Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. D. Häussinger

Diagnostik der Leberzirrhose mittels transienter Elastographie im Vergleich zu klinischen Zeichen, Laborparametern und Ultraschall

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Janine Schadewaldt

2011

Als Inauguraldissertation gedruckt mit
Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. Andreas Erhardt
Koreferent: Prof. Dr. Stephan Ernst Baldus

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden mit Genehmigung des Betreuers in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Tagungsbeiträge:

A. Erhardt, J. Schadewaldt, C. Poremba, A. Sagir, D. Häussinger (2008); Transient Elastography is superior to routine screening tests for detection of liver cirrhosis (Poster); Abstract No. 1538; American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 59th Annual Meeting, San Francisco, USA.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

1.1 Bedeutung der Leberfibrose und der Leberzirrhose 1

1.2 Diagnostik der Leberfibrose und Leberzirrhose 1

1.2.1 Leberbiopsie 1

1.2.2 Nicht-invasive Verfahren zur Diagnostik der Leberzirrhose 2

1.2.2.1 Klinische Untersuchung 2

1.2.2.2 Sonographie 3

1.2.2.3 Serumfibrosemarker 3

1.2.2.4 Thrombozytenzahl 4

1.2.2.5 Scores 4

1.2.2.7 Weitere Methoden 7

1.3 Zielsetzung 9

2 Patienten und Methoden 10

2.1 Patienten 10

2.2 Methoden 10

2.2.1 Leberhistologie und Quantifizierung der Leberfibrose 10

2.2.2 Lebersteifigkeitsmessung (LSM) 11

2.2.3 Sonographie 12

2.2.4 Leberhautzeichen 12

2.2.5 Blutwerte 12

2.2.6 Child-Pugh-Kriterien 13

3.2.7 Statistische Analyse 13

3 Ergebnisse 14

3.1 Charakterisiserung des Patientenkollektivs 14

3.2 Klinische und biochemische Basisparameter der Patienten 15

3.3 Statistische Kenngrößen der einzelnen nicht-invasiven Testverfahren 16

3.4 Statistische Kenngrößen der nicht-invasiven Verfahren aufgeschlüsselt nach der Ätiologie 18

3.5 Sensitivitäten von verschiedenen Kombinationen nicht-invasiver Testverfahren 19

3.6 Vergleich der transienten Elastographie mit klinischen und biochemischen

Parametern 22

3.7 Der Nutzen der transienten Elastographie bei zirrhotischen Patienten mit früher Leberzirrhose (Child-Pugh A) oder normaler Thrombozytenzahl 23

4 Diskussion 24

5 Zusammenfassung 38

6 Literaturverzeichnis 39

7 Lebenslauf 51

8 Danksagung 53

9 Abschlußerklärung 54

1 Einleitung

1.1 Bedeutung der Leberfibrose und der Leberzirrhose

Die Progression der Leberfibrose ist der wichtigste prognostische Faktor bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen unabhängig von der Ätiologie. Insbesondere der Leberzirrhose kommt besondere Bedeutung zu. Die Inzidenz beträgt geschätzt für Europa 250 / 100 000 / Jahr (m:w 2:1), die Prävalenz 9.5 % und die Mortalität 25 – 30 / 100 000 / Jahr (3; 52). Patienten mit Leberzirrhose haben eine signifikant kürzere Lebenserwartung begründet durch das häufige Auftreten von Komplikationen wie Aszites, Ösophagusvarizenblutungen, hepatischer Enzephalopathie, hepatorenalem bzw. hepatopulmonalem Syndrom (74) und vor allem dem hepatozellulären Karzinom (29). Bei Patienten mit Leberzirrhose wird daher laut den meisten aktuellen Richtlinien, wie zum Beispiel denen der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) (15), ein regelmäßiges Screening auf ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) empfohlen. Eine Leberzirrhose wird jedoch im klinischen Alltag häufig übersehen (49).

1.2 Diagnostik der Leberfibrose und Leberzirrhose

1.2.1 Leberbiopsie

Die histopathologische Untersuchung der Leber gilt nach wie vor als Goldstandard für die Diagnose der Leberzirrhose (14) und wurde deshalb auch in der vorliegenden Studie als Referenz zugrunde gelegt. Dennoch sind auch der Genauigkeit der Leberbiopsie Grenzen gesetzt. So treten in 0,6% – 5% (1–3 promille lt. Afdhal NH (2)) der Fälle Komplikationen wie Blutungen, Schmerzen typischerweise an der Injektionsstelle oder der rechten Schulter, Verletzung der Gallenblase, Niere oder Lunge sowie Peritonitis auf, die in 0.01 % zum Tod des Patienten führen (86). Wichtig ist, dass genügend Lebergewebe - ein mindestens 25 mm langer Zylinder - entnommen wird (10). Während die Histologie dann etwa 1 / 50 000 des Lebergewebes beurteilt, erfasst die transiente Elastographie ca. 1 / 500 (31).

Abgesehen von der Berücksichtigung eines möglichen intra- und interpersonellen Fehlers ist die Leberfibrosierung ein diskontinuierlich fortschreitender Prozess, der nicht an allen Stellen der Leber gleich stark ausgebildet ist. Bei 33 % der Patienten ergaben sich unterschiedliche Befunde des Fibrosestadiums zwischen rechtem und linkem Leberlappen (80), bei 45 % der Patienten sogar unterschiedliche Befunde des Fibrosestadiums bei zweifacher Punktion in unmittelbarer Nachbarschaft („sampling error“) (87). Auch bei der Beurteilung des Gewebes ergab sich selbst bei erfahrenen Pathologen eine Variabilität von bis zu 20 % („interobserver error“) (2).
Zudem gibt es kein einheitliches Klassifikationssystem zur Einteilung der Fibrosestadien, sondern es wird je nach Institut aktuell nach verschiedenen Systemen bewertet (Desmet & Scheuer, Knodell, Ishak, Metavir).
Diese Grenzen können natürlich die Einschätzung der Diagnosesicherheit von Verfahren, welche an diesem variablen und störanfällligen Goldstandard validiert werden, beeinflussen.

In einer Studie mit 386 Patienten differierten bei 78 von ihnen die Ergebnisse der Histologie und der transienten Elastographie. Bei 51 Patienten zeigte die transiente Elastographie eine Leberzirrhose an, während die Histologie F1 - F3-Fibrose diagnostizierte, bei den übrigen 27 war es umgekehrt. Bei genauerer Betrachtung stellte sich heraus, dass aus der ersten Gruppe trotzdem gut 21 % (11 Patienten) Ösophagusvarizen hatten und zu höheren APRI-Werten tendierten, während sich in der zweiten Gruppe bei histologisch gesicherter Zirrhose keine Ösophagusvarizen zeigten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei Patienten mit einem höheren Lebersteifigkeitswert ein besonders genaues Augenmerk auf die Entwicklung ihrer Lebererkrankung gelegt werden sollte (66).

1.2.2 Nicht-invasive Verfahren zur Diagnostik der Leberzirrhose

1.2.2.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung kann für die Diagnose einer Leberzirrhose bereits richtungsweisend sein. So lassen das Auftreten von Spider Naevi, Palmarerythem, Lackzunge, Geldscheinhaut, Bauchglatze, Gynäkomastie, Caput medusae, Weißnägeln, Teleangiektasien, Mundwinkelrhagaden, Dupuytren’scher Kontraktur

oder Ikterus einen Leberschaden vermuten. Die prognostische Aussagekraft hinsichtlich der Schwere der Erkrankung ist hierbei nicht gut evaluiert. In der Literatur variiert die Diagnosesicherheit der Leberhautzeichen zwischen 30.9 % und 84 % (75). Niedrige Sensitivitäten hierfür wurden für Leberhautzeichen wie Lackzunge, Gynäkomastie und Weißnägel festgestellt, während die Präsenz von Spider Naevi oder Palmarerythem eine deutlich höhere Sicherheit (84 % bzw. 70.4 %) lieferte.

1.2.2.2 Sonographie

Als zuverlässiges Verfahren in der Beurteilung des Leberstatus gilt die Sonographie. Laut Literatur bietet sie in 82 % - 88 % der Fälle eine zuverlässige Diagnose der Leberzirrhose (7). Es werden Parameter wie verplumpte Form, mangelhafte Verformbarkeit, stark vermehrte Binnenstruktur, Verminderung der Lebervenen, Vergrößerung des Lobus caudatus, Zeichen portaler Hypertension und Aszites zur Diagnosestellung herangezogen. Das Vorliegen einer Leberzirrhose wurde hier analog einer Studie von di Lelio et al. angenommen, wenn zwei der folgenden Kriterien vorlagen: 1. knotige Leberoberfläche, 2. inhomogenes Lebergewebe, 3. Rarefizierung oder Schlängelung der Lebervenen, 4. Portalvenenerweiterung auf ≥ 12 mm, 5. Splenomegalie von ≥ 4 x 7 x 11 cm Größe in Breite, Durchmesser und Länge, 6. Aszites, 7. Ausbildung eines Kollateralkreislaufs und / oder 8. Hypertrophie des Lobus caudatus (28). Die Ergebnisse der sonographischen Beurteilung sind aber stark von der Qualität des Untersuchers und des Sonographiegerätes abhängig.

1.2.2.3 Serumfibrosemarker

Es sind eine Reihe von Serumfibrosemarkern verfügbar, die einzeln oder in Kombination das Vorhandensein von Fibrose anzeigen sollen. Da sie aber häufig nicht im kausalen Zusammenhang zur Fibrogenese stehen (50), muss immer in Erwägung gezogen werden, dass auch eine andere Ursache der Veränderung des betrachteten Wertes zugrunde liegen könnte.
Als einzelne Serummarker können beispielsweise Prokollagen-III-Peptid, Kollagen Typ IV, Hyaluronsäure, Thrombopoetin, TGF ß1 sowie Laminin herangezogen werden. Viele dieser Laborwerte sowie auch Einzelwerte der nachfolgend

geschilderten Score-Systeme sind jedoch nicht im Routinelabor enthalten, so dass ihre Bestimmung teuer und aufwendig sein kann.

1.2.2.4 Thrombozytenzahl

Gemäß Literatur stellt die Thrombozytenzahl den Serumfibrosemarker unter den Einzelparametern dar, der mit einer Sensitivität von 77 % und einer Spezifität von 88 % sowie einer AUROC von 0.89 (57) die genauesten Rückschlüsse auf das Fibrosestadium erlauben soll. Allerdings kann sich die Thrombozytenzahl aufgrund verschiedener Faktoren verändern und fällt außerdem bei Leberfibrose häufig erst im fortgeschrittenen Stadium ab. Der Korrelationskoeffizient zur Histologie beträgt -0,46 bis -0,50 (50).

1.2.2.5 Scores

Neben den einzelnen Serumfibrosemarkern liegen eine Reihe von Score-Systemen vor, die Rückschlüsse auf die Beschaffenheit der Leber erlauben. Bei diesen Scores muss man allerdings bedenken, dass sie häufig an einer Lernstichprobe entwickelt und dann nicht an einer unabhängigen Stichprobe validiert wurden und außerdem in einer Formel verschiedene Schwellenwerte benutzt wurden (59).

Zu diesen kombinierten Scores aus Serumfibrosemarkern zählt der Fibro-Test. Hier gehen neben den Laborwerten α2-Makroglobulin, Haptoglobin, γGT, Bilirubin und Apolipoprotein A1 auch das Alter und ein Korrekturfaktor für das Geschlecht mit ein (siehe Tabelle). Für Schwellenwerte von 0.6 – 1.0 für fortgeschrittene Fibrose (F2, F3, F4 nach Metavir) beziehungsweise 0 – 0.1 für den Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose ergeben sich ein negativer prädiktiver Wert von 100 %, ein positiver prädiktiver Wert von > 90 % und AUROCs zur Erkennung einer signifikanten Fibrose von 0.83 – 0.87. Eine Leberzirrhose (F4 nach Metavir) ließ sich nach dem Fibro-Test mit einem AUROC-Wert von 0.87 sichern (86; 19).
Mit einer Sensitivität von 18 % - 41 % und einer Spezifität von 98 % - 99 % zeigt der Pohl-Score das Vorliegen einer Leberzirrhose (F4 nach Metavir) an, der sich aus AST, ALT und Thrombozytenzahl zusammensetzt (siehe Tabelle). Eine fortgeschrittene Fibrose (F3 / F4 nach Metavir) wird angenommen bei einem

Verhältnis von AST / ALT über 1 und einer Thrombozytenzahl unter 150 000 /µl, ausgeschlossen wird die fortgeschittene Fibrose bei AST / ALT unter 1 und einer Thrombozytenzahl über 150 000 /µl (Sensitivität: 41.2 %, Spezifität: 99.1 %, PPV: 93.1 %, NPV: 85.0 %). Ähnlich wie beim APRI-Score ist auch dieser Score für Patienten mit chronischem Alkoholabusus nicht anwendbar und bisher nur für Patienten mit chronischer Virushepatitis C validiert worden (78).
Noch zu erwähnen wäre der Forn's Index, der zur Bestimmung der Leberzirrhose (F4 nach Desmet und Scheuer) bei einer Sensitivität von nur 30 % immerhin eine Spezifität von 95 % vorweisen kann. Er bezieht die Thrombozytenzahl, die γGT, das Cholesterol sowie das Alter mit ein und kann eine fortgeschrittene Fibrose (F2, F3, F4 nach Desmet und Scheuer) mit einem positiven prädiktiven Wert von 79 % bei einem Score über 6.9 ermitteln, während er sie mit einem negativen prädiktiven Wert von 96 % ausschließt bei einem Score unter 4.21 (32).

Eine weitere Kombination von Einzelparametern findet sich im APRI-Score (Aspartat-Aminotransferase to Platelet Ratio Index). Dieser wurde auch für die Virushepatitis-Patienten in dieser Studie erhoben. Er errechnet sich aus dem Verhältnis von gemessener AST und deren Referenzwert sowie der Thrombozytenzahl (s. Tabelle). Ein APRI-Score über 1.5 zeigt eine fortgeschrittene Fibrose (Ishak ≥ 3) an, während ein Score von bis zu 0.5 diese ausschließen soll (Ishak < 3). Zirrhose (Ishak 5 und 6) läge bei einem APRI-Score über 2 vor, bei einem APRI-Score unter 1 sei diese ausgeschlossen. Während die Spezifität immerhin bei 87 % - 93 % liegt, erreicht die Sensitivität nur 38 % - 57 %. Für das Erkennen einer signifikanten Fibrose liegt die AUROC bei 0.80 – 0.89, leicht darüber liegt sie für das Erkennen einer Zirrhose mit Werten von 0.90 – 0.94. Dieser Score ist allerdings nur bei Patienten mit Virushepatitis validiert worden. Für Patienten, bei denen erhöhte AST-Werte durch beispielsweise chronischen Alkoholabusus vorliegen, hat der APRI-Score keine Gültigkeit (57; 86; 96; 19).

Des Weiteren sind Systeme wie Actitest, HCV Fibro Sure und Fibro Spect etabliert worden, in denen α2 Makroglobulin, Haptoglobin, γGT, Alter, Bilirubin, Apolipoprotein A1, Geschlecht, ALT, Hyaluronsäure und Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1 (TIMP1) in verschiedener Weise ihre Berücksichtigung finden.

