Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. The American Journal of Gastroenterology, 97: 2614-2618 (2002)

55. Robertson D A, Zhang S L, Guy E C, Wright R: Persistent measles virus genome in autoimmune chronic active hepatitis. Lancet, 2: 9-11 (1987)

56. Rudolph G, Gotthardt D, Kloters-Plachky P, Kulaksiz H, Rost D, Stiehl A: Influence of dominant bile duct stenoses and biliary infections on outcome in primary sclerosing cholangitis. Journal of hepatology, 51: 149-155 (2009)

57. Sabino J, Vieira-Silva S, Machiels K, Joossens M, Falony G, Ballet V, Ferrante M, Van Assche G, Van der Merwe S, Vermeire S, Raes J: Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD. Gut, 65: 1681-1689 (2016)

58. Scheuer P J: Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. J Hepatol, 13: 372-374 (1991)

59. Scheuer P J: Primary biliary cirrhosis: diagnosis, pathology and pathogenesis. Postgraduate medical journal, 59 Suppl 4: 106-115 (1983)

60. Schneider H J, Friedrich N, Klotsche J, Pieper L, Nauck M, John U, Dorr M, Felix S, Lehnert H, Pittrow D, Silber S, Volzke H, Stalla G K, Wallaschofski H, Wittchen H U: The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 95: 1777-1785 (2010)

61. Schölmerich J: Leberzirrhose. In: Riemann J, Fischbach W, Galle P, Mössner J (Hrsg) Gastroenterologie, Bd 2: Leber, Galle, Pankreas, Georg Thieme, Stuttgart New York, 1424-1424 (2008)

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

63. Seibold F, Weber P, Schoning A, Mörk H, Goppel S, Scheurlen M: Neutrophil antibodies (pANCA) in chronic liver disease and inflammatory bowel disease: do they react with different antigens? European journal of gastroenterology & hepatology, 8: 1095-1100 (1996)

64. Selmi C, Bowlus C L, Gershwin M E, Coppel R L: Primary biliary cirrhosis. Lancet, 377: 1600-1609 (2011)

65. Siebler J, Seitz K H: Fettleber. In: Riemann J F, Fischbach W, Galle P R, Mössner J (Hrsg) Gastroenterologie, Bd 2: Leber, Galle, Pankreas, Georg Thieme, Stuttgart New York, 1283-1290 (2008)

66. Sun M, Kisseleva T: Reversibility of liver fibrosis. Clinics and research in hepatology and gastroenterology, 39 Suppl 1: 60-63 (2015)

67. Takakura W R, Tabibian J H, Bowlus C L: The evolution of natural history of primary sclerosing cholangitis. Current opinion in gastroenterology, 33: 71-77 (2017)

68. Talwalkar J A, Souto E, Jorgensen R A, Lindor K D: Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, 1: 297-302 (2003)

69. Tannapfel A, Dienes H P, Lohse A W: The indications for liver biopsy. Deutsches Ärzteblatt international, 109: 477-483 (2012)

70. Tischendorf J J, Hecker H, Kruger M, Manns M P, Meier P N: Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. The American Journal of Gastroenterology, 102: 107-114 (2007)

71. Vento S, Garofano T, Di Perri G, Dolci L, Concia E, Bassetti D: Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. Lancet, 337: 1183-1187 (1991)

72. Wai C T, Greenson J K, Fontana R J, Kalbfleisch J D, Marrero J A, Conjeevaram H S, Lok A S: A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology, 38: 518-526 (2003)

73. Weetman A P: Diseases associated with thyroid autoimmunity: explanations for the expanding spectrum. Clinical endocrinology, 74: 411-418 (2011)

74. Weiss J, Rau M, Geier A: Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation and treatment. Deutsches Ärzteblatt international, 111: 447-452 (2014)

75. Wiegand J, Berg T: The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. Deutsches Ärzteblatt international, 110: 85-91 (2013)

76. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion R M, Wolfe R A, Krom R, United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee: Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology, 124: 91-96 (2003)

77. World Health Organization. Body mass index - BMI: http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi (02/2017)

78. Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, Li Y: Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. Clinical endocrinology, 75: 240-246 (2011)

79. Younossi Z M, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, Srishord M: Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, 9: 524-530.e1; quiz e60 (2011)