APRI-Score	Sensitivität*	38% - 57%
(57; 86; 96; 19)	Spezifität*	87% - 93%
	AUROC*	0.90 – 0.94
	Berechnung	(AST [U/l] / Referenzwert AST [U/l] x 100) / Thrombozyten [10^9/l]
	Beurteilung	Fortgeschrittene Fibrose: Score > 1.5; Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose: Score ≤ 0.5; Zirrhose > 2, Ausschluss einer Zirrhose < 1
	Sonstiges	nur validiert bei Virushepatitispatienten; nicht anwendbar bei z.B. Pat. mit C2-tox. Leberschaden mit hohen AST-Werten
FibroTest	Sensitivität*	50%
(86; 19)	Spezifität*	93%
	AUROC*	0.87
	Berechnung	F = 4.467 x log (α2 Makroglobulin [g/l]) – 1.357 x log (Haptoglobin [g/l]) + 1.017 x log (γGT [IU/l]) + 0.281 x Alter [Jahre] + 1.737 x log (Bilirubin [µmol/l]) – 1.184 x (Apolipoprotein A1 [g/l]) + 0.301 x Geschlecht [0 für weiblich, 1 für männlich] – 5.540
	Beurteilung	Fortgeschrittene Fibrose: 0.60 bis 1.00 Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose: 0 bis 0.10
Pohl-Score	Sensitivität*	18% - 41%
(78)	Spezifität*	98% - 99%
	Berechnung	AST/ALT und Thrombozytenzahl
	Beurteilung	Fortgeschrittene Fibrose: AST/ALT > 1 und Thrombozyten < 150 000/µl, Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose: AST/ALT < 1 und Thrombozyten > 150 000/µl
	Sonstiges	evaluiert bei HCV-Pat., nicht anwendbar bei chron. C2-Abusus
Forn's Index	Sensitivität*	30%
(32)	Spezifität*	95%
	Berechnung	7.811 – 3.131xln (Thrombozyten[10^9/l]) + 0.781x

		ln(γGT) + 3.467x ln(Alter) – 0.014 x Cholesterol [mg/dl]
	Beurteilung	Fortgeschrittene Fibrose: Score > 6.9 Ausschluss einer fortgeschrittenen Fibrose: Score < 4.21

Abbildung 1: Score-Systeme zur Bestimmung der Leberfibrosierung (59)

* zur Bestimmung der Leberzirrhose

1.2.2.7 Weitere Methoden

Neben der transienten Elastographie werden zur Zeit weitere Verfahren evaluiert, die als schnelle, sichere, nicht-invasive Methoden in der Diagnostik bei chronischen Lebererkrankungen zum Einsatz kommen sollen (50). Unter anderem macht man sich auch dabei das Prinzip der Lebersteifigkeitsmessung zunutze. In diesem Bereich sind neben diffusions- / perfusionsgewichteten Magnetresonanztomographie-Techniken die Realtime-Elastographie (36; 93), die Magnetresonanz-Elastographie, die Magnetresonanz-Spektroskopie, die computertomographische Texturanalyse sowie „Acoustic Radiation Force Impulse Imaging“ (ARFI) und „sound velocity“ (SV) zu erwähnen. Bei der Realtime-Elastographie ergab sich in einem Studienkollektiv mit 79 Patienten mit chronischer Virushepatitis und 20 Gesunden ein Korrelationskoeffizient von 0.48 ($p < 0.001$) zwischen den ermittelten Elastizitätswerten und dem histologisch bestimmten Fibrosestadium. Die AUROCs betrugen für $F \geq 2$ 0.75, für $F \geq 3$ 0.73 und für $F = 4$ 0.69 (40). Bei 134 Patienten mit chronischer Lebererkrankung zeigten sich für die Realtime-Elastographie AUROCs von 0.69 für $F \geq 2$ und für $F = 4$ 0.65. Verglichen zur transienten Elastographie ergab sich aber mit AUROCs von $F \geq 2$ 0.84 und für $F = 4$ 0.97, dass die Realtime-Elastographie in ihrer aktuellen Form der transienten Elastographie bisher nicht in der nichtinvasiven Diagnostik von Leberfibrose / -zirrhose überlegen ist (42). Im Gegensatz dazu ergaben sich in einer anderen Untersuchung aus dem Jahr 2010 doch Vorteile bezüglich der Bewertung des Leberfibrosestadiums bis einschließlich F3-Fibrose auf Seiten der Realtime-Elastographie im Vergleich zur transienten Elastographie (TE) (92). Die Magnetresonanz-Elastographie betreffend ergab sich in einer Studie an 50 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und 35 Gesunden eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität von 99 % in der Erkennung von

Fibrose, in der Unterscheidung von moderater und schwerer (F2-4) zu milder Fibrose eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 85 % (101). Eine Studie mit 57 Patienten und 20 Gesunden zeigt eine nahezu 100 %ige Abgrenzung der Fibrosegrade (102). Der Vergleich zur transienten Elastographie ergab in einer Phantomstudie mit 19 Phantomen einen Korrelationskoeffizienten von 0.93. Beide Verfahren stellten sich als vergleichbar gut in Diagnose, Prognose, Monitoring des Fibrosefortschritts sowie Monitoring der Effektivität der Behandlungsstrategie dar (77). Ebenso ergaben sich in einer Studie mit 45 PBC-Patienten ähnliche Sensitivitäten zur Diagnose von Leberzirrhose (95 % transiente Elastographie versus 91 % Kontrastmittel-MR-Elastographie). Die MR-Spektroskopie erwies sich als führend in der Diagnostik der Steatose (38). Die MR-Techniken werden weiter bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen evaluiert (51) und es wird eine Steigerung der Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse verglichen zur transienten Elastographie angekündigt (82). Neu untersucht wird zurzeit die Diagnostik der Lebersteifigkeit mittels „Acustic Radiation Force Impulse Imaging“ (ARFI) (98). Eine Studie von 2009 zieht bereits den Vergleich zwischen ARFI und transienter Elastographie, wobei vergleichbar gute Ergebnisse zur Diagnose von Leberfibrose / -zirrhose (AUROC ARFI / TE für $F \geq 2$ = 0.82 / 0.84 bzw. $F = 4$ 0.91 / 0.91) bei Patienten mit chronischer Virushepatits erzielt wurden (43). Mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0.75$, $p < 0.0001$ ergaben sich vergleichbar gute Ergebnisse von ARFI versus TE auch an Patienten mit NAFLD (nichtalkoholische Fettlebererkrankung) (103) oder mit AUROCs von 0.911 versus 0.945 bei 112 Patienten mit chronischer Hepatits C zur Diagnostik von F4-Fibrose, wohingegen die transiente Elastographie sich in der Diagnostik niedrigerer Fibrosestadien überlegen zeigte (62). Dem ARFI überlegen war die transiente Elastographie bei 38 Gesunden und 76 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen mit AUROCs von 0.908 versus 0.767 für eine signifikante Fibrose (89).

Bezüglich der SV („sound velocity“) ergab sich ein signifikanter Unterschied der Schallgeschwindigkeit bei einem sich unterscheidenden Fibrosestadium der Leber: 1559 ± 11 m / s bei gesunden Freiwilligen, 1575 ± 21 m / s bei Patienten mit F1 – F3-Fibrose und 1594 ± 8 m / s bei Patienten mit Leberzirrhose (F4). Mit einer Sensitivität von 82 %, einer Spezifität von 76 %, einem PPV von 70 % und einem NPV von 86 % für die Diagnose von Leberzirrhose scheint dies ein vielversprechendes neues nichtinvasives Verfahren für die Quantifizierung von Leberfibrose zu sein (12).

Intraoperativ kann bei Laparotomien und Laparoskopien ebenfalls die Beschaffenheit der Leber eingesehen werden, wobei sich die Operation mit allen dazugehörigen Kosten und Risiken sicher nicht zur alleinigen Fibrosebestimmung rechtfertigen lässt.

1.3 Zielsetzung

Trotz der wachsenden Verbreitung der transienten Elastographie wurde bisher in nur sehr wenigen Studien der Vergleich von Lebersteifigkeitsmessung (LSM) mit klinischen Zeichen, Laborparametern und der Sonographie gezogen (97, 64). Ziel dieser Arbeit ist es, den zusätzlichen Nutzen der transienten Elastographie in der Diagnose der Leberzirrhose zu evaluieren. Zum Vergleich wurden hier insbesondere diagnostische Mittel des klinischen Alltags herangezogen, die einfach, schnell und preiswert genutzt werden können: Leberhautzeichen, Sonographie und diverse Laborparameter. Als Referenz wurde die histopathologische Untersuchung der Leber zugrunde gelegt.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Von 2005 bis 2008 wurde an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Uniklinik Düsseldorf bei insgesamt 291 Patienten sowohl eine transiente Elastographie als auch eine Leberpunktion durchgeführt. Diese Patienten wurden zusätzlich mittels Sonographie und auf Leberhautzeichen sowie laborchemisch untersucht. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit chronischen Lebererkrankungen (> 6 Monate) ohne akuten Schub (ein akuter Schub wurde definiert als ein akuter ALT-Anstieg über den 5fachen Wert des individuellen Basisniveaus des Patienten) und ohne massiven Aszites. Lebertransplantierte Patienten und Patienten mit apparenter Rechtsherzinsuffizienz wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Bei 4 der 291 Patienten konnte aufgrund von Adipositas keine Lebersteifigkeit erhoben werden. Bei insgesamt 182 Patienten konnte histologisch eine Leberzirrhose gesichert werden. Die Bestimmung der Ätiologie der chronischen Lebererkrankung erfolgte nach Standardkriterien. Zwischen der Durchführung der transienten Elastographie und der Leberpunktion lagen maximal 12 Monate. Sonographie, Blutuntersuchung, körperliche Untersuchung und transiente Elastographie wurden am selben Tag erhoben. Die Ultraschalluntersuchung fand ohne Kenntnis der Ergebnisse der Lebersteifigkeitsmessung statt.

2.2 Methoden

2.2.1 Leberhistologie und Quantifizierung der Leberfibrose

Die Leberbiopsie wurde perkutan mittels einer Nadel von 1.6 mm Durchmesser nach der Menghini-Technik gewonnen. Die histologische Wertung erfolgte semiquantitativ nach dem Score von Desmet und Scheuer (27) oder Kleiner et al (11). Die Proben wurden mit Hämatoxylin-Eosin (HE), Elastica-van-Giesson (EvG), Gomorin, Eisenfärbung und Perjodsäure-Schiff-α-Amylase (PAS-Diastase) gefärbt und von

erfahrenen Pathologen untersucht, die weder die Ergebnisse der transienten Elastographie noch die des Ultraschalls kannten.

2.2.2 Lebersteifigkeitsmessung (LSM)

Die Lebersteifigkeitsmessung erfolgte durch transiente Elastographie (FibroScan®, Echosens, Paris). Ein Vibrationssender löst hierbei mit Hilfe einer niederfrequenten elastischen Welle von 50 Hertz einen mechanischen Impuls auf der Körperoberfläche des Patienten aus, dessen Ausbreitungsgeschwindigkeit im Lebergewebe mittels einer hochfrequenten Ultraschallwelle von 1500 m / s gemessen wird. Das Prinzip der transienten Elastographie beruht darauf, dass die Ausbreitungsgeschwindigkeit mit steigender Lebersteifigkeit ebenfalls zunimmt. Das Ergebnis wird in Kilopascal angegeben, wobei der größtmögliche Steifigkeitswert 75 kPa beträgt.

Bild 1: Durchführung der transienten Elastographie

Die Durchführung erfolgte in Rückenlage in der rechten mittleren Axillarlinie auf Höhe des Xiphoids. Der rechte Arm des Patienten befand sich hinter dessen Kopf, die Messsonde wurde senkrecht zur Körperoberfläche aufgesetzt. Falls so keine gültigen

Ergebnisse erzielt werden konnten, wurde die Position leicht verändert. Es wurden mindestens 10 valide Messungen durchgeführt, von denen dann der Median ermittelt wurde. Nur Messungen mit einer Erfolgsrate von ≥ 60 % wurden als zuverlässig gewertet und gingen in die Berechnungen ein. Als Grenzwert wurde bei Medianwerten von ≥ 13 kPa das Vorliegen einer Leberzirrhose angenommen (wie beschrieben in Erhardt A et al. (31) und Friedrich-Rust M et al. (39)).

2.2.3 Sonographie

Wie bereits erwähnt wurde das Vorliegen einer Leberzirrhose nach de Lelio et al. angenommen, wenn zwei der folgenden Kriterien vorlagen: 1. knotige Leberoberfläche, 2. inhomogenes Lebergewebe, 3. Rarefizierung oder Schlängelung der Lebervenen, 4. Portalvenenerweiterung auf ≥ 12 mm, 5. Splenomegalie von ≥ 4 x 7 x 11 cm Größe in Breite, Durchmesser und Länge, 6. Aszites, 7. Ausbildung eines Kollateralkreislaufs und / oder 8. Hypertrophie des Lobus caudatus (28).

2.2.4 Leberhautzeichen

Von einer Leberzirrhose wurde ausgegangen, wenn sich zumindest eines der folgenden Kriterien finden ließ: 1. Spider Naevi, 2. Caput Medusae, 3. Lackzunge, 4. Weißnägel, 5. Palmarerythem und / oder 6. Gynäkomastie.

2.2.5 Blutwerte

Bestimmt wurden Bilirubin (mg / dl), Albumin (g / dl), Immunglobuline (g / dl), AST (U / l bei 37 °C), ALT (U / l bei 37 °C), AFP (µg / l), Thrombozytenzahl (/µl), Quick-Wert (%) und daraus ermittelt bei Patienten mit Virushepatitis der APRI-Score. Als Grenzwert für eine normale ALT wurde bei Männern 45 U / l und bei Frauen 35 U / l entsprechend den Kriterien des auswertenden Labors gewählt, für die Thrombozytenzahl bei Leberzirrhose ein Wert < 150 000 /µl angenommen. Bezüglich des APRI-Score wurden Ergebnisse ab einem Grenzwert von ≥ 2 als Zirrhose gewertet. Der APRI-Score wurde folgendermaßen berechnet: AST / höchster normaler Referenzwert von hier 31 U / l x 100 / Thrombozytenzahl (10^9 / l).

2.2.6 Child-Pugh-Kriterien

Nach Child-Pugh wird das Stadium der Leberzirrhose in A (frühe Zirrhose), B und C (fortgeschrittene Leberzirrhose) eingeteilt. Es werden Punktwerte vergeben für den Albumin- und Bilirubinspiegel im Serum, den Quick-Wert, den sonographischen Aszites und den Grad der Enzephalopathie. Diese Punkte werden addiert und schließlich in die drei Stadien A, B und C eingestuft (siehe Tabelle).

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin im Serum (g/dl)	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
Bilirubin im Serum (mg/dl)	< 2.0	2.0 – 3.0	> 3.0
Bilirubin bei PBC/PSC (mg/dl)	< 4	4 – 10	> 10
Quick (%)	< 70	40 - 70	< 40
Aszites (sonographisch)	Kein	Leicht	Mittelgradig
Grad der Enzephalopathie	0	1-2	3 - 4
Addition der Punkte: Child A = 5-6, Child B = 7-9, Child C = 10-15			

Abbildung 2: Child-Pugh-Kriterien (79)

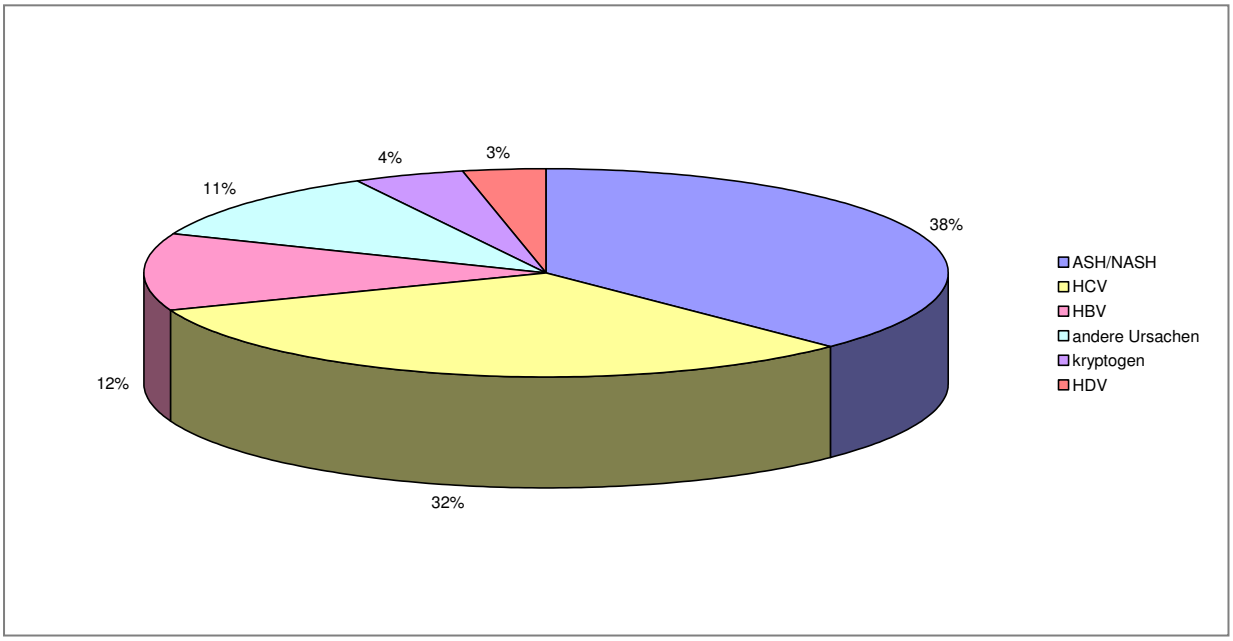
3.2.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde mit der SPSS-Software 18.0 (SPSS GmbH Software, München, Deutschland) vorgenommen. Zum Vergleich von kategorialen Variablen wurden der Chi^2-test verwendet. Fortlaufende Variablen wurden mit Hilfe des Student-t-Tests und des Man-Whitney-Tests verglichen. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0.05$ gewählt, alle p-Werte waren zweiseitig. Korrelationskoeffizienten und AUROCs („Area Under The Receiver Operating Characterisitc Curve“) - berechnet für die Kombinationen nichtinvasiver Testverfahren - wurden ebenfalls mit der SPSS-Software erstellt. Ein AUROC-Wert von 1 würde hierbei einem idealen Testverfahren mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 100 % entsprechen.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Von 291 untersuchten Patienten mit Leberhistologie und transienter Elastographie hatten 31.6 % eine Hepatitis C, 37.5 % eine alkoholische oder nichtalkoholische Steatohepatitis, 12 % eine Hepatitis B, 3.4 % zusätzlich eine Hepatitis D, 11 % seltene Lebererkrankungen wie primäre biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitis, hereditäre Hämochromatose oder Morbus Wilson und 4.5 % hatten eine Leberzirrhose ungeklärter Ursache. Nach dem Child-Pugh-Score eingeteilt hatten 58.8 % der Patienten mit Leberzirrhose n = 182 ein Stadium Child A, 20.9 % Child B und 8.2 % Child C, während 12.1 % aufgrund fehlender Daten nicht nach Child-Pugh klassifiziert werden konnten.



Grafik 1: Häufigkeiten der einzelnen den Lebererkrankungen zugrunde liegenden Ätiologien

Der jüngste Patient war 17 Jahre, der älteste 88 Jahre alt. Der BMI variierte von 14.37 kg / m² bis 40.96 kg / m². Es wurden TE-Werte zwischen 5.9 kPa und 75.0 kPa gemessen. Die Anzahl der Messungen betrug 6 bis 40. Das Bilirubin schwankte von 0.25 mg / dl bis 34.06 mg / dl, das Albumin von 1.8 g / dl bis 4.9 g / dl, die Immunglobuline von 0.7 g / dl bis 5.0 g / dl, die AST von 15 U / l bis 1498 U / l, die

ALT von 2 U / l bis 1737 U / l, der AFP-Wert von 1 µg / l bis 54818 µg / l, die Thrombozytenzahl von 25 000 /µl bis 586 000 /µl, der Quick-Wert von 35 % bis 125 % und der APRI-Score von 0.16 bis 10.49.

3.2 Klinische und biochemische Basisparameter der Patienten

	alle (n=291)	**HCV** (n=92)	**ASH/NASH** (n=109)	**HBV** (n=35)	**kryptogen** (n=13)	**HDV** (n=10)	**Andere Ursachen** (n=32)
Alter [J]	54 ± 15	59 ± 13***	53 ± 15	51 ± 13**	59 ± 15	43 ± 9*	50 ± 17*
Geschlecht [w/m] [%]							
w	39.9	41.3	36.7	28.6	38.5	30	59.4*
m	60.1	58.7	63.3	71.4	61.5	70	40.6
Zirrhose [%]	62.5	76.1	56.0	68.6	100**	70.0	25.0***
BMI [kg/m²]	25.5 ± 4.2	24.6± 3.9*	25.8 ± 4.8	27.2 ± 3.3	25.3 ± 3.0	23.2 ± 4.9	25.2 ± 3.6
Bilirubin [mg/dl]	2.7± 4.8	1.5 ± 2.5**	4.3 ± 7.0	1.5 ± 1.5**	1.8 ± 1.3	2.0 ± 1.6	4.1 ± 5.8
Albumin [g/dl]	3.6 ± 0.7	3.8 ± 0.6**	3.4 ± 0.7*	3.8 ± 0.7	3.4 ± 0.7	3.4 ± 0.6	3.7 ± 0.4
Immunglobuline [g/dl]	1.7 ± 0.7	1.8 ± 0.7	1.5 ± 0.7	1.7 ± 0.8	1.5 ± 0.4	2.6 ± 0.7***	1.7 ± 0.5
AST [U/l]	116 ± 175	100 ± 54	113 ± 187	76 ± 51	70 ± 55	155 ± 94	243 ± 400
ALT [U/l]	106 ± 176	102 ± 71	73 ± 100	72 ± 52	43 ± 20	131 ± 62	300 ± 462*
AFP [µg/l] [1]	6.2	9.7	5.8	3.4	5.9	7.2	2.9
Range	1.0 - 54818	1.6 - 2401	1.4 - 916	1.0 - 54818	1.8 - 10081	3.1 - 643	1.5 - 27
Thrombozyten [*1000/µl]	170 ± 83	152 ± 82	181 ± 79	165 ± 78	168 ± 77	127 ± 74	208 ± 96
Quick [%]	83 ± 18	88 ± 16**	78 ± 21**	85 ± 13	81 ± 23	73 ± 14	86 ± 15

p ≤ 0.05; ** p ≤ 0.01; *** p ≤ 0.001 verglichen zu allen anderen Patienten

Tabelle 1: Klinische und biochemische Basisparameter der Patienten.

Gemittelt über die gesamte Population von 291 Patienten ergab sich ein Durchschnittsalter von 54 ± 15 Jahren, ein BMI von 25.5 ± 4.2 kg / m², ein Bilirubinspiegel von 2.7 ± 4.8 mg / dl, ein Albuminspiegel von 3.6 ± 0.7 g / dl, Immunglobuline von 1.7 ± 0.7 g / dl, ein AST-Level von 116 ± 175 U / l, ein ALT-Level von 106 ± 176 U / l, eine Thrombozytenzahl von 170 000 ± 83 000 /µl und ein Quick-Wert von 83 ± 18 %. Beim AFP wurde ein Median von 6.2 µg / l ermittelt, da es bei diesem Wert zu große Schwankungen von 1.0 µg / l bis zu Werten von 54 818 µg / l gab. Unter den Patienten waren 40 % Frauen und 60 % Männer. Ähnlich stellte sich das Verhältnis in den meisten Subgruppen dar, ausschließlich in der Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose seltener Ursachen (primäre biliäre Zirrhose, primär sklerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitis, hereditäre Hämochromatose oder Morbus Wilson) war das Geschlechterverhältnis umgekehrt. Diese Gruppe war auch

im Durchschnitt etwas jünger mit den wenigsten Zirrhotikern (25 %). Zwischen den einzelnen Ätiologien gab es ansonsten zumeist keine signifikanten Unterschiede bezüglich der klinischen Werte und der Laborparameter. Im Verhältnis zur Gesamtpopulation zeigten sich insgesamt bei den Patienten mit Hepatitis D trotz jüngerer Patienten weiter fortgeschrittene Erkrankungen (70 % der Patienten mit Zirrhose, höhere AST-, ALT- und Immunglobulin-Level, niedrigerer Thrombozyten- und Quick-Wert). Als signifikant wertbar war hier allerdings nur der mit 2.6 g / dl erhöhte Immunglobulinspiegel. Der höchste Quick-Wert ergab sich bei den HCV-Patienten mit 88 ± 16 % sowie ein signifikant über dem Durchschnitt liegendes Alter mit 59 ± 13 Jahren und ein Albumin-Level von 3.8 ± 0.6 g / dl bei signifikant niedrigerem BMI (24.6 ± 3.9 kg / m²) und Bilirubinspielgel (1.5 ± 2.5 mg / dl, ähnlich HBV). Mit 3.4 ± 0.7 g / dl, 73 ± 100 U / l und 78 ± 21 % signifikant unter dem Durchschnitt liegend zeigten sich Albumin, ALT und Quick-Wert bei ASH/NASH-Patienten.

3.3 Statistische Kenngrößen der einzelnen nicht-invasiven Testverfahren

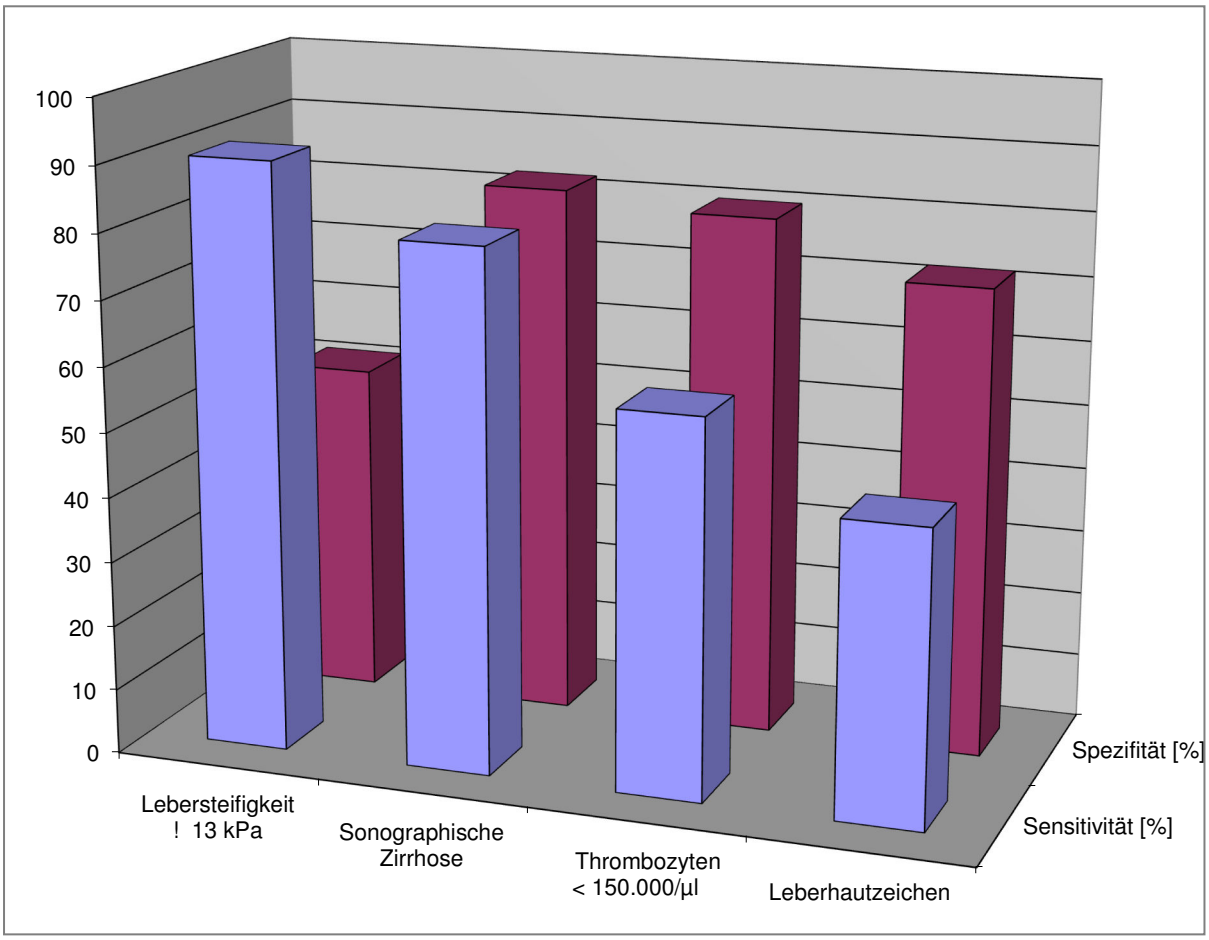
	Alle					**Virushepatitis***				
	Sensitivität	Spezifität	ppV	npV	p-Wert[3]	Sensitivität	Spezifität	ppV	npV	p-Wert[3]
Lebersteifigkeit ≥ 13 kPa	90.4	51.4	75.2	76.7		91.3	44.4	82.5	64	
Sonographische Zirrhose **	80.1	82.4	88.7	70.6	0.02	96,6	61,2	81	91	0.04
Thrombozyten < 150.000/µl	58.0	80.2	83.3	52.8	0.03	63.1	72.2	86.7	40.6	0.05
Leberhautzeichen**	45.1	72.1	70.4	47.2	0.0001	42.7	64.7	77.4	28.6	0.01
APRI-Score ≥ 2	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.		56.1	63.3	87.7	24.1	

* Hier sind nur Patienten mit chronischer Virushepatitis B, C oder D eingeschlossen (n = 139).
** Gemäß der Definition im Patienten und Methoden-Teil. Vorhanden für 257 Patienten.
n.a. = nicht anwendbar
[3] für den Vergleich der Sensitivitäten mit der Lebersteifigkeit als Referenz

Tabelle 2: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der einzelnen nicht-invasiven Testverfahren für die Diagnose der Leberzirrhose für Patienten mit verfügbarer Leberhistologie und Lebersteifigkeitsmessung (n=291). Die anhgegebenen p-Werte gelten für den Vergleich der verschiedenen Untersuchungsmethoden zur Lebersteifigkeit.

Bei 4 Patienten konnte die transiente Elastographie nicht durchgeführt werden, bei allen aufgrund von Adipositas (BMIs von 33.8, 35.2, 38.3 und 41.0 kg / m²). Diese wurden in die Berechnung der Sensitivität miteinbezogen und es ergab sich somit

eine Sensitivität der transienten Elastographie für die Diagnose von Leberzirrhose bei einem Grenzwert von 13 kPa von 90.4 %. Es werden hier also weniger als 10 % der Zirrhotiker übersehen. Der Anteil an richtig als Zirrhotiker (histologisch gesichert) erkannten unter den als Zirrhotiker (per LSM) eingestuften Patienten liegt bei einem positiven Vorhersagewert (PPV) von 75.2%, der Anteil an richtig als Nicht-Zirrhotiker erkannten unter den als Nicht-Zirrhotiker eingestuften Patientin liegt bei einem negativen Vorhersagewert (NPV) von 76.7%. Der Anteil derer, die von der Gesamtgruppe der in der Histologie als Nicht-Zirrhotiker eingestuften Patienten mittels transienter Elastographie auch richtig als Nicht-Zirrhotiker erkannt wurden, liegt bei 51.4% (Spezifität).



Grafik 2: Statistische Kenngrößen der einzelnen nicht-invasiven Testverfahren.

Die Sensitivitäten für die Diagnose der Leberzirrhose mittels Sonographie, Thrombozytenzahl und Leberhautzeichen entsprechend den im Methoden-Teil erläuterten Kriterien ergaben 80.1 %, 58.0 % und 45.1 %. Damit lag die Sensitivität der transienten Elastographie um ca. 10 % höher als die des Ultraschall, ca. 32 %

besser als die der Thrombozytenzahl und sogar ca. 45 % besser als die der Leberhautzeichen. Betrachtet man gesondert die Subgruppe der Patienten mit chronischer Virushepatitis (HCV, HBV und HDV), ergibt sich eine etwas höhere Sensitivität von 91.3 % für die transiente Elastographie, die hier damit trotzdem etwas der Sensitivität der Sonographie mit 96.6 % unterliegt (ebenso wie die Spezifität von 44.4 % im Vergleich zu 61.2 %). Bezüglich der Sensitivität der Thrombozytenzahl mit 63.1 % und der Leberhautzeichen mit 42.7 % bleibt die transiente Elastographie ähnlich überlegen wie in der Gesamtpopulation. In dieser Subgruppe ließ sich weiterhin der APRI-Score erheben, der nach den beschriebenen Kriterien mit einer Sensitivität von 56.1 % etwa 35 % hinter dem Diagnosepotential der transienten Elastographie liegt.

3.4 Statistische Kenngrößen der nicht-invasiven Verfahren aufgeschlüsselt nach der Ätiologie

	alle (n=182)	**HCV** (n=70)	**ASH/NASH** (n=60)	**HBV** (n=24)	**kryptogen** (n=13)	**HDV** (n=7)	**Andere Ursachen** (n=8)
Lebersteifigkeit [kPa]	37.6 ± 22.9	30.1 ± 18.3	45.9 ± 25.0	32.1 ± 20.7	50.3 ± 21.3***	39.7 ± 26.6	38.4 ± 27.4
Anzahl valider Scans	9.5 ± 2.5	9.7 ± 2.5	9.3 ± 2.7*	9.0 ± 2.0	10.1 ± 3.7	9.7 ± 0.8	9.5 ± 1.9
Lebersteifigkeit >13 kPa [%]	90.4	90.0	87.5	95.8***	100*	85.7	87.5*
Thrombozyten < 150.000/µl [%]	58.0	65.7***	47.5	50.0	53.8	85.7	75.0
Sonographische Zirrhose [%]	80.1	76.8	78.2	91.7	84.6	85.7	75.0
APRI-Score	n.a.	2.9 ± 2.3	n.a.	1.9 ± 1.7	n.a.	6.6 ± 4.5	n.a.
Leberhautzeichen [%]	45.1	37.5	47.4	54.2	69.2*	33.3	37.5

* p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001 verglichen zu allen anderen Patienten
n.a. = nicht anwendbar

Tabelle 3: Ergebnisse der nicht-invasiven Marker für die verschiedenen Ätiologien von Zirrhose.

Es zeigt sich, dass die Anzahl der durchgeführten validen FibroScan®-Untersuchungen bei den 6 Patientengruppen mit unterschiedlicher Ätiologie der Lebererkrankung ähnlich liegt, so dass diese gut untereinander verglichen werden können. Die Patienten mit Leberzirrhose aufgrund von HCV und HBV scheinen im Mittel einen niedrigeren TE-Wert (30.1 ± 18.3 kPa und 32.1 ± 20.7 kPa) zu haben als die Patienten mit HDV, ASH / NASH und kryptogener Leberzirrhose (39.7 ± 26.6 kPa, 45.9 ± 25.0 kPa und 50.3 ± 21.3 kPa), wobei diese Ergebnisse - möglicherweise aufgrund des zu kleinen Patientenkollektivs – nicht als signifikant zu werten sind (mit Ausnahme der kryptogenen Leberzirrhose, obwohl diese Patienten

die niedrigsten Transaminasen aufwiesen). Des Weiteren liegt der APRI-Score für die Patienten mit chronischer Hepatitis B und C mit 1.9 und 2.9 deutlich unter den Werten der Patienten mit chronischer Hepatitis D mit 6.6 (dennoch auch hier keine Signifikanz). Im Übrigen ließen sich signifikante Unterschiede bezüglich des Anteils an Patienten mit einem TE (transiente Elastographie)-Wert > 13 kPa, bezüglich einer Thrombozytenzahl < 150 000/µl und bezüglich der Leberhautzeichen ausmachen. Ein TE-Wert > 13 kPa lag häufiger bei Patienten mit HBV oder kryptogener Leberzirrhose und seltener bei den Patienten mit selteneren Ursachen wie primärer biliärer Zirrhose, primär sklerosierender Cholangitis, Autoimmunhepatitis, hereditärer Hämochromatose oder Morbus Wilson vor. Der Anteil an Patienten mit einer Thrombozytenzahl < 150 000/µl war höher bei HCV-Patienten. Leberhautzeichen fanden sich signifikant häufiger bei Patienten mit kryptogener Leberzirrhose.