80. Zizer E, Backhus J, Bohl S, Braun A, Baturina I, Klass D, Dikopoulos N, Seufferlein T, Dollinger M: High Prognostic Value of Mini-Laparoscopy for Advanced Liver Disease-Related Complications in Patients with HCV Infection. Digestion, 94: 114-122 (2016)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Child- Pugh- Score nach [52] 3

Tabelle 2: Subtypen der Autoimmunhepatitis und diagnostische Marker nach [50] 6

Tabelle 3: vereinfachter Autoimmunhepatitis (AIH)-Score nach Hennes [27] 7

Tabelle 4: Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des Body-Mass-Index (BMI) (nach World Health Organization (WHO), Stand 2008) [77] 13

Tabelle 5: Referenzbereich mit Einheit der jeweiligen Laborparameter 14

Tabelle 6: Sonographische Parameter 15

Tabelle 7: Oberflächenmerkmale bzgl. des Fibrose- und Xantographiegrades der Leber 17

Tabelle 8: Makroskopische Beurteilung der Leber 17

Tabelle 9: Grading nach Desmet et al. [77] 19

Tabelle 10: Histologische Beurteilung nach Desmet et al. [77] 19

Tabelle 11: Histologischer Verfettungsgrad der Hepatozyten nach [9] 20

Tabelle 12: Beurteilung des Fibrosegrades anhand von Histologie und Mini-Laparoskopie bei Patienten mit Fettleber 31

Tabelle 13: Beurteilung des Fibrosegrades anhand von Histologie und Mini-Laparoskopie bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH) 32

Tabelle 14: Laborparameter bei Patienten mit Fettleber 34

Tabelle 15: Assoziation zwischen der Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung und der Lebergröße bei Patienten mit Fettleber 36

Tabelle 16: Assoziation zwischen der Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung und der Milzgröße bei Patienten mit Fettleber 38

Tabelle 17: Laborparameter bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH) 39

Tabelle 18: Assoziation zwischen der Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung und der Lebergröße bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH) 41

Tabelle 19: Assoziation zwischen der Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung und der Milzgröße bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH) 43

Tabelle 20: Prädiktoren für die Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung bei Patienten mit Fettleber 44

Tabelle 21: Prädiktoren für die Diagnose einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH) 46

Tabelle 22: Korrelation der Xanthographie der Leber mit dem histologisch festgelegten Verfettungsgrad der Leber 47

Tabelle 23: Sonographische Beurteilung der Leberverfettung bei nicht-viralen Hepatopathien im Vergleich zur Histologie 47

Tabelle 24: Komplikationen der laparoskopischen Untersuchung 49

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mögliche Ursachen einer Leberzirrhose [75] 2

Abbildung 2: Verteilung der nicht viralen Hepatopathien 23

Abbildung 3: Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Fettleber 24

Abbildung 4: Altersverteilung bei Patienten mit Fettleber 25

Abbildung 5: Geschlechtsverteilung bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH) 27

Abbildung 6: Altersverteilung bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH) 27

Abbildung 7: BMI Verteilung bei Patienten mit Fettleber 28

Abbildung 8: BMI Verteilung bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH) 30

Abbildung 9 Treffsicherheit der histologischen Diagnose einer fortgeschrittenen Lebererkrankung bei nicht-viralen Hepatopathien 33

Abbildung 10: Lebergröße in der Sonographie bei Patienten mit Fettleber 35

Abbildung 11: Milzgröße in der Sonographie bei Patienten mit Fettleber 37

Abbildung 12: Lebergröße in der Sonographie bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH) 40

Abbildung 13: Milzgröße in der Sonographie bei Patienten mit Autoimmun-cholestatischen Hepatitiden (AICH) 42

Danksagung

Herrn Privatdozent Dr. Eugen Zizer möchte ich danken für die Überlassung des Themas, die Anleitung zu wissenschaftlichem Arbeiten sowie seine wertvolle Hilfe bei der Datenerhebung und klinischen Einordnung der erhobenen Befunde.

Meinem Mann Andreas danke ich für seine Unterstützung bei der Formatierung der Arbeit, seine Geduld und stete Rücksichtnahme.

Abschließend möchte ich meinen Eltern danken, insbesondere meinem Vater, für die kritische Durchsicht der Arbeit.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.