3.5 Sensitivitäten von verschiedenen Kombinationen nicht-invasiver Testverfahren

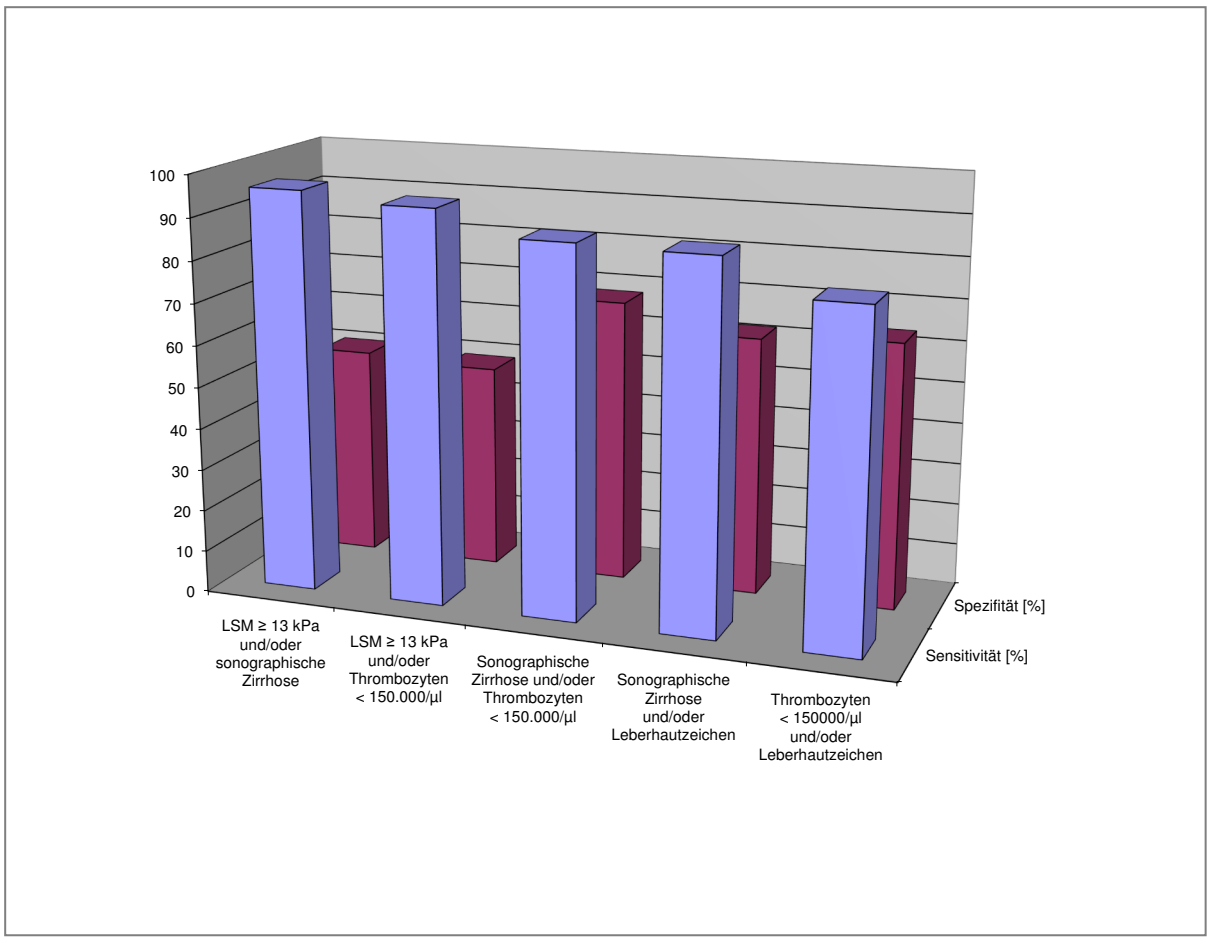
	Alle Patienten (n = 182)				
	Sensitivität [%]	p-Wert*	Spezifität [%]	ppV	npV
Lebersteifigkeit ≥ 13 kPa und/oder sonographische Zirrhose	96.1		50.5	76.5	88.5
Lebersteifigkeit ≥ 13 kPa und/oder Thrombozyten < 150.000/µl	93.9	< 0.0001	49.1	75.4	82.8
Sonographische Zirrhose und/oder Thrombozyten < 150.000/µl	88.2	< 0.0001	68.0	82.6	76.9
Sonographische Zirrhose und/oder Leberhautzeichen	87.6	< 0.0001	62.0	79.7	74.7
Thrombozyten < 150.000/µl und/oder Leberhautzeichen	79.4	< 0.004	63.7	78.5	65.0

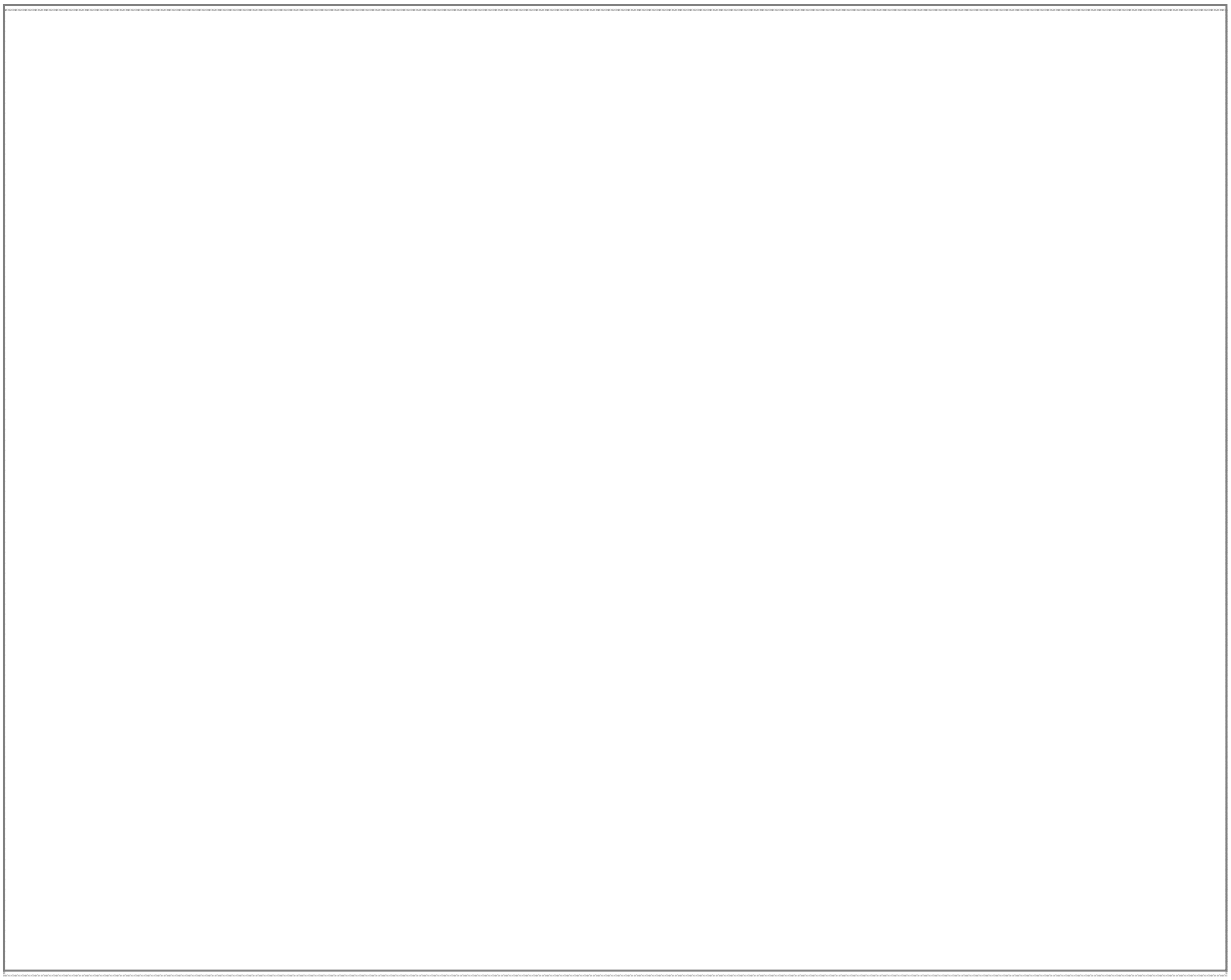
* verglichen mit der Kombination aus Lebersteifigkeit und/oder Sonographie

Tabelle 4: Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert von Kombinationen nicht-invasiver Testverfahren für die Diagnose der Leberzirrhose für Patienten mit verfügbarer Leberhistologie (n=291). Die angegebenen p-Werte gelten für den Vergleich der Sensitivität verschiedener Untersuchungsmethoden mit der Lebersteifigkeit und/oder Sonographie.

Kombiniert man einzelne Testverfahren und wertet das Vorliegen einer Leberzirrhose, sobald eine der Methoden Zirrhose anzeigt (LSM > 13 kPa, Thrombozytenzahl < 150 000 /µl, sonographisch gesicherte Leberzirrhose oder das Auftreten von Leberhautzeichen), erlaubt die Lebersteifigkeitsmessung zusammen mit der Sonographie mit einer Sensitivität von 96.1 % oder zusammen mit der Thrombozytenzahl mit einer Sensitivität von 93.9 % eine etwas bessere Diagnostik der Leberzirrhose als die transiente Elastographie alleine (Sensitivität: 90.4 %). Die

Sensitivitäten der Verfahrenskombinationen ohne die transiente Elastographie sind allerdings signifikant geringer. Sonographie und Thrombozytenzahl liegen mit einer Sensitivität von 88.2 % hinter der Sensitivität der transienten Elastographie alleine, ebenso Sonographie und Leberhautzeichen (Sensitivität: 87.6 %) beziehungsweise Thrombozytenzahl und Leberhautzeichen (Sensitivität: 79.4 %). Beim negativen Vorhersagewert scheint es sich ähnlich zu verhalten, bei Spezifität und positivem Vorhersagewert jedoch umgekehrt.





Grafik 3: Sensitivität und Spezifität von Kombinationen nicht-invasiver Testverfahren.

Die graphische Gegenüberstellung von Sensitivität und Spezifität ergab mit einer „Area Under The Receiver Operating Characteristic Curve“ (AUROC) für die transiente Elastographie 0.760 (95 % CI: 0.694 – 0.825) und für die Sonographie 0.796 (95 % CI: 0.740 – 0.863). Die Kombination von transienter Elastographie und Sonographie steigerte die AUROC auf 0.825 (95 % CI: 0.768 – 0.882).

3.6 Vergleich der transienten Elastographie mit klinischen und biochemischen Parametern

	≥ 13 kPa (n=161)	≥ 27.5 kPa (n=94)	≥ 54 kPa (n=48)	≥27.5kPa vs. <27.5 kPa p-Wert	≥ 54 kPa vs. <54 kPa p-Wert	≥ 54 kPa vs. 27.5-54 kPa p-Wert
Alter [J]	60 ± 14	56 ± 13	55 ± 13	n.s.	n.s.	n.s.
BMI [kg/m²]	26.2 ± 3.7	25.5 ± 4.0	24.8 ± 3.7	n.s.	0.05	n.s.
Bilirubin [mg/dl]	1.1 ± 1.0	3.2 ± 5.6	4.4 ± 6.9	0.0001	0.007	0.04
Albumin [g/dl]	3.9 ± 0.4	3.4 ± 0.7	3.2 ± 0.7	0.0001	0.0001	0.02
Immunglobuline [g/dl]	1.6 ± 0.7	2.0 ± 0.7	2.1 ± 0.8	0.02	0.007	0.03
AST [U/l]	79 ± 49	102 ± 71	115 ± 83	0.02	0.015	0.07
ALT [U/l]	79 ± 56	71 ± 51	69 ± 54	n.s.	n.s.	n.s.
AFP [µg/l] [1] (Range)	7.6 (1.0-54818)	7.7 (1.3-10081)	7.8 (1.3-10081)	n.s.	n.s.	n.s.
Thrombozyten [*1000/µl]	145 ± 68	144 ± 82	151 ± 77	n.s.	n.s.	n.s.
Quick [%]	88 ± 13	76 ± 19	70 ± 18	0.0001	0.0001	0.02
APRI-Score [2]	2.4 ± 1.8	3.6 ± 3.1	4.3 ± 3.6	0.03	n.s.	n.s.
Thrombozyten < 150.000/µl [%]	59.7	60.6	56.3	n.s.	n.s.	n.s.
Sonographische Zirrhose [%]	73.1	88.9	93.6	0.02	0.01	n.s.
Splenomegalie [%]	57.8	71.4	72.3	0.09	n.s.	n.s.
Aszites [%]	16.4	35.5	52.1	0.01	0.0001	0.01
Leberhautzeichen [%]	43.3	55.3	63.2	n.s.	0.09	n.s.

[1] Der AFP-Wert ist als Median angegeben; [2] Berechnung des APRI-Scores nur für Patienten mit chronischer Virushepatitis; n.s. = nicht signifikant

Tabelle 5: Vergleich der transienten Elastographie mit klinischen und biochemischen Parametern.

Betrachtet man das Verhalten der Lebersteifigkeitszunahme im Vergleich zu Veränderungen anderer Parameter der Lebersynthese und Funktion, so ergibt sich, dass die Messungen der transienten Elastographie mit der Schwere der Leberzirrhose korrelieren. Dies zeigt sich besonders an den biochemischen Parametern, die auch in der Berechnung des Child-Pugh-Scores Berücksichtigung finden. So steigt mit steigender Lebersteifigkeit auch der Bilirubinspiegel im Serum an, der Korrelationskoeffizient von transienter Elastographie mit Bilirubin beträgt $r = 0.34$ ($p < 0.0001$). Auch bei den Immunglobulinen ergibt sich eine positive Korrelation von $r = 0.34$ ($p < 0.001$). Hingegen sinkt, wie zu erwarten, der Albuminspiegel sowie der Quick-Wert mit zunehmender Leberzirrhose und somit zunhemender Lebersteifigkeit (LSM / Albumin: $r = -0.43$ ($p < 0.0001$); LSM / Quick: $r = -0.44$ ($p < 0.001$)). Das Vorliegen von sonograhisch gesichertem Aszites fließt ebenfalls in den Child-Pugh-Score mit ein und es zeigt sich auch hier eine signifikante positive Korrelation zwischen der Häufigkeit des Auftretens von Aszites und der Zunahme der Lebersteifigkeit. Des Weiteren steigt der AST-Serumspiegel, das Vorliegen einer sonographischen Leberzirrhose und das Auftreten von Leberhautzeichen bei höheren LSM-Werten. Ähnliches deutet sich beim APRI-

Score an, hierfür ließen sich aber keine Signifikanzen nachweisen. Hingegen wurde keine Korrelation von LSM mit Alter, BMI, ALT, AFP und Thrombozytenzahl gesehen.

3.7 Der Nutzen der transienten Elastographie bei zirrhotischen Patienten mit früher Leberzirrhose (Child-Pugh A) oder normaler Thrombozytenzahl

	Child Pugh A*					**Normale Thrombozytenzahl ****				
	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	ppV	npV	p-Wert	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	ppV	npV	p-Wert
Lebersteifigkeit ≥ 13 kPa	91.5	48.8	59.5	87.5		85.3	62.4	66.7	82.8	
Sonographische Zirrhose	75.2	75.2	72.5	77.8	0.03	71.2	86.4	82.5	76.9	n.s. (<0.1)
Thrombozyten < 150.000/µl	55.1	78.6	68.6	67.3	n.s.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	
Leberhautzeichen	42.0	74.8	59.2	59.7	0.01	46.2	81.3	66.7	65.0	0.001

* n = 107
** Als normale Thrombozytenzahl gilt 150.000-400.000/µl (n = 161)
n.a. = nicht anwendbar
[3] für den Vergleich der Sensitivitäten mit der Lebersteifigkeit als Referenz

Tabelle 6: Der Nutzen der transienten Elastographie bei zirrhotischen Patienten mit früher Leberzirrhose (Child Pugh A) oder normaler Throbozytenzahl. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der einzelnen nicht-invasiven Testverfahren für die Diagnose der Leberzirrhose gelten für Patienten mit verfügbarer Leberhistologie und Lebersteifigkeitsmessung.

Unter allen eingeschlossenen Patienten befanden sich 161 Patienten (55.3 %) mit normaler Thrombozytenzahl (der Referenzbereich für die Thrombozytenzahl beträgt 150 000 – 400 000 /µl) und 107 Patienten mit Child-Pugh A-Zirrhose. In beiden Subgruppen zeigte die transiente Elastographie die höchste Sensitivität (85.2 % / 91.5 %) im Vergleich zu den anderen untersuchten Screeningverfahren wie Sonographie (71.2 % / 75.2 %), Thrombozytenzahl (55.1 % bei den Patienten mit Child-Pugh A-Zirrhose) und Leberhautzeichen (46.2 % / 42.0 %). Bei weiter fortgeschrittener Erkrankung (Child-Pugh B- und Child-Pugh C-Zirrhose) war der zusätzliche Nutzen der transienten Elastographie im Vergleich zur Sonographie nur noch gering (Sensitivität von 98.1 % versus 96.2 %). Die Diagnosesicherheit von Thrombozytenzahl (Sensitivität 74.1 %) und Leberhautzeichen (Sensitivität 64.3 %) verbesserte sich zwar mit weiter fortgeschrittener Zirrhose, blieb aber schlechter als die Aussagekraft der Sonographie oder der transienten Elastographie.

4 Diskussion

Die frühe Diagnose der Leberzirrhose ist von großer klinischer Bedeutung. Leitlinien geben an, Zirrhosepatienten regelmäßig einem Screening für das hepatozelluläre Karzinom zu unterziehen, auf Ösophagusvarizen zu untersuchen und die Ursache der Leberzirrhose gezielt zu behandeln (15). Die frühe Diagnose der Leberzirrhose ist in der täglichen klinischen Praxis oft schwierig. Autopsie-Studien zeigen, dass 24 – 33 % der Leberzirrhosen in der westlichen Bevölkerung während der gesamten Lebenszeit der Patienten unerkannt bleiben (49; 44).

Der aktuelle Goldstandard zur Bestimmung von Leberzirrhose ist die Leberbiopsie (14). Dementsprechend wurde sie auch in der vorliegenden Studie als Referenz zugrunde gelegt. Natürlich ist nicht auszuschließen, dass Nachteile wie der inter- und intrapersonellen Fehler oder „sampling error“ die Einschätzung der Diagnosesicherheit der transienten Elastographie beeinflussen.

Weiterhin hat sich der Ultraschall als verlässliches Verfahren etabliert. In dieser Studie hat sich eine Sensitivität von ca. 80 % für die Diagnose der Leberzirrhose mittels Sonographie ergeben. Dies ist also vergleichbar mit den in der Literatur beschriebenen 82 % - 88 % (7).

Die Leberhautzeichen betreffend wurde trotz der großen Unterschiede der Sensitivität untereinander in dieser Studie nicht zwischen den einzelnen Zeichen unterschieden, da die Gruppen sonst zu klein geworden wären. Insgesamt scheinen Leberhautzeichen in dieser Studie mit einer Sensitivität von unter 50 % kein geeignetes Verfahren zur Diagnose früher Leberzirrhose zu sein.

Die Thrombozytenzahl sinkt bei fortgeschrittenen Lebererkrankungen. Die durchgeführte Studie deutet bei Sensitivitäten von unter 60 % jedoch darauf hin, dass dieser Wert nicht besonders hilfreich zur Identifizierung der frühen Leberzirrhose ist.

Bisher nur validiert für Patienten mit Virushepatitis ist der APRI-Score, er hat keine Gültigkeit für beispielsweise Patienten mit alkoholtoxischem Leberschaden (57; 86; 96; 19). Dieser Score findet auch in der vorliegenden Studie – entsprechend ausschließlich bei den Patienten mit Virushepatits - Verwendung. Mit einer Sensitivität von 56.1 % entspricht das Ergebnis bezüglich des APRI-Scores in der vorliegenden Untersuchung der bisherigen Studienlage. Es deutete sich außerdem mit steigender Lebersteifigkeit ein ebenso steigender APRI-Score an. Um hier ein Signifikanzniveau zu erreichen, müsste aber eine Untersuchung an einer größeren Population durchgeführt werden.

Die Bestimmung vieler weiterer Laborwerte, die einzeln oder in Scores das Vorliegen einer Leberzirrhose anzeigen sollen, kann teuer und aufwendig sein. Infolge dessen haben sie auch in der vorliegenden Untersuchung keine Berücksichtigung gefunden, da es explizit darum ging, routinemäßig anwendbare Verfahren miteinander zu vergleichen.

Aktuell werden weitere Verfahren evaluiert, die Aussagen über die Leberbeschaffenheit treffen sollen. So arbeiten beispielsweise die Magnetresonanz-Elastographie sowie die Realtime-Elastographie und ARFI entsprechend der transienten Elastographie mittels Lebersteifigkeitsbestimmung. Diese Verfahren bedürfen aber noch einer genauen Einschätzung und konnten daher in dieser Studie noch nicht zum Vergleich der im klinischen Alltag gut verfügbaren Parameter herangezogen werden.

Die transiente Elastographie wurde bisher ausführlich mit mehr oder weniger aufwändigen Fibrose-Scores und anderen diagnostischen Mitteln evaluiert (17), aber es fehlt immer noch ein Vergleich mit routinemäßig verfügbaren Markern in einem größeren Patientenkollektiv mit histologisch gesicherter Leberzirrhose. Daher wurde diese Studie gezielt darauf ausgelegt, das tägliche klinische Setting widerzuspiegeln. Es wurde also der zusätzliche Nutzen der transienten Elastographie für die Identifizierung von Leberzirrhose im Vergleich zu gewöhnlich verfügbaren klinischen Zeichen, Laborwerten und Ultraschall untersucht.

Auch wenn man für die Messung der Lebersteifigkeit mit Hilfe der transienten Elastographie eine bestimmte Geräteausstattung benötigt, hat diese Untersuchung das Potential eines Bedside Tests.

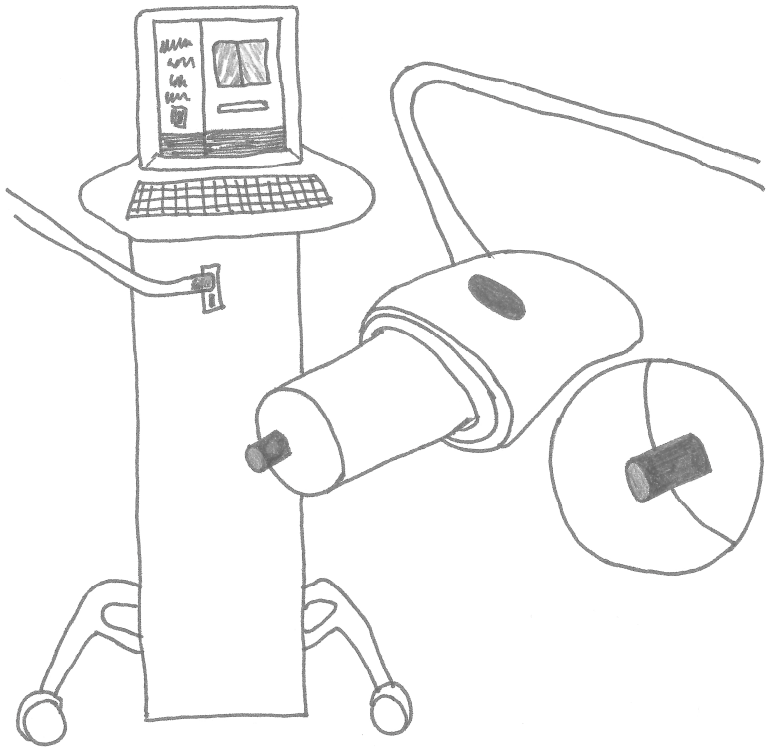


Bild 2: Schemazeichnung Fibro Scan ® mit Messsonde

Die transiente Elastographie gilt als neue, nicht-invasive, schmerzlose, schnelle, untersucherunabhängige Methode zur Diagnose der Leberfibrosierung mit guter Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (35). Diese Vorteile wurden bereits in der Pilotstudie von 2003 an 106 Patienten mit chronischer Hepatitis C evaluiert. Der Variationskoeffizient für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse betrug 3%, der Korrelationskoeffizient für die Korrelation mit den nach dem Metavir-Score erhobenen histologischen Fibrosestadien 0.71 ($p<<0.0001$; ROC F ≤ 2 0.88, F = 4 0.99) (85). An einer weiteren Studie mit 637 Patienten, an denen insgesamt 939 Untersuchungsserien durchgeführt wurden, bestätigten sich diese Ergebnisse. Eingeschlossen waren sowohl gesunde Patienten als auch asymptomatische HBV-Träger über chronische Hepatitis B (CHB)-Patienten bis hin zu CHB-Zirrhotikern. Die inter- und intrapersonelle Stabilität der Ergebnisse bezogen auf den Untersucher wurde ausgesprochen gut mit einer ICC (Interklassenkorellation) von 0.97 und 0.85, bei Gesunden und asymptomatischen HBV-Trägern etwas schlechter mit ICCs von

0.74 und 0.64 bewertet. Weiter waren sie unabhängig von Alter sowie Stadium der Krankheit und korrelierten positiv mit dem Auftreten von Komplikationen und dem Child-Pugh-Score (58). Es zeigte sich, dass nach einer einzigen Trainingseinheit so gut wie jeder unabhängig vom Bildungsgrad in der Lage ist, zuverlässige Ergebnisse zu erzielen. Dabei sollten jedoch mehr als 4 Messungen durchgeführt werden (13; 105). Auch bei koinfizierten Patienten mit HCV / HIV bestätigte sich diese Untersucherunabhängigkeit mit einem Korrelationsindex zweier Untersucher von 0.976 (73). Die Durchführbarkeit der Messungen mittels transienter Elastographie ist bei Adipositas deutlich schlechter, aber auch in dieser Gruppe scheint die Präzision der Ergebnisse - wenn durchführbar - äquivalent zu sein (94).

Mit einer Sensitivität von 77 % - 100 %, einer Spezifität von 78 % – 98 % und AUROCs von 0.94 (95 % CI, 0.93 - 0.95) stellte die transiente Elastographie eine valide Methode zur Differenzierung zwischen Zirrhose (F4-Fibrose nach Desmet und Scheuer) und Nicht-Zirrhose (F0- bis F3-Fibrose nach Desmet und Scheuer) dar.

In einer Metaanalyse von 9 verschiedenen Studien kristallisierte sich die transiente Elastographie als ein klinisch nützlicher Test zur Erkennung von Zirrhose mit einer Sensitivität von 87 %, einer Spezifität von 91 %, einer positiven Likelihood Ratio von 11.7 und einer negativen Likelihood Ratio von 0.14 heraus (91). Mit der in der vorliegenden Untersuchung ermittelten Sensitivität von 90.4 % stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit den zuvor genannten Studien überein, die Spezifität von 51.4 % in der vorliegenden Untersuchung ist allerdings deutlich schlechter.

Weiterhin stellte sich die transiente Elastographie, ausgestattet mit einer speziellen pädiatrischen Sonde, auch für Kinder als geeignetes Untersuchungsverfahren im Management chronischer Lebererkrankungen heraus. In einem Kollektiv von 116 pädiatrischen Patienten korrelierten transiente Elastographie, FibroTest und APRI-Score signifikant mit dem Metavir-Fibrosescore, wobei die transiente Elastographie am Besten abschnitt (AUROCs: 0.88, 0.73, 0.73) (25).

Neu ist eine spezielle Sonde für Patienten mit Adipositas. Erste Studien bestätigen eine deutliche Reduktion der nicht durchführbaren Messungen aufgrund von Übergewicht. An einem Kollektiv von 99 Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² (im Mittel BMI = 40.5 kg / m²) war die Lebersteifigkeitsmessung bei 45 % mit der Standardmesssonde Größe M und bei 76 % mit der Messsonde Größe XL ($p < 0.001$) erfolgreich. 59 % der mit Größe M fehlgeschlagenen Messungen konnten

mit Größe XL durchgeführt werden (26). Bei 50 adipösen NASH-Patienten mit histologisch gesicherter Leberfibrose ergab sich zum einen, dass 83 % der mit der M-Sonde technisch nicht durchführbaren Messungen mit der XL-Sonde vorgenommen werden konnten. Zum anderen zeigte sich eine Vergleichbarkeit der Diagnosegenauigkeit mit AUROCs von M / XL 0.80 / 0.82 für eine signifikante Fibrose beziehungsweise M / XL 0.91 / 0.95 für eine Leberzirrhose (37). Durch diese Neuerung könnte eine der größten Einschränkungen der transienten Elastographie wesentlich verringert werden.

Ein großer Vorteil der transienten Elastograhie im Vergleich zu anderen nicht-invasiven Tests ist, dass sie nicht nur das Vorliegen oder die Abwesenheit, sondern zusätzlich die Schwere der Leberzirrhose anzeigt. So haben sich verschiedene Grenzwerte etabliert, die das Vorliegen von Ösophagusvarizen, hepatozellulärem Karzinom und dem Child-Pugh-Score sichern oder ausschließen sollen (33).
In der durchgeführten Untersuchung ergab sich passend dazu eine Korrelation zwischen Lebersteifigkeit und Parametern der Leberfunktion wie Albumin, Bilirubin und Quick-Wert. Außerdem korrelierte sie positiv mit den Immunglobulinen als weiterem Marker für das Zirrhosstadium (Tabelle 5). So kann die transiente Elastographie ebenso wie der Child-Pugh-Score ein wertvolles Verfahren zur Beurteilung der Progression einer Leberzirrhose sein.
In ersten Studien wird die transiente Elastographie mittlerweile als Referenzverfahren zur Beurteilung des Leberzustandes verwendet, beispielsweise zur Verlaufskontrolle für die Therapiequalität der Interferontherapie bei Patienten mit chronischer Hepatits C (6) oder für das Monitoring der Regression von Leberfibrosierung bei Patienten mit Hepatits B unter Entecavir-Therapie (30). Gerade für verlaufsbeobachtende Fragestellungen erscheint diese Methode im Vergleich zum Goldstandard Leberhistologie ausgesprochen sinnvoll zu sein. Die Lebersteifigkeitsmessung scheint auch eine prognostische Aussagekraft zu haben, wie eine Studie an 528 CHB-Patienten erwies. Aufgeteilt in eine Gruppe Patienten mit Lebersteifigkeitswerten < 10 kPa und eine Gruppe mit Lebersteifigkeitswerten ≥ 10 kPa ergab sich bei einer prospektiven Beobachtung von im Mittel 35 Monaten, in denen alle 3 - 6 Monate neue Messwerte erhoben wurden, ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms (0 % versus 9 %), einer gesteigerten Mortalität (0 % versus 4 %) sowie dem Auftreten von Hepatitisschüben

(14 % versus 46 %, jeweils p = 0.001) in der Gruppe mit Lebersteifigkeitswerten ≥ 10 kPa (46).

In der vorliegenden Untersuchung wurden Patienten mit Leberzirrhose verschiedenster Ätiologien erfasst. In den letzten Jahren erwies sich das Einsatzfeld der transienten Elastographie als erweiterbar auf Patienten mit Lebererkrankungen diverser anderer Ätiologien (48; 54). Es zeigten sich vergleichbare Grenzwerte der Lebersteifigkeit für das Fibrosestaging (105) sowie eine ausgesprochen gute Genauigkeit in der Diagnostik der Leberzirrhose unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie (39).
Die Anwendbarkeit bei Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC) wurde weiterhin bestätigt (97). Für japanische CHC-Patienten (n = 51) wurde eine Vorhersagewahrscheinlichkeit des LSM für F ≥ 2-Fibrose von 0.92 (AUROC) und im Vergleich dazu bei Patienten mit nichtviralen chronischen Lebererkrankungen wie NASH (n = 17), PBC (n = 20) und Autoimmunhepatitis (AIH) (n = 15) eine Vorhersagewahrscheinlichkeit der Lebersteifigkeitsmessung für F ≥ 2-Fibrose von 0.88 (AUROC) ermittelt (76). Ähnlich zeigte sich die transiente Elastographie bei koinfizierten Patienten mit HCV / HIV gegnüber anderen nichtinvasiven Indexen mit AUROCs von 0.80 für F > 1, 0.93 für F > 2 und 0.99 für F > 3 = Zirrhose überlegen (84).
Auch für Patienten mit chronischer Hepatitis B scheint die transiente Elastographie zuverlässige Ergebnisse zu liefern. So ergab sich bei einer multizentrischen Studie mit 202 CHB-Patienten im Vergleich zur Histologie (ausgewertet nach Metavir und Ishak) eine signifikante Korrelation von r = 0.65 (p < 0.001). (AUROC für F ≤ 2 = 0.81, für F ≤ 3 = 0.93 und für F = 4 = 0.93.) (65). Auch bei HIV / HBV-koinfizierten Patienten ergab sich eine Diagnosegenauigkeit von 86 % - einschließlich der Patienten unter antiretroviraler Therapie und antiviraler Medikation gegen das Hepatitis B-Virus, aber mit Ausnahme der Patienten mit erhöhtem ALT-Serumspiegel (70).
Weiterhin korrelierte das Verfahren mit den Berechnungen des Chevailler-Score und lieferte bessere Ergebnisse als dieser im Vergleich zur histologisch ermittelten Leberfibrose / -zirrhose bei 174 Patienten mit alkoholischem Leberschaden (p < 0.0001) (72). Ebenso ergaben sich im Vergleich zum APRI-Score und zum Forns Index bessere Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und AUROC (0.766 für F3-

Fibrose / 0.864 für F4-Fibrose) bei 239 Patienten mit ASH bei Grenzwerten von 17 kPa (F3-Fibrose) und 21.1 kPa (F4-Fibrose) (53).

Des Weiteren erwies sich in einer Studie mit 97 Patienten, die an nichtalkoholischer Steatohepatitis erkrankt sind, eine signifikante Korrelation mit $p < 0.0001$ und AUROCs von 0.927 für ≥ F1-Fibrose, 0.865 für ≥ F2-Fibrose, 0.904 für ≥ F3-Fibrose sowie 0.991 für = F4 zwischen den Ergebnissen der Lebersteifigkeitsmessung und der Leberbiopsie (104). In einer weiteren Studie mit 72 NASH-Patienten zeigte sich die TE ähnlich zuverlässig, insbesondere in fortgeschrittenen Stadien. Hier ließen sich die Ergebnisse nicht durch Steatose, Ballondegeneration oder Grad der Entzündung beeinflussen (61).

Ebenso erwies sich die transiente Elastographie bei PBC und PSC sowohl im Bezug auf die Erkennung und Quantifizierung von Fibrose als auch zum Monitoring des Fibrosefortschreitens als vielversprechend. Unter 80 PBC-Patienten, von denen 91.4 % Frauen waren, zeigten sich AUROC-Werte von 0.89 für $F > 2$ und 0.96 für $F = 4$ (47). In einem anderen Kollektiv mit 73 PBC- und 28 PSC-Patienten wurde die transiente Elastographie bei Korrelationskoeffizienten von um die 0.8 ($p < 0.0001$) analog als einfache und zuverlässige nicht-invasive Methode zur Beurteilung der biliären Fibrose und weiterführend zur Überwachung der antifibrotischen Therapie dieser Krankheiten bewertet (24).

In einer Fall-Kontroll-Studie ergab sich, dass auch bei 103 Patienten mit Hämochromatose (1) oder 134 Patienten mit zystischer Fibrose – hier auch unabhängig vom Alter - (68) valide Ergebnisse verzeichnet werden können.

Ebenso als zuverlässig erwies sich die transiente Elastographie – unter Berücksichtigung der üblichen Einschränkungen – bei beta-Thalassämie-Patienten mit einer Sensitivität von 60 % und einer Spezifität von 89 % für fortgeschrittene Fibrose beziehungsweise mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 92 % für Leberzirrhose. Der Einfluss der Eisenüberladung bleibt weiter abzuklären (34).

Wenn auch in der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen, scheint die transiente Elastographie ebenso bei lebertransplantierten Patienten keine Ausnahme zu bilden und ein valides Verfahren für die Diagnose schwerer Leberfibrose / -zirrhose zu sein (9).

Bei der mittlerweile breiten Anwendung der transienten Elastographie sollten allerdings unterschiedliche Grenzwerte beachtet werden. Diese unterschieden sich in den vielen zur transienten Elastographie durchgeführten Studien teils erheblich (22).

Grenzwert für Zirrhose	Sens.	Spez.	ppV	npV	Studie
18.2 kPa	57.0	97.0	67.0	96.0	Marcellin P et al. (65)
17.6 kPa	77.0	97.0	91.0	92.0	Foucher J et al. (33)
16.0 kPa	88.9	82.7	32.0	98.8	Chang PE et al. (20)
15.9 kPa	78.9	81.0	87.2	69.4	Masuzaki R et al. (66)
15.08 kPa	84.5	94.7			Stebbing J et al. (90)
14.6 kPa	86.0	96.0	78.0	97.0	Ziol M et al. (107)
14.0 kPa	78.3	98.2	97.8	81.6	Coco B et al. (23)
14.0 kPa	100	93.5	57.1	100	Sánchez-Conde M et al. (84)
13.0 kPa	90.0	82.0	71.0	95.0	Erhardt A et al. (31)
13.0 kPa	90.4	51.4	75.2	76.7	Vorliegende Studie
12.5 kPa	87.0	91.0	77.0	95.0	Castera L et al. (19)
11.0 kPa	93.0	87.0	38.0	99.0	Marcellin P et al. (65)
10.75 kPa	100	71.1			Jung MK et al. (54)
8.9 kPa	63.6	88.5	53.8	92.0	Fung J et al. (45)

Abbildung 3: Verschiedene Grenzwerte der transienten Elastographie für das Vorlegen von Leberzirrhose

Mal schien unter Zirrhotikern mit LSM-Werten von 12.5 kPa – 75.5 kPa ein Grenzwert von 17.6 kPa mit einem PPV und einem NPV von über 90 % geeignet zu sein, Leberzirrhose anzuzeigen (33), mal 11.0 kPa zur Maximierung von Sensitivität und Spezifität und 18.2 kPa zur Maximierung der Diagnosegenauigkeit (65). In anderen Projekten schien 15.9 kPa mit einer Sensitivität von 78.9 % und einer Spezifität von 81.0 % optimal (66), 14.0 kPa mit einer Sensitivität von 78.3 %, einer Spezifität von 98.2 %, einem PPV von 97.8 %, einem NPV von 81.6 % und einer Diagnosegenauigkeit von 88.2 % (23) oder 16.0 kPa mit einer Sensitivität von 88.9 %, einer Spezifität von 82.7 %, einem PPV von 32.0 %, einem NPV von 98.8 % und einer Diagnosegenauigkeit von 83.2 % (20). Weiter stellten sich beispielsweise 8.9 kPa oder 10.3 kPa (je nach Ätiologie der Zirrhose) (45), 12.5 kPa (19), 14.0 kPa (84) 14.6 kPa (107) oder 10.75 kPa (54) als geeignete Grenzwert für Leberzirrhose

heraus. Eine Metaanalyse von 2010 untersuchte insgesamt 22 Studien mit 4430 Patienten – die häufigste Ätiologie war chronische Hepatits C – und kam für signifikante Fibrose mit einer Sensitivität von 71.9 % und einer Spezifität von 82.4 % auf einen Grenzwert von 7.71 kPa beziehungsweise für Zirrhose mit einer Sensitivität von 84.45 % und einer Spezifität von 94.69 % auf einen Grenzwert von 15.08 kPa (90).

In Übereinstimmung mit einer weiteren Metaanalyse (39) wurde in dieser Arbeit ein Grenzwert von 13.0 kPa verwendet. So wie auch in einer vorherigen Studie der Uni Düsseldorf mit 147 Patienten, bei der sich bei oben genanntem Grenzwert von 13 kPa eine Sensitivität von 90 %, eine Spezifität von 82 %, ein PPV von 71 % und ein NPV von 95 % (31).

Mit einer Sensitivität von 90.4 % und einem PPV von 75.2 % sind die vorliegenden Ergebnisse somit auch den erwähnten Studien vergleichbar, Spezifität sowie NPV erreichen mit 51.4 % sowie 76.7 % jedoch deutlich schlechtere Werte.

Zukünftig wäre es anzustreben, einen einheitlichen Grenzwert für die Diagnose der Leberzirrhose festzulegen, um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten und die klinische Praxis zu vereinfachen.

Mehrfach wurden Zusammenhänge zwischen verschiedenen Laborwerten und den Ergebnissen der transienten Elastographie aufgezeigt (1). In einer Gruppe von 1268 Patienten mit chronischer Hepatitis B (CHB) korrelierten die Ergebnisse der Lebersteifigkeitsmessung positiv mit Bilirubin, AP, γGT, AST, ALT, Immunglobulinen, AFP und der HBV-DNA-Konzentration sowie negativ mit Albumin und der Thrombozytenzahl ($p < 0.05$ für alle Korrelationen) (45). Ähnlich verhielt es sich mit den Serumspiegeln von Typ IV Kollagen Domäne 7S ($r = 0.525$; $p < 0.0001$) und Hyaluronsäure ($r = 0.457$; $p < 0.0001$) (104). Analog bestätigte sich dies bei 119 Patienten mit dem APRI-Score, Hyaluronsäure, Typ IV Kollagen, Typ IV Kollagen Domäne 7S und Typ III Prokollagen N Peptid, wobei sich die transiente Elastographie überlegen zeigte. Sowohl der APRI-Score als auch die in dieser Studie mitbetrachtete Realtime-Tissue-Elastographie korrelierten gut mit den histologisch bestimmten Fibrosestadien (93). Im Vergleich zum APRI-Score mit einer

AUROC von 0.63 führend zeigte sich die transiente Elastographie mit einer AUROC von 0.92 auch in einer asiatischen Population von 120 Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen (20). Unterschieden in 114 Patienten mit CHC beziehungsweise chronischen Lebererkrankungen anderer Ätiologie zeigte sich die Fähigkeit, Leberfibrose F ≥ 2 zu erkennen, mit AUROC-Werten von 0.92, 0.81, 0.87, 0.85, 0.85 und 0.92 beziehungsweise 0.88, 0.72, 0.81, 0.67, 0.81 und 0.77 für LSM, Hyaluronsäure, Typ IV Kollagen, Thrombozytenzahl, Prothrombinindex und APRI-Score (76). Unter weiteren 30 Patienten mit Leberresektion korrelierte die histologisch bestimmte Ausbreitung der Fibrose negativ mit Prothrombinzeit, Thrombozytenzahl, Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase (LCAT), Präalbumin sowie positiv mit Hyaluronsäure, Typ IV Kollagen, AST und APRI-Score sowie passend dazu auch mit TE-Werten. Die AUROC für die Ergebnisse der transienten Elastographie war dabei größer als die AUROCs aller anderen Parameter, wenn auch mit minimaler statistischer Signifikanz (55). Für F4-Fibrose ergaben transiente Elastographie, FibroTest und APRI im Vergleich AUROCs von 0.95, 0.87 und 0.83 und für die Kombination von TE und FibroTest 0.95 (19). Bei Hämochromatosepatienten wurde auch noch der Zusammenhang von LSM und Ferritin überprüft, der sich jedoch nicht bestätigen ließ (1). Kürzlich ergab sich bei 404 Patienten (124 Zirrhotiker) im Vergleich zu Serummarkern sowie auch zu klinischen Zeichen eine Überlegenheit in der Diagnostik von kompensierter Leberzirrhose (AUC LSM 0.9 ± 0.04 im Vergleich zu AUC klinische Zeichen 0.74 ± 0.04, $p < 0.05$) (64).

Die transiente Elastographie hat eine Reihe von Grenzen, die dazu führen, dass die Ergebnisse verfälscht werden können (ca. 8 %) oder die Messung nicht gelingt (ca. 4.5 % – 8 %) (31).

Dazu gehört beispielsweise das Geschlecht (58). Bei augenscheinlich gesunden Freiwilligen zeigten sich höhere LSM-Werte bei Männern als bei Frauen (♂ 5.81 kPa versus ♀ 5.23 kPa, Differenz 0.58 kPa; $p = 0.0002$). Bei einem BMI > 30kg / m² betrug die Differenz sogar 0.89 kPa (♂ 6.26 kPa versus ♀ 5.37 kPa; $p = 0.0003$) und bei Patienten mit metabolischem Syndrom 1.18 kPa (♂ 6.51 kPa versus ♀ 5.33 kPa; $p < 0.0001$) (81). Ähnlich bei 134 Patienten und Teilnehmern einer gesunden Kontrollgruppe (einschließlich Kindern) mit zystischer Fibrose (4.7 kPa versus 3.9 kPa, $p = 0.0013$) (68).

Des Weiteren gibt es Faktoren, die zur systematischen Überbewertung der Lebersteifigkeit führen können. Hierzu zählt ein akuter Krankheitsschub mit hohen Transaminasen (83; 71). Veränderungen der Laborwerte mit erhöhtem ALT-Level führten beispielsweise zu einem höheren LSM-Wert, bei welchem sich ein AUROC-Wert von 0.86 im Vergleich zu 0.93 bei normalen ALT-Werten ergab ($p < 0.03$) (100). Analog kann bei niedrigen AST-Werten das Fibrosestadium unterschätzt werden (16). Bei Patienten mit gleichbleibendem Fibrosestadium stellte sich ein dynamisches LSM-Profil analog zu sich verändernden ALT-Werten dar (23).
Steigendes Alter ($p = 0.007$), eine erhöhte γGT ($p = 0.022$), erhöhte Gesamtbilirubin-Spiegel ($p = 0.009$) sowie erniedrigtes Albumin ($p = 0.015$) beeinflussten bei 298 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen den LSM-Wert signifikant (8).
Weiter interferieren akute Hepatitis (95), eine hohe entzündliche Aktivität / Nekrose, Voroperationen, Leberraumforderungen, perisinusoidale Fibrose, extrahepatische Cholestase (71) sowie makronoduläre Zirrhose (33) mit den durch die transiente Elastographie ermittelten Werten (105).
Deswegen wurden in diese Studie nur Patienten mit chronischen Erkrankungen ohne akuten Schub und ohne hepatozelluläres Karzinom eingeschlossen.
Im Gegensatz zu einer Studie an 150 Hepatitis C-Patienten, bei denen die Lebersteifigkeit nicht durch Steatose beeinflusst zu werden schien (4), wurde dieser Zusammenhang an einem Kollektiv von 324 Hepatitis C-Patienten mit einem Korrelationskoeffizient von $r = 0.255$, $p < 0.0005$ ermittelt. Hier konnten 62.4 % der Varianz der Lebersteifigkeitsmessungen auf den Einfluss von Fibrose, Steatose und Aktivität zurückgeführt werden (60).

In einer weiteren Untersuchung war in 1-9 % der Fälle aufgrund von Adipositas, Aszites, Narben, Verengung der Interkostalräume oder anderen Ursachen die technische Durchführung der Lebersteifigkeitsmessung beeinträchtigt (39; 20; 17). Speziell die Adipositas betreffend ergaben sich Fehlerquoten von bis zu 88 % bei einem BMI ≥ 40.0 kg / m². Bei einem BMI ≥ 30.0 kg / m² zeigten sich höhere LSM-Werte von 6.26 kPa +/- 1.89 kPa im Vergleich zu 5.37 kPa +/- 1.51 kPa bei einem BMI ≤ 30.0 kg / m² ($p = 0.0003$) und auch für Patienten mit metabolischem Syndrom waren die LSM-Werte mit 6.51 kPa +/- 1.64 kPa versus 5.33 kPa +/- 1.51 kPa bei den übrigen Studienteilnehmern ($p < 0.0001$) signifikant erhöht (81). Die Erfolgsrate der Messung stieg deutlich mit dem Absinken des BMI ($p = 0.002$) (58). Unabhängig

von Adipositas scheint sogar die Nahrungsaufnahme bis zu 180 Minuten vor der Messung nach einer Pilotstudie mit CHC-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe zu einer signifikanten Steigerung der Lebersteifigkeit und somit zu einem falsch hoch eingeschätzte kPa-Wert zu führen (67). In einer Untersuchung mit 13 369 Messungen zeigte sich, dass valide Messungen aufgrund von Untersuchererfahrung von weniger als 500 Messungen, Diabetes Typ 2, einem Alter von über 52 Jahren, Hypertension und vor allem einem BMI ≥ 30 kg / m² beziehungsweise entsprechendem Taillenumfang in nahezu einem von fünf Fällen nicht durchführbar oder interpretierbar sind (18).

In der vorliegenden Studie zeigte sich in 2 % der Fälle (n = 4 Patienten mit Adipositas) technisches Versagen. Diese Personen wurden dennoch in die Auswertung miteinbezogen.

Wie bereits erwähnt ist zukünftig aber zu erwarten, dass sich die Undurchführbarkeit der Lebersteifigkeitsmessungen bei adipösen Patienten durch die neue XL-Messsonde deutlich reduzieren wird und sich dadurch eine der größten Einschränkungen der Anwendbarkeit der transienten Elastographie - in einer Studie mit 3 459 Virushepatitis-Patienten konnten bei 5.3 % keine validen Messungen durchgeführt werden, wobei 93.9 % davon auf Adipositas mit einem BMI ≥ 25 kg / m² zurückzuführen waren (88) - minimieren wird.

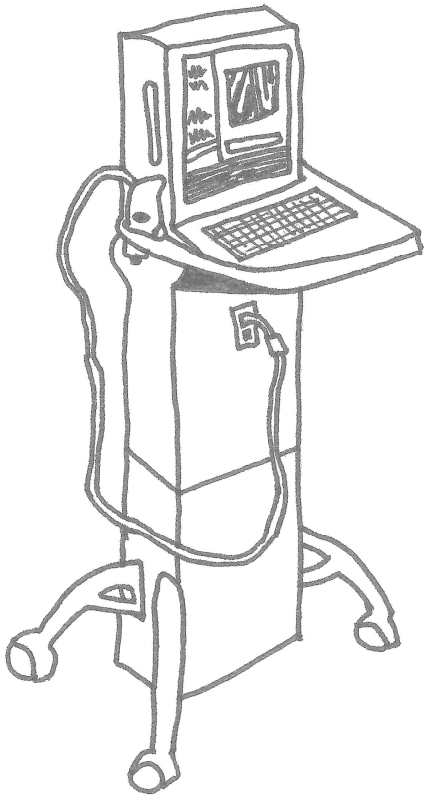
Portale Hypertension sowie Herzinsuffizienz beeinflussen ebenfalls die Messung der Lebersteifigkeit. Bei der Erhebung der Daten zu der vorliegenden Analyse schienen tatsächlich herzinsuffiziente Patienten häufiger einen höheren LSM-Wert aufzuweisen. Die herzinsuffizienten Patienten wurden aber aus der eigentlichen Studie ausgeschlossen und fanden somit keine weitere Berücksichtigung. Am Tiermodell zeigte sich dieser Zusammenhang linear und reversibel und ließ sich im Anschluss auch bei 10 Patienten mit Herzinsuffizienz im Zustand der Dekompensation bestätigen. Bei Dekompensation hatten alle Patienten erhöhte LSM-Werte, 8 von 10 sogar im Zirrhosebereich (Median 40.7 kPa), nach Rekompensation betrug der Median nur noch 17.8 kPa (69). Diesem Aspekt sollte man in Zukunft noch genauer systematisch nachgehen.

Weiter ergab eine Untersuchung an 123 Probanden den Verdacht, dass der LSM-Wert in Expiration besonders bei Patienten ohne Leberzirrhose deutlich höher läge als in Inspiration, so dass auch das Atmungsmoment des Patienten bei der Messung nicht gänzlich außer Acht gelassen werden sollte (106).

Außerdem zeigte sich im Gegensatz zu der guten Differenzierung zwischen Zirrhose und Nicht-Zirrhose eine Schwäche in der Differenzierung der darunter liegenden Fibrosestadien (41; 5) sowie bei der Einschätzung der Steatose (0.088; p = 0.463) bei asymptomatischen gesunden Patienten. Bei diesen Patienten sollte auch über andere Grenzwerte nachgedacht werden, denn hier zeigte sich ein Wert ≥ 4 kPa als sinnvoll für Fibrose F ≥ 2, welcher somit niedriger liegt als bei Patienten mit anderen Lebererkrankungen (56). Aufgrund dieser Einschränkungen in der Diagnose der Fibrosestadien F0 – F3 fokussiert sich die aktuelle Studie auf die Identifikation von Zirrhose (F4-Fibrose).
Insgesamt sollte bei der Interpretation der Ergebnisse des Fibro Scan® immer der klinische Kontext berücksichtigt werden.

Ein relevantes Ergebnis dieser Studie ist die signifikante Steigerung der Sensitivität zur Erkennung von Leberzirrhose um 10 – 45 % durch die Verwendung der transienten Elastographie verglichen mit den in der täglichen Routine gewöhnlich verfügbaren Screeningverfahren (Tabelle 2). Die Spezifität der transienten Elastographie betrug bis zu 30% weniger als die der übrigen untersuchten Verfahren. Patienten mit einer nach dem Child-Pugh-Score mit A eingestuften frühen Leberzirrhose hatten einen größeren diagnostischen Vorteil von der transienten Elastographie als die gesamte Studienpopulation und insbesondere als die Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose Child Pugh B oder C (Tabelle 6). Die Überlegenheit der transienten Elastographie gegenüber anderen konventionellen Tests zeigte sich auch bei Patienten mit normaler Thrombozytenzahl (Tabelle 6) oder – hier mit Ausnahme der Sonographie – bei Patienten mit normalen Transaminasen (Sensitivität LSM ≥ 13 kPa 84.7 %, sonographisch gesicherte Zirrhose 88.1 %, Thrombozytenzahl ≤ 150 000 /µl 55.0 %, Leberhautzeichen 46.0 %). Gerade das Aufdecken der zugrunde liegenden Leberzirrhose bei ansonsten klinisch und laborchemisch unauffälligen Patienten hat wichtige klinische und therapeutische Konsequenzen. So unterstreicht die signifikant hohe Zahl von Patienten mit Zirrhose bedingt durch virale Hepatitis mit normalen ALT-Werten (63) sowie der ebenso hohe Anteil an Zirrhosepatienten mit normaler Thrombozytenzahl in der vorliegenden Untersuchung (42 %) die diagnostische Relevanz der transienten Elastographie.

Um die Genauigkeit der nicht-invasiven Diagnostik zu steigern und vielleicht im Endeffekt doch die Leberbiopsie zu ersetzen oder zumindest die Rate der notwendigen Biopsien deutlich zu senken, können verschiedene nicht-invasive Parameter kombiniert werden (86). Als Beispiel wurde dies bereits für die Kombination von transienter Elastographie mit dem FibroTest eruiert. Einzeln ergaben sich für F4-Fibrose AUROC-Werte von 0.95 für die transiente Elastographie, 0.87 für den FibroTest und 0.95 für die Kombination. Deutlicher zeigte sich die Verbesserung bei Fibrose F ≥ 2 mit 0.83, 0.85 und 0.88 und für F ≥ 3 mit 0.90, 0.90 und 0.95 (19). Auch die Kombination von transienter Elastographie beziehungsweise ELF (enhanced liver fibrosis panel, errechnet aus HA, P3NP, TIMP 1) mit dem APRI-Score erhöhte die Sensitivitäten von 90 % / 91 % signifikant, während die Kombination von TE und ELF in dieser Studie keinen zusätzlichen Nutzen brachte und durch die Redundanz nur zur Kostenerhöhung beitrug (21). Ein Algorithmus aus TE und Forns Index konnte bei Hepatits B-Patienten bei einer Sensitivität von über 90 % zum Ausschluss höhergradiger Leberfibrose (F ≥ 3) zusätzlich zu einer Steigerung der Spezifität von 99 % auf 100 % beziehungsweise von 87 % auf 98 % (Trainings- versus Validationskohorte) beitragen (99).



In der durchgeführten Untersuchung zeigte sich für die Kombination aus transienter Elastographie mit Sonographie die höchste Sensitivität zur Diagnose der frühen Leberzirrhose mit einer Steigerung um 5.7 % im Vergleich zur Lebersteifigkeitsmessung alleine, gefolgt von der Kombination aus transienter Elastographie mit einer Thrombozytenzahl unter 150 000 /µl mit einer Steigerung um 3.5 % (Tabelle 4). Die Sensitivität der Kombinationen aus Testverfahren ohne die transiente Elastographie lag unter der Sensitivität der Lebersteifigkeitsmessung alleine.

Bild 3: Fibro Scan ®

5 Zusammenfassung

Die Diagnose der Leberzirrhose ist in der alltäglichen Praxis, in der die Diagnostik auf der klinischen Untersuchung, einfachen Laborparametern und Ultraschall basiert, bisher oft schwierig. Trotz der zunehmenden Verbreitung der transienten Elastographie wurde die Effizienz zur Diagnostik der Leberzirrhose im klinischen Alltag bisher wenig untersucht. Ziel dieser Studie war es daher, den Nutzen der transienten Elastographie (FibroScan®) zur Diagnose der Leberzirrhose im Vergleich zu den überall anwendbaren und somit routinemäßig genutzten diagnostischen Mitteln zu bestimmen. Dafür wurden unter anderem transiente Elastographie, Sonographie, Thrombozytenzahl und Leberhautzeichen bei 182 Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose verschiedener Ätiologien durchgeführt. Die Sensitivität der transienten Elastographie für die Diagnose der Leberzirrhose betrug 90.4%, im Vergleich dazu ergaben sich Sensitivitäten von 80.1% für die Sonographie, 58.0% für die Thrombozytenzahl und 45.1% für die Leberhautzeichen ($p < 0.0001$ für den Vergleich). Die Spezifität für die transiente Elastographie betrug 51.4%, der positive prädiktive Wert 75.2% und der negative prädiktive Wert 76.7%. Die “Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve” (AUROC) ergab einen Wert von 0.760 (95% CI: 0.694 – 0.825). Kombinationen aus transienter Elastographie mit Ultraschall, Thrombozytenzahl oder Leberhautzeichen ließen eine Steigerung der Sensitivität auf maximal 96.1% und des AUROC-Wertes auf maximal 0.825 (95% CI: 0.768 – 0.882) zu. Die Lebersteifigkeitsmessungen mittels transienter Elastographie korrelierten mit Laborparametern, die den Zirrhosefortschritt anzeigen, wie Albumin ($r = -0.43$) und Bilirubin ($r = 0.34$; p jeweils < 0.001). Mit Hilfe der transienten Elastographie ließ sich die Sensitivität zur Diagnose der Leberzirrhose im Vergleich zur Sonographie auch bei Patienten mit normalen Thrombozytenzahlen oder einem Child Pugh A-Score um 14.1% ($p < 0.04$) und 15.3% ($p < 0.02$) steigern. Insgesamt ist die transiente Elastographie gegenüber den anderen routinemäßig verfügbaren Diagnoseverfahren bezüglich der Sensitivität überlegen. Sie erlaubt bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen eine Steigerung der Diagnosegenauigkeit um rund 10% und ermöglicht somit die Entdeckung von Zirrhosen, die bei den konventionellen klinischen Untersuchungsmethoden unentdeckt geblieben wären. Am Größten ist der zusätzliche Nutzen der transienten Elastographie bei Patienten mit früher Leberzirrhose. Durch die Kombination mit dem Ulatraschall ist ein weiterer Gewinn an Sensitivität zu erzielen.

6 Literaturverzeichnis

1 Adhoute X, Foucher J, Laharie D, Terrebonne E, Vergniol J, Castéra L, Lovato B, Chanteloup E, Merrouche W, Couzigou P, de Lédinghen V.; Diagnosis of liver fibrosis using FibroScan and other noninvasive methods in patients with hemochromatosis: a prospective study; Gastroenterol Clin Biol. 2008 Feb;32(2):180-7

2 Afdhal NH.; Diagnosing fibrosis in hepatitis C: is the pendulum swinging from biopsy to blood tests?; Hepatology 2003;37:972-974

3 Arastéh K., Pausch J., Rösch W. u.a., Duale Reihe Innere Medizin, 2. Auflage vollst. überarbeitet 2009, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart

4 Arena U, Vizzutti F, Abraldes JG, Corti G, Stasi C, Moscarella S, Milani S, Lorefice E, Petrarca A, Romanelli RG, Laffi G, Bosch J, Marra F, Pinzani M.; Reliability of transient elastography for the diagnosis of advanced fibrosis in chronic hepatitis C.; Gut. 2008 Sep;57(9):1288-93. Epub 2008 Apr 30.

5 Arends JE, de Knegt RJ, van Erpecum KJ, Hoepelman IM; Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis; Ned Tijdschr Geneeskd. 2007 Jul 7;151(27):1502-6

6 Arima Y, Kawabe N, Hashimoto S, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Kobayashi K, Ichino N, Osakabe K, Nishikawa T, Okumura A, Ishikawa T, Yoshioka K.; Reduction of liver stiffness by interferon treatment in the patients with chronic hepatitis C.; Hepatol Res. 2010 Apr;40(4):383-92. Epub 2010 Mar 4

7 Aube C, Oberti F, Korali N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. J Hepatol 1999;30:472-478

8 Bae RC, Cho HJ, Oh JT, Lee EK, Heo J, Shin KY, Park SY, Jeong MK, Jeon SW, Cho CM, Tak WY, Kweon YO. ; [Clinical factors influencing liver stiffness as measured by transient elastography (Fibroscan) in patients with chronic liver disease] [Article in Korean].; Korean J Hepatol. 2010 Jun;16(2):123-30.

9 Beckebaum S, Iacob S, Klein CG, Dechêne A, Varghese J, Baba HA, Sotiropoulos GC, Paul A, Gerken G, Cicinnati VR.; Assessment of allograft fibrosis by transient elastography and noninvasive biomarker scoring systems in liver transplant patients.; Transplantation. 2010 Apr 27;89(8):983-93.

10 Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 2003;38:1449-1457

11 Bondini S, Kleiner DE, Goodman ZD, Gramlich T, Younossi ZM. Pathologic assessment of non-alcoholic fatty liver disease. Clinics in Liver Disease. 2007 Feb;11(1):17-23, vii.

12 Boozari B, Potthoff A, Mederacke I, Hahn A, Reising A, Rifai K, Wedemeyer H, Bahr M, Kubicka S, Manns M, Gebel M.; Evaluation of sound speed for detection of liver fibrosis: prospective comparison with transient dynamic elastography and histology.; J Ultrasound Med. 2010 Nov;29(11):1581-8.

13 Boursier J, Konate A, Guilluy M, Gorea G, Sawadogo A, Quemener E, Oberti F, Reaud S, Hubert-Fouchard I, Dib N, Calès P; Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography; Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008 Jul;20(7):693-701

14 Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med 2001;344:495-500

15 Bruix J, Sherman M.; Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005;42:1208-1236

16 Calvaruso V, Cammà C, Di Marco V, Maimone S, Bronte F, Enea M, Dardanoni V, Manousou P, Pleguezuelo M, Xirouchakis E, Attanasio M, Dusheiko G, Burroughs AK, Craxì A.; Fibrosis staging in chronic hepatitis C: analysis of discordance between transient elastography and liver biopsy.; J Viral Hepat. 2010 Jul;17(7):469-74. Epub 2009 Sep 25.

17 Castera L, Forns X, Alberti A; Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography; J Hepatol. 2008 May;48(5):835-847. Epub 2008 Feb 26

18 Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, Couzigou P, de Lédinghen V.; Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations.; Hepatology. 2010 Mar;51(3):828-35.

19 Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Lédinghen V.; Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C; Gastroenterology. 2005 Feb;128(2):343-50

20 Chang PE, Lui HF, Chau YP, Lim KH, Yap WM, Tan CK, Chow WC.; Prospective evaluation of transient elastography for the diagnosis of hepatic fibrosis in Asians: comparison with liver biopsy and aspartate transaminase platelet ratio index.; Aliment Pharmacol Ther. 2008 Jul;28(1):51-61. Epub 2008 Apr 11

21 Cobbold JF, Crossey MM, Colman P, Goldin RD, Murphy PS, Patel N, Fitzpatrick J, Vennart W, Thomas HC, Cox IJ, Taylor-Robinson SD.; Optimal combinations of ultrasound-based and serum markers of disease severity in patients with chronic hepatitis C.; J Viral Hepat. 2010 Aug;17(8):537-45. Epub 2009 Oct 4.

22 Cobbold JF, Morin S, Taylor-Robinson SD.; Transient elastography for the assessment of chronic liver disease: ready for the clinic; World J Gastroenterol. 2007 Sep 28;13(36):4791-7

23 Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, Bonino F, Brunetto MR.; Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases; J Viral Hepat. 2007 May;14(5):360-9

24 Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouillères O, de Lédinghen V, Dhumeaux D, Marcellin P, Beaugrand M, Poupon R.; Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC; Hepatology. 2006 May;43(5):1118-24

25 de Lédinghen V, Le Bail B, Rebouissoux L, Fournier C, Foucher J, Miette V, Castéra L, Sandrin L, Merrouche W, Lavrand F, Lamireau T. ; Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy; J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007 Oct;45(4):443-50

26 de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajbi F, Merrouche W, Rigalleau V.; Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients.; Liver Int. 2010 Aug;30(7):1043-8. Epub 2010 May 14.

27 Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994;19:1513-1520

28 Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L; Cirrhsis: diagnosis with sonographic study of the liver surface; Radiology 1989; 172:389-392

29 El-Serag HB.; Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. Gastroenterology 2004;127:S27-34

30 Enomoto M, Mori M, Ogawa T, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Tamori A, Sakaguchi H, Sawada A, Takeda S, Habu D, Shiomi S, Kawada N.; Usefulness of transient elastography for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B: Regression of liver stiffness during entecavir therapy.; Hepatol Res. 2010 Sep;40(9):853-61.

31 Erhardt A, Lörke J, Vogt C, Poremba C, Willers R, Sagir A, Häussinger D.; Transient elastography for diagnosing liver cirrhosis; Dtsch Med Wochenschr. 2006 Dec 8;131(49):2765-9

32 Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM et al.: Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. Hepatology 2002; 36: 986–92

33 Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P, de Lédinghen V.; Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study; Gut. 2006 Mar;55(3):403-8. Epub 2005 Jul 14

34 Fraquelli M, Cassinerio E, Roghi A, Rigamonti C, Casazza G, Colombo M, Massironi S, Conte D, Cappellini MD.; Transient elastography in the assessment of liver fibrosis in adult thalassemia patients.; Am J Hematol. 2010 Aug;85(8):564-8.

35 Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. Gut 2007;56:968-973

36 Frey H; Realtime elastography. A new ultrasound procedure for the reconstruction of tissue elasticity; Radiologe. 2003 Oct;43(10):850-5

37 Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini H, Kriener S, Herrmann E, Sircar I, Kau A, Zeuzem S, Bojunga J.; Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis.; Eur Radiol. 2010 Oct;20(10):2390-6. Epub 2010 Jun 6.

38 Friedrich-Rust M, Müller C, Winckler A, Kriener S, Herrmann E, Holtmeier J, Poynard T, Vogl TJ, Zeuzem S, Hammerstingl R, Sarrazin C.; Assessment of liver fibrosis and steatosis in PBC with FibroScan, MRI, MR-spectroscopy, and serum markers; J Clin Gastroenterol. 2010 Jan;44(1):58-65.

39 Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E.; Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis; Gastroenterology. 2008 Apr;134(4):960-74. Epub 2008 Jan 18

40 Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, Dries V, Samaras P, Zeuzem S, Sarrazin C.; Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis; AJR Am J Roentgenol. 2007 Mar;188(3):758-64; Comment in: AJR Am J Roentgenol. 2007 Oct;189(4):W232-3. ; AJR Am J Roentgenol. 2007 Sep;189(3):W170.

41 Friedrich-Rust M, Koch C, Rentzsch A, Sarrazin C, Schwarz P, Herrmann E, Lindinger A, Sarrazin U, Poynard T, Schäfers HJ, Zeuzem S, Abdul-Khaliq H; Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with Fontan circulation using transient elastography and biochemical fibrosis markers; J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Mar;135(3):560-7

42 Friedrich-Rust M, Schwarz A, Ong M, Dries V, Schirmacher P, Herrmann E, Samaras P, Bojunga J, Bohle RM, Zeuzem S, Sarrazin C.; Real-time tissue elastography versus FibroScan for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease.; Ultraschall Med. 2009 Oct;30(5):478-84. Epub 2009 Oct 7.

43 Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, Herrmann E, Poynard T, Dietrich CF, Vermehren J, Zeuzem S, Sarrazin C.; Liver fibrosis in viral hepatitis: noninvasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography.; Radiology. 2009 Aug;252(2):595-604.

44 Fujimoto K, Sawabe M, Sasaki M, Kino K, Arai T. Undiagnosed cirrhosis occurs frequently in the elderly and requires periodic follow ups and medical treatments. Geriatr Gerontol Int 2008;8:198-203

45 Fung J, Lai CL, Fong DY, Yuen JC, Wong DK, Yuen MF.; Correlation of liver biochemistry with liver stiffness in chronic hepatitis B and development of a predictive model for liver fibrosis; Liver Int. 2008 May 14. [Epub ahead of print]

46 Fung J, Lai CL, Seto WK, Wong DK, Yuen MF.; Prognostic significance of liver stiffness for hepatocellular carcinoma and mortality in HBeAg-negative chronic hepatitis B.; J Viral Hepat. 2010 Jul 26. [Epub ahead of print]

47 Gómez-Dominguez E, Mendoza J, García-Buey L, Trapero M, Gisbert JP, Jones EA, Moreno-Otero R.; Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis; Aliment Pharmacol Ther. 2008 Mar 1;27(5):441-7. Epub 2007 Dec 10

48 Gómez-Domínguez E, Mendoza J, Rubio S, Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R.; Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease; Aliment Pharmacol Ther. 2006 Aug 1;24(3):513-8

49 Graudal N, Leth P, Marbjerg L, Galloe AM. Characteristics of cirrhosis undiagnosed during life: a comparative analysis of 73 undiagnosed cases and 149 diagnosed cases of cirrhosis, detected in 4929 consecutive autopsies. J Intern Med 1991;230:165-171

50 Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM. Biomarkers of hepatic fibrosis, fibrogenesis and genetic pre-disposition pending between fiction and reality. J Cell Mol Med 2007;11:1031-1051

51 Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, Salameh N, Annet L, Danse E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. Gastroenterology 2008;135:32-40

52 Herold G. und Mitarbeiter, Innere Medizin, 2009, Köln

53 Janssens F, de Suray N, Piessevaux H, Horsmans Y, de Timary P, Stärkel P.; Can transient elastography replace liver histology for determination of advanced fibrosis in alcoholic patients: a real-life study.; J Clin Gastroenterol. 2010 Sep; 44(8):575-82.

54 Jung MK, Cho HJ, Lee HC, Park KS, Seo EH, Jeon SW, Cho CM, Tak WY, Kim SK, Choi YH, Kweon YO.; Comparison of transient elastography and hepatic fibrosis assessed by histology in chronic liver disease; Korean J Gastroenterol. 2008 Apr;51(4):241-7

55 Kawamoto M, Mizuguchi T, Katsuramaki T, Nagayama M, Oshima H, Kawasaki H, Nobuoka T, Kimura Y, Hirata K.; Assessment of liver fibrosis by a noninvasive method of transient elastography and biochemical markers; World J Gastroenterol. 2006 Jul 21;12(27):4325-30

56 Kim KM, Choi WB, Park SH, Yu E, Lee SG, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ.; Diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis by transient elastography in asymptomatic healthy individuals: a prospective study of living related potential liver donors; J Gastroenterol. 2007 May;42(5):382-8. Epub 2007 May 25

57 Lackner C, Struber G, Liegl B et al.: Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology 2005; 41: 1376–82

58 Li LF, Dai L, Zhang Q, Chen YP, Feng XR, Guo YB, Hou JL; Factors influencing the success rate and stability of transient elastography for liver fibrosis evaluation; Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2008 Apr;28(4):595-7

59 Lörke J, Erhardt A, Vogt C, Häussinger D; Nicht invasive Diagnostik der Leberzirrhose; Dtsch. Ärztebl 2007; 104(24):A 1752-7

60 Lupsor M, Badea R, Stefănescu H, Grigorescu M, Sparchez Z, Serban A, Branda H, Iancu S, Maniu A.; Analysis of histopathological changes that influence liver stiffness in chronic hepatitis C. Results from a cohort of 324 patients.; J Gastrointestin Liver Dis. 2008 Jun;17(2):155-63.

61 Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Serban A, Radu C, Crişan D, Sparchez Z, Iancu S, Maniu A.; Performance of unidimensional transient elastography in staging non-alcoholic steatohepatitis.; J Gastrointestin Liver Dis. 2010 Mar;19(1):53-60.

62 Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Sparchez Z, Branda H, Serban A, Maniu A.; Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results.; J Gastrointestin Liver Dis. 2009 Sep;18(3):303-10.

63 Maida I, Soriano V, Barreiro P, Rivas P, Labarga P, Nunez M. Liver fibrosis stage and HCV genotype distribution in HIV-HCV coinfected patients with persistently normal transaminases. AIDS Res Hum Retroviruses 2007;23:801-804

64 Malik R, Lai M, Sadiq A, Farnan R, Mehta S, Nasser I, Challies T, Schuppan D, Afdhal N.; Comparison of transient elastography, serum markers and clinical signs for the diagnosis of compensated cirrhosis. ; J Gastroenterol Hepatol. 2010 Sep;25(9):1562-8.

65 Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Lédinghen V, Beaugrand M.; Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B; Liver Int. 2008 Jul 9. [Epub ahead of print]

66 Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, ASTo E, Sato T, Ohki T, ASTo T, Yoshida H, Kanai F, Sugioka Y, Ikeda H, Shiina S, Kawabe T, Omata M; Comparison of liver biopsy and transient elastography based on clinical relevance; Can J Gastroenterol. 2008 Sep;22(9):753-7

67 Mederacke I, Wursthorn K, Kirschner J, Rifai K, Manns MP, Wedemeyer H, Bahr MJ.; Food intake increases liver stiffness in patients with chronic or resolved hepatitis C virus infection.; Liver Int. 2009 Nov;29(10):1500-6. Epub 2009 Sep 3.

68 Menten R, Leonard A, Clapuyt P, Vincke P, Nicolae AC, Lebecque P.; Transient elastography in patients with cystic fibrosis.; Pediatr Radiol. 2010 Jul;40(7):1231-5. Epub 2010 Feb 5.

69 Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, Stiefel P, Pöschl G, Büchler MW, Seitz HK, Mueller S.; Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure.; J Hepatol. 2010 Feb;52(2):206-10. Epub 2009 Dec 4.

70 Miailhes P, Pradat P, Chevallier M, Lacombe K, Bailly F, Cotte L, Trabaud MA, Boibieux A, Bottero J, Trepo C, Zoulim F.; Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients.; J Viral Hepat. 2011 Jan;18(1):61-69. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01275.x.

71 Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Büchler MW, Seitz HK, Mueller S; Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis; Hepatology. 2008 Nov;48(5):1718-23

72 Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, Ziol M, de Lédinghen V, Douvin C, Marcellin P, Ganne-Carrié N, Trinchet JC, Beaugrand M; Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease; J Hepatol. 2008 Dec;49(6):1062-8. Epub 2008 Oct 7

73 Neukam K, Recio E, Camacho A, Macías J, Rivero A, Mira JA, López C, Almeida C, de la Torre J, Pineda JA.; Interobserver concordance in the assessment of liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients using transient elastometry.; Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Jul;22(7):801-7.

74 Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hurter D, et al.; Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. Hepatology 1998;28:1687-1695

75 Niederau C, Lange S, Fruhauf M, Thiel A. Cutaneous signs of liver disease: value for prognosis of severe fibrosis and cirrhosis. Liver Int 2008;28:659-666

76 Obara N, Ueno Y, Fukushima K, Nakagome Y, Kakazu E, Kimura O, Wakui Y, Kido O, Ninomiya M, Kogure T, Inoue J, Kondo Y, Shiina M, Iwasaki T, Yamamoto T, Shimosegawa T.; Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases; J Gastroenterol. 2008;43(9):720-8. Epub 2008 Sep 20

77 Oudry J, Chen J, Glaser KJ, Miette V, Sandrin L, Ehman RL.; Cross-validation of magnetic resonance elastography and ultrasound-based transient elastography: a preliminary phantom study.; J Magn Reson Imaging. 2009 Nov;30(5):1145-50.

78 Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T: Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol 2001; 96: 3142–6

79 Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the esophagus in bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60:648-52

80 Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. Am J Gastroenterol 2002;97:2614-2618

81 Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M.; Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome; J Hepatol. 2008 Apr;48(4):606-13. Epub 2008 Jan 3

82 Sack I; Magnetresonanz-Elastographie; Dtsche Med Wochenschr 2008; 133: 247-251

83 Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Häussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. Hepatology 2008;47:592-595

84 Sánchez-Conde M, Montes-Ramírez ML, Miralles P, Alvarez JM, Bellón JM, Ramírez M, Arribas JR, Gutiérrez I, López JC, Cosín J, Alvarez E, González J, Berenguer J.; Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers.; J Viral Hepat. 2010 Apr;17(4):280-6. Epub 2009 Sep 2.

85 Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R.; Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis; Ultrasound Med Biol. 2003 Dec;29(12):1705-13

86 Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. J Hepatol 2006;44:686-693

87 Siddique I, El-Naga HA, Madda JP, Memon A, Hasan F; Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection; Scand J Gastroenterol. 2003 Apr;38(4):427-32

88 Sporea I, Sirli RL, Deleanu A, Iulia R, Tudora A, Dan I, Popescu A.; What Did We Learn from the First 3,459 Cases of Liver Stiffness Measurement by Transient Elastography (FibroScan(R))?; Ultraschall Med. 2010 Jul 5. [Epub ahead of print]

89 Sporea I, Sirli RL, Deleanu A, Popescu A, Focsa M, Danila M, Tudora A.; Acoustic Radiation Force Impulse Elastography as Compared to Transient Elastography and Liver Biopsy in Patients with Chronic Hepatopathies.; Ultraschall Med. 2010 Jul 5. [Epub ahead of print]

90 Stebbing J, Farouk L, Panos G, Anderson M, Jiao LR, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, Nelson M.; A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis.; J Clin Gastroenterol. 2010 Mar;44(3):214-9.

91 Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM; Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis; Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Oct;5(10):1214-20; Comment in: Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Oct;5(10):1144-6

92 Tatsumi C, Kudo M, Ueshima K, Kitai S, Ishikawa E, Yada N, Hagiwara S, Inoue T, Minami Y, Chung H, Maekawa K, Fujimoto K, Kato M, Tonomura A, Mitake T, Shiina T.; Non-invasive evaluation of hepatic fibrosis for type C chronic hepatitis.; Intervirology. 2010;53(1):76-81. Epub 2010 Jan 5.

93 Tatsumi C, Kudo M, Ueshima K, Kitai S, Takahashi S, Inoue T, Minami Y, Chung H, Maekawa K, Fujimoto K, Akiko T, Takeshi M.; Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using serum fibrotic markers, transient elastography (FibroScan) and real-time tissue elastography; Intervirology. 2008;51 Suppl 1:27-33. Epub 2008 Jun 10

94 Trufanova IuM, Topil'skaia NV, Morozov SV, Isakov VA, Kaganov BS.; [The efficacy of transient liver elastography overweight patients with chronic liver diseases]. [Article in Russian]; Eksp Klin Gastroenterol. 2010;(5):19-26.

95 Viganò M, Massironi S, Lampertico P, Iavarone M, Paggi S, Pozzi R, Conte D, Colombo M.; Transient elastography assessment of the liver stiffness dynamics during acute hepatitis B.; Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Feb;22(2):180-4.

96 Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ et al.: A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38: 518–26

97 Wang JH, Changchien CS, Hung CH, Eng HL, Tung WC, Kee KM, Chen CH, Hu TH, Lee CM, Lu SN; FibroScan and ultrasonography in the prediction of hepatic fibrosis in patients with chronic viral hepatitis; J Gastroenterol. 2009 Mar 25. [Epub ahead of print]

98 Wang MH, Palmeri ML, Guy CD, Yang L, Hedlund LW, Diehl AM, Nightingale KR.; In vivo quantification of liver stiffness in a rat model of hepatic fibrosis with acoustic radiation force; Ultrasound Med Biol. 2009 Oct;35(10):1709-21. Epub 2009 Aug 14.

99 Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chan HL.; Development of a non-invasive algorithm with transient elastography (Fibroscan) and serum test formula for advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B.; Aliment Pharmacol Ther. 2010 May;31(10):1095-103. Epub 2010 Feb 23.

100 Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chum RH, Chan HK, Lau KK, Chim AM, Yiu KK, Chan FK, Sung JJ, Chan HL.; Assessment of fibrosis by transient elastography compared with liver biopsy and morphometry in chronic liver diseases; Clin Gastroenterol Hepatol 2008 Sep;6(9):1027-35 Epub 2008 May 5

101 Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, Fidler JL, Ehman RL; Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography; Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Oct;5(10):1207-1213.e2

102 Yin M, Talwalkar JA, Grimm RC et al.; Diagnosis of hepatic fibrosis by magnetic resonance elastography: Sensitivity and specificity; Proc 15th Annual Meeting ISMRM. Berlin: 2007: p214

103 Yoneda M, Suzuki K, Kato S, Fujita K, Nozaki Y, Hosono K, Saito S, Nakajima A.; Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography.; Radiology. 2010 Aug;256(2):640-7. Epub 2010 Jun 7.

104 Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, Nozaki Y, Yonemitsu K, Higurashi T, Takahashi H, Kobayashi N, Kirikoshi H, Abe Y, Inamori M, Kubota K, Saito S, Tamano M, Hiraishi H, Maeyama S, Yamaguchi N, Togo S, Nakajima A; Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD); Dig Liver Dis. 2008 May;40(5):371-8. Epub 2007 Dec 20

105 Yoshioka K, Kawabe N, Hashimoto S; Transient elastography: Applications and limitations; Hepatol Res. 2008 Nov;38(11):1063-8. Epub 2008 Jun 19

106 Yun MH, Seo YS, Kang HS, Lee KG, Kim JH, An H, Yim HJ, Keum B, Jeen YT, Lee HS, Chun HJ, Um SH, Kim CD, Ryu HS.; The effect of the respiratory cycle on liver stiffness values as measured by transient elastography.; J Viral Hepat. 2010 Oct 4. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01376.x. [Epub ahead of print]

107 Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Lédinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, Beaugrand M.; Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C; Hepatology. 2005 Jan;41(1):48-54

7 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Schadewaldt
Vorname:	Janine
Geburtsdatum:	09.03.1984
Geburtsort:	Düsseldorf
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig

Schule

08/1990 – 07/1994	Martin-Luther-Grundschule, Düsseldorf
08/1994 – 07/2003	St. Ursula-Gymnasium, Düsseldorf
06/2003	Abitur (Note: „sehr gut“)

Studium

10/2003 – 11/2009	Studium der Humanmedizin (Staatsexamen) an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
09/2005	Ärztliche Vorprüfung (Physikum) (Note: „gut“)
11/2009	Staatsexamen (Note: „gut“)

Famulaturen

08/2006 (1 Monat)	Chirurgie Prof. Dr. Wagner, Klinikum Rosenheim
02/2007 (1 Monat)	Gynäkologie und Geburtshilfe Dres. Hördemann / Katzwinkel St. Martinus-Krankenhaus Langenfeld
07/2007 (1/2 Monat)	Anästhesie Dr. Bluschke, St. Martinus-Krankenhaus Langenfeld
08/2007 (1/2 Monat)	Anästhesie Dr. Männer, Kreiskrankenhaus Berchtesgaden
08/2007 (1 Monat)	Innere Medizin, Hepatitisambulanz Prof. Dr. Häussinger, Universitätsklinik Düsseldorf

Praktisches Jahr

07/2008 – 12/2008	Chirurgie / Unfallchirurgie Prof. Dr. Franke / Dr. Roesgen, Sana Klinikum Düsseldorf Benrath
12/2008 – 04/2009	Gynäkologie und Geburtshilfe Dr. Seiler, Kantonales Spital Heiden / Schweiz
04/2009 – 07/2009	Innere Medizin Prof. Dr. Schoppe, Sana Klinikum Düsseldorf Benrath

Berufliche Tätigkeit

Seit 04/2010	Assistenzärztin in Weiterbildung; Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe; Klinikum Leverkusen; PD Dr. A. K. Ertan

Promotion

Seit 08/2006	„Diagnostik der Leberzirrhose mittels transienter Elastographie im Vergleich zu klinischen Zeichen, Laborparametern und Ultraschall“; Betreuer Prof. Dr. A. Erhardt; Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
11/2008	Transient elastography is superior to routine screening tests for detection of liver cirrhosis (Posterbeitrag) AASLD - The Liver Meeting, San Francisco, USA

Sonstige Tätigkeiten / Interessen

Seit 10/2002	Turniertanz Standard / Latein im Boston Club Düsseldorf
Seit 07/2003	Mitarbeiterin im Gastronomie-Betrieb des Boston Club Düsseldorf in leitender Funktion
04/2002 – 06/2004	Büroassistenz beim Steuerberater
02/2003 – 04/2010	Tanztrainerin (Standard, Latein; Boston Club Düsseldorf)
01/2007 – 12/2007	Studentische Hilfskraft an der Klinik für Allgemeine Pädiatrie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
04/2008 – 04/2009	Studentische Hilfskraft an der Klinik für Herz-Thorax-Chirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Besondere Kenntnisse

Sprachen	Englisch: gut; Latein: Latinum; Französisch: Grundkenntnisse
EDV	Grundkenntnisse in MS Office (Word, Excel, Power Point) und SPSS

8 Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. D. Häussinger, dem Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Heinrich-Heine-Uniklinik Düsseldorf für die Möchlichkeit der Durchführung meiner Arbeit an seiner Klinik.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern der Hepatitis-Ambulanz und der Privatambulanz der Klinik für Gastroenterologie sowie der Pathologie der Uniklinik Düsseldorf bei der Unterstützung der Erhebung meiner Daten und der Untersuchungen mit dem FibroScan®.

Weiterhin möchte ich meiner Familie danken, insbesondere meiner Schwester und meinem Vater für die Hilfe in den verschiedensten Bereichen von gedanklicher Strukturierung über inhaltliche Fragen bis hin zu Formatierung und Layout der Arbeit.

Auch vielen meiner Freunde sei an dieser Stelle gedankt für die vielfältige Unterstützung. Speziell zu erwähnen sind Anna und Jonas für die Mitarbeit an meinem Poster, Alex und Thomas für die Stunden in der Hepatitisambulanz und Mike für die Hilfe beim letzten Schliff sowie die Sicherstellung meines leiblichen Wohls.

Last but not least bedanke ich mich am allermeisten bei meinem Doktorvater Prof. Dr. A. Erhardt für die Zeit, in der er mir mit Rat und Tat zur Verfügung stand, für die Geduld, die er mir entgegengebracht hat, für die Möglichkeit, an der AASLD in San Francisco teilzunehmen und für die stets freundliche Atmosphäre bei unseren Treffen und Telefonaten.

9 Abschlußerklärung

Die hier vorgelegte Dissertation habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch keiner Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den

Ort, Datum	Janine Schadewaldt